



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Flávio Danilo Mungo Pissulin

Avaliação de variáveis respiratória, metabólica, hemodinâmica e atividade inflamatória para caracterizar a tríade Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) e Síndrome Metabólica (SM)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Bases Gerais de Cirurgia.

Orientadora: Profa. Dra. Silke Anna Theresa Weber

Botucatu

2016

Flávio Danilo Mungo Pissulin

Avaliação de variáveis respiratória, metabólica, hemodinâmica e atividade inflamatória para caracterizar a tríade Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) e Síndrome Metabólica (SM)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Bases Gerais de Cirurgia.

Orientadora: Profa. Dra. Silke Anna Theresa Weber

Botucatu
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÊC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Pissulin, Flávio Danilo Mungo.

Avaliação de variáveis respiratória, metabólica, hemodinâmica e atividade inflamatória para caracterizar a triade Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) e Síndrome Metabólica (SM) / Flávio Danilo Mungo Pissulin. - Botucatu, 2016

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu

Orientador: Silke Anna Teresa Weber

Coorientador: Suzana Erico Tanni

Capes: 40101126

1. Obesidade. 2. Pneumopatias obstrutivas. 3. Síndromes da apneia do sono. 4. Síndrome metabólica.

Palavras-chave: Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; Obesidade; Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono.

Flávio Danilo Mungo Pissulin

Avaliação de variáveis respiratória, metabólica, hemodinâmica e atividade inflamatória para caracterizar a tríade Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) e Síndrome Metabólica (SM)

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor.

Orientadora: Profa. Dra. Silke Anna Theresa Weber

Comissão examinadora

Profa. Dra. Camila Renata Corrêa Camacho
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho/ Botucatu

Profa. Dra. Márcia Guimarães da Silva
Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho/ Botucatu

Profa. Dr. Ricardo Beneti
Universidade do Oeste Paulista (Unoeste)

Profa. Dra. Aline Roberta Danaga
Faculdade Sudoeste Paulista (FSP- Unidade de Avaré)

Botucatu, 4 de Novembro de 2016.

Dedicatória

Ao criador da vida humana, Deus Pai e ao filho unigênito que viveu neste mundo e, após retornar a vida espiritual, nos concedeu o poder do Espírito Santo, que nos sustenta e permite uma vida de relação mais espiritualizada

A minha esposa, Cristiane, pelo amor incondicional de todos os dias, que me faz ver sentido em viver.

Minha filha Heloisa, obrigado por me ensinar tanto todos os dias e me ajudar a ser melhor. Te amo minha filha.

Meus pais (*in memoriam*), Edson e Nita, obrigado pelas herança espiritual e educação dada. Tem sido a base de sustentação das minhas ações.

Agradecimento

À minha orientadora, Dra. Silke Anna Theresa Weber, por me aceitar como orientado e ensinar de forma prática e direta como um aluno de Doutorado deve se comportar nas diferentes fases de um processo de doutoramento. Além do conhecimento científico um caráter a toda prova. Valeu mesmo !!!

Agradeço a Dra. Irma de Godoy por me receber e me encaminhar na direção certa para o acesso ao programa de Doutorado.

Dra. Suzana, minha coorientadora, obrigado pelo auxílio no momento da escolha do tema a ser pesquisado e por ter me conduzido até a Dra. Silke.

Agradeço aos membros do conselho do programa de Doutorado em Bases Gerais da Cirurgia, assim como ao atendimento prestado na secretaria do curso, em especial a secretária Márcia Fonseca.

Aos funcionários do Departamento de Otorrinolaringologia da FMB/Unesp, pela atenção dispensada em todos os momentos.

À reitoria da Universidade do Oeste Paulista (Unoeste) por acreditar no meu trabalho e investir na capacitação docente. Muito obrigado.

Ao meu diretor, Dr. Carlos Eduardo, por também acreditar e investir no meu trabalho, além de colaborar com as necessárias ausências durante o Doutorado.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) que financiou o estudo (processo 2013/02091).

Ao Dr. Ricardo Beneti agradeço pelo encaminhamento dos pacientes incluídos na pesquisa e pelas orientações feitas ao longo do estudo.

Ao Laboratório de Diagnóstico e Tratamento de Distúrbios Respiratórios do Sono do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu, agradeço pela disponibilidade da Karina (secretária) e do meu colega Jefferson Luis de Barros (fisioterapeuta) que sempre me auxiliou quando necessário.

Dra. Márcia Guimarães obrigado pela avaliação dos mediadores inflamatórios e metabólicos, tão bem feita. Estendo o agradecimento a minha colega Alessandra que também contribuiu de forma decisiva para o sucesso destas análises.

Epígrafe

A vereda do justo é como a luz da alvorada, que brilha cada vez mais até a plena
clareza do dia.

Provérbios 4:18

LISTA DE ABREVIATURAS

DPOC Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica

SAOS Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

AOS Apneia Obstrutiva do Sono

OS “*Overlap Syndrome*”- associação entre a DPOC e a SAOS

IMC Índice de Massa Corpórea

SISC Síndrome da Inflamação Sistêmica Crônica

IL-6 interleucina 6

PCR proteína C-reativa

TNF α Fator de Necrose Tumoral alfa

LDL “*low density lipoproteins*” – lipoproteína de baixa densidade

HDL “*high density lipoproteins*” – lipoproteína de alta densidade

HGB hemoglobina glicada

CVF Capacidade Vital Forçada

VEF1 Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

VEF1/CVF Relação entre a Capacidade Vital Forçada e o Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo

SpO₂ Saturação de pulso de oxigênio

GOLD “*Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease*” – iniciativa global para o tratamento da DPOC

BDI “*Baseline Dyspnea Index*” – índice basal de dispnéia

mMRC “*Medical Research Council Modificado*” – escala de dispnéia

SGRQ Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória

BODE “*body obstruction dyspnea exercise*” – índice prognóstico de mortalidade

TC6 Teste de Caminhada de 6 minutos

DC6 Distância Caminhada em 6 minutos

IAH índice de apneia e hipopneia

IAO índice de apneias obstrutivas

IAC índice de apneias centrais

IH índice de hipopneias

SUMÁRIO (Introdução)

1. Introdução.....	12
2. Objetivos.....	17
3. Métodos.....	18
4. Referências.....	21

LISTA DE TABELAS (Artigo 1)

Tabela 1 Descrição e comparação das características da população de DPOC com e sem SAOS e DPOC com SAOS leve/moderada ou grave.....	32
Tabela 2. Descrição e comparação da dosagem do sangue entre portadores de DPOC com e sem SAOS e de DPOC com SAOS leve/moderado ou grave	33
Tabela 3 Comparação entre os grupos de DPOC moderado ou grave com SAOS e DPOC sem SAOS.....	34
Tabela 4 Comparação das dosagens do sangue entre portadores de DPOC moderado ou grave com SAOS e DPOC sem SAOS.....	35

SUMÁRIO (Artigo 1)

Resumo.....	27
1. Introdução.....	29
2. Objetivos.....	30
3. Métodos.....	30
4. Resultados.....	31
5. Discussão.....	35
6. Conclusão.....	39
7. Referências.....	39

LISTA DE TABELAS (Artigo 2)

Tabela 1 Descrição e comparação das características da população de DPOC com SAOS leve/moderado ou grave e sem SAOS, descritos em valores absolutos, percentuais, média $\pm$ desvio padrão, mediana (percentis 25 -75%).....	49
Tabela 2. Descrição e comparação dos parâmetros da espirometria nos grupos de DPOC com SAOS leve/moderada ou grave e sem SAOS, em valores médios $\pm$ desvio padrão, mediana (percentis 25 -75%).....	50
Tabela 3 Descrição e comparação de questionários de escala de sono entre portadores de DPOC com SAOS leve/moderada ou grave e sem SAOS, em valores percentuais e média $\pm$ desvio padrão, mediana (percentis 25 -75%).....	51
Tabela 4 . Descrição da avaliação da acurácia, sensibilidade e especificidade no uso da escala de sono de <i>Epworth</i> e do questionário de <i>Berlin</i>	51
Tabela 5. Descrição e comparação de índices de dispneia em portadores de DPOC com SAOS leve/moderada ou grave e sem SAOS, em valores percentuais, média $\pm$ desvio padrão da pontuação, mediana (percentis 25 -75%).....	52
Tabela 6. Descrição e comparação das dimensões avaliadas pelo <i>Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)</i>	52

SUMÁRIO (Artigo 2)

Resumo.....	44
1. Introdução.....	46
2. Objetivos.....	47
3. Métodos.....	47
4. Resultados.....	49
5. Discussão.....	53
6. Conclusão.....	55
7. Referências.....	55

1. Introdução

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC), Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) e Obesidade: prevalência, fatores de risco, atividade inflamatória, interação fisiopatológica

DPOC, SAOS e Obesidade são doenças com elevada prevalência na população, e muitas vezes há sobreposição de duas ou até das três patologias. Cada uma é considerada fator de risco para doença cardiovascular ⁽¹⁾. Ainda é controverso se a sobreposição de fatores de risco elevaria este risco. Para uma melhor compreensão, as três doenças e as suas associações são descritos separadamente.

Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC)

O termo Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) se refere a um estado de doença caracterizado por limitação de fluxo aéreo que não consegue ser completamente revertido. É uma pneumopatia com alta prevalência que acomete as vias aéreas inferiores com uma incidência descrita em 8% a 10% na população acima de 40 anos em países desenvolvidos ^(2, 3), porém pode chegar a 15,8% quando levado em conta a presença de tosse persistente e catarro. Em estudo nacional (São Paulo), considerando padrão obstrutivo na espirometria (estágio I da doença), foi observado uma prevalência de 10,1% ⁽⁴⁾. Fatores de risco externos, como o tabagismo, poeira ocupacional, infecções respiratórias graves e condição socioeconômica, somam-se a fatores de risco individuais, como a hiper-responsividade brônquica, deficiência de alfa-1 antitripsina, desnutrição e prematuridade, para desencadear a DPOC ⁽⁵⁾.

Pacientes com DPOC apresentam maior grau de hipoxemia durante a noite, sendo o grau de hipóxia bem maior em sono REM, com repercussão clínica principalmente sobre o sistema hematológico (policitemia) e o cardiovascular. Além destas, há aumento da atividade inflamatória sistêmica, celular e humoral, característica da Síndrome da Inflamação Sistêmica Crônica (SISC) ⁽⁶⁾.

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS)

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) se caracteriza por obstrução parcial ou completa intermitente das vias aéreas durante o sono, sendo denominado de Síndrome de Apneia Obstrutiva do sono (SAOS) quando associado a sintomas diurnos/noturnos e/ou comorbidades como hipertensão sistêmica ou diabetes mellitus, com prevalência estimada em cerca de 5% da população adulta ^(7,8,9). No Brasil, porém, um estudo populacional de São Paulo, mostrou prevalência de 32,8% na população adulta, com correlação positiva para o sexo masculino, idade e obesidade ⁽¹⁰⁾, sendo estes os fatores de risco mais comuns, a obesidade sendo considerado o fator de risco reversível mais importante na prevalência da SAOS na população de meia idade ⁽¹¹⁾.

Em pacientes com SAOS tem sido observada a elevação na concentração plasmática de TNF α , da IL-6 e da proteína C-reativa (PCR), entre outras citocinas, associadas a um maior risco de doença cardiovascular ^(12, 13). As citocinas são moléculas complexas que apresentam características especiais como o pleiotropismo, ou seja, cada citocina tem a capacidade de atuar em diferentes tipos celulares e órgãos, com respostas diferentes de acordo com as localizações. Além disso, são capazes de atuar cooperativamente, potencializando e modulando suas próprias ações ^(14, 15).

A hipóxia intermitente resultante das apneias induz ao aumento na ativação simpática, redução na ativação parassimpática, estresse oxidativo, disfunção endotelial, alterações na regulação metabólica como maior resistência a insulina e desordens no metabolismo dos lipídios, além da ativação da cascata inflamatória semelhante a da injúria de reperfusão ^(14,15).

Obesidade

A Obesidade é caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal no indivíduo ⁽¹⁷⁾. A prevalência de sobrepeso e da obesidade tem aumentado nos últimos anos. Com índice de massa corpórea (IMC) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$, sobrepeso foi encontrado em 51% dos homens e 42,3% das mulheres com idade superior a 18 anos, enquanto Obesidade (IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$) foi observada em 13,9% da população adulta ⁽¹⁷⁾.

O mecanismo desencadeador da Obesidade é complexo e multifatorial. Pode ser resultante de interação gênica, ambiental, estilos de vida e fatores emocionais. O ambiente de vida moderno reduz a atividade física e eleva a ingestão calórica. Fatores emocionais gerados por estresse podem aumentar a ingestão e elevar a chance de obesidade⁽¹⁸⁾. O tecido adiposo produz diversos mediadores inflamatórios, entre eles PCR e IL-6^(19, 20, 21), elevando o risco de desenvolver doença cardiovascular, entre outros.

Sobreposição entre a DPOC e a SAOS (Overlap Syndrome – OS)

A sobreposição entre a DPOC e a SAOS é denominado de “overlap syndrome” (OS), termo comumente utilizado para descrever a coexistência de características clínicas inerentes aos dois processos fisiopatológicos. A prevalência é estimada em 1% dos adultos^(2, 3, 22), porém, esta incidência aumenta para 3% quando se considera o diagnóstico de SAOS pelo índice de apneia e hipopneia (IAH) maior que cinco eventos por hora (IAH>5 e/h) e o de DPOC pela relação entre o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1) e a capacidade vital forçada (CVF) $VEF1/CVF < 70\%$ (GOLD)⁽²³⁾. Alguns estudos mostraram prevalência ainda maior como o de Chaouat et al⁽¹⁵⁾ que em 265 pacientes avaliados observou o OS em 11%. Estudos envolvendo população idosa também mostraram maior frequência^(24, 25). A sobreposição de SAOS e DPOC eleva em até sete vezes o risco de hospitalização e da mortalidade. Há poucos estudos avaliando os resultados do tratamento da SAOS com CPAP em pacientes com OS, mostrando melhora das funções diurnas, pressão arterial pulmonar, frequência de agudizações e óbito. Ambas as patologias tem fatores de risco em comum, como idade e tabagismo. Embora seja mais comum encontrar pacientes com DPOC moderado a grave com baixo índice de massa corporal (IMC)^(22, 27), o OS tem sido observado mais em pacientes obesos com DPOC⁽²²⁾.

Tabagismo é o fator de risco mais importante para o DPOC, e mostrou ser determinante para a maior gravidade de SAOS, o que foi observado pelo maior IAH^(28,29).

Foram propostos alguns mecanismos que tentam explicar o maior risco de morbidade e mortalidade na associação entre DPOC e SAOS. Entre eles, a hipoxemia mais prolongada, a hipercapnia noturna, as consequências sistêmicas do estresse

oxidativo (aumento nas concentrações de TNF- α , IL-6 e IL-8), o desencadeamento de doença cardiovascular e a exacerbação mais frequente da DPOC ^(30, 31, 2, 32, 33). Porém, os mecanismos fisiopatológicos envolvidos no OS ainda não estão claros.

Sobreposição entre a SAOS e a Obesidade

A obesidade é considerada o fator de risco reversível mais importante para SAOS⁽¹¹⁾. Há íntima relação entre a obesidade central e a SAOS, pela verificação da circunferência abdominal e pelo IMC, sendo considerados parâmetros preditores⁽³⁴⁾, com significativa correlação com o índice de apneia e com o decréscimo da saturação arterial de oxigênio (SaO₂) ^(35, 36), porém a exata interação fisiopatológica ainda permanece pouco compreendida.

A obesidade causa um estreitamento na faringe devido aos depósitos de gordura no subcutâneo e periluminal e afetando a complacência da parede da via respiratória predispondo ao colapso faríngeo. A cada 3 mm de aumento na espessura de gordura na parede faríngea há um risco seis vezes maior de desenvolvimento de SAOS ⁽³⁷⁾. Ainda mais, ocorre uma compressão da caixa torácica, diafragma e pulmões levando a uma redução na complacência da parede torácica e de toda a via respiratória ⁽³⁸⁾.

Além disso, o tecido adiposo é altamente ativo e participa da regulação do metabolismo. A gordura, principalmente a visceral, através de um efeito parácrino e da liberação de citocinas promovem um estado pró-inflamatório. A SAOS piora esse estado e aumenta os riscos cardiovasculares. Essas citocinas podem, via sistema nervoso central, afetar o controle neuromuscular da via respiratória e assim aumentar a chance do surgimento da SAOS ⁽³⁹⁾.

Pacientes com SAOS são predispostos ao ganho ponderal e têm níveis anormais de leptina e grelina e outros mediadores que estão envolvidos no aumento de peso. A leptina é secretada pelo tecido adiposo, com o pico de liberação durante a noite. A sua ação mais conhecida é a redução de apetite, mas também tem relação com o gasto energético, metabolismo da glicose e influencia a regulação da insulina. Altos níveis de leptina reduzem a ingestão alimentar enquanto baixos níveis induzem a hiperfagia. Em pacientes obesos há resistência celular a leptina, induzindo ao aumento da produção. Em pacientes com SAOS têm sido observado aumento de leptina, possivelmente como

mecanismo compensatório para reduzir a concentração aumentada de insulina na SAOS, como uma resistência induzida à leptina. Na SAOS, obesidade e na privação de sono há também um aumento da grelina, hormônio que pode aumentar a ingestão de calorias e facilitar o ganho de peso. Além disso, a sonolência diurna excessiva aumentada na SAOS induz a uma redução da atividade física devido ao cansaço físico crônico e com isso existe uma chance maior de ganho ponderal. A fragmentação do sono e a hipóxia presentes na SAOS levam a uma reação de estresse que ativaria o eixo hipotálamo-pituitária-adrenal aumentando a liberação de cortisol e outros hormônios desencadeando mecanismos de resistência a insulina e o acúmulo de gordura abdominal. O aumento de peso assim levaria a uma piora da SAOS e ocorreria um ciclo vicioso ^(40, 41).

Hipótese

A hipótese levantada crê na maior chance de distúrbios metabólicos (resistência a insulina, alteração da glicemia, hemoglobina glicada, da adiponectina, leptina e grelina) e inflamatórios (PCR e IL6) nos pacientes com OS, em relação aos portadores de DPOC sem SAOS.

2. Objetivos

Objetivo geral

Estudar a prevalência de SAOS em pacientes obesos com DPOC, e as repercussões sobre qualidade de vida, sonolência diurna, distúrbios metabólicos e inflamatórios.

Objetivos específicos

O presente estudo visa verificar:

- a frequência de SAOS em pacientes obesos com DPOC
- avaliar manifestações clínicas como dispneia, sonolência diurna, qualidade de vida em pacientes obesos com DPOC com SAOS comparadas aos sem SAOS,
- avaliar os marcadores metabólicos (glicemia, insulinemia, hemoglobina glicada, adiponectina, leptina e grelina) em pacientes obesos com DPOC com SAOS comparadas aos sem SAOS,
- avaliar os níveis de marcadores inflamatórios (PCR e IL-6) em pacientes obesos com DPOC com SAOS comparadas aos sem SAOS.

3. Métodos

Trata-se de estudo de transversal. O estudo recebeu parecer favorável pelo comitê de ética em pesquisa local da Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), registrado na Plataforma Brasil (0905.1212.7.0000.551). Todos os convidados assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) após terem sido informados dos procedimentos, riscos e benefícios descritos.

Foram convidados portadores de DPOC, de ambos os gêneros, com índice de massa corpórea (IMC) $> 27 \text{ Kg/m}^2$, considerados obesos⁽⁴²⁾, atendidos nos ambulatórios de Pneumologia do Hospital Regional de Presidente Prudente.

Foram incluídos pacientes com DPOC moderado e grave. O diagnóstico de DPOC e a sua gravidade foram avaliados pelos dados de espirometria, considerando DPOC na presença de $\text{VEF}_1/\text{CVF} < 0,70$ e a gravidade avaliada pelo VEF_1 em porcentagem de acordo com critérios da *Global Initiative for Chronic Obstrutive Lung Disease* (GOLD 2016)⁽⁴³⁾. Pacientes com $\text{VEF}_1 \geq 50\%$ e $< 80\%$ com GOLD II e $\text{VEF}_1 \geq 30\%$ e $< 50\%$ em GOLD III foram incluídos.

Foram aplicados os questionários que avaliam as repercussões sobre a qualidade de vida da doença respiratória:

- *Baseline Dyspnea Index (BDI)*: esta escala consta de três componentes que avaliam aspectos importantes relacionados à dispneia. No primeiro é avaliada a intensidade da tarefa responsável por desencadear dispnéia, no segundo a intensidade de esforço que induz a dispneia e por fim o prejuízo funcional que a dispneia causa ao paciente. O escore total pode ser obtido somando-se os escores dos três domínios (0 a 12). Quanto menor a pontuação, maior será a gravidade da dispneia^(44, 45).

- *Medical Research Council Modificado (mMRC)*: avalia o grau de dispneia (de 1 a 4) em quatro situações cotidianas⁽⁴⁶⁾. Quanto maior a pontuação maior a gravidade da dispneia (anexo 2).

- Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (*SGRQ*), que consiste de 76 itens divididos em três domínios: sintomas (problemas causados por sintomas respiratórios), atividade (restrições da atividade causadas por dispneia) e impacto psicossocial (impacto sobre o cotidiano causado pela doença). A pontuação

varia de 0 (sem redução da qualidade de vida) a 100 (máxima redução da qualidade de vida) ⁽⁴⁷⁾.

Para a investigação de SAOS, todos os pacientes responderam ao *Questionário de Berlin*, avaliando o risco de SAOS, e a Escala de Sonolência Diurna de *Epworth* para investigar o grau de sonolência diurna. O diagnóstico de SAOS foi confirmado por exame de polissonografia de noite inteira. A polissonografia quantifica os eventos respiratórios de apneia/hipopneia, permitindo calcular um índice de apneia e hipopneia (IAH) obtido pela divisão do número de eventos respiratórios pelas horas dormidas. A gravidade da SAOS é dada pelo IAH, sendo considerado normal quando $IAH \leq 5$ eventos/hora, SAOS leve quando $5 < IAH \leq 15$ eventos/hora, SAOS moderada quando $15 < IAH \leq 30$ eventos/hora e SAOS grave quando $IAH > 30$ eventos/hora ⁽⁴⁸⁾. Além dos dados de IAH foram obtidos os dados de índice de apneias obstrutivas (IAO), obtido pelo número de eventos de apneias obstrutivas pelo número de horas dormidas, índice de apneias centrais (IAC), obtido pelo número de eventos de apneias centrais pelo número de horas dormidas, e índice de hipopneias (IH) obtido pelo número de eventos de hipopneias pelo número de horas dormidas, a saturação basal de oxigênio, a saturação mínima de oxigênio e o tempo com saturação de oxigênio < 90 .

O diagnóstico polissonográfico de SAOS alocou os pacientes em dois grupos, sendo o Grupo I composto pelos pacientes com DPOC com SAOS e o Grupo II pelos com DPOC sem SAOS.

Em todos os participantes foram dosados HbA1c (hemogloblina glicada), PCR (proteína C-reativa), glicemia, insulina, IL-6, adiponectina, leptina e grelina.

Foram excluídos os pacientes que apresentarem outros diagnósticos de doenças respiratórias ou outras doenças como insuficiência cardíaca, hepatopatia, insuficiência renal, câncer e distúrbios neurológicos. Também foram excluídos pacientes que utilizavam corticóide sistêmico ou que apresentaram exacerbação da DPOC nos últimos três meses.

Foram descritos os dados demográficos de ambos os grupos e comparados. Também foram descritos e comparados a composição dos grupos quanto a gravidade de DPOC, a de SAOS, e as dosagens dos marcadores metabólicos e inflamatórios.

Método estatístico

Na comparação feita entre os portadores de DPOC com SAOS (grupo I) com a população de DPOC sem SAOS (grupo II), com relação às características da população, parâmetros da espirometria e polissonografia, exames bioquímicos, parâmetros respiratórios e escalas de sono, foi empregado o Teste t de “student”.

O teste t também foi usado para comparar todos os parâmetros descritos entre a população de DPOC com SAOS grave e DPOC sem SAOS.

Para comparar os dados avaliados entre os portadores de DPOC moderado com SAOS com os também DPOC grave/muito grave com SAOS e aqueles portadores de DPOC sem a SAOS foi usada a análise de variância (ANOVA).

Para os dados não paramétricos, em todas as situações necessárias foi empregada a distribuição gama.

Para as correlações de gravidade de SAOS, gravidade de DPOC, IAH e alterações dos marcadores inflamatórios foi usado o teste de correlação de Pearson.

Resultados e discussão

Serão apresentados em dois artigos oriundos dos dados obtidos.

4. Referências

1. Zamarrón C, Páz VG, Morete E, Matías FC. Association of chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea consequences. *Int J COPD* 2008; 3(4):671-682;
2. McNicholas WT. Chronic Obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180(8):692-700.
3. Bednarek M, Plywaczewsk R, Jonczak L, Zielinsk J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. *Respiration* 2005;72:142-149.
4. Menezes A M B, Hallal P C , Perez-Padilla R, Jardim J R B, Muiño A, Lopez M V, Valdivia G, M de Oca M , Talamo C. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. www.thelancet.com Published online November 4, 2005.
5. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. II Consenso Brasileiro sobre Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica - DPOC - 2004. *J Bras Pneumol.* 2004;30(Suppl 5):S1-S42.
6. Carratu P, Resta O. Is Obstructive sleep apnoea a comorbidity of COPD and is it involved in chronic systemic inflammatory syndrome ? *Eur Respir J.* 07/2008; 31(6):1381-2;
7. Celli BR, Halbert RJ, Isonaka S, Schau B. Population impact of different definitions of airway obstruction. *Eur Respir J* 2003;22:268-273.
8. Bradley TD, Butherford A, Lue F, Moldofsky H, Grossmann RF, Zamel N, Phillipson EA. Role of diffuse airway obstruction in the hypercapnia of obstructive apnea. *Am Rev Respir Dis* 1986;134:920-924.

9. Chaouat A, Weitzemblem E, Krigger J, Ifoudza T, Oswald M, Kessler R. Association of chronic obstructive pulmonary disease and sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:82-86.
10. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010 May;11(5):441-6.
11. Pack AI. Advances in Sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:7-15.
12. Schafer, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;122(3):839-39;
13. Vgontzas AM, Chrousos GP. Sleep-disordered breathing, sleepness, and insulin resistance: is the latter a consequence, a pathogenetic factor, or both ? *Sleep Med* 2002;3(5):389-91;
14. Abbas AK, Lichtman AH. *Imunologia celular e molecular*. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
15. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enhart M, Schott R. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14(5):1002-1008.
16. Sin DD, Man SF. Chronic obstructive pulmonary disease: a novel risk factor for cardiovascular disease. *Can J Physiol Pharmacol* 2005;83(1):8-13.

17. Brasil. Ministério da Saúde. Secretaria de Vigilância em Saúde. Secretaria de Gestão Estratégica e Participativa. Vigetel Brasil 2009: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico. Brasília: Ministério da Saúde, 2010. 150 p.
18. Associação Brasileira para o Estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica (Abeso). Diretrizes Brasileiras de Obesidade. 3 ed – Itapevi,SP: AC Farmacêutica, 2009.
19. Ridker PM, Cushman M, Stampfer MJ, Tracy RP, Hennekens CH. Inflammation, aspirin, and the risk of cardiovascular disease in apparently healthy men. *N Engl J Med* 1997;336:973-979.
20. Luc G, Bard J-M, Juhan-Vague I, Ferrieres J et al. C-reactive protein, interleukin-6, and fibrinogen as predictors of coronary heart disease: the Prime Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:1255-1261.
21. Miller M, Zhan M, Havas S. High attributable risk of elevated C-reactive protein level to conventional coronary heart disease risk factors: the Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med* 2005;165:2063-2068.
22. Sanders MH, Newman AB, Haggerty CL, Redline S, Lebowitz M, Samet J, O'Connor GT, Punjabi NM, Shahar E. Sleep and sleep-disordered breathing in adults with predominantly mild obstructive airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:7-14.
23. Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease - GOLD [homepage on the Internet]. GOLD; c2001-2013 [cited 2013 Jul 29]. Available from: www.goldcopd.org;
24. Laks L, Lehrhaft B, Grunstein RR, Sullivan CE. Pulmonary hypertension in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995;8(4):537-541.

25. Sajkov D, McEvoy RD. Obstructive sleep apnea and pulmonary hypertension. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51(5):363-370.
26. Lebowitz MD. The trends in airway obstructive disease morbidity in the Tucson epidemiologic study. *Am Rev Respir Dis* 1989;140:S35-S41.
27. Agustí AGN. Systemic effects of chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:367-370.
28. Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995;8:1161-1178.
29. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 1217-1239.
30. Owena RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Resp Care* 2010;55:1333-1346.
31. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182(3):325-331.
32. Donaldson GC, Seemungal TA, Bhowmik A et al. Relationship between exacerbation frequency and lung function decline in chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2002;57(10):847-852.
33. Soler-Cataluna JJ, Martinez-Garcia MA, Roman Sanchez P et al. Severe acute exacerbations and mortality in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Thorax* 2005;60(11):925-931.

34. Grunstein R, Wilcox I, Yang T-S, Gould Y, Hedner J. Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *Int J Obes Metab Disord* 2003; 17(9):533-40;
35. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler E, Lin H-M, Collins B, Basta M, Pejovic S, Chrousos G. Selective effects of CPAP on sleep apnea-associated manifestations. *Eur J Clin Invest* 2008; 38(8):585-95;
36. Schafer, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;122(3):839-39;
37. Tung A. The biology and genetics of obesity and obstructive sleep apnea. *Anesthesiol Clin North America*. 2005 Sep;23(3):445-61, vi.
38. Garg R, Singh A, Prasad R, Saheer S, Jabeed P, Verma R. A comparative study on the clinical and polysomnographic pattern of obstructive sleep apnea among obese and non-obese subjects. *Ann Thorac Med*. 2012 Jan;7(1):26-30.
39. Mehra R, Redline S. Sleep apnea: a proinflammatory disorder that coaggregates with obesity. *J Allergy Clin Immunol*. 2008 May;121(5):1096-102.
40. Brown MA, Goodwin JL, Silva GE, Behari A, Newman AB, Punjabi NM, et al. The Impact of Sleep-Disordered Breathing on Body Mass Index (BMI): The Sleep Heart Health Study (SHHS). *Southwest J Pulm Crit Care*. 2011 Dec 8;3:159-168.
41. Akinnusi ME, Saliba R, Porhomayon J, El-Solh AA. Sleep disorders in morbid obesity *Eur J Intern Med*. 2012 Apr;23(3):219-26.
42. Fernandes AC, Bezerra OMPA. Terapia nutricional da doença pulmonar obstrutiva crônica e suas complicações nutricionais. *J Bras Pneumol* 2006;32(5):461-71;

43. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (UPTDATED 2016): NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Website www.goldcopd.org.
44. Martinez JAB, Pádua AI. Dispneia: novos conhecimentos sobre um velho problema. In: Terra-Filho M, Fernandes ALG, Stirbulov R (Editors), *Pneumologia: atualização e reciclagem. Volume IV*. São Paulo: Vivali; 2001. p 1-12.
45. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest. 1984;85(6):751-8;
46. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Bras Pneumol. 2008;34(12):1008-18;
47. Avaliação da qualidade de vida pelo Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória em portadores de doença pulmonar obstrutivo crônica: validação de uma nova versão para o Brasil. J Bras Pneumol. 2006;32(2):114-22;
48. AASM. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Illinois: *American Academy of Sleep Medicine*. 2005;

Artigo 1

Título

Verificação das atividades inflamatória e metabólica na tríade DPOC, SAOS e obesidade

Resumo

Introdução: A prevalência da DPOC e da SAOS e o comportamento das atividades inflamatória e metabólica destas doenças, isoladamente, já foi estudada. Entretanto, a sobreposição entre elas (*Overlap*) e a associação com a obesidade, ainda necessita de investigações. **Objetivos:** Verificar a incidência da SAOS em portadores de DPOC obeso e as atividades inflamatória e metabólica desta tríade. **Métodos:** Foram incluídos portadores de DPOC moderado e grave com índice de massa corpórea (IMC) ≥ 27 kg/cm². Além da espirometria que classificou a DPOC, foi realizada polissonografia que diagnosticou ou não a SAOS. Foram avaliados os marcadores bioquímicos de glicemia, hemoglobina glicada (HbC), insulina, leptina, adiponectina, grelina, proteína C-reativa (PCR) e interleucina 6 (IL-6). **Resultados:** Este estudo transversal incluiu portadores de DPOC com (N=46) e sem (N=20) SAOS com médias de idade, IMC e VEF1, respectivamente, 61.57 $\pm$ 11.31 x 59.75 $\pm$ 9.68 anos, 34.00 $\pm$ 5.67 x 33.89 $\pm$ 6.75 kg/cm², 57.20 $\pm$ 16.81 x 53.85 $\pm$ 17.65 %pred. As médias de glicemia, HbC, insulina, leptina e adiponectina com ou sem SAOS foram semelhantes. A grelina aumentou com a maior gravidade da SAOS na *overlap* (186.16 $\pm$ 25.56 x 137.10 $\pm$ 21.78 pg/ml). Não foi observado aumento da PCR para nenhum grupo. A maior gravidade da DPOC aumentou a IL-6 (5.17 $\pm$ 5.79 x 11.18 $\pm$ 13.10). **Conclusão:** A prevalência de SAOS é elevada em pacientes portadores de DPOC com obesidade. A SAOS grave elevou a atividade metabólica pelo aumento da grelina, sem influencia na expressão inflamatória, na tríade com DPOC e obesidade. A gravidade da DPOC produziu maior atividade inflamatória de IL-6.

Title

Verification of inflammatory and metabolic activities in COPD triad, OSA and obesity

Abstract

Introduction: The prevalence of COPD and OSA and the behaviour of inflammatory and metabolic activities of each diseases has already been studied. However, the overlap between OSA and COPD, associated to obesity, still needs investigation.

Objectives: To determine the incidence of OSA in obese patients with COPD, and inflammatory and metabolic activities of this triad. **Methods:** moderate and severe COPD patients were included with a body mass index (BMI) ≥ 27 kg / cm². In addition to spirometry which ranked COPD, polysomnography was performed for OSA diagnosis. Blood glucose, glycated hemoglobin (GH), insulin, leptina, adiponectin, ghrelin, C-reactive protein (CRP) and interleukin 6 (IL-6) were assesed. **Results:** This cross-sectional study included COPD patients with (N = 46) and without (N = 20) OSA mean age, BMI and FEV1, respectively, 61.57 ± 11.31 x 59.75 ± 9.68 years, 34.00 ± 5.67 x 33.89 ± 6.75 kg/cm², 57.20 ± 16.81 x $53.85 \pm 17.65\%$ pred. Mean blood glucose, GH, insulin, adiponectin and leptin with or without OSA were similar. Ghrelin increased with greater severity of OSA in the overlap group (186.16 ± 25.56 x 137.10 ± 21.78 pg/ml). There was no difference for CRP, but IL-6 (5.17 ± 5.79 x 18.11 ± 10.13) was increased in the more severe COPD. **Conclusion:** The prevalence of OSA is high in COPD patients with obesity. The severe OSAS increased metabolic activity by increasing ghrelin. The severity of COPD produced greater inflammatory activity.

1. Introdução

A DPOC é uma doença que limita cronicamente o fluxo de ar das vias aéreas inferiores com consequente dispneia aos esforços, que modifica e compromete o padrão de atividade de vida diária⁽¹⁾. A prevalência chega a 15% na população acima de 40 anos⁽²⁾. O processo inflamatório que se instala na DPOC não se restringe às vias aéreas e pulmões. As inflamações sistêmica, celular e humoral são fatores de risco para doenças cardiovascular e metabólica. Neste contexto, os portadores de DPOC podem ser adjuvantes na caracterização da síndrome da inflamação sistêmica crônica (SISC)⁽³⁾.

A obstrução intermitente das vias aéreas superiores na SAOS foi encontrada em 10% da população⁽⁴⁾. No Brasil, um estudo populacional de São Paulo, mostrou prevalência de 32,8% na população adulta, com correlação positiva para o sexo masculino, idade e obesidade⁽⁵⁾. Nestes pacientes, foi verificada a elevação na concentração plasmática de TNF α , IL-6, IL-8 e PCR^(6, 7). A maior atividade inflamatória pode estar relacionada pelo aumento da adiponectina e ácidos graxos livres⁽³⁾, mais comum entre os obesos. Alterações na regulação metabólica com problemas quanto a resistência a insulina e desordens no metabolismo dos lipídios⁽⁷⁾, também como descrito em pacientes com SAOS.

Estima-se que a prevalência da *overlap* entre a DPOC e a SAOS na população varia entre 11% e 20%^(4, 8). Quando incluídos pacientes obesos, fator de risco para SAOS, a prevalência atingiu 65%^(9, 10).

Ainda não foi definido se uma doença pode aumentar a prevalência da outra. O aumento do risco de co-morbidades também não foi esclarecido na *overlap*, nem mesmo os mecanismos que poderiam ser precursores destas complicações.

Hipótese

A nossa hipótese foi que há maior chance de distúrbios metabólicos (resistência a insulina, alteração da glicemia, hemoglobina glicada, adiponectina, leptina e grelina) e inflamatórios (PCR e IL6) em portadores do *overlap* de DPOC e SAOS.

2. Objetivos

Verificar a incidência da SAOS em portadores de DPOC com obesidade e as atividades inflamatória e metabólica desta tríade.

3. Método

Foram convidados portadores de DPOC, de ambos os gêneros, atendidos pelo ambulatório de Pneumologia das Faculdades de Medicina e Fisioterapia e Hospital Regional de Presidente Prudente (SP). Houve aprovação ética pela Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), registrado na Plataforma Brasil (0905.1212.7.0000.551).

População

Foram incluídos portadores de DPOC moderado a grave, diagnosticados pela espirometria⁽¹⁾, que classificou esta gravidade pelos valores de VEF₁% entre 30% e 80%, de acordo com critérios da GOLD 2016⁽¹⁾. Todos com IMC ≥ 27 Kg/cm²⁽¹¹⁾.

Procedimentos

Os pacientes foram submetidos a polissonografia de noite inteira para confirmar o diagnóstico da SAOS, com IAH encontrado > 5 eventos/hora⁽¹²⁾. Com isso, formaram-se os grupos de DPOC com SAOS (*overlap syndrome* - OS) e DPOC sem SAOS o que tornou possível, também, separar os pacientes com OS pela gravidade da SAOS: DPOC com SAOS leve e moderada (IAH entre 5 e 30 eventos/hora) e DPOC com SAOS grave (IAH > 30 eventos/hora)⁽¹²⁾.

Em todos os pacientes foram dosados glicemia, hemoglobina glicada (HbA1c) , insulina, leptina, adiponectina, grelina, proteína C-reativa (PCR) e interleucina 6 (IL-6).

Foram excluídos os pacientes que apresentarem outros diagnósticos de doenças respiratórias ou outras doenças como insuficiência cardíaca, hepatopatia, insuficiência renal, câncer e distúrbios neurológicos. Também foram excluídos pacientes que utilizavam corticóide sistêmico ou que apresentaram exacerbação nos últimos três meses.

Método estatístico

Na comparação feita entre os portadores de DPOC com SAOS e sem SAOS, foi empregado o Teste t de “student” para dados paramétricos e distribuição gama aos não paramétricos.

Para testar as influências das gravidades da SAOS e da DPOC, foi indicada a análise de variância (ANOVA) e a distribuição gama para os dados não paramétricos.

4. Resultados

Foram incluídos 66 portadores de DPOC, sendo diagnosticados 46 com SAOS (69.70%), sendo 26 (56.52%) do gênero masculino (tabela 1). Os dados demográficos, da espirometria e da polissonografia e a distribuição por gravidade da SAOS estão descritos na tabela 1.

A caracterização da população incluída pela idade, IMC e parâmetros espirométricos apresentaram semelhança estatística, com exceção da CVF(I). Mesmo assim, há homogeneidade entre os pacientes também neste parâmetro, pois a CVF% tem semelhança estatística (tabela 1).

A circunferência abdominal não diferiu de forma significativa entre as populações de DPOC com ou sem SAOS e também não variou com a maior gravidade da SAOS. Entretanto, todos os pacientes apresentaram valores > 80 cm (mulheres) ou > 90 cm (homens), o que determinou aumento da circunferência abdominal e maior risco cardiovascular⁽¹³⁾.

Overlap com SAOS grave foi encontrada em 21.21% da população de DPOC incluída. Os pacientes com OS apresentaram menor SpO₂ mínima (p<0.05), sem influência da gravidade da SAOS (tabela 1).

Tabela 1 Descrição e comparação das características da população de DPOC com e sem SAOS e DPOC com SAOS leve/moderada ou grave

	DPOC com SAOS N=46	DPOC com SAOS Leve/moderada N=32	DPOC com SAOS grave N=14	DPOC sem SAOS N=20	P value
Prevalência	69.70%	48,48%	21.21%	30.30%	-----
Gênero Masculino	26 (56.52%) ^a	16 (50.0%) ^a	10 (71.43%) ^a	4 (20.0%) ^b	n/s
Idade anos	61.57 ± 11.31 62.00 [40.00 – 92.00]	63.78 ± 10.82 64.00 [41.00 – 76.00]	56.50 ± 11.13 52.00 [40.00 – 80.00]	59.75 ± 9.68 61.00 [42.00 – 76.00]	n/s
IMC Kg/cm²	34.00 ± 5.67 32.55 [27.00 – 47.40]	32.95 ± 5.34 30.75 [27.00 – 50.00]	36.41 ± 5.84 35.45 [27.50 – 45.50]	33.89 ± 6.75 31.60 [27.00 – 50.00]	n/s
Circunferência abdominal Cm	116.50 ± 10.36 114.00 [102.00 – 136.00]	114.36 ± 10.27 112.00 [102.00 – 136.00]	121.20 ± 9.93 119.00 [110.00 – 132.00]	114.08 ± 13.97 112.00 [87.00 – 141.00]	n/s
CVF l	2.54 ± 0.76 ^a 2.36 [1.14 – 4.41]	2.37 ± 0.68 ^a 2.23 [1.14 – 4.14]	2.92 ± 0.82 ^c 2.68 [1.89 – 4.41]	2.16 ± 0.77 ^b 2.13 [0.97 – 4.14]	<0.05
CVF (%)	70.16 ± 17.47 68.00 [44.00 – 136.00]	70.38 ± 18.46 68.50 [44.00 – 132.00]	69.59 ± 15.23 66.50 [48.00 – 98.00]	67.30 ± 21.65 64.00 [40.00 – 132.00]	n/s
VEF1 (l)	1.63 ± 0.54 1.56 [0.65 – 2.86]	1.54 ± 0.48 1.53 [0.65 – 2.33]	1.84 ± 0.63 1.69 [0.97 – 2.86]	1.39 ± 0.52 1.37 [0.64 – 2.33]	n/s
VEF1 (%)	57.20 ± 16.81 56.00 [30.00 – 129.00]	58.03 ± 17.02 56.50 [30.00 – 102.00]	55.00 ± 16.74 53.50 [33.00 – 79.00]	53.85 ± 17.65 51.50 [30.00 – 102.00]	n/s
VEF1/CVF (%)	64.63 ± 11.39 65.00 [40.00 – 98.00]	65.47 ± 11.77 65.00 [40.00 – 96.00]	62.71 ± 10.62 63.50 [40.00 – 75.00]	65.80 ± 16.14 63.50 [33.00 – 96.00]	n/s
IAH apnéias/hora	26.43 ± 21.38 ^a 18.35 [5.30 – 83.50]	14.13 ± 6.08 ^d 12.95 [5.30 – 26.90]	56.50 ± 2.05 ^b 68.55 [37.90 – 83.50]	1.82 ± 1.56 ^d 1.70 [0.00 – 4.60]	<0.05
SpO₂ mínima %	76.19 ± 10.37 ^a 78.00 [49.00 – 97.00]	78.09 ± 9.74 ^a 81.00 [49.00 – 89.00]	70.64 ± 10.58 ^a 67.00 [61.00 – 97.00]	84.65 ± 9.23 ^b 88.00 [62.00 – 97.00]	<0.05

*DPOC com SAOS x DPOC sem SAOS Teste t para dados paramétricos e distribuição gama aos não paramétricos (p<0.05); **DPOC sem SAOS x DPOC com SAOS leve/moderada e grave: ANOVA;

^{a, b, c, d} letras iguais sem diferença estatística e letras diferentes há diferença estatística (p<0.05)

A atividade metabólica nos portadores de DPOC, avaliada pela glicemia, HbA1c, insulina, leptina e adiponectina não foi influenciada pela presença e nem pela maior gravidade da SAOS (tabela 2).

A glicemia apresentou-se em seu limite superior ou aumentada em todos os grupos avaliados. O mesmo comportamento foi observado com a HbA1c e a leptina, sem diferenças entre os grupos, o que pode ser visto na tabela 2.

Entretanto, a grelina foi maior na presença da *overlap* com SAOS grave, ao comparar com os pacientes portadores de DPOC sem SAOS (p<0.042).

Na avaliação da atividade inflamatória, a presença da SAOS na população de DPOC ou a sua maior gravidade, não influenciaram as concentrações de IL-6 e PCR (tabela 2).

Tabela 2 Descrição e comparação da dosagem do sangue entre portadores de DPOC com e sem SAOS e de DPOC com SAOS leve/moderado ou grave

	DPOC com SAOS	DPOC com SAOS leve/moderada	DPOC com SAOS grave	DPOC sem SAOS	P value
Glicemia mg/dl	98.15 ± 14.30 96.50 [73.00 – 127.00]	97.62 ± 14.53 97.00 [75.00 – 127.00]	101.85 ± 11.43 104.00 [86.00 – 120.00]	98.84 ± 16.00 99.00 [74.00 – 134.00]	n/s
HbA1c %	6.29 ± 0.84 6.10 [5.30 – 8.30]	6.20 ± 0.84 6.10 [5.30 – 7.1]	6.23 ± 1.06 6.75 [5.50 – 7.50]	6.24 ± 0.49 6.95 [5.60 – 7.30]	n/s
Insulina UI/ml	13.12 ± 13.07 8.30 [3.80 – 56.40]	14.10 ± 15.14 8.30 [3.80 – 56.40]	10.67 ± 5.58 9.15 [6.10 – 20.80]	15.21 ± 11.90 10.00 [4.20 – 46.20]	n/s
Leptina µg/ml	56.25 ± 11.11 56.86 [21.59 – 84.54]	55.55 ± 10.46 57.17 [21.59 – 68.02]	58.37 ± 13.74 53.65 [48.62 – 84.54]	60.80 ± 7.93 62.22 [42.88 – 68.63]	n/s
Adiponectina µg/ml	23.78 ± 0.89 23.58 [21.61 – 25.37]	23.82 ± 0.79 23.50 [22.90 – 25.09]	23.65 ± 1.23 23.76 [21.61 – 25.37]	24.00 ± 0.82 23.88 [22.74 – 25.19]	n/s
Grelina µg/ml	158.23 ± 58.60 ^{a,b} 163.61 [53.80 – 243.62]	146.26 ± 61.18 ^{a,b} 155.86 [53.80 – 243.62]	186.16 ± 25.56 ^a 179.52 [116.94 – 242.04]	137.10 ± 21.78 ^b 174.64 [25.64 – 210.30]	<0.05
IL-6 pg/ml	7.00 ± 8.81 3.41 [0.00 – 36.02]	9.40 ± 17.00 2.71 [0.00 – 71.72]	10.57 ± 12.67 6.87 [2.20 – 36.02]	7.83 ± 9.09 4.82 [0.00 – 34.48]	n/s
PCR mg/L	2.63 ± 2.39 1.57 [0.50 – 9.66]	2.63 ± 2.50 1.57 [0.50 – 9.66]	2.41 ± 1.91 1.23 [0.60 – 4.92]	4.25 ± 2.25 4.10 [0.80 – 8.07]	n/s

*DPOC com SAOS x DPOC sem SAOS Teste t para dados paramétricos e distribuição gama aos não paramétricos; **DPOC sem SAOS x DPOC com SAOS leve/moderada e grave: ANOVA;

Também foi testada se a gravidade da DPOC influencia nas respostas metabólicas e inflamatórias da OS (tabelas 3 e 4).

A idade e IMC conferiram semelhança entre a população estudada nesta avaliação, dividindo-a em DPOC moderado com SAOS ou grave com SAOS. Os parâmetros da espirometria apresentaram a diferença esperada para separar a população de DPOC por classificação de gravidade. O IAH apresentou semelhança entre os dois grupos.

A SpO₂ mínima permaneceu semelhante para os pacientes com DPOC e SAOS, independente da gravidade de DPOC, com valor significativamente menor dos DPOC sem SAOS (tabela 3).

Tabela 3 Comparação entre os grupos de DPOC moderado ou grave com SAOS e DPOC sem SAOS

	DPOC com SAOS N = 46	DPOC moderado com SAOS N = 36	DPOC grave com SAOS N = 10	DPOC sem SAOS N = 20	P value
Prevalência	69.70%	54,54%	15.15%	30.30%	-----
Gênero Masculino	26 (56.52%) ^a	19 (52.78%) ^a	7 (70.00%) ^b	4 (20.0%) ^b	<0.05
Idade Anos	61.57 ± 11.31 62.00 [40.00 – 92.00]	61.17 ± 11.48 62.50 [40.00 – 92.00]	63.00 ± 11.15 61.00 [47.00 – 80.00]	59.75 ± 9.84 61.00 [42.00 – 76.00]	n/s
IMC Kg/cm ²	34.00 ± 5.67 32.55 [27.00 – 47.40]	34.01 ± 5.30 33.00 [27.00 – 45.50]	33.98 ± 7.16 30.50 [27.50 – 47.40]	33.89 ± 6.75 31.60 [27.00 – 50.00]	n/s
Circunferência abdominal Cm	116.50 ± 10.36 114.00 [102.00 – 136.00]	112.64 ± 7.67 110.00 [102.00 – 125.00]	125.00 ± 11.14 131.00 [112.00 – 136.00]	114.08 ± 13.97 112.00 [87.00 – 141.00]	n/s
CVF (l)	2.54 ± 0.76 ^a 2.36 [1.14 – 4.41]	2.67 ± 0.78 ^a 2.48 [1.40 – 4.41]	2.05 ± 0.47 ^b 2.16 [1.14 – 2.67]	2.16 ± 0.77 ^b 2.13 [0.97 – 4.14]	<0.05
CVF (%)	70.16 ± 17.47 ^a 68.00 [44.00 – 136.00]	74.47 ± 16.55 ^a 70.50 [48.00 – 136.00]	55.50 ± 12.01 ^b 52.50 [44.00 – 85.00]	67.30 ± 21.65 ^a 64.00 [40.00 – 132.00]	<0.05
VEF1 (l)	1.63 ± 0.54 ^a 1.56 [0.65 – 2.86]	1.77 ± 0.51 ^a 1.68 [0.84 – 2.86]	1.11 ± 0.26 ^c 1.15 [0.65 – 1.58]	1.39 ± 0.52 ^b 1.37 [0.64 – 2.33]	<0.05
VEF1 (%)	57.20 ± 16.81 ^a 56.00 [30.00 – 98.00]	62.97 ± 14.54 ^a 61.00 [44.00 – 129.00]	37.60 ± 4.70 ^b 38.00 [30.00 – 45.00]	53.85 ± 17.65 ^a 51.50 [30.00 – 102.00]	<0.05
VEF1/CVF (%)	64.63 ± 11.39 ^a 65.00 [40.00 – 98.00]	67.19 ± 10.44 ^b 65.50 [40.00 – 98.00]	55.40 ± 10.16 ^c 55.00 [40.00 – 71.00]	65.80 ± 16.14 ^a 63.50 [33.00 – 96.00]	<0.05
IAH apnéias/hora	26.43 ± 21.38 ^a 18.35 [5.30 – 83.50]	25.12 ± 21.73 ^a 15.25 [5.30 – 83.50]	31.14 ± 20.45 ^a 24.25 [6.30 – 70.00]	1.82 ± 1.56 ^b 1.70 [0.00 – 4.60]	<0.05
SpO₂ mínima %	76.19 ± 10.37 ^a 78.00 [49.00 – 97.00]	76.58 ± 10.77 ^a 78.00 [49.00 – 97.00]	74.90 ± 9.30 ^a 77.50 [61.00 – 86.00]	84.65 ± 9.23 ^b 88.00 [62.00 – 97.00]	<0.05

*DPOC com SAOS x DPOC sem SAOS Teste t para dados paramétricos e distribuição gama aos não paramétricos (p<0.05); **DPOC sem SAOS x DPOC leve ou grave com SAOS: ANOVA;

^{a, b, c, d} letras iguais sem diferença estatística e letras diferentes há diferença estatística (p<0.05)

A gravidade da DPOC na OS não influenciou na atividade metabólica, com semelhança estatística nos parâmetros avaliados (tabela 4).

Entretanto, a presença de portadores de DPOC mais grave, entre os indivíduos com OS, elevou da IL-6, sem influencia na PCR (tabela 4).

Tabela 4 Comparação das dosagens do sangue entre portadores de DPOC moderado ou grave com SAOS e DPOC sem SAOS

	DPOC com SAOS	DPOC moderado com SAOS	DPOC grave com SAOS	DPOC sem SAOS	P value
Glicemia mg/dl	98.15 ± 14.30 96.50 [73.00 – 127.00]	98.14 ± 14.43 97.00 [73.00 – 127.00]	99.71 ± 11.66 99.00 [82.00 – 124.00]	98.84 ± 16.00 99.00 [74.00 – 134.00]	n/s
HbA1c %	6.29 ± 0.84 6.10 [5.30 – 8.30]	6.18 ± 0.84 6.10 [5.30 – 7.10]	6.30 ± 0.70 6.30 [5.50 – 7.50]	6.24 ± 0.49 6.95 [5.60 – 7.30]	n/s
Insulina UI/ml	13.12 ± 13.07 8.30 [3.80 – 56.40]	13.11 ± 12.62 8.50 [5.70 – 56.40]	13.15 ± 15.42 6.80 [3.80 – 44.20]	15.21 ± 11.90 10.00 [4.20 – 46.20]	n/s
Leptina µg/ml	56.25 ± 11.1 56.86 [21.59 – 84.54]	55.76 ± 11.03 58.09 [21.59 – 68.02]	57.24 ± 11.96 54.40 [47.13 – 84.54]	60.80 ± 7.93 62.22 [42.88 – 68.63]	n/s
Adiponectina µg/ml	23.78 ± 0.89 23.58 [21.61 – 25.37]	23.86 ± 0.76 23.75 [22.90 – 25.09]	23.62 ± 1.15 23.44 [21.61 – 25.37]	24.00 ± 0.82 23.88 [22.74 – 25.19]	n/s
Grelina µg/ml	158.23 ± 58.60 163.61 [53.80 – 243.62]	157.57 ± 57.87 160.34 [53.80 – 242.04]	159.21 ± 63.72 172.01 [72.81 – 243.62]	137.10 ± 58.59 152.36 [25.64 – 210.30]	n/s
IL-6 pg/ml	7.00 ± 8.81 ^a 3.41 [0.00 – 36.02]	5.17 ± 5.79 ^a 3.39 [0.00 – 23.56]	11.18 ± 13.10 ^b 6.82 [0.00 – 36.02]	7.83 ± 9.09 ^a 4.82 [0.00 – 34.48]	<0.05
PCR mg/L	2.63 ± 2.39 1.57 [0.50 – 9.66]	2.20 ± 2.05 1.45 [0.50 – 9.66]	4.06 ± 3.08 4.92 [0.80 – 9.06]	4.25 ± 2.25 4.10 [0.80 – 8.07]	n/s

*DPOC com SAOS x DPOC sem SAOS Teste t para dados paramétricos e distribuição gama aos não paramétricos (p<0.05); **DPOC sem SAOS x DPOC leve ou grave com SAOS: ANOVA;

^{a, b, c, d} letras iguais sem diferença estatística e letras diferentes há diferença estatística (p<0.05)

5. Discussão

Este estudo visou avaliar a repercussão da tríade DPOC, SAOS e obesidade sobre parâmetros inflamatórios e metabólicos, com o enfoque maior do papel da SAOS. Na população estudada a presença da SAOS grave na *overlap* elevou a concentração da grelina e a maior gravidade da DPOC influenciou a expressão da IL-6. Foi observada elevação de glicemia, HbA1c, adiponectina e leptina, porém os resultados não mostraram potencialização do aumento com a presença de SAOS.

Em nossa população estudada, foi diagnosticado OS em 69,70% dos pacientes com DPOC, sendo observado SAOS grave em 30.43%. Embora o presente estudo tenha incluído pacientes obesos, fator de risco importante para SAOS, acreditamos que a elevada incidência de SAOS nos portadores de DPOC reforça a necessidade de investigação diagnóstica de rotina.

Dados mais fidedignos poderiam ser obtidos se a polissonografia fosse exame de rotina em pacientes com DPOC, o que ainda não é feito. Na população geral, foi descrita a necessidade de se investigar pacientes com $IMC > 30 \text{ kg/cm}^2$, assim como o alto risco de SAOS quando o IMC ultrapassa 35 kg/cm^2 ⁽¹²⁾. Na população com DPOC a influencia da obesidade pode ocorrer com $IMC > 27 \text{ kg/cm}^2$ ⁽¹¹⁾.

Outros estudos na literatura encontraram prevalência semelhante. Povitz et al⁽⁹⁾ verificaram que, entre 158 indivíduos obesos hipoxêmicos crônicos selecionados, 49% tinham DPOC e, entre os portadores de DPOC, 69% apresentaram SAOS. No estudo de Soler et al⁽¹⁰⁾ foram avaliados 54 indivíduos obesos com DPOC ($VEF1\% = 42.8 \pm 19.8\%$), dos quais 65.9% apresentaram SAOS. Venkateswaran & Tee⁽¹⁴⁾ ressaltaram que OS pode ser encontrada em portadores de DPOC mesmo com IMC normal, pois diagnosticaram 14 (63.6%) indivíduos com OS de um total de 22 portadores de DPOC.

Em estudos com populações maiores, incluindo somente pacientes não-obesos, Lopez-Azevedo (2009)⁽¹⁵⁾ identificaram uma prevalência de OS entre 10 a 20%⁽¹⁵⁾, em 874 indivíduos avaliados encontraram 10.9% e o estudo de Mermigkis et al 2007⁽¹⁶⁾ verificou a prevalência de 10.7%. Steveling et al⁽¹⁷⁾ observaram prevalências de 19% e 20% em dois estudos, mas considerou para o diagnóstico da SAOS um $IAH > 10$, o que subestimou a prevalência da SAOS⁽¹⁷⁾.

McNicholas (2016)⁽⁴⁾ verificou que indivíduos com DPOC apresentam outros fatores de risco para a SAOS, entre eles, o aumento da concentração de fluído no rosto em supino, o tabagismo e o uso crônico de corticóides. O diagnóstico da SAOS nesta população e a adoção de medida terapêutica como uso de CPAP podem reduzir a hipoxemia, a hipercapnia, a hipertensão pulmonar, melhor qualidade de vida e até maior sobrevida, como descrito nos estudos de Steveling et al⁽¹⁷⁾ e McNicholas et al⁽⁴⁾.

Na nossa população estudada, a presença da SAOS, independentemente da gravidade, reduziu a SpO_2 mínima. Araújo Freitas et al⁽¹⁸⁾ também observaram que há redução na SpO_2 mínima nos portadores de OS. A hipóxia noturna nos pacientes com *overlap* tem sido apontada como fator de maior morbidade e mortalidade, ressaltando a importância diagnóstica de SAOS.

Brzecka et al⁽¹⁹⁾ verificaram que a hipoventilação alveolar, mais frequente entre os portadores de DPOC moderado e grave, pode influenciar na PaO_2 pela redução da

CVF e do VEF1, estando associado a hipoxemia durante a vigília e o sono. Entretanto, em nosso estudo foi encontrada maior influencia da OS na queda da SpO₂, quando comparada com a população de DPOC.

A avaliação metabólica sistêmica verificou que a presença ou não da SAOS nos portadores de DPOC, a SAOS grave associada a DPOC, ou a gravidade da DPOC na *overlap*, não influenciou nas concentrações de glicemia, HbA1c, insulina, leptina e adiponectina.

Na nossa população estudada não houve diferença para estes marcadores entre os pacientes com DPOC sem SAOS e os com DPOC com SAOS, mesmo com SAOS grave, embora para todos os grupos estivessem com os valores no limite superior ou acima da normalidade (Diabetes Standarts 2010)⁽²⁰⁾. O estudo de Blackman et al⁽²¹⁾ incluíram pacientes com OS e obesidade sem DPOC e não observaram elevação na .

Sono tem papel importante na regulação do balanço energético, tendo liberação influenciada pelo ritmo sono-vigília de leptina, adiponectina e grelina, entre outros.

Adiponectina é um hormônio produzido pelo tecido adiposo que regula o metabolismo de carboidrato e de lipídios. Ainda há controvérsias quanto ao seu comportamento nos pacientes com SAOS, alguns autores observando elevação do seu níveis, como os de Bianco et al⁽²²⁾, Kim V.⁽²³⁾ e Chan et al⁽²⁴⁾. Em nosso estudo, não houve diferença dos valores de adiponectina quando comparados os pacientes obesos com DPOC com e sem SAOS, nem na associação com SAOS grave, apesar dos dois grupos apresentarem valores mais elevados. O estudo de Brusik et al⁽²⁵⁾ apresentou média de adiponectina semelhante ao nosso, mas avaliaram portadores de DPOC sem SAOS e com baixo IMC. Assim, acreditamos que a composição do grupo avaliado, com perfil de obesidade e da circunferência abdominal semelhantes pode ter contribuído para este resultado.

Leptina é um hormônio liberado pelos adipócitos, responsável pelo gasto energético, com seu pico maior durante a noite. Distúrbios do sono tendem a perturbar a regulação, tendo sido observado alteração dos níveis de leptina em pacientes com SAOS, como nos estudos de Bianco et al⁽²²⁾, Kim V.⁽²³⁾ e Chan et al⁽²⁴⁾, sugerindo possível resistência a leptina induzida pela hipóxia e pela fragmentação do sono. Todos os pacientes incluídos no presente estudo apresentaram maior média de leptina, independentemente da presença ou não da SAOS, ou da gravidade da DPOC.

Maior concentração de leptina foi encontrada em portadores de DPOC obesos sem SAOS no estudo de Brusik et al⁽²⁵⁾, sugerindo que a obesidade tenha papel importante.

A SAOS grave nos portadores de DPOC obesos aumentou a concentração da grelina, sem influencia da gravidade da DPOC, no presente estudo. Grelina é outro hormônio liberado pelo trato gastro-intestinal, relacionado á estimulação de ingesta. Ainda há controvérsias quanto ao seu comportamento na presença de SAOS. Enquanto Torres et al 2012⁽²⁶⁾ observaram que a SAOS não era um fator determinante da variação da grelina, mas sim a obesidade, Harsch et al 2003⁽²⁷⁾, destacaram que grelina aumenta de forma mais evidente em pacientes obesos com SAOS, quando comparado a obesos sem SAOS.

Chihara et al 2015⁽²⁸⁾ concluíram que em pacientes com SAOS moderada e grave a grelina foi um marcador mais sensível que a insulina e a leptina, quando comparado a pacientes sem SAOS. Em nosso estudo observamos níveis significativamente mais elevados de grelina nos pacientes com SAOS grave na *overlap*, o que não ocorreu na *overlap* com SAOS leve/moderada e na população de DPOC sem SAOS.

A nossa hipótese suspeitou de atividade inflamatória com expressão maior nos pacientes com três fatores causadores de inflamação crônica, obesidade, DPOC e SAOS. Embora tenhamos observado valores elevados de PCR para todos os pacientes, foi a DPOC mais grave quem elevou a IL-6 na *overlap*. Com relação ao comportamento da PCR, houve semelhança ao estudo de Shiina et al⁽²⁹⁾, que também não encontraram elevação da PCR em pacientes com OS. Os valores de IL-6 não demonstraram diferença entre os pacientes com SAOS ou SAOS grave quando comparados aos de sem SAOS. A presença de SAOS também mostrou diferença nos níveis de IL-6 quando os pacientes com DPOC foram mais graves. Wang et al 2016⁽³⁰⁾ observaram que a grelina atenua a produção da IL-6. Uzun et al 2014⁽³¹⁾, em outro estudo observaram correlação positiva entre a grelina e IL-6 e TNF-alfa, sugerindo que a grelina participa em um mecanismo compensatório para superar os efeitos pró-inflamatórios da SAOS. Nesta interpretação, a não-elevação dos níveis de IL-6 em pacientes com SAOS em nosso estudo, pode estar relacionado a elevação significativa da grelina, presente em todos os grupos, concordando com o estudo de Wang et al 2016.

A resposta inflamatória é multifatorial sendo observada em diversas doença crônicas, tanto DPOC é considerado um adjuvante na presença da inflamação

sistêmica, celular e humoral por Carratu et al 2008⁽³⁾, como também SAOS eleva a concentração plasmática de mediadores inflamatórios, por hipóxia, pelo aumento da adiponectina e ácidos graxos livres, mais comum entre obesos, como observado por diversos autores (Schafer et al⁽⁶⁾ e Vgontzas et al⁽⁷⁾ 2002 e Chaouat et al 1999⁽⁸⁾).

6. Conclusão

A prevalência de SAOS é elevada em pacientes portadores de DPOC com obesidade. A SAOS grave elevou a atividade metabólica pelo aumento da grelina, sem influência na expressão inflamatória, na tríade com DPOC e obesidade. A gravidade da DPOC produziu maior atividade inflamatória na *overlap*.

7. Referências

1. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (UPTDATED 2016): NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Website www.goldcopd.org;
2. Menezes A M B, Hallal P C , Perez-Padilla R, Jardim J R B, Muiño A, Lopez M V, Valdivia G, M de Oca M , Talamo C. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. www.thelancet.com Published online November 4, 2005;
3. Carratu P, Resta O. Is obstructive sleep apnoea a comorbidity of COPD and is it involved in chronic systemic inflammatory syndrome ? Eur Respir J. 2011 31(6): 1381-1382;
4. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea – the overlap syndrome. J Thoracic Dis 2016;8(2):236-242;
5. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Med. 2010 May;11(5):441-6;

6. Schafer, Pauleit D, Sudhop T, Gouni-Berthold I, Ewig S, Berthold HK. Body fat distribution, serum leptin, and cardiovascular risk factors in men with obstructive sleep apnea. *Chest* 2002;122(3):839-39;
7. Vgontzas AM, Chrousos GP. Sleep-disordered breathing, sleepness, and insulin resistance: is the latter a consequence, a pathogenetic factor, or both ? *Sleep Med* 2002;3(5):389-91;
8. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enhart M, Schott R. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14(5)1002-1008;
9. Povitz M, Matthew TJ, Sachin RP, Jill R, Patrick JH, Willis HT. Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Obese Patients with Chronic Hypoxemia. A Cross-Sectional Study. *Annals of the American Thoracic Society*, Vol. 12, No. 6 (2015), pp. 921-927;
10. Soler X, Gaio E, Powell LF, Ramsdell JW, Loredó JS, Malhotra A, Ries AL. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, Vol.12, No. 8 (2015), pp. 1219-1225;
11. Fernandes AC, Bezerra OMPA. Terapia nutricional da doença pulmonar obstrutiva crônica e suas complicações nutricionais. *J Bras Pneumol* 2006;32(5):461-71;
12. AASM. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine. 2005;
13. Rezende FAC, Rosado LEFPL, Ribeiro RCL, Vidigal FC, Vasques ACJ, Bonard IS, Carvalho CR. Índice de massa corporal e circunferência abdominal: associação com fatores de risco cardiovascular. *Arq Bras Cardiol* 2006;6 (87);

14. Venkateswaran S & Tee A. Overlap syndrome between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea in a Southeast Asian teaching hospital. *Singapore Med J* 2014; 55(9): 488-492;
15. Lopez-Azevedo MN, Torres-Palacios A, Elena Ocasio-Tascon M, Campos-Santiago Z, Rodriguez-Cintron W. Overlap syndrome: na indication for sleep studies ? A pilot study. *Sleep Breath* 2009;13(4):409-13;
16. Mermigkis C, Kopanakis A, Foldvary-Schaefer N, Golish J, Polychronopoulos V, Schiza S, Amfilochiou A, Siafakas N, Bouros D. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). *Int J Clin Pract* 2007; 61(2), 207-2011;
17. Steveling EH, Clarenbach CF, Miedinger D, Enz C, Dürr S, Maier S, Sievi N, Zogg S, Leuppi JD, Kohler M. Predictors of the overlap syndrome and its association with comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2014;88(6):451-7;
18. Araújo Freitas IG, de Bruin PF, Bittencourt L, de Bruin VM, Tufik S. What can blood biomarkers tell us about cardiovascular risk in obstructive sleep apnea ? *Sleep Breath*. 2015 Sep;19(3):755-68;
19. Brzecka A, Porebska I, Dyla T, Kosacka M, Jankowska R. Coexistence of obstructive sleep apnea and chronic obstructive pulmonary disease. *Pneumonol Alergol Pol* 2011;79,2: 99-108;
20. Standards of medical care in diabetes-2010. *Diabetes Care* 2010; 33(Suppl 1):S11-S61;
21. Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, Claudius B, Jensen CB, Mignot E. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and

moderate or severe obstructive sleep apnea: The SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *International Journal of Obesity*. 2016. doi: 10.1038/ij.2016.52;

22. Bianco A, Mazzearella G, Turchiarelli V, Nigro E, Graziamaria C, Scuiro O, Sofia M, Daniele A. Adiponectin: Na Attractive Marker for Metabolic Disorders in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (COPD). *Nutrients* 2013, 5, 4115-4125;

23. Kim V. Leptin and Adiponectin in Chronic Obstructive Pulmonary Disease: Has the Fat Lady Sung ? *Ann Am Thorac Soc* Vol 11, No 10, pp 1602-1603, Dec 2014;

24. Chan KH, Yeung SC, Yao TJ, Ip MS, Cheung AH, Chan-Yeung MM, Mak JC. COPD Study Group of the Hong Kong Thoracic Society. Elevated plasma adiponectin levels in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Int J Tuberc Lung Dis* 2010;14:1193-1200;

25. Brúsik M, Ukropec J, Joppa P, Ukropcova B, Skyba P, Balaz M, Pobeha P, Kurdiova T, Klimes I, Tkac I, Gasperikova D, Tkacova R. Circulatory and Adipose Tissue Leptin and Adiponectin in Relationship to Resting Energy Expenditure in Patients With Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Physiol Res* 61:460-480, 2012;

26. Torre MS, Mediano O, Barceló A, Piérola J, Pena M, Esquinas C, Miro A, Durán-Cantolla J, Agustí AG, Capote F, Marin JM, Montserrat JM, García-Río F, Barbé F. The influence of Obesity and obstructive sleep apnea on metabolic hormones. *Sleep Breath* (2012) 16:649-656;

27. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour Schahin S, Wiest GH, Hahn EG, Lohmann T, Ficker JH. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J* 2003; 22:251-257;

28. Chihara Y, Akamizu T, Azuma M, Murase K, Harada Y, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K. Among Metabolic Factors, Significance of Fasting and Postprandial

Increases in Acyl and Desacyl Ghrelin and the Acyl/Desacyl Ratio in Obstructive Sleep Apnea Before and after Treatment. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2015;11(8);

29. Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Yoshida M, Kato K, Nishihata Y, Matsumoto C, Odaira M, Saruhara H, Hashimura Y, Usui Y, Yamashina A. Overlap syndrome: additive effects of COPD on the cardiovascular damages in patients with OSA. *Respiratory Medicine* (2012) 106, 1335-1341;

30. Wang H, Yang T, Shen Y, Wan C, Li X, Li D, Liu Y, Wang T, Xu D, Wen F, Ying B. Ghrelin Inhibits Interleukin-6 Production Induced by Cigarette Smoke Extract in the Bronchial Epithelial Cell Via NF- κ B Pathway. *Inflammation*, 2016;39(1);

31. Uzum AK, Aydin MM, Tutuncu Y, Omer B, Kiyan E, Alagol F. Serum ghrelin and adiponectin levels are increased but serum leptin level is unchanged in low weight Chronic Obstructive Pulmonary Disease patients. *Eur J Intern Med*. 2014 Apr;25(4):364-9.

Artigo 2

Título

As escalas de sono e os questionários respiratórios não foram sensíveis na tríade que associou SAOS, DPOC e Obesidade

Resumo

Objetivo: Avaliar se a presença de SAOS e da Obesidade modifica a percepção de queixas respiratórias e de qualidade de vida em pacientes com DPOC por meio de questionários específicos. Verificar se as escalas de sono e de *screening* para SAOS podem ser empregados nesta tríade. **Métodos:** Foram selecionados portadores de DPOC moderado e grave. Após a polissonografia, foram aplicadas as escalas de sono de “Epworth”, o “Questionário de Berlin”, seguidos dos questionários respiratórios “Medical Research Council Modificado (mMRC)”, o índice de dispnéia basal (BDI), o “Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória” (SGRQ). **Resultados:** as médias de VEF1 nos portadores de DPOC com (N=46) e sem (N=20) SAOS foram, respectivamente, 57.20 ± 16.81 x 53.85 ± 17.65 %pred ($p > 0.05$). A *overlap* não aumentou a pontuação de Epworth (11.77 ± 4.89 x 9.68 ± 5.58) e a pontuação > 10 , apresentou especificidade de 57.89%. Alto risco para a SAOS não foi identificado com maior frequência na *overlap* ao aplicar o Questionário de Berlin com especificidade de 31.57%. No grupo de DPOC com SAOS (50.97 ± 15.99 pontos) e sem SAOS (54.92 ± 18.40), a pontuação da qualidade de vida pelo “SGRQ” foi maior mas não diferiu entre os grupos e nem com a maior gravidade da SAOS ($p = 0,8899$). **Conclusão:** os fatores confundidores presentes na tríade SAOS, DPOC e obesidade impediram a percepção de maior sonolência diurna e risco elevado de SAOS. Não foram identificadas piora na dispnéia e na qualidade de vida.

Palavras-Chave: Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS), DPOC, obesidade, escalas de sono, questionários respiratórios.

Title

Sleep scales and respiratory questionnaires were not sensitive in the triad associated OSA, COPD and obesity

Abstract

Objective: To evaluate the presence of OSA and obesity alter the perception of respiratory symptoms and quality of life in patients with COPD through specific questionnaires. Check that the scales of sleep and screening for OSA can be employed in this triad. **Methods:** We selected moderate and severe COPD patients. After polysomnography, they were applied the sleep scales "Epworth", the "Berlin Questionnaire", followed by respiratory questionnaires "Medical Research Council Modified (mMRC)", the baseline dyspnea index (BDI), the "Hospital Questionnaire Saint George's Respiratory "(SGRQ). **Results:** The mean FEV1 in patients with COPD (n = 46) and without (N = 20) OSAS were respectively 57.20 ± 16.81 x $53.85 \pm 17.65\%$ pred ($p > 0.05$). The overlap has not increased the Epworth score (11.77 ± 4.89 x 9.68 ± 5.58) and scores > 10 , had a specificity of 57.89%. High risk for OSA was identified more frequently in the overlap when applying the Berlin Questionnaire with a specificity of 31.57%. In COPD group with OSAS (50.97 ± 15.99 points) and without OSA (54.92 ± 18.40), the score of quality of life by "SGRQ" was larger but did not differ between groups and not to the severity of OSA ($p = 0.8899$). **Conclusion:** the confounding factors present in OSA triad, COPD and obesity prevented the perception of greater daytime sleepiness and high risk of OSAS They were identified worsening dyspnea and quality of life.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea (OSA), COPD, Obesity, sleep scales, respiratory questionnaires

1. Introdução

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) se caracteriza por obstrução parcial ou completa intermitente das vias aéreas durante o sono, sendo denominado de Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) quando associado a sintomas diurnos/noturnos e/ou comorbidades como hipertensão arterial sistêmica ou diabetes mellitus⁽¹⁾. A prevalência chega a 32% ⁽²⁾ na população geral, entre 1% e 20% quando se associa a DPOC (*overlap*)^(1, 3) e pode ser acima de 60% quando há DPOC com obesidade (tríade DPOC, SAOS e obesidade) ^(4, 5). O sintoma diurno mais importante da SAOS é a sonolência⁽¹⁾ o que pode ser investigado pela escala de sono de *Epworth*⁽⁶⁾. A chance de ter SAOS pode ser verificada pelo questionário de *Berlin* ⁽⁷⁾, que funciona como um instrumento de *screening*.

A Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica (DPOC) é caracterizada por limitação de fluxo das vias aéreas inferiores que não consegue ser completamente revertida⁽¹⁾. Tem prevalência entre 8% e 10% na população acima de 40 anos em países desenvolvidos, mas pode chegar a 15%^(8, 9). O comprometimento progressivo da função pulmonar pode aumentar proporcionalmente a queixa de dispnéia aos esforços, que modifica e limita as atividades de vida diária (AVD's) e leva a incapacidade funcional, o que tem sido investigado pelas escalas *Medical Research Council Modificado (mMRC)*⁽¹⁰⁾ e *Baseline Dyspnea Index (BDI)*⁽¹¹⁾. A qualidade de vida destes pacientes é verificada pelo *Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)*⁽¹²⁾, com aumento da pontuação nas dimensões avaliadas ^(13, 14).

A associação de doenças pode limitar o uso de escalas de sono e questionários respiratórios. DPOC e obesidade podem ser contribuintes para a presença de dispnéia, sensação de fadiga ou cansaço nestas populações⁽¹⁵⁾. Funcionam como fatores confundidores que poderiam influenciar na acurácia destas escalas e questionários.

Neste contexto, é necessário esclarecer melhor o uso de questionários respiratórios (qualidade de vida e dispnéia), e escalas de sono (sonolência diurna e risco de SAOS), na tríade DPOC, SAOS e obesidade.

Hipótese

O estudo prevê que a identificação de sonolência diurna por *Epworth* pode perder a especificidade e o uso do questionário de *Berlin* não funciona como um preditor de SAOS, por conta da sobreposição da DPOC e da obesidade na SAOS. A verificação da capacidade funcional por meio das escalas *mMRC* e *BDI*, além da qualidade de vida pelo *SGRQ*, pode ser prejudicada pela presença da SAOS e da Obesidade em associação com a DPOC.

2. Objetivos

Avaliar se a presença de SAOS modifica a percepção de queixas respiratórias e de qualidade de vida em pacientes com DPOC por meio de questionários específicos. Verificar se as escalas de sono e de *screening* para SAOS podem ser empregadas na tríade SAOS, DPOC e obesidade.

3. Métodos

Foram incluídos portadores de DPOC, de ambos os gêneros, atendidos pelo ambulatório de Pneumologia das Faculdades de Fisioterapia e Medicina e Hospital Regional de Presidente Prudente (SP), assim como no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Unesp de Botucatu (FMB/Unesp). Todos portadores de DPOC moderado ou grave, foram diagnosticados pela espirometria⁽¹⁶⁾, que classificou esta gravidade pelos valores de VEF₁%, de acordo com critérios da *GOLD* 2016⁽¹⁶⁾. Recebeu aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade do Oeste Paulista (Unoeste), em Presidente Prudente (SP), Plataforma Brasil 0905.1212.7.0000.551 .

As escalas de sono de *Epworth* e *Berlin* avaliaram a sonolência diurna e o risco para a presença da SAOS, respectivamente. *Epworth* avalia se há sonolência diurna por meio da chance de cochilar em oito situações de AVD's. Pontuação maior que dez identifica sonolência diurna⁽⁶⁾. *Berlin* conta com três categorias que investigam ronco, cansaço/fadiga e a presença de hipertensão arterial sistêmica ou obesidade, respectivamente. Alto risco para SAOS é aferido quando duas ou mais categorias são positivas⁽⁷⁾.

Foram aplicados os questionários respiratórios *Medical Research Council Modificado (mMRC)*⁽¹⁰⁾ e *Baseline Dyspnea Index (BDI)*⁽¹¹⁾, para verificar a sensação de dispnéia, e o *Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)*⁽¹²⁾ para mensurar a qualidade de vida.

O primeiro componente do *BDI* avalia a intensidade da tarefa responsável por desencadear dispnéia. No segundo a intensidade de esforço que induz a dispnéia e por fim o prejuízo funcional que a dispneia causa ao paciente. O escore total pode ser obtido somando-se os escores dos três domínios (0 a 12). Quanto menor a pontuação, maior será a gravidade da dispnéia⁽¹¹⁾. *mMRC* avalia o grau de dispneia (de 1 a 4) em quatro situações cotidianas. Quanto maior a pontuação maior a gravidade da dispneia⁽¹⁰⁾. O *SGRQ* três domínios: sintomas (problemas causados por sintomas respiratórios), atividade (restrições da atividade causadas por dispneia) e impacto psicossocial (impacto sobre o cotidiano causado pela doença). A pontuação varia de 0 (sem redução da qualidade de vida) a 100 (máxima redução da qualidade de vida)⁽¹²⁾.

Posteriormente, os pacientes foram submetidos à polissonografia para confirmar o diagnóstico da SAOS. Com isso, formaram-se os grupos de DPOC com SAOS (*overlap*) e DPOC sem SAOS o que tornou possível, também, separar os pacientes com *overlap* pela gravidade da SAOS: DPOC com SAOS leve e moderada (IAH entre 5 e 30 apnéias/hora) e DPOC com SAOS grave (IAH > 30 apnéias/hora)⁽¹⁷⁾.

Método estatístico

Para comparar os dados avaliados entre os portadores de DPOC com SAOS, DPOC com SAOS leve/moderada, DPOC com SAOS grave e DPOC sem SAOS foi usada a análise de variância (ANOVA) e estabelecido o valor de $p < 0.05$ para considerar se houve diferença estatisticamente significativa. Para os dados não paramétricos, em todas as situações necessárias foi empregada a distribuição gama.

4. Resultados

Foram incluídos 66 portadores de DPOC. A polissonografia revelou que 46 indivíduos possuíam DPOC com SAOS, apresentando índice de apnéia e hipopnéia (IAH) maior que 5 episódio/hora, e 20 não apresentaram a SAOS associada à DPOC, o que representou distribuição de 69.70% de pacientes com DPOC e SAOS e 30.30% com DPOC sem SAOS (tabela 1). Os dois grupos foram homogêneos para idade e IMC.

Tabela 1. Descrição e comparação das características da população de DPOC com SAOS leve/moderado ou grave e sem SAOS, descritos em valores absolutos, percentuais, média $\pm$ desvio padrão, mediana, mínimo e máximo

	DPOC com SAOS N=46	DPOC com SAOS Leve/moderada N=32	DPOC com SAOS grave N=14	DPOC sem SAOS N=20	P value
Prevalência	69.70%	48,48%	21.21%	30.30%	-----
Gênero Masculino	26 (56.52%) ^a	16 (50.0%) ^a	10 (71.43%) ^a	4 (20.0%) ^b	<0.05
Idade anos	61.56 $\pm$ 11.30 62.00 [40.00 – 92.00]	63.78 $\pm$ 10.82 64.00 [41.00 – 76.00]	56.50 $\pm$ 11.13 52.00 [40.00 – 80.00]	59.75 $\pm$ 9.68 61.00 [42.00 – 76.00]	n/s
IMC Kg/cm ²	34.00 $\pm$ 5.67 32.55 [27.00 – 47.40]	32.95 $\pm$ 5.34 30.75 [27.00 – 50.00]	36.41 $\pm$ 5.84 35.45 [27.50 – 45.50]	33.89 $\pm$ 6.75 31.60 [27.00 – 50.00]	n/s
IAH apnéias/hora	26.43 $\pm$ 21.38 ^a 18.35 [5.30 – 83.50]	14.13 $\pm$ 6.08 ^d 12.95 [5.30 – 26.90]	56.50 $\pm$ 2.05 ^b 68.55 [37.90 – 83.50]	1.82 $\pm$ 1.56 ^d 1.70 [0.00 – 4.60]	<0.05

* Análise de Variância (ANOVA), distribuição gama aos não paramétricos

^{a, b, c, d} letras iguais sem diferença estatística e letras diferentes há diferença estatística (p<0.05)

DPOC=Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SAOS=Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; IMC=Índice de Massa Corpórea; IAH= Índice de Apneia e Hipoapneia;

Todos os indivíduos selecionados apresentaram distúrbio ventilatório obstrutivo na espirometria. Os valores médios com os respectivos desvios da CVF, VEF1, VEF1/CVF podem ser observados na tabela 2. Apesar da média da CVF (l) ser menor entre os portadores de DPOC sem SAOS, a CVF (%) tem semelhança estatística. As médias do VEF1 (l e%) são semelhantes entre os grupos.

Tabela 2. Descrição e comparação dos parâmetros da espirometria nos grupos de DPOC com SAOS leve/moderada ou grave e sem SAOS, em valores médios $\pm$ desvio padrão, mediana, mínimo e máximo.

	DPOC com SAOS N=46	DPOC com SAOS Leve/moderada N=32	DPOC com SAOS grave N=14	DPOC sem SAOS N=20	P value
CVF I	2.54 $\pm$ 0.76 ^a 2.36 [1.14 – 4.41]	2.37 $\pm$ 0.68 ^a 2.23 [1.14 – 4.14]	2.92 $\pm$ 0.82 ^c 2.68 [1.89 – 4.41]	2.16 $\pm$ 0.77 ^b 2.13 [0.97 – 4.14]	<0.05
CVF (%)	70.16 $\pm$ 17.47 68.00 [44.00 – 136.00]	70.38 $\pm$ 18.46 68.50 [44.00 – 132.00]	69.59 $\pm$ 15.23 66.50 [48.00 – 98.00]	67.30 $\pm$ 21.65 64.00 [40.00 – 132.00]	n/s
VEF1 (l)	1.63 $\pm$ 0.54 1.56 [0.65 – 2.86]	1.54 $\pm$ 0.48 1.53 [0.65 – 2.33]	1.84 $\pm$ 0.63 1.69 [0.97 – 2.86]	1.39 $\pm$ 0.52 1.37 [0.64 – 2.33]	n/s
VEF1 (%)	57.20 $\pm$ 16.81 56.00 [30.00 – 129.00]	58.03 $\pm$ 17.02 56.50 [30.00 – 102.00]	55.00 $\pm$ 16.74 53.50 [33.00 – 79.00]	53.85 $\pm$ 17.65 51.50 [30.00 – 102.00]	n/s
VEF1/CVF (%)	64.63 $\pm$ 11.39 65.00 [40.00 – 98.00]	65.47 $\pm$ 11.77 65.00 [40.00 – 96.00]	62.71 $\pm$ 10.62 63.50 [40.00 – 75.00]	65.80 $\pm$ 16.14 63.50 [33.00 – 96.00]	n/s

* Análise de Variância (ANOVA), distribuição gama aos não paramétricos

^{a, b, c, d} letras iguais sem diferença estatística e letras diferentes há diferença estatística (p<0.05)

DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SAOS = Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo, CVF= Capacidade Vital Forçada

A *overlap* não aumentou a pontuação de *Epworth* de forma estatisticamente significativa (11.77 $\pm$ 4.89 x 9.68 $\pm$ 5.58) e a pontuação > 10, apresentou acurácia de 61.11% com sensibilidade e especificidade de 62.85% e 57.89%, respectivamente. Alto risco para a SAOS não foi identificado com maior frequência na *overlap* ao aplicar o *Questionário de Berlin* e levou a acurácia, sensibilidade e especificidade de 68.51%, 88.57% e 31.57%, respectivamente. *Berlin* foi capaz de identificar alto risco para SAOS (100%), quando a SAOS foi grave (tabelas 3 e 4)

Tabela 3. Descrição e comparação de questionários de escala de sono entre portadores de DPOC com SAOS leve/moderada ou grave e sem SAOS, em valores percentuais e média $\pm$ desvio padrão, mediana, mínimo e máximo.

	DPOC com SAOS N=46	DPOC com SAOS Leve/moderada N=32	DPOC com SAOS grave N=14	DPOC sem SAOS N=20	P value
Questionário de Berlin	Baixo risco 11.43% Alto risco 88.57%	Baixo risco 16.00% Alto risco 84.00%	Alto risco 100%	Baixo risco 31.58% Alto risco 68.42%	-----
Escala de sono diurno de Epworth	11.77 $\pm$ 4.89 ^a 12.00 [4.00 – 23.00]	11.08 $\pm$ 4.81 ^a 11.00 [4.00 – 21.00]	13.50 $\pm$ 4.90 ^a 12.50 [6.00 – 23.00]	9.68 $\pm$ 5.58 ^a 9.00 [2.0 – 22.00]	<0.05

* Análise de Variância (ANOVA), distribuição gama aos não paramétricos

^{a, b, c, d} letras iguais sem diferença estatística e letras diferentes há diferença estatística (p<0.05)

DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SAOS = Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono.

Tabela 4. Descrição da avaliação da acurácia, sensibilidade e especificidade no uso da escala de sono de Epworth e do questionário de Berlin

	Epworth	Berlin
	DPOC com SAOS DPOC sem SAOS	DPOC com SAOS DPOC sem SAOS
Acurácia	61.11%	68.51%
Sensibilidade	62.85%	88.57%
Especificidade	57.89%	31.57%

A dispnéia que limita as AVD's foi verificada pelo *mMRC* e os valores obtidos são parecidos entre os portadores de DPOC sem e com SAOS independentemente da gravidade. A distribuição nas categorias do *BDI* também não apontou diferenças expressivas entre os grupos, o que pode ser visto na tabela 5.

Tabela 5. Descrição e comparação de índices de dispneia em portadores de DPOC com SAOS leve/moderada ou grave e sem SAOS, em valores percentuais, média $\pm$ desvio padrão da pontuação, mediana (percentis 25 -75%).

	DPOC com SAOS N=46	DPOC com SAOS Leve/moderada N=32	DPOC com SAOS grave N=14	DPOC sem SAOS N=20	P value
mMRC	0 (3.57%) 1 (35.71%) 2 (17.85%) 3 (42.85%)	0 (4.54%) 1 (31.81%) 2 (18.18%) 3 (45.45%)	1 (50%) 2 (16.66%) 3 (33.33%)	1 (40.00%) 2 (33.33%) 3 (13.33%) 4 (13.33%)	-----
BDI	2 (4.16%) 3 (4.16%) 4 (8.33%) 5 (16.64%) 6 (16.64%) 7 (4.16%) 8 (12.50%) 9 (4.16%) 10 (20.83%) 11 (0.0%) 12 (0.0)	2 (5.55%) 3 (5.55%) 4 (11.11%) 5 (5.55%) 6 (44.44%) 7 (5.55%) 8 (16.65%) 9 (5.55%) 10 (11.11%) 11 (11.11%) 12 (0.0)	2 (0.0%) 3 (0.0%) 4 (0.0%) 5 (50.0%) 6 (0.0%) 7 (0.0%) 8 (0.0%) 9 (0.0%) 10 (50.0%) 11 (0.0%) 12 (0.0)	2 (0.0%) 3 (13.33%) 4 (6.66%) 5 (0.0%) 6 (13.33%) 7 (6.66%) 8 (46.66%) 9 (0.0%) 10 (6.66%) 11 (0.0%) 12 (6.66%)	-----

DPOC = Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica; SAOS = Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono; BODE=Body Obstruction Dyspnea Exercise; mMRC=Medical Research Council; BDI

Todas as dimensões avaliadas pelo SGRQ apresentaram valores aumentados, nos diferentes grupos avaliados. Entretanto, a presença ou a maior gravidade da SAOS não alterou a pontuação da qualidade de vida verificada pelo questionário (tabela 6).

Tabela 6. Descrição e comparação das dimensões avaliadas pelo *Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória (SGRQ)*

	DPOC com SAOS N=46	DPOC com SAOS Leve/moderada N=32	DPOC com SAOS grave N=14	DPOC sem SAOS N=20	P value
SGRQ sintomas	52.93 $\pm$ 24.43 56.95 [7.80 – 92.30]	49.36 $\pm$ 26.73 56.95 [7.80 – 92.30]	63.64 $\pm$ 11.51 63.93 [47.08 – 81.83]	48.96 $\pm$ 25.50 50.16 [15.22 – 90.41]	n/s
SGRQ atividade	70.14 $\pm$ 17.89 73.27 [29.66 – 100.00]	72.46 $\pm$ 19.02 73.50 [29.66 – 100.00]	63.18 $\pm$ 12.84 67.29 [42.68 – 73.80]	73.56 $\pm$ 15.71 66.98 [47.70 – 100.00]	n/s
SGRQ impacto	39.38 $\pm$ 16.03 41.60 [8.78 – 63.62]	40.20 $\pm$ 15.96 41.60 [8.78 – 63.62]	36.91 $\pm$ 17.49 34.60 [18.56 – 62.78]	45.74 $\pm$ 24.08 39.58 [23.75 – 93.06]	n/s
SGRQ total	50.97 $\pm$ 15.99 55.05 [15.11 – 75.70]	51.47 $\pm$ 17.10 55.05 [15.11 – 75.70]	54.72 $\pm$ 13.36 48.60 [36.15 – 66.24]	54.92 $\pm$ 18.40 45.47 [34.20 – 93.17]	n/s

* Análise de Variância (ANOVA), distribuição gama aos não paramétricos

a, b, c, d letras iguais sem diferença estatística e letras diferentes há diferença estatística (p<0.05)

5. Discussão

Maior sonolência diurna não verificada por *Epworth* ao associar a DPOC e a obesidade com a SAOS e não foi identificado maior risco de SAOS por *Berlin*, nesta tríade. A intensidade de dispnéia e a incapacidade funcional, avaliados pelo *mMRC* e *BDI*, não foram mais graves pela presença da SAOS e obesidade entre os portadores de DPOC. Apesar da qualidade de vida apresentar pontuação mais alta nas dimensões avaliadas, típica dos portadores de DPOC, na associação com a SAOS ele não foi diferente.

Aproximadamente 60% dos pacientes com *overlap* apresentaram *Epworth* > 10 e cerca de 40% dos portadores de DPOC sem SAOS tinham pontuação semelhante. Não houve diferença estatística entre as médias de *Epworth* nos grupos avaliados (11.16 ± 4.86 x 9.52 ± 5.09).

Em outro estudo⁽¹⁸⁾, *Epworth* apresentou pontuação média de 12 ± 4 na *overlap* e de 6 ± 3 nos portadores de DPOC sem SAOS. *Epworth* foi maior nos pacientes com SAOS, 11.39, e naqueles com *overlap*, 13.89, e menor na população de DPOC (4.84), no estudo de Venkateswaran & Tee⁽¹⁹⁾. O IAH médio (34 apnéias/hora), maior no estudo de Marin et al 2010, pode ter influenciado na maior sonolência diurna verificada.

Com a seleção de 524 indivíduos com SAOS, foram encontrados 64 (12%) de *overlap* no estudo de Shiina et al⁽²⁰⁾. A média da pontuação de *Epworth* foi 9.0 (6.0 – 13.0) na SAOS e 7.0 (4.5 – 11.0) na *overlap* ($p < 0.05$). A média do IMC dos pacientes incluídos com a *overlap* foi 24.8 Kg/cm^2 , o que foi diferente do atual estudo, e pode ter contribuído para a menor pontuação verificada.

A investigação de Steveling et al⁽²¹⁾ encontrou somente 20% dos paciente com *Epworth* > 10 na população de *overlap* incluída.

Menos da metade dos pacientes com $\text{IAH} > 5$, sem DPOC, apresentam sintomas de sonolência diurna⁽²²⁾, o que esteve presente em mais da metade (60%) da população estudada com a *overlap*. A presença da DPOC pode ter sido um agravante na sensação de sonolência diurna e, o que pode ter contribuído, também, foi o alto IMC associado.

Houve menor identificação de *Epworth* > 10 em outros estudos. No estudo de Faria et al⁽²³⁾, 40% dos pacientes tinham esta característica, mas o IMC do grupo de

overlap incluído era normal. No outro, Steveling et al⁽²¹⁾ verificaram que 20% apresentou *Epworth* > 10, o que foi contraditório, já que para serem incluídos os pacientes deveria ter IAH > 10 e IMC alto.

Em nosso estudo, o questionário de Berlin não se mostrou eficaz como instrumento de *screening* para SAOS em portadores de DPOC.

Alto risco para a presença de SAOS foi encontrado em 83.72% dos portadores de DPOC com *overlap*, no questionário de *Berlin*. Entretanto, 64% dos portadores de DPOC sem SAOS, também foram identificados com alto risco para SAOS. A categoria 2, do questionário de *Berlin*, menciona “fadiga” e “cansaço”, o que pode ser um fator confundidor para portadores de DPOC que frequentemente apresentam estes sintomas.

A identificação de alto risco para SAOS associada a DPOC foi parecida (70%) no estudo de Mohammadien et al⁽²⁴⁾. No estudo de Faria et al⁽²³⁾, a menor identificação de alto risco para SAOS (32.5%), pode ser explicada pela normalidade do IMC em todos os pacientes com *overlap* avaliados, o que influencia diretamente na categoria 3 do questionário de *Berlin*.

A presença ou não da SAOS não influenciou na sensação de dispnéia ou na verificação do estado de saúde dos portadores de DPOC, verificada pelo *mMRC*. A *mMRC* está muito ligada a limitação que a dispnéia impõe durante as AVD's e este não é um sintoma típico dos pacientes com SAOS.

O impacto da dispnéia verificado pelo *BDI* apresentou comportamento semelhante ao do *mMRC*. A *overlap* não aumentou a dispnéia. Mais uma vez, ficou claro que a dispnéia não é um sintoma comumente referido por indivíduos com SAOS.

Nas três dimensões avaliadas (sintomas, atividade e impacto), assim como na pontuação total, a qualidade de vida mensurada pelo *SGRQ* foi semelhante, independentemente da presença ou gravidade da SAOS nos portadores de DPOC. Scores > 25 foram encontrados, o que é comum entre os portadores de DPOC^(13, 14) e esteve presente também na *overlap*. Com isso, o *SGRQ* não conseguiu ser sensível na presença da SAOS e da obesidade associada a DPOC.

Foi percebida piora na qualidade de vida, ao usar o *SGRQ* na *overlap*, comparado com portadores de DPOC⁽²⁵⁾. As médias do VEF1(%) entre os grupos de DPOC (48.2%) e *overlap* (49.1%), avaliados por Mermigkis et al⁽²⁵⁾, pode ter contribuído

para o *SGRQ* observar piora na qualidade de vida com a presença da SAOS nos portadores de DPOC avaliados.

6. Conclusão

Os fatores confundidores presentes na tríade SAOS, DPOC e obesidade impediram identificar maior sonolência diurna em *Epworth* ou risco elevado de SAOS no questionário de *Berlin*, aplicados nesta população. O uso dos questionários *mMRC* e *BDI* não verificaram piora na dispnéia nas atividades de vida diária e não conseguiram identificar piora na qualidade de vida pelo *SGRQ*.

7. Referências

1. McNicholas WT. Chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea – the overlap syndrome. *J Thoracic Dis* 2016;8(2):236-242;
2. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010 May;11(5):441-6.
3. Chaouat A, Weitzenblum E, Kessler R, Charpentier C, Enhart M, Schott R. A randomized trial of nocturnal oxygen therapy in chronic obstructive pulmonary disease patients. *Eur Respir J* 1999;14(5)1002-1008.
4. Povitz M, Matthew TJ, Sachin RP, Jill R, Patrick JH, Willis HT. Prevalence of Sleep-disordered Breathing in Obese Patients with Chronic Hypoxemia. A Cross-Sectional Study. *Annals of the American Thoracic Society*, Vol. 12, No. 6 (2015), pp. 921-927;
5. Soler X, Gaio E, Powell LF, Ramsdell JW, Loredó JS, Malhotra A, Ries AL. High Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Moderate to Severe Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *Annals of the American Thoracic Society*, Vol.12, No. 8 (2015), pp. 1219-1225;

6. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro D, Barreto SSM, Johns MW. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. J Bras Pneumol. 2009;35(9):877-883;
7. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med. 1999; 131: 485-91.
8. Bednarek M, Plywaczewsk R, Jonczak L, Zielinsk J. There is no relationship between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea syndrome: a population study. Respiration 2005;72:142-149;
9. Menezes A M B, Hallal P C , Perez-Padilla R, Jardim J R B, Muiño A, Lopez M V, Valdivia G, M de Oca M , Talamo C. Chronic obstructive pulmonary disease in five Latin American cities (the PLATINO study): a prevalence study. www.thelancet.com Published online November 4, 2005;
10. Kovelis D, Segretti NO, Probst VS, Lareau SC, Brunetto AF, Pitta F. Validation of the Modified Pulmonary Functional Status and Dyspnea Questionnaire and the Medical Research Council scale for use in Brazilian patients with chronic obstructive pulmonary disease. J Bras Pneumol. 2008;34(12):1008-18;
11. Mahler DA, Weinberg DH, Wells CK, Feinstein AR. The measurement of dyspnea. Contents, interobserver agreement, and physiologic correlates of two new clinical indexes. Chest. 1984;85(6):751-8;
12. Camelier A, Rosa FW, Salmi C, Nascimento OA, Cardoso F, Jardim JR. Avaliação da qualidade de vida pelo Questionário do Hospital Saint George na Doença Respiratória em portadores de doença pulmonar obstrutivo crônica: validação de uma nova versão para o Brasil. J Bras Pneumol. 2006;32(2):114-22;

13. Agusti A, Calverley PM, Celli B, et al. Characterisation of COPD heterogeneity in the ECLIPSE cohort. *Respir Res.* 2010;11:122;
14. Miravittles M, Soriano JB, García-Río F, Muñoz L, Duran-Tauleria E, Sanchez G, et al. Prevalence of COPD in Spain: impact of undiagnosed COPD on quality of life and daily life activities. *Thorax.* 2009;64(10):863-8;
15. Koutsourelakis I, Perraki E, Bonakis A, Vagiakis E, Roussos C, Zakyntinos S. Determinants of subjective sleepiness in suspected obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* (2008) 17, 437-443;
16. GOLD. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease (UPDATED 2016): NHLBI/WHO Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease (GOLD). Website www.goldcopd.org;
17. AASM. The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic and Coding Manual. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine. 2005;
18. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli B. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 182. pp 325-331, 2010;
19. Venkateswaran S, Tee A. Overlap syndrome between chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnoea in a southeast Asian teaching hospital. *Singapore Med J* 2014;55(9):488-492;
20. Shiina K, Tomiyama H, Takata Y, Yoshida M, Kato K, Nishihata Y, Matsumoto C, Odaira M, Saruhara H, Hashimura Y, Usui Y, Yamashina A. Overlap syndrome: additive effects of COPD on the cardiovascular damages in patients with OSA. *Respiratory Medicine* (2012) 106, 1335-1341;

21. Steveling EH, Clarenbach CF, Miedinger D, Enz C, Dürr S, Maier S, Sievi N, Zogg S, Leuppi JD, Kohler M. Predictors of the overlap syndrome and its association with comorbidities in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Respiration*. 2014;88(6):451-7;
22. Ulasli SS, Gunay E, Koyuncu T, Akar O, Halici B, Ulu S, Unlu M. Predictive value of Berlin Questionnaire and Epworth Sleepiness Scale for obstructive sleep apnea in a sleep clinic population. *Clin Respir J*. 2014 Jul;8(3):292-6;
23. Faria AC, Costa CH, Rufino R. Sleep apnea clinica score, Berlin questionnaire, or Epworth sleepiness scale: which is the best obstructive sleep apnea predictor in patients with COPD ? *Journal of General Medicine* 2015;8:275-281;
24. Mohammadien HA, Ahmid SS, Mahamoud A. Validation of the Epworth sleepiness scale, Berlin, STOPBANG questionnaires and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease, asthma and cardiovascular disease. *Eur Respir Soc Annual Congress* 2013:P2032;
25. Mermigkis C, Kopanakis A, Foldvary-Schaefer N, Golish J, Polychronopoulos V, Schiza S, Amfilochiou A, Siafakas N, Bouros D. Health-related quality of life in patients with obstructive sleep apnoea and chronic obstructive pulmonary disease (overlap syndrome). *Int J Clin Pract* 2007: 61(2), 207-2011;

Anexo 1

Scripps One Manuscript

Submit One Manuscript | **Brazilian Journal of Pneumology** | **Instructions & Forms** | **Help** | **Login Out**

SciELO **Jornal Brasileiro de Pneumologia**

[Home](#) | [Author](#) | [Review](#)

[Author Dashboard](#) / [Submission Confirmation](#)

Submission Confirmation

[Print](#)

Thank you for your submission

Submitted to	Jornal Brasileiro de Pneumologia
Manuscript ID	JBPNEA20164308
Title	Avaliação de sono e os questionários respiratórios não foram sensíveis na triagem que associou SAOS, DPOC e obesidade
Authors	Mungo Passolin, Flávio Pezagna, Francisca Alta, Matheus Benevi, Ricardo Barros, Jefferson Walker, Silveira
Date Submitted	03-Oct-2016

[Author Dashboard »](#)