

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA E CIÊNCIAS DA SAÚDE
ÁREA DE CONCENTRAÇÃO: CLÍNICA CIRÚRGICA
NÍVEL: DOUTORADO

ANA CRISTINA DE ASSUNÇÃO MACHADO

FUNÇÃO ENDOTELIAL DE PACIENTES OBESOS SUBMETIDOS AO BYPASS GÁSTRICO
EM Y DE ROUX COM E SEM SÍNDROME DA APNEIA HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Porto Alegre
2018

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

ANA CRISTINA DE ASSUNÇÃO MACHADO

**FUNÇÃO ENDOTELIAL DE PACIENTES OBESOS SUBMETIDOS AO BYPASS
GÁSTRICO EM Y DE ROUX COM E SEM SÍNDROME DA APNEIA HIPOPNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Orientador: Prof. Dr. Cláudio Corá Mottin

Colaborador: Prof. Dr. Antonio Marcos
Vargas da Silva

Porto Alegre
2018

Ficha Catalográfica

M149f Machado, Ana Cristina de Assunção

Função endotelial de pacientes obesos submetidos ao ao Bypass Gástrico em Y de Roux com e sem Síndrome da Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono / Ana Cristina de Assunção Machado . – 2018.

102 f.

Tese (Doutorado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Claudio Corá Mottin.

1. Síndrome da apneia hipopneia obstrutiva do sono. 2. Função endotelial. 3. Bypass Gastrico em Y de Roux. I. Mottin, Claudio Corá. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS
com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Bibliotecária responsável: Salete Maria Sartori CRB-10/1363

ANA CRISTINA DE ASSUNÇÃO MACHADO

**FUNÇÃO ENDOTELIAL DE PACIENTES OBESOS SUBMETIDOS AO BYPASS
GÁSTRICO EM Y DE ROUX COM E SEM SÍNDROME DA APNEIA HIPOPNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Aprovada em: _____ de _____ de 2018

Comissão examinadora:

Prof. Dr. Nilton Tokio Kawahara – USP

Prof. Dr. Paulo Fernando Dotto Bau – UFSM

Prof. Dr. Antonio Carlos Weston – UFRGS

Dr. Carlos Frota Dillenburg
Serviço de Atendimento ao Obeso (SAO) – Novo Hamburgo/RS

Prof^a. Dr^a. Leticia Biscaino Alves – PUCRS – Suplente

Porto Alegre
2018

AGRADECIMENTOS

Nada se constrói sozinho, nada acontece por acaso. Várias mãos se unem e várias mentes se complementam, para que uma grande produção seja elaborada e finalizada. Por isso, agora é a hora de mostrar a minha gratidão a todos aqueles que de alguma forma colaboraram e participaram na construção desta obra que hoje lhes apresento, como conclusão deste longo caminho do meu curso de doutorado.

Agradeço imensamente ao meu orientador, Dr. Claudio Corá Mottin, pelo acolhimento de uma forasteira em seu grupo, por suas valiosas orientações e incentivo sempre na busca pelo novo, pelo diferencial no tratamento da obesidade.

Ao Programa de Pós Graduação em Medicina e Ciências da Saúde da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), na pessoa de seu coordenador Dr. Alexandre Vontobel Padoin, pelo acolhimento como professor, contribuindo com seu conhecimento científico e experiência profissional e como coordenador, sempre se mostrando disponível na tentativa em auxiliar nos entraves burocráticos da instituição.

Gostaria muito de agradecer ao meu colega e coorientador, mesmo que extraoficial, mas, oficial na prática, Dr. Antonio Marcos Vargas da Silva, grande colaborador na elaboração desta pesquisa, sem o qual não haveria possibilidade da realização da mesma. Sempre disponível em suas horas de folga, aos sábados, domingos e feriados, para a realização e análise dos exames. Aprendi muito com ele, através de seu vasto conhecimento e experiência na sua área de atuação profissional. Agradeço pelo incentivo e amor à pesquisa, que lhe são peculiares.

Agradeço, também, a outro colega de departamento da UFSM, Dr. Luis Ulisses Signori, o qual apareceu como um anjo no final deste estudo, nos auxiliando muito na elaboração do artigo, com seu grande conhecimento e experiência científica.

Ao Ambulatório de Fisioterapia do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), em especial à Dr^a Marisa Bastos Pereira, chefe da Unidade de Reabilitação deste hospital, a qual sempre esteve disposta em colaborar na liberação do espaço físico deste serviço, quando necessário. Também agradeço, pelas contribuições iniciais na construção desta pesquisa.

Ao Serviço de Diagnóstico e Métodos Gráficos do HUSM, em especial ao Dr. Alexandre Antônio Naujorks, o qual gentilmente abriu as portas do serviço para que pudéssemos realizar os exames de avaliação da função endotelial, nos cedendo, muitas vezes, seu espaço físico de trabalho, disponibilizando o equipamento para realização dos exames, bem como, todo o material que precisássemos. Sua competência como profissional e suas orientações, foram muito valiosas na construção deste trabalho. Estendo este agradecimento à toda equipe de médicos e funcionários deste serviço, os quais sempre de bom grado colaboraram conosco.

Ao amigo, Dr. Luis Felipe Dias Lopes, também professor da UFSM, o qual me acompanha desde o mestrado, há vários anos, e muito contribuiu com as análises estatísticas, deste trabalho, mostrando-se sempre disponível.

Aos meus colegas do Departamento de Fisioterapia e Reabilitação, da UFSM, por oportunizarem o meu afastamento para realização deste doutorado, em especial na pessoa do meu chefe, o Prof. Edson Missau, o qual me acompanha desde a fase acadêmica do curso de fisioterapia, há alguns anos, sempre me incentivando e apoiando nas minhas qualificações como profissional. A ele, o meu muitíssimo obrigado!

Aos profissionais e funcionárias da Clínica de Cirurgia da Obesidade e do Aparelho Digestivo - Dr. Glauco Alvarez, na cidade de Santa Maria, os quais oportunizaram e contribuíram muito para a realização da coleta dos dados desta pesquisa.

À minha família, em especial, aos meus filhos Georgia e Gabriello, que espero tenham compreendido os meus períodos de afastamento e ausências, mesmo que, muitas vezes, presente fisicamente, mas, com um envolvimento profissional muito grande, que me roubava tempo de atenção e dedicação a eles, como eu gostaria. Que possamos juntos recuperar o tempo perdido.

À minha mãe, Dulce, sempre presente e peça fundamental, para que tudo pudesse acontecer na minha vida.

E por último, mas não menos importante, muito pelo contrário, o mais importante de todos, meu marido Glauco Alvarez, grande incentivador da qualificação profissional de todos que o cercam e o seguem. Ele, como um grande profissional

que é, competente e pioneiro em vários setores na área cirúrgica, foi o primeiro a me incentivar e estimular a ir em busca de mais, sempre mais. Obrigado por me oportunizar trabalhar em sua equipe, viver na sua casa, morar na sua alma e ser mãe de seus filhos. AMO VOCÊ, simples assim!

Obrigado a todos!

RESUMO

Introdução: a obesidade é uma das doenças nutricionais mais importantes do mundo moderno, principalmente, em sua forma abdominal, onde o tecido adiposo implica em maior risco cardiovascular e é responsável por fenômenos inflamatórios. A obesidade abdominal predispõe à calcificação das artérias coronárias e à disfunção endotelial, bem como ao aparecimento de outras comorbidades como a hipertensão, a diabetes e a Síndrome da Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS). A SAHOS leva à diminuição da qualidade de vida (QV) e da capacidade funcional, juntamente com um risco aumentado de doença cardiovascular, predispondo a maiores índices de morbidade e mortalidade.

Objetivos: avaliar o impacto da perda de peso ocorrida nos primeiros seis meses após a realização da cirurgia bariátrica sobre a função endotelial em pacientes, com e sem síndrome da apneia hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS). **Metodologia:** a amostra foi composta por 56 pacientes homogeneamente divididos em grupos sem SAHOS (grupo controle) e com SAHOS (SAHOSG). Todos os pacientes foram avaliados no pré-operatório do Bypass Gástrico em Y de Roux (RYGB) e seis meses após a cirurgia. O diagnóstico de SAHOS no pré-operatório foi realizado através dos instrumentos validados para rastreamento de apneia e confirmados por polissonografia. As avaliações compreenderam medidas antropométricas, bioimpedância elétrica, sintomas clínicos de SAHOS e função endotelial, pela dilatação mediada pelo fluxo (FMD) da artéria braquial. Resultados: o emagrecimento induzido pela cirurgia melhorou os resultados antropométricos, da bioimpedância e da função endotelial em ambos os grupos. Os pacientes apresentaram uma sensível melhora clínica nos sintomas da SAHOS ao longo do estudo. Entretanto, os pacientes com SAHOS, apresentaram uma melhora na função endotelial 2,5% menor ($p < 0.001$) que o grupo controle. **Conclusão:** Este estudo demonstrou que a presença de SAHOS, previamente à cirurgia bariátrica, interfere no quadro clínico e na melhora da função endotelial.

Palavras-Chaves: Síndrome da Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono; Bypass Gástrico, Obesidade mórbida; Função endotelial, Dilatação mediada pelo fluxo.

ABSTRACT

Introduction: Obesity is one of the most important nutritional diseases in the modern world, especially in its abdominal form, where adipose tissue implies a higher cardiovascular risk and is responsible for inflammatory phenomena. Abdominal obesity predisposes to calcification of the coronary arteries and endothelial dysfunction, as well as the occurrence of other comorbidities such as hypertension diabetes and Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome (OSAHS). OSAHS leads to decreased quality of life (QOL) and functional capacity, together with an increased risk of cardiovascular disease, predisposing to higher rates of morbidity and mortality.

Objectives: To evaluate the impact of weight loss in the first six months after bariatric surgery on endothelial function in patients with and without obstructive sleep apnea syndrome (OSAHS).

Methodology: the sample consisted of 56 patients homogeneously divided into groups without OSAHS (control group) and with OSAHS (OSAHS). All patients were evaluated in the Roux-en-Y Gastric Bypass (RYGB) preoperative period and six months after surgery. OSAHS diagnosis in the preoperative period was performed using instruments validated for apnea tracking and confirmed by polysomnography. The evaluations included anthropometric measurements, electrical bioimpedance, clinical symptoms of OSAHS and endothelial function, through the flow-mediated dilatation (FMD) of the brachial artery.

Results: weight loss induced by surgery improved the anthropometric, bioimpedance and endothelial function results in both groups. Patients presented a significant clinical improvement in the symptoms of OSAHS throughout the study. However, patients with OSAHS had an improvement in the endothelial function 2.5% lower ($p < 0.001$) than the control group.

Conclusion: this study shows that the presence of OSAHS before bariatric surgery interferes in the clinical picture, interfering in the improvement of endothelial function.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome; Gastric Bypass, Morbid Obesity; Endothelial function, Flow mediated dilation.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma.....	38
Figura 2 – Função endotelial de ambos os grupos (2A) e correlações dos Δ %FMD do OSAHSG com o colesterol total (2B) e LDLc (2C).....	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes nos momentos pré e seis meses de pós-operatório (CG e OSAHSG).....	39
Tabela 2 – Função endotelial dos pacientes nos momentos pré e seis meses de pós-operatório (CG e OSAHSG)	40
Tabela 3 – Avaliação clínica quanto ao indicativo de SAHOS, Questionário de Berlin (QB), Avaliação do Nível de Sonolência (Escala de Epworth) e Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg (PSQI_BR) no OSAHSG	41

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 – Classificação do Índice de Massa Corporal	24
---	----

LISTA DE ABREVIATURAS

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
AB	Artéria Braquial
ACT	Água Corporal Total
AVC	Acidente Vascular Cerebral
BIPAP	Pressão positiva nas vias aéreas em dois níveis
CEP	Comitê de Ensino e Pesquisa
CFM	Conselho Federal de Medicina
CPAP	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas
DCNTs	Doenças Crônicas Não Transmissíveis
DCV	Doença Cardiovascular
DM2	Diabetes Mellitus tipo 2
DP	Desvio Padrão
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
FMD	Dilatação Mediada por Fluxo
CG	Grupo Controle
GSAHOS	Grupo com Síndrome da Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HDLc	Lipoproteína de Alta Densidade-Colesterol
HR	Hiperemia Reativa
hS-CRP	Proteína C Reativa Ultra-Sensível
HUSM	Hospital Universitário de Santa Maria
IAH	Índice de Apneia/Hipopneia
IBGE	Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística
ICC	Insuficiência Cardíaca Congestiva
IFSO	Federação Internacional para Cirurgia da Obesidade e Distúrbio Metabólico
GEP	Gerência de Ensino e Pesquisa
IMC	Índice de Massa Corporal
LDLc	Lipoproteína de Baixa Densidade-Colesterol
Md	Mediana
MGC	Massa de Gordura Corporal
MSE	Membro Superior Esquerdo
Ntg	Nitroglicerina
OMS	Organização Mundial da Saúde
ON	Óxido Nítrico
OSAHS	Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome Group
PA	Pressão Arterial
PGC	Percentual de Gordura Corporal
PSQI-BR	Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
QB	Questionário de Berlin
QV	Qualidade de Vida
RCQ	Relação Cintura/Quadril
RYGB	ByPass Gástrico em Y de Roux
SAHOS	Síndrome da Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono
SAS	Statistical Analysis System
SBCBM	Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica
SIE	Sistemas de Informações Educacionais
SM	Síndrome Metabólica
TLCE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
Vigitel	Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico
vs	Versus

LISTA DE SÍMBOLOS

c	colesterol
cm	centímetro
Δ	delta
m	metro
m ²	metro cuadrado
mg/Dl	miligramas por decilitro
mmHg	milímetros de mercurio
kg	quilograma

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	16
1.1 JUSTIFICATIVA	18
1.3 OBJETIVOS	19
1.3.1 Objetivo geral	19
1.3.2 Objetivos específicos	19
2 REVISÃO DE LITERATURA	20
2.1 SÍNDROME DA APNEIA HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (SAHOS)	20
2.2 OBESIDADE	22
2.3 CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA	25
2.4 ENDOTÉLIO E FUNÇÃO ENDOTELIAL	26
3 MATERIAL E MÉTODOS	29
3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO	29
3.2 POPULAÇÃO	29
3.3 AMOSTRA.....	29
3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	30
3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO	30
3.6 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DOS DADOS	31
3.6.1 Questionário de Berlin	31
3.6.2 Escala de sonolência de Epworth (ESE)	31
3.6.3 Índice de qualidade do sono de Pittsburg (PSQI-BR)	32
3.6.4 Polissonografia	32
3.6.5 Demais avaliações	33
<i>3.6.5.1 Avaliação demográfica, antropométrica e composição corporal</i>	33
<i>3.6.5.2 Análise do perfil bioquímico</i>	34
3.6.6 Avaliação da função endotelial	35
3.7 LOCAL DO ESTUDO	36
3.8 ASPECTOS ÉTICOS.....	37
3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
4 RESULTADOS	38
5 DISCUSSÃO	44
6 CONCLUSÃO	50

REFERÊNCIAS	51
APÊNDICE A – Avaliação demográfica, antropométrica e de composição corporal pré-operatória.....	58
APÊNDICE B – Avaliação demográfica, antropométrica e de composição corporal pós-operatória.....	59
APÊNDICE C – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	60
APÊNDICE D – Artigo original científico relacionado.....	63
ANEXO A – Questionário de Berlin.....	89
ANEXO B – Escala de Sonolência de Epworth.....	91
ANEXO C – Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh.....	92
ANEXO D – Parecer consubstanciado do CEP.....	98

1 INTRODUÇÃO

A epidemia global de sobrepeso e obesidade tornou-se um grande problema de saúde pública em muitas partes do mundo. Paradoxalmente, coexistindo com a desnutrição nos países em desenvolvimento. O aumento crescente da prevalência de sobrepeso e obesidade está associado às doenças crônicas relacionadas com a alimentação, incluindo a Diabetes Mellitus, doença cardiovascular, acidente vascular cerebral, hipertensão, câncer, entre outras.¹

A obesidade é uma doença complexa e multifatorial, que se desenvolve a partir da interação entre o genótipo e o ambiente. A compreensão total, sobre como e porque a obesidade ocorre, ainda é incompleta. No entanto, sabe-se que essa doença tem relação com fatores genéticos, fatores ambientais e mediadores fisiológicos.²

Sem dúvida, a obesidade é uma das doenças nutricionais mais importantes do mundo moderno, principalmente, em sua forma abdominal, onde o tecido adiposo implica em maior risco cardiovascular e é responsável por fenômenos inflamatórios.³

A obesidade abdominal predispõe à calcificação das artérias coronárias e à disfunção endotelial, em pessoas com resistência à insulina, independente da pressão arterial, da glicemia e das taxas de HDL-colesterol (HDLc).⁴

Para cada quilograma de peso adquirido, aumenta 1mmHg a pressão sistólica, sendo que o aumento de 20% do excesso de peso faz com que aumente oito vezes a incidência de hipertensão arterial sistêmica (HAS).⁵

Segundo a Organização Mundial da Saúde (OMS), no Brasil, uma em cada cinco pessoas no país está acima do peso. A prevalência da doença passou de 11,8%, em 2006, para 18,9%, em 2016. Os números fazem parte da Pesquisa de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico (Vigitel), realizada em todas as capitais brasileiras, no período de fevereiro a dezembro de 2016, com 53,2 mil pessoas maiores de 18 anos.⁶

A obesidade está fortemente associada com fatores de risco cardiovascular, sendo que as doenças cardiovasculares (DCV) são as maiores causas de morbidade e mortalidade nos pacientes obesos. O crescimento da obesidade, também colaborou

para o aumento da prevalência de diabetes e de hipertensão. As doenças crônicas não transmissíveis (DCNTs) pioram a condição de vida e podem matar. Dentre estas doenças, tem-se a Síndrome da Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS), sendo que seu fator de risco mais significativo é a obesidade. Esta síndrome é provavelmente o transtorno respiratório mais comum nos EUA e Europa, sugerindo que entre 14% e 49% dos homens de meia idade possuam sintomas clínicos⁷. Estudos clínicos e laboratoriais em indivíduos obesos mostraram uma incidência de SAHOS entre 42% e 48% em homens e 8% a 38% em mulheres. Pelo menos 60% a 70% dos pacientes com SAHOS são obesos.⁸ A SAHOS leva a diminuição da qualidade de vida (QV) e da capacidade funcional, juntamente com um risco aumentado de doença cardiovascular, predispondo a maiores índices de morbidade e mortalidade.^{7,9}

Em indivíduos obesos, uma característica física comum é a circunferência do pescoço, aumentada em comparação a não obesos, sendo este um sinal indicativo de obesidade central, fator intimamente associado à SAHOS. 42% dos pacientes com SAHOS tem gordura acumulada na região do pescoço.¹⁰ Assim, um elevado índice de massa corporal e a presença de características clínico/físicas específicas podem aumentar a probabilidade de SAHOS¹¹

A SAHOS, assim como a obesidade, também é um fator de risco para várias condições cardiovasculares, como hipertensão arterial sistêmica (HAS), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), acidente vascular cerebral (AVC), síndrome metabólica e disfunção endotelial. Sendo assim, torna-se essencial o conhecimento das principais repercussões cardiovasculares dos distúrbios respiratórios do sono durante uma avaliação clínica. Esta patologia está relacionada com vários mecanismos fisiopatológicos desencadeados pela hipóxia¹²⁻¹³ e fragmentação do sono¹⁵⁻¹⁶, incluindo ativação simpática, inflamação e disfunção endotelial.¹²⁻²¹ Foi delineado um perfil cardiovascular para os pacientes com SAHOS, o qual inclui: obesidade, hipertensão, baixos níveis de *High Density Lipoproteins Cholesterol* (HDLc) e aumento do átrio esquerdo.²⁰ Devido às repetidas exposições do sistema cardiovascular a ciclos de hipóxia, há uma diminuição da contratilidade miocárdica, ativação do sistema nervoso simpático, elevação da pressão arterial e frequência cardíaca, depressão da atividade nervosa parassimpática, estresse oxidativo e inflamação sistêmica, ativando plaquetas e prejudicando a função endotelial vascular.¹⁶

A incidência de SAHOS em obesos, graus II e III, é 12 a 30 vezes maior do que na população em geral, sendo subdiagnosticada, na maioria das vezes.²¹

A investigação pré-operatória, no caso das cirurgias bariátricas, através da polissonografia, para o diagnóstico de SAHOS, ainda não é rotina na maioria dos serviços, devido ao alto custo para a realização desta investigação, fazendo com que muitos casos fiquem, então, subdiagnosticados, o que, muitas vezes, pode contribuir para complicações respiratórias no pós-operatório imediato destas cirurgias.

Alguns estudos, com pacientes candidatos à cirurgia bariátrica, que realizaram a polissonografia no pré-operatório, mostraram a prevalência de 70%, 77% e 71%, respectivamente, de presença de SAHOS, sendo que a maioria dos pacientes diagnosticados não tinham conhecimento prévio da doença.²²⁻²⁴

Tem-se conhecimento, de que doenças como obesidade e SAHOS, levam ao comprometimento da função endotelial. O estudo da função endotelial, pode direcionar uma série de intervenções, pois a disfunção do endotélio é considerado um marcador pré-clínico da doença cardiovascular⁵¹, precedendo a formação da placa aterosclerótica e tem valor preditivo para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares.¹⁹⁻²⁰

1.1 JUSTIFICATIVA

Devido a todas as complicações citadas, associadas com estas duas condições patológicas (obesidade e SAHOS), comprometendo a morbidade dos pacientes e podendo impactar sobre os índices de mortalidade, principalmente devido aos comprometimentos cardiovasculares, são necessários esforços cada vez maiores, para o desenvolvimento de medidas de prevenção, diagnóstico e tratamento desses comprometimentos. Com isto poderão ser evitadas complicações irreversíveis ou até a morte precoce desses indivíduos. Por isso, emergiu o interesse em analisar as alterações na função endotelial de indivíduos obesos com e sem SAHOS, que iriam submeter-se à cirurgia bariátrica, como sendo uma maneira de detecção precoce de possíveis doenças cardiovasculares, verificando se a presença ou não da SAHOS, nos pacientes obesos, interfere no

grau de disfunção endotelial apresentada, bem como, na melhora ou não da mesma, após a eliminação de peso nos primeiros seis meses de pós-operatório.

1.2 OBJETIVOS

1.2.1 Objetivo geral

Avaliar se a presença de SAHOS, em pacientes obesos, interfere no grau de disfunção endotelial desses pacientes e analisar o impacto da eliminação de peso, nos primeiros seis meses após a realização da cirurgia bariátrica.

1.2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar a função endotelial no pré e pós-operatório, nos pacientes obesos com e sem SAHOS, em relação aos seguintes parâmetros:
 - ✓ Diâmetro basal e pós-hiperemia reativa da artéria braquial;
 - ✓ Fluxo basal e pós-hiperemia reativa da artéria braquial;
 - ✓ Percentual de vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD);
 - ✓ Percentual de vasodilatação pós o uso de Nitroglicerina sub-lingual 0,4%;
- Identificar possíveis associações no pós-operatório, entre função endotelial com as demais variáveis de composição corporal, perfil metabólico, em ambos os grupos.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 SÍNDROME DA APNEIA HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A Síndrome da Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) é uma condição comum causada por colapso intermitente da via aérea superior durante o sono, que resulta em hipóxia repetitiva, despertar, piora na qualidade de sono e sonolência excessiva diurna²². Para a *American Academy of Sleep Medicine*²⁵, a apneia do sono refere-se à pausa respiratória durante o sono, superior a dez segundos. A hipopneia tem critério, dito como recomendado, de redução de >50% do fluxo aéreo, associado à dessaturação de O₂ de 3% ou microdespertares, sendo considerado critério alternativo, a redução >30% no fluxo aéreo com dessaturação de O₂ >4%.

O diagnóstico dessa patologia é realizado com base em história clínica característica e exame físico, mas, a polissonografia de noite inteira é necessária para confirmar a presença desse distúrbio do sono. Os estágios do sono são interrompidos por episódios de apneias e hipopneias. Considera-se normal a ocorrência de até quatro episódios de apneia/hipopneia por hora em adultos. De 5-15/hora indicam doença leve, de 15-30/hora, doença moderada e mais de 30/hora, doença severa. Em crianças mais de um episódio/hora já é considerado patológico, conforme o Guideline da AASM.²⁸

A SAHOS é definida por Índice de Apneia/Hipopneia (IAH) >5, associado a sintomas (sonolência excessiva diurna, ronco, apneias testemunhadas ou despertar por sufocação e engasgos). A presença de IAH>15, mesmo sem a presença de sintomas, já é suficiente para diagnóstico. Isso pode acarretar em redução da vitalidade, saúde mental, disposição física e do estado geral de saúde¹⁴. Esta fragmentação do sono pode induzir à ativação simpática, inflamação, disfunção endotelial, alteração na coagulação, dentre outros^{13,17}. Esses mecanismos podem acarretar hipertensão arterial, arritmias cardíacas, síndrome metabólica e

insuficiência cardíaca, predispondo a maiores índices de morbidade e mortalidade.^{18,22}

Muitos fatores de risco são identificados para a ocorrência da SAHOS, como o aumento da idade, sexo masculino, anormalidades da morfologia craniofacial, obstrução nasal, fatores genéticos e a obesidade, a qual é considerada o maior fator de risco para a ocorrência da SAHOS, e é essencialmente o único reversível.²³ Dados recentes reforçaram a relação entre as duas patologias e seus efeitos sobre o desenvolvimento e progressão de outras doenças¹⁹. Entretanto, a obesidade também pode se manifestar como uma consequência da SAHOS.²⁰

Estima-se que a apneia do sono, tenha uma prevalência de 2% a 4% da população mundial, sendo que mais de 80% não foram diagnosticadas, sendo mais comum em homens (2:1). Os principais sinais sugestivos de apneia são o ronco e as apneias testemunhadas. Cerca de 45% dos homens e 35% das mulheres acima dos 65 anos roncam. Diversos fatores ambientais e genéticos interagem na fisiopatologia da apneia. Anatomia craniofacial, estrutura da musculatura faríngea e sensibilidade a hipercapnia e hipóxia, são exemplos de fatores relacionados ao surgimento desta doença. O quadro clínico dos pacientes com SAHOS evidencia sinais e sintomas noturnos e diurnos. É importante, que a anamnese destes pacientes seja realizada na presença de um acompanhante, uma vez que, muitas vezes, os pacientes não têm a percepção de seus sintomas.²¹

A sonolência excessiva diurna e o cansaço são marcadores importantes da doença, embora existam outros sintomas que podem estar associados, como depressão, irritabilidade, perda de memória, cefaleia matinal, diminuição da libido e noctúria²⁶. Os pacientes considerados de alto risco para SAHOS, são os com hipertensão arterial sistêmica (HAS) refratária, diabéticos, portadores de arritmias cardíacas, portadores de insuficiência cardíaca congestiva (ICC), com história de acidente vascular cerebral (AVC), obesos e motoristas de cargas e passageiros.

O tratamento da SAHOS segue as orientações descritas no *Clinical Guideline for the Evaluation, Management and long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults*.²⁸

A SAHOS é uma doença crônica, a qual deve ser acompanhada por uma equipe multidisciplinar. Os objetivos gerais são melhorar a sonolência excessiva

diurna e a qualidade do sono, promover a satisfação do(a) companheiro(a), obter boa adesão ao tratamento proposto, estimular a higiene do sono e a perda de peso, para pacientes com sobrepeso e obesidade. O tratamento primário desta doença é a utilização da pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores (CPAP). A aplicação da CPAP promove uma expansão pneumática da via aérea superior e reduz efetivamente o índice de apneia/hipopneia (IAH). Esta pode ser oferecida com uma pressão fixa e contínua (CPAP) ou em dois níveis (BIPAP), sendo este último mais indicado quando os níveis sugeridos são muito elevados, acima de 16cm/H₂O. A titulação da pressão deve ser feita com polissonografia.²⁷

De acordo com as condições anatômicas e fatores de risco são oferecidas alternativas terapêuticas, como: higiene do sono (evitar bebidas alcoólicas, alimentação pesada à noite, regularidade nos horários de deitar e levantar), estratégias comportamentais (perda de peso e posição de dormir), uso de aparelho intra-oral, tratamento cirúrgico (nasais, faríngeas)²⁸. A cirurgia bariátrica surge aqui, como alternativa terapêutica adjuvante para a perda de peso daqueles pacientes com indicação.

2.2 OBESIDADE

A obesidade é definida como um acúmulo de gordura corporal anormal e/ou excessivo que pode ser prejudicial à saúde.¹ A OMS recomenda o Índice de Massa Corporal (IMC) como um método conveniente para definir e quantificar, tanto a obesidade, quanto o risco de doença ou mortalidade associado. A classificação do IMC é relevante para determinar o tipo de tratamento mais adequado ao grau de obesidade. O padrão de diagnóstico de obesidade, IMC, estabelecido pela OMS é considerado vantajoso pela facilidade de aplicação e coleta de dados. No entanto, o IMC desconsidera um fator importante: a composição proporcional entre a massa magra (MM) e a massa de gordura corporal (MGC). Essas variáveis são determinantes no desenvolvimento de processo de saúde/doença.²⁹⁻³⁰ Há a possibilidade de o IMC ser superior ao padrão de normalidade, simplesmente por quantificar de forma adicional a massa muscular como ocorre nos atletas. Por outro

lado, pode apresentar um valor de normalidade, mas, apresentando um reduzido percentual de massa muscular e um alto percentual de gordura corporal.

A obesidade grau III ou mórbida, definida pelo IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$, está relacionada com o aumento da mortalidade e ocorrência de diversas comorbidades.

Comorbidez e/ou comorbidade, de acordo com o Consenso Brasileiro Multissocietário em Cirurgia da Obesidade, caracteriza-se pelo estado patológico causado agravado, ou quando o tratamento/controlado é dificultado pelo excesso de peso ou facilitado pela perda do mesmo.³¹

De acordo com o Conselho Federal de Medicina (CFM)³² através da Resolução nº 2.131/15, publicada no Diário Oficial em janeiro de 2016, a qual altera a Resolução nº 1.942/10 e inclui 21 novas doenças consideradas como comorbidades, as quais poderão ter indicação para a realização da cirurgia bariátrica em pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) entre 35 kg/m^2 e 40kg/m^2 . Além das doenças já consideradas como comorbidades, na norma anterior, como a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus e apneia do sono, agora, outras doenças associadas à obesidade, como depressão, acidente vascular cerebral, doenças cardiovasculares, incluindo doença arterial coronariana, infarto agudo do miocárdio (IAM), angina, insuficiência cardíaca congestiva (ICC), fibrilação atrial, cardiomiopatia dilatada, mais infertilidade masculina e feminina, hérnias discais, asma grave não controlada, entre outras, também fazem parte do rol de comorbidades com indicação cirúrgica atualmente.³²

Considerando a obesidade como uma doença crônica de etiologia multifatorial, o seu tratamento envolve várias abordagens e mudanças no estilo de vida, incluindo reeducação alimentar, exercícios regulares e modificações comportamentais, as quais resultam em modesta perda de peso. No entanto, muitos pacientes não respondem a estas manobras terapêuticas, necessitando de uma intervenção mais eficaz, como é o caso de pacientes portadores de obesidade grau III ou mórbida.

Poucos tratamentos convencionais para a obesidade mórbida mostraram-se efetivos, pois 95% dos pacientes recuperam o seu peso inicial em dois anos. Dieta, exercícios e mudança de hábitos raramente têm sucesso nesses pacientes. A perda de peso com medicamentos tem mostrado eficácia moderada, mas, os seus efeitos em longo prazo na manutenção do peso são desconhecidos.

Já há alguns anos, a cirurgia bariátrica vem sendo a ferramenta mais eficaz no tratamento e controle da obesidade mórbida e suas comorbidades, como diabetes, HAS e SAHOS, entre outras, para pacientes que não atingem o objetivo no tratamento nutricional, farmacológico e/ou atividade física.³³ Estudos recentes têm demonstrado que a redução de peso através das cirurgias bariátricas pressupõe um decréscimo nos índices de estresse oxidativo, com redução concomitante do risco de patologias associadas. O estresse oxidativo é definido como o desequilíbrio entre fatores oxidantes e antioxidantes, a favor dos oxidantes, prejudicando a integridade celular.⁷¹

O IMC é calculado por meio da relação entre peso em quilogramas e altura em metros ao quadrado ($IMC = \text{Peso (kg)} / \text{altura}^2 \text{ (m}^2\text{)}$). No Quadro 1, pode-se classificar a obesidade de acordo com o IMC ,quanto à sua gravidade e risco de doença. ⁽³²⁾

Quadro 1 – Classificação do Índice de Massa Corporal

IMC kg/m²	Classificação da obesidade	Grau	Risco de doença
≤19,9	Magro	0	Elevado
20 – 24,9	Normal	0	Baixo
25 – 29,9	Sobrepeso	I	Elevado
30 – 39,9	Obesidade	II	Muito elevado
≥ 40	Obesidade mórbida	III	Muitíssimo elevado

Fonte: *World Health Organization (WHO)*, 2016

2.3 CIRURGIA BARIÁTRICA E METABÓLICA

A cirurgia bariátrica já é descrita como uma forma de tratamento da SAHOS, secundária a obesidade mórbida faz bastante tempo. Como a perda de peso é uma das formas mais efetivas de tratamento da SAHOS e a cirurgia bariátrica é a forma mais eficaz de redução de peso, principalmente em longo prazo, é esperado um grande benefício com o tratamento cirúrgico para a obesidade na diminuição da SAHOS, assim como, na melhora da função endotelial.³⁹

O tratamento cirúrgico da obesidade é considerado o método mais eficaz em obesos mórbidos, pois promove o controle do peso e das comorbidades³⁵⁻³⁶ à longo prazo, se comparado ao método conservador (não cirúrgico).³⁷⁻⁴⁰

Os consensos elaborados pela Federação Internacional para Cirurgia da Obesidade e Distúrbios Metabólicos (IFSO)⁴¹ e no Brasil, as Resoluções pelo Conselho Federal de Medicina (CFM)⁴², estabeleceram sobre a gravidade da obesidade e recomendaram os critérios de indicação para a realização do tratamento cirúrgico:

- ✓ Peso maior do que 45kg acima do peso corporal ideal para o sexo e altura;
- ✓ $IMC > 40\text{kg/m}^2$ ou $> 35\text{kg/m}^2$, se houver uma doença associada à obesidade, como: hipertensão arterial sistêmica, dislipidemia, apneia do sono, dentre outras. Atualmente, de acordo com a resolução 2170/2017, do Conselho Federal de Medicina (CFM), há a indicação cirúrgica também, para pacientes com Diabetes Mellitus tipo 2, que possuam IMC entre 30kg/m^2 - $34,9\text{kg/m}^2$.⁴³
- ✓ Tentativas com insucessos, em outros tratamentos para redução de peso;
- ✓ Idade 16 a 65 anos;
- ✓ Ausência de problemas psiquiátricos ou de dependência de drogas;
- ✓ Capacidade de compreender os riscos associados com a cirurgia.

O principal objetivo do tratamento cirúrgico é diminuir a morbimortalidade associada ao excesso de peso. Considerando a doença cardiovascular como a principal causa de morte nestes pacientes, a atenção é redobrada e centrada nesta comorbidade.⁴⁴

Estudiosos observaram a resolutividade e a melhora de comorbidades nos pacientes submetidos à cirurgia bariátrica e metabólica. Essas comorbidades

correspondiam a 86% Diabetes Mellitus, 70% hiperlipidemia, 78,5% hipertensão arterial sistêmica e 83,6% apneia do sono.⁴⁴

As concentrações de glicose e insulina de jejum diminuem significativamente um mês após a cirurgia e continuam o seu declínio ao longo do tempo, atingindo um platô após seis meses, sendo que a linha basal do grau de resistência à insulina, mais do que o IMC inicial ou a quantidade de peso perdida, é, geralmente, mais preditiva de benefícios cardiovasculares.^{45,46}

A perda de peso induzida cirurgicamente, pode reduzir a gravidade da apneia do sono através da diminuição mecânica da adiposidade (tanto visceral quanto subcutânea). Como resultado, isso pode aliviar a pressão física sobre o pescoço, a via aérea superior e o aparelho de respiração (incluindo o diafragma que também pode receber excesso de pressão da gordura visceral), além de mudanças anatômicas benéficas (tamanho das vias aéreas, colapsabilidade, mudanças no funcionamento capacidade residual).

Atualmente, a gastroplastia com *Bypass* Gástrico em Y de Roux (RYGB), é uma das cirurgias bariátricas mais realizadas no mundo, por sua menor morbimortalidade e boa eficácia.^{36,39,47} É uma técnica mista, restritiva e disabsortiva. A redução de peso, preconizada através do *Bypass*, é de 70% do excesso de peso, o que já é considerado um sucesso no tratamento da obesidade.³⁹

Demais tipos de cirurgias bariátricas aprovadas: Banda Gástrica Ajustável, Gastroplastia Vertical (Sleeve), Cirurgias Malabsortivas (Derivação Bileopancreática com Gastrectomia Horizontal e Derivação Bileopancreática com Gastrectomia Vertical). Há também o Balção Intragástrico (BIG), que é um procedimento endoscópico.

2.4 ENDOTÉLIO E FUNÇÃO ENDOTELIAL

O endotélio é o órgão responsável pela manutenção da homeostase vascular. Pode ser considerado o maior órgão do nosso corpo. Representa uma interface estratégica entre o sangue e os tecidos, desempenhando diversas funções regulatórias essenciais à fisiologia vascular, modulando o músculo liso e mediando a

homeostase e a proliferação das células que participam dos mecanismos imunes e inflamatórios da parede vascular. Em condições fisiológicas, mantém o tônus vascular, o fluxo sanguíneo laminar, a fluidez da membrana plasmática, o equilíbrio entre coagulação e fibrinólise, a inibição da proliferação e da migração celulares e o controle da resposta inflamatória.⁴⁶ A sua função normal então, inibe a agregação plaquetária, suprime a proliferação de células musculares lisas, estimulando a angiogênese.⁴⁹⁻⁵⁰

A disfunção endotelial é definida como uma alteração do relaxamento vascular por diminuição da biodisponibilidade de fatores de relaxamento derivados do endotélio, principalmente o óxido nítrico (NO). Além do NO, o endotélio produz outras substâncias vasodilatadoras (fator de hiperpolarização derivado do endotélio, prostaciclina, cininas) e também substâncias vasoconstritoras (angiotensina II e endotelina). Quando a função do endotélio é normal, há um equilíbrio entre a produção destas substâncias com uma tendência à vasodilatação. A liberação destas substâncias resulta na conservação do padrão de fluxo sanguíneo laminar em um saudável ciclo que impede a gênese e o desenvolvimento da aterosclerose. Diversos mecanismos contribuem para a disfunção endotelial, tais como baixos níveis de HDLc, aumento nos níveis de LDLc, a hipertensão arterial e o aumento da oferta de ácidos graxos livres, são fatores de risco independentes para aterosclerose e estão associados com função anormal do endotélio. Embora o endotélio tenha inúmeras funções, a disfunção endotelial é automaticamente associada à perda da vasodilatação dependente do endotélio, sendo influenciada por vários fatores de risco cardiovascular, como hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, obesidade e tabagismo.⁴⁸

O estudo da função endotelial, pode direcionar uma série de intervenções, pois a disfunção do endotélio é considerado um marcador pré-clínico da doença cardiovascular⁵¹, podendo participar ativamente na rotura da placa de ateroma, responsável por 70% dos infartos agudos do miocárdio em pacientes assintomáticos.⁵²

Os métodos disponíveis na atualidade para o estudo da função endotelial são úteis para avaliar os fatores de risco, mecanismos da doença cardiovascular e potenciais efeitos de intervenções. A função endotelial pode ser avaliada por métodos bioquímicos e biofísicos. Dentre estes, destaca-se a dilatação fluxo-mediada da artéria braquial (FMD). Clinicamente, estudos demonstraram que a função

endotelial avaliada pela técnica de dilatação mediada pelo fluxo (FMD) é um preditor de eventos cardiovasculares^{49,53-54} e mortalidade por todas as causas⁵⁴.

Em 1992, Celermajer e colaboradores desenvolveram a técnica da dilatação mediada por fluxo ou FMD, como também é conhecida. Trata-se de um método seguro e não invasivo de mensurar a função do endotélio vascular, considerado marcador precoce de doenças cardiovasculares, pois reflete a saúde do endotélio ainda numa fase inicial, ou seja, antes do aparecimento da placa de ateroma.⁵⁵

Desde então, a avaliação por ecodoppler da FMD, em resposta à hiperemia induzida por oclusão, tem mostrado ser um método acurado e comparável a técnicas invasivas de acesso da função endotelial das artérias coronárias⁵⁶. Neste contexto, o método tem sido de grande auxílio como ferramenta na investigação clínica-experimental de mecanismos fisiopatogênicos relacionados à doença aterosclerótica. O Doppler da artéria braquial tem sido utilizado de maneira crescente, podendo ser realizado em um maior número de pacientes.

Há evidências suficientes, que sugerem que esse método dá informações adequadas sobre a saúde do endotélio. O teste de FMD consiste na avaliação da dilatação da artéria braquial após a oclusão do fluxo sanguíneo durante cinco minutos, com o manguito do esfigmomanômetro e posterior liberação, a qual resulta em hiperemia por aumento do *shear stress* (estresse de cisalhamento) e, por consequência, o aumento do diâmetro do vaso. A variação do diâmetro da artéria braquial, é avaliada em relação ao basal, expressa em percentual, que é chamada de vasodilatação endotélio-dependente.⁴⁸

Todos os estudos que avaliaram a função endotelial em indivíduos considerados com risco para doenças cardiovasculares encontraram valores de FMD <10 %, sendo que são considerados resultados normais os valores superiores a 8-10% de dilatação.⁵⁵

Neste contexto, o método tem sido de grande auxílio como ferramenta na investigação clínica-experimental de mecanismos fisiopatogênicos relacionados à doença aterosclerótica.⁵⁶

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Esta pesquisa, caracterizou-se por ser do tipo Coorte.

3.2 POPULAÇÃO

A população foi composta por pacientes obesos mórbidos ($IMC \geq 40$) e/ou obesos com $IMC \geq 35$ com presença de comorbidades, portadores ou não de SAHOS, em avaliação pré-operatória para a cirurgia bariátrica videolaparoscópica e acompanhados no período de seis meses após a cirurgia.

3.3 AMOSTRA

A amostra foi selecionada conforme segue abaixo:

- ✓ Pacientes obesos, candidatos à cirurgia bariátrica videolaparoscópica do tipo Bypass Gástrico em Y de Roux, que estavam em avaliação pré-operatória, em uma clínica médica, na cidade de Santa Maria, após realização de uma triagem prévia para identificação da suspeita de SAHOS e encaminhamento para comprovação diagnóstica, através da polissonografia;
- ✓ Pacientes obesos, sem suspeita de SAHOS, após a triagem, que estavam em avaliação pré-operatória para realização de cirurgia bariátrica, nesta mesma clínica.

O cálculo amostral, foi baseado em um estudo anterior.⁵⁷ Estima-se que seriam necessários 28 pacientes em cada grupo de estudo (com e sem SAHOS). A vasodilatação mediada pelo fluxo dos pacientes com SAHOS é de, aproximadamente, 4,2% para um desvio padrão de 2%. Após a realização da cirurgia (RYGB) em pacientes com ou sem SAHOS, estimamos uma diferença média de 1,4% entre os grupos. Estes valores foram mantidos para um poder de 80% e para um $\alpha = 0,05$. A amostra foi composta por 56 pacientes obesos divididos em dois grupos (sem SAHOS ou grupo controle e com SAHOS ou SAHOSG) submetidos a RYGB.

3.4 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Indivíduos de ambos os sexos, com idade ≥ 16 anos, IMC $\geq 35\text{kg/m}^2$, com comorbidades ou com IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$, e que estivessem em avaliação pré-operatória para a realização da cirurgia bariátrica através da técnica *Bypass Gástrico em Y de Roux*, com diagnóstico de SAHOS através de polissonografia e pacientes com as mesmas características citadas, porém, sem sinais indicativos de SAHOS, após a aplicação dos instrumentos de avaliação clínica da doença, os quais aceitaram o convite para participarem do estudo e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

3.5 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

Portadores de doenças, como: hipertireoidismo descompensado ($\text{TSH} < 0.01$); neoplasias ou doenças imunossupressoras; Síndrome de Cushing ou uso crônico de corticosteroides; portadores de doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC); portadores de nefropatia diabética, artrite reumatoide, diabéticos, tabagistas, por serem situações estas, que por si só, já comprometem a função endotelial, independente da obesidade e/ou SAHOS; pacientes que não apresentassem alterações na função endotelial após a avaliação inicial; e, pacientes que iriam se submeter a outro tipo de cirurgia bariátrica, que não fosse o *Bypass Gástrico em Y de Roux* (RYGB).

3.6 PROCEDIMENTOS PARA COLETA DOS DADOS

Os pacientes candidatos à cirurgia bariátrica, que estavam em primeira consulta para avaliação na clínica de cirurgia bariátrica, foram triados através da aplicação dos instrumentos validados para avaliação clínica de SAHOS, que foram o Questionário de Berlin (QB), a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) e Índice da Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI-BR).

3.6.1 Questionário de Berlin

Muitos instrumentos subjetivos têm sido utilizados para identificar os indivíduos com maior chance de SAHOS. O questionário de Berlin (QB) é uma ferramenta de triagem, simples e validada, amplamente utilizada para avaliar o risco individual de SAHOS na população em geral. O conteúdo desse questionário refere-se à presença ou não de ronco, durante o sono do indivíduo e o grau de interferência do mesmo. Esse questionário possui três categorias: a categoria 01 inclui cinco perguntas sobre ronco; a categoria 02 se refere à hipersonolência diurna e/ou sonolência ao dirigir; e, a categoria 03 se refere à presença de hipertensão arterial sistêmica. Para ser considerado de alto risco para SAHOS o paciente tem que apresentar positividade em duas das três categorias.⁵⁸ (ANEXO A)

3.6.2 Escala de Sonolência de Epworth (ESE)

Trata-se de um questionário projetado para avaliar o nível de sonolência de um paciente durante o dia habitual. A escala é composta por oito itens com típicas situações do dia-a-dia.

A Escala de Sonolência de Epworth (ESE) foi gerada a partir de observações sobre a natureza e ocorrência de sono diurno e hipersonolência. É um questionário autoaplicável e consta de oito situações do dia a dia e que podem provocar mais ou

menos sonolência. Cada situação recebe um escore que varia de 0 a 3 (0=nunca cochilar e 3=alta chance de cochilar). O valor global varia entre 0 e 24. Essa escala foi traduzida e validada para o português.⁵⁹⁻⁶⁰ (ANEXO B)

3.6.3 Índice da Qualidade do Sono de Pittsburg (PSQI-BR)

O *Pittsburg Sleep Quality Index* foi elaborado por Buysse⁶¹ e validado para a língua portuguesa por Bertolazi⁶⁰. Avalia a qualidade do sono em relação ao último mês, com informações quanti e qualitativas. Consiste em 19 questões auto administradas e cinco questões respondidas por seus companheiros de quarto. Estas questões são agrupadas em diferentes componentes, aos quais são atribuídas pontuações, de acordo com um escore global, que varia de 0-21, sendo que quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono. Um escore global do PSQI>5 indica que o indivíduo está apresentando grandes dificuldades em pelo menos dois componentes, ou dificuldades moderadas em mais de três componentes (ANEXO C).

3.6.4 Polissonografia

Esse é um exame considerado padrão-ouro para avaliação dos distúrbios respiratórios do sono e diagnóstico de SAHOS⁶². Os exames de polissonografia seguiram os guidelines internacionais^{28,62} e o diagnóstico de SAHOS foram feitos de acordo com os padrões internacionais estabelecidos pela Academia Americana de Medicina do Sono (AASM)¹¹. O estudo polissonográfico de noite inteira é realizado em um laboratório específico para avaliação dos distúrbios do sono, devendo ser supervisionada por um especialista treinado usando um polígrafo digital (modelo Homed Icelera™ Fast-poly, São Paulo).

A polissonografia avalia os estádios 1, 2 e 3 do sono (N1, N2 e N3), sono rápido do movimento dos olhos (REM), índice de apnea-hipopneia (IAH), IAH no sono REM, saturação periférica média de oxigênio durante o sono (SpO2med), frequência cardíaca média durante o sono, índice de micro-excitação e tempo total de sono.

Estes são associados a oximetria de pulso e um sistema de vídeo integrado com infravermelho para monitorar variáveis polissonográficas e sinais vitais.

A polissonografia é um exame complexo, caro e geralmente inconveniente para o paciente e sem a cobertura por alguns planos de saúde. Por esses motivos, o mesmo ainda não é um exame solicitado de rotina na avaliação pré-operatória dos pacientes candidatos a cirurgias bariátricas.

3.6.5 Demais Avaliações

Além da realização da Polissonografia, para os que tinham a indicação de realizá-la, todos os demais pacientes realizaram os exames pré-operatórios de rotina do serviço (laboratoriais, endoscopia, ultrassom de abdome total e bioimpedância elétrica). Somente após o resultado desses, é que os mesmos foram convidados oficialmente a participar do estudo, lendo e assinando a seguir o TCLE.

Para este estudo, acrescentou-se a realização do exame de Ultrassom de Alta Resolução da Artéria Braquial, com a finalidade de avaliar a função endotelial desses pacientes.

3.6.5.1 Avaliação demográfica, antropométrica e composição corporal

Para a avaliação das variáveis antropométricas, através das medidas e da composição corporal, através da bioimpedância elétrica as mesmas, foram realizadas em jejum de duas horas.

As variáveis demográficas analisadas foram: idade, gênero, bem como, os sinais vitais de frequência cardíaca (FC) e pressão arterial (PA), peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência abdominal e cervical, relação cintura/quadril, percentual de massa de gordura, quantidade de gordura de tronco e de água corporal total, os quais foram registrados em uma ficha de avaliação e reavaliação (APÊNDICES A e B). Para a realização destas avaliações e medidas foi utilizado um aparelho de pressão arterial, com manguito específico para obesos, um estadiômetro, e uma fita métrica para as medidas da circunferência abdominal e cervical. Para a

análise da composição corporal foi realizado um exame de Bioimpedância Elétrica, com o equipamento *InBody 370*, (*InBody Co LTD, South Korea*). Todas essas avaliações foram realizadas com o sujeito em pé e vestindo roupas íntimas sob um avental, na própria clínica de cirurgia a qual o paciente estava fazendo suas avaliações pré-operatórias de rotina do protocolo de avaliação cirúrgica. As medidas foram realizadas duas vezes (intervalo de 5min), e os do percentual de massa de gordura, gordura de tronco, e quantidade de água corporal total foram expressos pela média das medidas. A pressão arterial sistêmica foi avaliada pelo método auscultatório. A frequência cardíaca medida através de um oxímetro de pulso do tipo Nonin GO₂, (Nonin Medical USA). Todos os equipamentos citados são de propriedade da clínica e as avaliações foram realizadas pela própria pesquisadora, sem custo adicional para o paciente.

3.6.5.2 Análise do perfil bioquímico

Esta análise foi realizada através de exames laboratoriais, os quais são solicitados rotineiramente pelo médico assistente na avaliação pré-operatória das cirurgias bariátricas. As variáveis bioquímicas analisadas neste estudo foram: glicose, triglicerídeos, colesterol total, HDLc, LDLc, para as quais foram coletadas amostras de sangue com 08h de jejum.

Os níveis de glicose foram medidos pelo ensaio de Trinder (calorimetria) no equipamento LAB MAX 240® (Tóquio, Japão). O colesterol, os triglicerídeos, as lipoproteínas de alta densidade (HDLc), a glicose e a ureia foram medidos usando os kits comerciais LAB TEST (Lagoa Santa, MG, Brasil) e analisados no equipamento LAB MAX 240® (Tóquio, Japão). As lipoproteínas de baixa densidade (LDLc) foram calculadas pela fórmula de Friedewald.

3.6.6 Avaliação da função endotelial

A avaliação da função endotelial foi realizada após os pacientes terem sido selecionados e aceitado participar do estudo. Esta avaliação foi realizada, então, no Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM), junto ao Serviço de Diagnóstico por Métodos Gráficos. Os exames foram realizados num Ecógrafo com Doppler da marca Esaote MyLabe 25Gold, com um transdutor vascular de alta resolução LA332 (3,5-10 MHz), da empresa Esaote Healthcare do Brasil, de São Paulo.

A avaliação da função endotelial foi realizada de acordo com as Diretrizes da American Heart Association⁶³, com ajustes.⁵³⁻⁶⁴

Para a obtenção de imagens longitudinais das paredes da artéria braquial, utilizou-se, também, um manguito de pressão para obesos, o qual foi colocado no membro superior esquerdo (MSE) do paciente, logo abaixo do sulco axilar e, em torno de 5 cm acima da fossa cubital. As imagens foram obtidas simultaneamente com o traçado eletrocardiográfico e gravadas em um pen drive, para posterior conferência. Com a finalidade de minimizar erros operacionais e de avaliação posterior, tanto o transdutor, como o MSE do paciente, eram mantidos na mesma posição durante o procedimento. O transdutor foi posicionado acima da fossa anterior cubital anterior e abaixo da borda inferior do manguito de pressão no MSE.

As medidas basais do diâmetro da artéria, bem como a velocidade de fluxo, foram obtidas de acordo com o preconizado pelas diretrizes para a avaliação ultrassonográfica da dilatação mediada pelo fluxo (FMD)⁶³. As imagens basais foram gravadas no momento em que a visualização da camada íntima média fosse considerada ótima. Este procedimento foi repetido três vezes, consecutivamente, sendo tomadas, então, nove medidas basais. A velocidade do fluxo basal também foi medida nesse momento.

Posteriormente, o manguito era inflado até 50mmHg acima da pressão arterial sistólica (PAS) do paciente, o qual permanecia inflado pelo período de cinco minutos e as alterações arteriais nos primeiros 60s de hiperemia reativa após deflação representaram a vasodilatação dependente do endotélio. Após a rápida deflação do mesmo, foram medidos, novamente, a velocidade do fluxo após a hiperemia reativa (HR) e o estresse de cisalhamento, bem como as medidas de diâmetro da artéria.

Após esse procedimento, se aguardava alguns minutos até que o diâmetro da artéria braquial (AB) retornasse aos valores basais, (em torno de 10 min.) e era, então, administrada uma dose de 0,4mg de Nitroglicerina (Ntg) Spray, sub lingual, quando foram obtidas então as imagens da artéria braquial antes e após quatro minutos a administração da Ntg.

Todas as avaliações e reavaliações da função endotelial foram analisadas por dois avaliadores usando um sistema de análise quantitativa semi automática, sendo que o segundo avaliador foi cego às medidas realizadas pelo primeiro avaliador. Todas as medidas foram feitas duas vezes, e qualquer diferença acima de 0,01mm entre as avaliações foi repetida. Todas as avaliações e reavaliações foram realizadas por um profissional experiente nesta área e acompanhadas pela autora desta pesquisa.

Estas avaliações, como as demais avaliações laboratoriais e de composição corporal, através da Bioimpedância Elétrica, foram realizadas novamente, após seis meses da realização da cirurgia, em ambos os grupos.

3.7 LOCAL DO ESTUDO

Inicialmente a triagem dos pacientes foi realizada em uma clínica médica, na qual os pacientes estavam sendo avaliados para a realização da cirurgia. Após a triagem e seleção dos grupos os pacientes foram encaminhados para fazer a avaliação da função endotelial. Tal avaliação foi realizada no Serviço de Diagnóstico por Métodos Gráficos do Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM).

Os demais dados, como avaliação demográfica, antropométrica e bioimpedância elétrica, assim como a análise dos exames bioquímicos, feita a partir do prontuário eletrônico do paciente, foram coletados na clínica, na qual os pacientes fizeram a avaliação pré-operatória e o acompanhamento pós-operatório, na cidade de Santa Maria, RS.

3.8 ASPECTOS ÉTICOS

O trabalho foi, primeiramente, submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa, da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) (ANEXO D) e foi também, submetido à aprovação do SIE/UFSM e Gerência de Ensino e Pesquisa do HUSM (GEP/HUSM). Após a aprovação institucional foi encaminhado para avaliação do CEP, através de registro na Plataforma Brasil.

Todos os pacientes incluídos na amostra deste estudo assinaram o TCLE (APÊNDICE C). Os autores deste estudo comprometem-se em utilizar os dados coletados somente para fins científicos, mantendo sempre a identidade dos indivíduos em sigilo, conforme termo de compromisso e sigilo para utilização dos dados.

3.9 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Para analisar os dados foram utilizadas tabelas de frequência, medidas descritivas, tais como: média, desvio padrão, quartis (q1, md, q2). O teste de normalidade de Shapiro Wilk ($n < 2000$) foi aplicado. O teste exato de Fisher foi aplicado nas variáveis qualitativas. Para comparar os dois grupos nos momentos (pré e pós-operatório) e as diferenças entre os grupos (GC vs OSAHSG) foi utilizado ANOVA de duas vias com medidas repetidas (tempo, grupo e interação) seguida do *post hoc* de Tukey. As variáveis com duas medidas foram analisadas pelo teste t student. Coeficiente de Correlação de Pearson foi aplicado nos deltas de variação (Δ = pós-operatório – pré-operatório) das variáveis. O nível de significância utilizado em todos os testes foi de 0,05. Para a análise estatística dos dados foi utilizado o programa *Statistical Analysis System* (SAS), versão 9.0.

4 RESULTADOS

O fluxograma apresentado na **Figura 1** apresenta o acompanhamento dos pacientes ao longo do período do estudo.

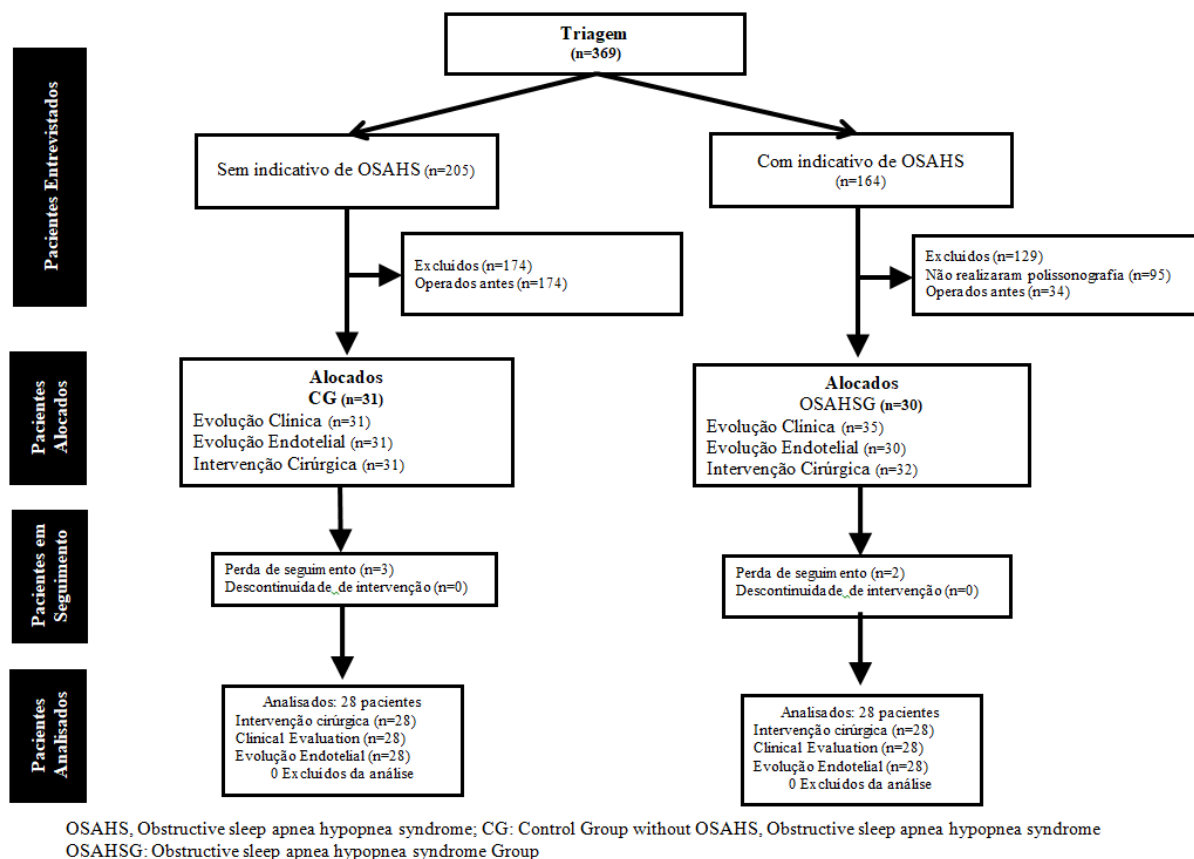


Figura 1 – Fluxograma

Após a alocação de 31 pacientes no GC, três pacientes não continuaram o estudo finalizando com um total de 28 pacientes no grupo. No SAHOSG foram inicialmente alocados 35 pacientes, mas 03 pacientes não realizaram a cirurgia, 02 pacientes não continuaram o estudo e dois pacientes não realizaram a avaliação da função endotelial finalizando o estudo um total de 28 pacientes no grupo. Finalizou-se, então, com 56 pacientes avaliados, sendo 28 em cada grupo. Os grupos foram homogêneos quanto ao sexo (GC: 9 homens; SAHOSG: 14 homens; $p = 0,277$) e idade (GC: $34,7 \pm 10,4$; SAHOSG: $39,6 \pm 9,2$ anos; $p = 0,072$). A polissonografia realizada no pré-operatório, demonstrou Índice de Apneia e Hipopneia (IAH) de 47,43

($\pm 24,82$) episódios por hora, sendo que nove pacientes foram classificados com OSAHS moderada e dezenove, graves.

A Tabela 1 apresenta as características clínicas dos pacientes ao longo do estudo. Os grupos GC e SAHOSG eram semelhantes em todas as variáveis analisadas no momento pré-operatório. Em ambos os grupos se observou ao longo da pesquisa uma redução no IMC, circunferência cervical, circunferência abdominal, percentual de massa de gordura, relação cintura/quadril, frequência cardíaca, pressão arterial diastólica, glicose, colesterol total e triglicerídeos. A frequência cardíaca apresentou uma redução em ambos os grupos ($p < 0.001$), mas não houve diferenças entre os grupos ($p = 0,568$), porém esta diminuição foi mais expressiva no grupo SAHOSG (GC = 3.8 ± 7.2 vs SAHOSG 8.9 ± 4.4 ; interação $p = 0,049$). Entretanto, a pressão arterial sistólica reduziu somente no SAHOSG. As demais variáveis foram semelhantes entre os grupos.

Tabela 1 – Características clínicas dos pacientes nos momentos pré e seis meses de pós-operatório nos GC e SAHOSG

Variáveis	GC (n=28)		SAHOSG (n=28)		ANOVA		
	Pré	Pós	Pré	Pós	Tempo	Grupo	Interação
IMC (kg/m ²)	41,6 \pm 3	28,9 \pm 2,4*	43,2 \pm 5,5	30,3 \pm 3,4*	<0,001	0,117	0,844
Circunf.Cerv (cm).	42,7 \pm 3,9	37,2 \pm 3,1*	43,5 \pm 5,1	38,4 \pm 3,6*	<0,001	0,584	0,598
Circunf.Abdom(cm).	122,3 \pm 11,5	90,6 \pm 8,5*	124,8 \pm 14,1	93,8 \pm 10*	<0,001	0,186	0,883
Massa Gord.(%)	49 \pm 5,4	34,1 \pm 8*	49 \pm 6,5	33,9 \pm 8,7*	<0,001	0,947	0,925
Água Corp.Total (kg)	42,8 \pm 8	38 \pm 6,4**	45,9 \pm 1,2	41,1 \pm 9,5*	0,005	0,066	0,953
RCQ	1,05 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1*	1 \pm 0,1	0,9 \pm 0,1*	<0,001	0,281	0,150
Gord.Tronco(kg)	22,8 \pm 3,6	22,8 \pm 3,6	26,5 \pm 2,9	25 \pm 4,8	0,507	0,080	0,136
FC(bpm)	69,8 \pm 9,1	66 \pm 4,3 *	71,9 \pm 6,8	62,3 \pm 4,8*	<0,001	0,568	0,049
PAS(mmHg)	129,6 \pm 10,1	124,6 \pm 15,7	133,6 \pm 11,4	124,5 \pm 14*	<0,001	0,446	0,369
PAD(mmHg)	90,2 \pm 9,7	80,4 \pm 9*	94,7 \pm 12	82,5 \pm 11,5*	<0,001	0,103	0,564
Glicose(mg/dL)	100 \pm 23,4	81,4 \pm 7,2*	102,3 \pm 38,3	83,3 \pm 11,2*	<0,001	0,626	0,958
ColesterolTotal(mg/dL)	193,3 \pm 44,3	160,9 \pm 39*	192,3 \pm 38,3	162,5 \pm 31,7*	<0,001	0,937	0,886
HDLc (mg/dL)	48,1 \pm 13,4	44,7 \pm 8,6	46,4 \pm 1,4	48,4 \pm 2	0,724	0,632	0,194
LDLc (mg/dL)	112,7 \pm 4,8	97,6 \pm 34,9*	114,1 \pm 35,6	95,8 \pm 25,6*	0,012	0,982	0,811
Triglicerídeos(mg/dL)	161,6 \pm 92,4	93,7 \pm 43,3*	165,6 \pm 10,2	90,8 \pm 27,5*	<0,001	0,978	0,812

Valores expressos em média \pm DP; IMC: índice de massa corporal; Circ: circunferência; Cerv: cervical; Abdom: abdominal; Massa Gord. (%): percentual de massa de gordura; Água Corp. Total (kg): água corporal total; Gord. de tronco (kg): gordura de tronco; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. GC: Grupo Controle; SAHOSG: Grupo com Síndrome da Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono

* diferença versus pré;

A Tabela 2 apresenta os dados da função endotelial dos pacientes ao longo do estudo.

Tabela 2 – Função endotelial dos pacientes, nos momentos pré e seis meses de pós-operatório

Variáveis	GC (n=28)		SAHOSG (n=28)		ANOVA 2 vias		
	Pré	Pós	Pré	Pós	Tempo	Grupo	Interação
FluxoBasal (cm/s)	36,5±7,4	43,3±9*	36,2±9,7	41,3±9,4 [†]	0,006	0,476	0,621
Diâm.Basal(mm)	3,2±0,6	3±0,5	3,5±0,6	3,4±0,7	0,150	<0,001	0,545
FluxoHR (cm/s)	84,8±31,7	128,3±18,4*	83,9±30,8	122,3±16,1*	0,001	0,470	0,594
%FMD	3,4±2,9	14,8±4,6*	3,2±2,2	11,1±3,6 [#]	<0,001	0,003	0,010
PréNtg (mm)	3,2±0,6	3±0,5	3±2,2	3,4±0,7	0,572	0,536	0,140
%PósNtg	22±8,4	24,4±6,2	18,8±6,2	19,4±5,5 [#]	0,074	0,006	0,387

Valores expressos em média±SD; SAHOSG, Grupo de Síndrome da Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono;HR:hiperemia reativa; Diâm: diâmetro; %FMD: percentual de dilatação mediada por fluxo; Ntg: nitroglicerina; % Pós Ntg: percentual de dilatação pós Ntg;

*: diferença versus pré; #: diferença vs GC.

Todas as variáveis analisadas foram semelhantes entre os grupos no momento pré-operatório. A comparação entre os momentos pré e pós-operatório demonstra que o %FMD aumentou em ambos os grupos (GC = 11,4; OSAHSG= 7,9), sendo que o GC apresentou aumento 2,5% maior que o OSAHSG ($p < 0,001$). Isto também pode ser visualizado na figura 2A. O fluxo basal aumentou somente no GC. O fluxo HR aumentou em ambos os grupos. O fluxo basal e o fluxo HR não diferiram entre os grupos. Em relação à dilatação independente do endotélio, ou seja, após o uso da nitroglicerina sublingual (Ntg 0,4%), o aumento do percentual foi maior no GC do que no SAHOSG (2,4 vs 0,6), porém, não houve diferença intragrupos (pré vs pós). As demais variáveis não apresentaram diferenças intra (pré vs pós) e entre os grupos (GC vs SAHOSG).

A **Tabela 3** apresenta os resultados da avaliação clínica da SAHOS, no SAHOSG.

Tabela 3 – Avaliação clínica quanto ao indicativo de SAHOS (Questionário de Berlin), Avaliação do Nível de Sonolência (Escala de Epworth) e Qualidade de Sono de Pittsburg (PSQI-BR)

Variáveis	Pré	Pós	p
Berlin Positivo	28	0	< 0.001
Berlin Negativo	0	28	
ESE Epworth (0-24)	14,8	0,85	< 0.001
PSQI (boa)	4	28	
PSQI (ruím)	13	0	< 0.001
PSQI (c/distúrbio sono)	11	0	

Os dados foram apresentados em números absolutos e como média. Berlin Positivo e Berlin Negativo (números absolutos) ESE Epworth = Escala de Sonolência Excessiva de Epworth (pontuação); PSQI= Índice de Qualidade do Sono de Pittsburg (classificação).

Os instrumentos de avaliação clínica, utilizados no pré e no acompanhamento de seis meses de evolução da SAHOS após a RYGB, apresentaram a remissão dos sintomas no pós-operatório. O questionário de Berlin apresentou-se negativo em 100% dos indivíduos ($p < 0.001$), a Escala de Epworth reduziu em aproximadamente 15 vezes ($p < 0.001$) e a Qualidade de Sono de Pittsburg (PSQI-BR) apresentou-se boa para todos os pacientes ($p < 0.001$).

Na Figura 2 pode-se observar o %FMD em ambos os grupos no momento pré e pós-operatório (2A), e na análise de correlação baseada nos Δ (deltas), observa-se que o %FMD esteve correlacionado com o colesterol total (Figura 2B) e com LDLc (Figura 2C) no OSAHSG.

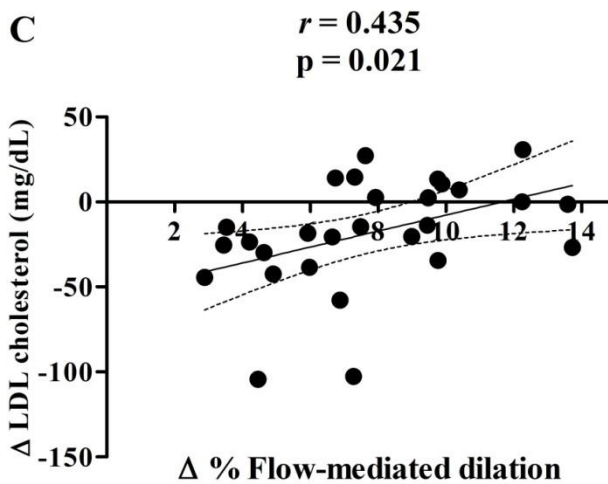
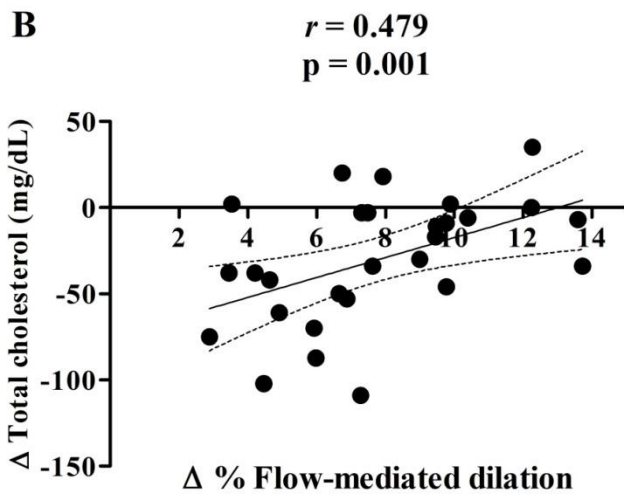
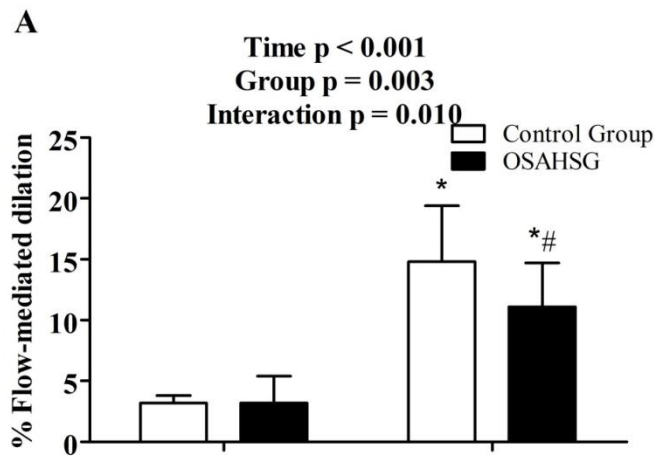


Figura 2 – Função endotelial de ambos os grupos (2A) e correlações dos Δ %FMD do OSAHSG com o colesterol total (2B) e LDLc (2C).

%FMD : percentual de dilatação mediada por fluxo; Δ %: percentual de variação do delta (Δ = pós-operatório-pré-operatório); LDLc:low density lipoprotein cholesterol

No OSAHSG os deltas de variação (Δ = pós-operatório - pré-operatório) do %FMD se correlacionaram com os Δ do colesterol total ($r = 0,479$; $p = 0,001$) e com os Δ do LDLc ($r = 0,435$; $p = 0,021$), os resultados demonstrados respectivamente na Figura 2B e Figura 2C. O GC não apresentou correlações do %FMD com as variáveis antropométricas, fisiológicas e bioquímicas.

5 DISCUSSÃO

Em relação à função endotelial, nossos achados demonstram que inicialmente o GSAHOS, apresentava uma função endotelial levemente pior do que o GC (sem SAHOS) no momento pré-operatório. Desta forma, observou-se que mesmo com o emagrecimento obtido após seis meses de cirurgia bariátrica (RYGB), não houve uma melhora tão boa nos parâmetros da função endotelial no SAHOSG, quando comparado ao grupo controle.

Através da análise das correlações, pode-se observar que a melhora da função endotelial, está relacionada à melhora do colesterol total e do LDLc. A eliminação do excesso de peso induzido pela cirurgia, proporciona uma melhora no perfil lipídico e no processo inflamatório, o que contribui para a melhora da maioria das comorbidades associadas a obesidade, como a SAHOS e a disfunção endotelial, reduzindo assim o risco de morte por DCV, embora não sendo possível estabelecer correlações importantes desta melhora com as demais variáveis. Em um estudo publicado em 2007 por Sjostrom e cols.⁶⁵, os quais acompanharam por mais de dez anos 4.047 indivíduos obesos, os quais foram divididos em dois grupos: um com 2.010 participantes, submetidos à cirurgia bariátrica e outro com 2.037 participantes, que receberam apenas tratamento clínico para emagrecimento. Este estudo revelou que a mortalidade foi maior no grupo com o tratamento clínico, sendo as principais causas de morte nesse período, o infarto agudo do miocárdio e câncer. Ainda no estudo desses autores, foi mostrado também, que o maior diâmetro do pescoço, esteve relacionado com o aumento da mortalidade. Houve uma diminuição na circunferência do pescoço no grupo operado, que passou de 42cm para 34cm ($p < 0,001$), no pós-operatório. Dentre as melhoras observadas nesta pesquisa, pode-se observar, também, a melhora da circunferência do pescoço, que passou de 42,7cm para 37,2cm no grupo de obesos sem apneia e de 43,5 para 38,4cm no grupo de obesos com apneia, ambos com ($p < 0,001$), seis meses após a realização da cirurgia. A diminuição da adiposidade (tanto visceral, quanto subcutânea), alivia a pressão física sobre o pescoço, sobre a via aérea superior e no sistema respiratório⁶⁶, o que justifica a melhora da sintomatologia clínica da SAHOS, melhorando assim a qualidade do sono desses indivíduos.

Os dados avaliados por Sjostrom em 2007 (pressão arterial, FC, exames bioquímicos, composição corporal e função endotelial) têm relevante importância na avaliação do desenvolvimento de diversos problemas de saúde, como a aterosclerose, diabetes, SAHOS e demais DCV, além de afetarem o alto índice de mortalidade nestes acometimentos.⁶⁵

No presente estudo, com um total de 56 pacientes obesos avaliados antes e após seis meses da realização da cirurgia bariátrica videolaparoscópica do tipo Bypass Gástrico por Y de Roux, observou-se uma melhora da vasodilatação endotélio dependente em ambos os grupos, queda nos níveis de glicemia, perfil lipídico, FC e PAS, bem como a melhora clínica dos sinais e sintomas da SAHOS.

Um estudo, realizado por Gorkce e cols.⁶⁷, onde foram analisados e comparados dois grupos de pacientes obesos, um submetido a tratamento cirúrgico e outro a tratamento clínico, mostrou uma melhora na função endotelial mais eficiente no grupo tratado cirurgicamente, o que mostra que o emagrecimento induzido pela cirurgia bariátrica é mais eficaz do que com o tratamento clínico, proporcionando uma melhora na função endotelial, assim, como nas demais comorbidades. A perda de peso obtida após a cirurgia bariátrica está associada com uma redução na espessura das camadas íntima e média da carótida (um fator indireto de aterosclerose subclínica)⁶⁸, o que contribui para melhora da função endotelial, diminuição da pressão arterial sistêmica, da frequência cardíaca, da diabetes *mellitus* e da hipercolesterolemia.^{33,69} A síndrome metabólica aumenta o risco cardiovascular devido ao desenvolvimento da aterosclerose, e os mecanismos moleculares envolvem a inflamação, estresse oxidativo e a disfunção endotelial, os quais são revertidos indiretamente pela cirurgia bariátrica⁷⁰, pela redução do peso, melhora do perfil lipídico e da glicose, melhora nos níveis pressóricos, os quais também foram demonstrados neste estudo.

Os resultados desta pesquisa demonstram que os pacientes com diagnóstico de SAHOS, seis meses após o RYGB, ainda apresentam uma vasodilatação endotélio dependente, menor que os pacientes sem esta síndrome. Os pacientes com SAHOS apresentam uma maior ativação nervosa simpática¹⁷⁻¹⁹, sendo que a RYGB reverteu clinicamente a sintomatologia da SAHOS, o que possivelmente diminui a atividade simpática, diminuindo a resistência periférica, o que explicaria a redução da pressão arterial sistêmica e uma redução mais evidente da frequência cardíaca encontradas

neste grupo. Pacientes com SAHOS grave, a espessura das camadas íntima e média da carótida são maiores, bem como os níveis plasmáticos de fatores inflamatórios (IL-6 e hs-CRP), por outro lado a %FMD é menor, sugerindo que o dano endotelial arterial e a inflamação desempenham papéis importantes no desenvolvimento de aterosclerose desses pacientes⁷¹.

A SAHOS leva a uma maior exposição a fatores que interferem na função endotelial como: a ativação simpática^{17-18,20}, o estresse oxidativo⁷², a ação de marcadores inflamatórios^{18,71} e a aterosclerose subclínica⁷¹, que resultaria, ainda, na menor evolução da função endotelial desses pacientes, mesmo seis meses após a cirurgia. Salienta-se que neste estudo, a função endotelial desses indivíduos está relacionada ao colesterol total e o LDLc, o que sugere que esses pacientes apresentam um perfil mais aterogênico que os pacientes sem a síndrome.

Outro estudo, prospectivo realizado nos Estados Unidos⁷⁴, com acompanhamento por dois anos de pacientes submetidos à cirurgia bariátrica (n=423) comparados a pacientes com tratamento clínico (n=733), que também avaliou IMC, RCQ, PAS, FC, triglicerídeos e LDLc, foi observado que após esse período, o grupo dos pacientes operados apresentou melhores resultados nessas variáveis analisadas, inclusive com maiores níveis de HDLc, que é um fator de proteção cardiovascular. Este estudo avaliou, também, os parâmetros ecocardiográficos, no qual o grupo cirúrgico apresentou maior queda do índice de massa cardíaca, septo ventricular esquerdo, parede posterior do ventrículo esquerdo e, conseqüentemente, mudanças no padrão de hipertrofia após a cirurgia. Esses achados também podem justificar a diminuição da pressão arterial sistêmica e da FC no pós-operatório desses pacientes.

A perda de peso obtida após a cirurgia bariátrica está associada com uma redução significativa na espessura das camadas íntima e média da carótida, um fator indireto de aterosclerose subclínica⁶⁸, o que contribui para a melhoria da função endotelial e do fluxo arterial, podendo também justificar a diminuição da hipertensão arterial, da frequência cardíaca, da correção do perfil de risco vascular, da Diabetes Mellitus e hipercolesterolemia.^{33,69}

Uma meta-análise demonstrou que após a cirurgia bariátrica o diabetes foi controlado em 76,8% dos pacientes, a hiperlipidemia melhorou em 70% e a hipertensão foi controlada em 61,7% dos pacientes.⁷⁵

A melhora nos sintomas da SAHOS, demonstrada neste estudo, está de acordo com estudos prévios.^{10,65,75-77}. Segundo estudo publicado por Ashrafian⁷⁰ em 85,7% dos doentes obesos, verificou-se resolução da apneia obstrutiva do sono, da síndrome de hipoventilação e de complicações cardiorrespiratórias, tais como hipoxemia, hipertensão pulmonar, hipercapnia e fibrilação atrial, após tratamento cirúrgico para a eliminação de peso. Buchwald e cols, demonstraram em meta-análise, que após a cirurgia bariátrica a SAHOS foi também resolvida em mais de 80% dos doentes obesos⁷⁸, o que reforça os resultados do presente estudo. Porém, esses resultados favoráveis podem levar de um a dois anos para se completarem.⁷⁷

Conforme Neves e cols.⁷⁷ relataram em seu estudo, através da realização de polissonografia foi possível verificar que houve uma redução importante do IAH, após a redução do IMC induzido pela cirurgia bariátrica, reduzindo o mesmo, para menos de 20 IAH/h ou uma redução de mais de 50%, em relação ao pré-operatório. Isto pode ser atribuído à diminuição da pressão intra-abdominal, devido ao excesso de peso perdido, melhorando, assim, a oxigenação sanguínea, refletindo, também, em um efeito favorável no centro respiratório cerebral. Os autores relataram, também, que após a análise de vários estudos a respeito dos diferentes tipos de cirurgia bariátrica, que o tipo de cirurgia que mostrou maior eficácia, na redução do IAH, foi a gastroplastia por Y de Roux ou Bypass Gástrico. Isto reforça os achados desta pesquisa, na melhora clínica que foi evidenciada da sintomatologia em relação ao sono, através da análise dos instrumentos avaliados, após o emagrecimento, ocorrido em seis meses de realização deste tipo de cirurgia. A gastroplastia, por Y de Roux, é considerada uma cirurgia metabólica, por contribuir não só na eliminação de peso, como, também, por provocar alterações no perfil metabólico, melhorando o controle glicêmico, para diminuir o risco cardiovascular e a mortalidade relacionada à obesidade. Os efeitos benéficos das operações metabólicas na SAHOS incluem efeitos mecânicos dependentes do peso e metabólicos independentes, que são obtidos através da alteração anatômica ocasionada pelo desvio do intestino e redução do tamanho do estômago. Isso resulta em uma melhora na resistência à insulina, adipocinas, citocinas e inflamação sistêmica.

Embora a incidência de SAHOS seja maior para homens de meia idade na população em geral, em 2012 Ashrafian e cols¹⁰ revelaram em uma pesquisa prospectiva, realizada por Lopez e Santiago^{78,79}, que houve aumento da prevalência

feminina de apneia do sono em candidatos cirúrgicos com obesidade mórbida (78% mulheres, 22% homens). Ainda em relação ao público feminino, Behan e Wenninger⁸³ e Young et al.⁸¹, consideraram que essas mudanças podem refletir o papel dos esteroides sexuais no controle respiratório e a patogênese da apneia do sono. Sendo que a diminuição dos níveis hormonais na menopausa está associada ao desenvolvimento desta patologia e a terapia hormonal, com reposição de estrogênio e progesterona, proporciona um efeito terapêutico.

A perda de peso induzida pela RYGB pode reduzir a gravidade da apneia do sono através das alterações anatômicas (aumento no tamanho das vias aéreas, complacência e mudanças no funcionamento da capacidade residual pulmonar)¹⁰ e pela diminuição da adiposidade (tanto visceral como subcutânea) que alivia a pressão física sobre o pescoço, a via aérea superior e no sistema respiratório.⁷⁷ Os resultados do presente estudo demonstram a redução dessas variáveis físicas e antropométricas (circunferência cervical, circunferência abdominal, percentual de massa de gordura, IMC, RCQ). Destas variáveis destaca-se o maior diâmetro do pescoço nos obesos, pois está relacionado com o aumento da mortalidade.⁶⁵

Ashrafian⁷⁰ relatou em seu estudo que embora os níveis de óxido nítrico estejam diminuídos e os de endotelina-1 estejam aumentados, respectivamente, na presença de disfunção endotelial, após a eliminação de peso induzida pela cirurgia, há uma melhora na resposta vasodilatadora dependente do endotélio.

Waldmann e Goke⁷⁶ afirmaram que a cirurgia bariátrica permite, em três meses, uma melhoria dos níveis de lipídios em jejum, bem como do metabolismo lipídico pós-prandial e da sensibilidade à insulina, em indivíduos com obesidade mórbida.

Nos estudos de Spiegel e cols.⁸²⁻⁸³ há, também, algumas evidências que associam a obesidade com a duração do sono, o que pode revelar outros benefícios potenciais da cirurgia ao reverter essa associação nociva e melhorar a qualidade e a duração do sono. Um estudo randomizado, em pacientes de peso normal, mostrou que a duração do sono curto (4 h) resultou em uma diminuição de 18% no hormônio da saciedade e um aumento do hormônio estimulante do apetite em 28%, com um aumento geral da fome em 23-24%. Pacientes com sonolência diurna excessiva e apneia do sono aumentaram os níveis das citocinas pró-inflamatórias interleucina (IL)-

6 e do fator de necrose tumoral α (TNF α). Sendo que a eliminação de peso, pode resultar em uma diminuição da IL-6 e vários outros estresses oxidativos e marcadores inflamatórios sistêmicos, beneficiando assim, esses pacientes.⁸⁴

A ausência de medidas de marcadores inflamatórios, de estresse oxidativo e do balanço autonômico são limitações do presente estudo.

6 CONCLUSÃO

O principal resultado deste estudo demonstra que o emagrecimento advindo após seis meses de cirurgia RYGB, promoveu a melhora dos sintomas da SAHOS, mas apesar desta evolução clínica, esses pacientes ainda apresentam uma menor função endotelial que os pacientes sem apneia. Os dados obtidos demonstram que a SAHOS compromete mais a saúde desses pacientes, fazendo com que os mesmos apresentem um risco maior para a formação de placas de ateroma e infarto agudo do miocárdio, devido a uma maior disfunção endotelial. Pois observou-se que o percentual de vasodilatação mediada pelo fluxo (FMD) e a FMD pós uso de NTG 0,4%, apesar da sua melhora, esta ainda foi levemente inferior aos pacientes não portadores de SAHOS.

Sendo assim, pode-se concluir que o quanto antes ocorrer o emagrecimento desses pacientes, os benefícios serão maiores. Embora o processo de emagrecimento ainda não esteja completo aos seis meses após a cirurgia, os resultados atuais permitem verificar que a cirurgia bariátrica reduz as comorbidades, dentre estas, a SAHOS, o que favorece a evolução da melhora clínica e qualidade de vida futura destes pacientes.

5 REFERÊNCIAS

1. Organização Mundial de Saúde. OMS. Obesidade e sobrepeso; 2016. [cited 2016 Jan 18. Fact sheet nº311]. Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/>.
2. National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute North American Association For The Study of Obesity (NHLBI). Obesity Education Initiative. The Practical Guide Identification, Evaluation and Treatment of Overweight and Obesity in Adults; 2000.
3. Shwartz V. Adipose tissue inflammation and atherosclerosis. *Kardiolgia*. 2009;49(12):80-6.
4. Ferreira SRG, Zanella M T. Epidemiologia da hipertensão arterial associada à obesidade. *Rev Bras Hipertensão*. 2000;7(2):718-26.
5. Borges M, Viana FP, Rezende ADA, Damaso A. Obesidade, Doenças Cardiovasculares e Hipertensão. *Obesidade*. Rio de Janeiro: Medsi; 2003:64-101.
6. Ministério da Saúde (BR). Vigitel. Hábitos dos Brasileiros Impactam no Crescimento da Obesidade e Aumento da Prevalência de Diabetes e Hipertensão; 2016. [cited 2017 mar 12]. Available from: <http://www.brasil.gov.br>.
7. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis* 2015;7:920–9.
8. Jordan W, Hagedohm J, Wiltfang J, et al. Biochemical markers of cerebrovascular injury in sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2002;20:158-64.
9. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, et al. Effect of Sleep Apnea and Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Structure and Recurrence of Atrial Fibrillation. *J Am Heart Assoc* 2013;2:e000421–e000421.
10. Ashrafian H, Carel CV, Le Roux CW, Darzi A, et al. Metabolic surgery and obstructive sleep apnea: The protective effects of bariatric procedures; *Thorax*. 2012; 67:442-9
11. American Academy of Sleep Medicine. Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 2001;22:667-89.
12. Peled N, Greenberg A, Pillar G, Zinder O, Levi N, Lavie P. Contributions of hypoxia and respiratory disturbance index to sympathetic activation and blood pressure in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Hypertens*. 1998;11(11 Pt1):1284-9.

13. Colt HG, Haas H, Rich GB. Hypoxemia vs sleep fragmentation as cause of excessive daytime sleepiness in obstructive sleep apnea. *Chest*. 1991 dez;100(6):1542-8.
14. Remsburg S, Launois SH, Weiss JW. Patients with obstructive sleep apnea have an abnormal peripheral vascular response to hypoxia. *Journal of Applied Physiology*. 1999;87(3):1148-53.
15. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, et al. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008 ago;31(8):1079-85.
16. Bennett LS, Barbour C, Langford B, et al. Health status in obstructive sleep apnea: relationship with sleep fragmentation and daytime sleepiness, and effects of continuous positive airway pressure treatment. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1999;159(6):1884-90.
17. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2008;117(17):2270-8.
18. Chung S, Yoon IY, Shin YK, Lee CH, Kim J, Lee T, et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2007;30(8):997-1001.
19. Itzhaki S, Lavie L, Pillar G, et al. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia. *Sleep*. 2005 jan;28(5):594-600.
20. Cintra FD, Tufik S, Paola A, Feres MC, Mello-Fujita L, Oliveira W, et al. Perfil cardiovascular em pacientes com apneia obstrutiva do sono. *Arq Bras Cardiol* 2011;96(4):293-9.
21. Ceneviva R, Silva GA, Viegas MM, et al. Cirurgia Bariátrica e Apneia do Sono. *Medicina-Ribeirão Preto*. Online. 2006;39(2).
22. Bakker JP, Neilan TG, Farhad H, et al. Effect of Sleep Apnea and Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Structure and Recurrence of Atrial Fibrillation *Journal of the American Heart Association*. 2013;2:e000421.
23. Drager LF, Togeiro SM, Filho GL, et al. Obstructive Sleep Apnea: A Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*. 2013 Aug;62(7).
24. Strohl KP, Kump K, Whalen C, et al. Assessment of the validity and utility of a sleep-symptom questionnaire. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994 Sep;150(3).
25. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, et al. For the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Darien, IL: American Academy

- of Sleep Medicine; 2017. Version 2.4. J Clin Sleep Med. 2017 May 15; 13(5):665-666. Published online 2017 May 15.
26. Guilleminault C. Clinical features and evaluation of obstructive sleep. In: Kriger MH, Roth T, Dement W. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders Co; 1989:552-8.
 27. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1:862-5.
 28. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJJR, Friedmann N, et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
 29. Dâmaso A, et al. Etiologia da Obesidade. Rio de Janeiro: Medsi; 2003. 590p.
 30. Heymsfield SB, Wang Z. Human body composition: advances in models and methods. *Annu Rev Nutr*. 1997;17:527-58.
 31. Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica. SBCBM. Consenso Brasileiro Multissocietário em Cirurgia da Obesidade; 2006. [cited 2014 Dez 27]. Available from: <http://www.sbcbr.org.br/associados.php?menu=2>.
 32. Conselho Federal de Medicina. CFM. Resolução CFM nº 2.131/2015. [cited 2017 mar 03]. Available from: <http://www.portalcfm.org.br>.
 33. Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer S a., Schauer PR, Young JB. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. *Am J Cardiol* 2011;108:1499–1507.
 34. National Institutes of Health. Clinical guidelines on the identification, evaluation and treatment of overweight and obesity in adults. The evidence report. Bethesda: National Heart, Lung, and Blood Institute;1998.p.1-228.
 35. Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000;404:635-43.
 36. Soares CC, Falcão MC. Abordagem nutricional nos diferentes tipos de cirurgia bariátrica. *Rev Bras Nutr Clin*. 2007;22(1):59-64.
 37. Caballero B. The global epidemic of obesity: an overview. *Epidemiol Rev*. 2007;29:1-5.
 38. Bray GA. Risks of obesity. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2003;32:787-804.
 39. Elder KA, Wolfe BM. Bariatric Surgery: a review of Procedures and Outcomes. *Gastroenterology*. 2007;132:2253-71.
 40. World Health Organization. WHO. [cited 2016 Dez 15]. Available from: <http://www.who.int/en>.

41. Federação Internacional para a Cirurgia da Obesidade Distúrbios e Metabólicas (IFSO). [cited 2016 Jun 18]. Available from: <http://www.ifso.com/Index.aspx?id=Areyouacandidate>.
42. Conselho Federal de Medicina. CFM. Resolução CFM nº 1.942/2010. [cited 2016 Oct 15]. Available from: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes>.
43. Conselho Federal de Medicina. CFM. Resolução CFM nº 2.172/2017. [cited 2017 Dec 12]. Available from: <http://www.portalmedico.org.br/resolucoes>.
44. Berrington de GA, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MaInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363:2211-9.
45. Vest AR, Heneghan HM, Agarwal S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular outcomes: a systematic review. *Heart*. 2012 [cited 2017 Dec 12]; 98: 1763–1777. doi:10.1136/heartjnl-2012-301778. Available from: <http://heart.bmj.com/content/98/24/1763.long>.
46. Raffaelli M, Guidone C, Callari C, et al. Effect of Gastric Bypass Versus Diet on Cardiovascular Risk Factors. *Annals of Surgery*. 2014 [cited 2014 Jun 18]; 259. doi: 10.1097/SLA.0b013e31829d6989. Available from: cv.annalsurgery.com.
47. Garrido Junior AB, et al. Cirurgia da obesidade. São Paulo: Atheneu; 2006.
48. Da Luz PL, Laurindo FRM, Chagas ACP. Estrutura Orgânica do endotélio Vascular Endotélio: Doenças Cardiovasculares. São Paulo: Atheneu; 2003. p.1-15.
49. Vanhoutte PM, Tang EHC. Endothelium-dependent contractions: When a good guy turns bad! *J Physiol* 2008;586:5295–5304.
50. Poredos P, Jezovnik MK. Testing endothelial function and its clinical relevance. *J Atheroscler Thromb* 2013;20:1–8.
51. Giribela CRG, Gengo R, Hong V, Colombo FMC. Função e disfunção endotelial: da fisiopatologia às perspectivas de uso em pesquisa e na prática clínica. *Rev Bras Hipertensão*. 2011; 18(1):27-32.
52. Naghavi M, Libby P, Falk E, Casscells SW, Litovsky S, Rumberger J, et al. From vulnerable plaque to vulnerable patient: A Call for New Definitions and Risk Assessment Strategies: Part II. *Circulation*. 2003; 108(15):1772-1778.
53. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *AJP Hear Circ Physiol* 2011;300:H2–H12.
54. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur Hear J - Cardiovasc Imaging* 2014;15:736–746.
55. Melo JB, Neto AF, Campos RCA, Meireles MF, et al. Estudo da Função Endotelial no Brasil: Prevenção de Doenças Cardiovasculares. *Rev Bras Card*. 2014;27(2):120-127.

56. Anderson TJ, Uehata A, Gerhard MD, Meredith IT, Knab S, Delagrangre DP, et al. Close relation of endothelial function in the human coronary and peripheral circulations. *J Am Coll Cardiol*. 1995; 26(5):1235-41.
57. Oyama JI, Nagatomo D, Yoshioka G, Yamasaki A, Kodama K, Sato M, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio, endothelial function, and severity in patients with obstructive sleep apnea. *J Cardiol [Internet]*. Japanese College of Cardiology; 2016;67:295-302. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.06.005>
58. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1999;131(7):485-91.
59. Johns MW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: failure of the MSLT as a gold standard. *J Sleep Res*. 2000;9(1):5.5-11.
60. Bertolazi A.N. Tradução, Adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: Escala de sonolência de Epworth e Índice de Qualidade de Sono de Pittsburg. Porto Alegre: ArtMed; 2008.
61. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, et al. The Pittsburg Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Research*. 1989;28(2):193-213.
62. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, et al. Practice parameterers for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
63. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer D, Charbonneau F, Creager MA, et al. International Brachial Artery Reactivity Task Force. Guidelines for the ultrasound assessment of endothelial-dependent flow-mediated vasodilation of the brachial artery: a report of the International Brachial Artery Reactivity Task Force. *J Am Coll Cardiol*. 2002;39(2):257-65.
64. Cruz JM, Hauck M, Cardoso Pereira AP, et al. Effects of Different Therapeutic Ultrasound Waveforms on Endothelial Function in Healthy Volunteers: A Randomized Clinical Trial. *Ultrasound Med Biol* 2016;42:471–480.
65. Sjostrom L, Narbro K, Sjostrom CD, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-52.
66. Simpson L, Mukherjee S, Mn C, et al. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep* 2010;33:467–474.
67. Gorkce N, Vita JA, McDonell M, Forse AR, Istfan N., Stoeckl M. et al. Effect of medical and surgical weight loss on endothelial vasomotor function in obese patients. *Am J Cardiol*. 2005 Jan; 15:95(2):266-8.
68. García G, Bunout D, Mella J, et al. Bariatric surgery decreases carotid intima-media thickness in obese subjects. *Nutr Hosp* 2013;28:1102–8.

69. Valenta I, Dilsizian V, Quercioli A, *et al.* Impact of obesity and bariatric surgery on metabolism and coronary circulatory function topical collection on nuclear cardiology. *Curr Cardiol Rep* 2014;16:1–9.
70. Ashrafian H, Le Roux C, Darzi A, *et al.* Effects of Bariatric Surgery on Cardiovascular Function. *Circulation*. 2008 [cited 2016 Feb 23];118:2091-2102, doi: 10.1161/CCIRCULATIONAHA.107.721027. Available from: circ.ahajournals.org.
71. Kong D, Qin Z, Wang W, Kang J. Effect of obstructive sleep apnea on carotid artery intima media thickness related to inflammation. *Clin Investig Med* 2017;40:E25–E33.
72. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia - Revisited - The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep Med Rev* 2015;20:27–45.
73. Sturm W, Tschoner A, Engl J, Kaser S, Lainer M, Ciardi C, *et al.* Effect of bariatric surgery on both functional and structural measures of premature atherosclerosis. *Eur Heart J*. 2009 Aug; 30(16):2038-43.
74. Owan T, Avelar E, Morley F, Jiji R, Hall N, Krezowski J. *et al.* Favorable changes in cardiac geometry and function following gastric bypass surgery 2-year follow up in the Utah obesity study. *J Am Coll Cardiol*. 2011 Feb 8; 57(6):732-9.
75. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, *et al.* Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc* 2004;292:1724–1737.
76. Waldmann E, Hüttl TP, Göke B, *et al.* Effect of sleeve gastrectomy on postprandial lipoprotein metabolism in morbidly obese patients. *Lipids in Health and Disease*. 2013; [cited 2014 Mar 13]. Available from: cv.lipidworld.com/content/12/1/82.
77. Neves QM, Preto J, Drummond M. Assessment of bariatric surgery efficacy on Obstructive Sleep Apnea (OSA). *Rev Port Pneumol*. 2016;22(6):331-336.
78. Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, *et al.* Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg*. 2008;74:834-8.
79. Santiago-Recuerda A, Gomez-Terreros FJ, Caballero P, *et al.* Relationship between the upper airway and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in morbidly obese women. *Obes Surg*. 2007;17:689-97.
80. Behan M, Wenninger JM. Sex steroidal hormones and respiratory control. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;164:213-21.
- 81 Young T, Finn L, Austin D, *et al.* Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1181e5.
82. Spiegel K, Tasali E, Leproult R, *et al.* Effects of poor and short sleep on glucose metabolism and obesity risk. *Nat Rev Endocrinol*. 2009;5:253-61.

83. Spiegel K, Tasali E, Penev P, et al. Brief communication: sleep curtailment in healthy young men is associated with decreased leptin levels, elevated ghrelin levels, and increased hunger and appetite. *Ann Intern Med.* 2004;141:846-50.
84. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep.* 2007;30:29-34.

Apêndice A

Avaliação demográfica, antropométrica e de composição corporal pré-operatória
--

FICHA DE AVALIAÇÃO CLÍNICA

1. DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

- Nome: _____
- Idade: _____ DN:: _____ Data da Avaliação: _____
- Endereço: _____
- Fone: _____ Profissão: _____

2. EXAME FÍSICO - DADOS DA BIOIMPEDÂNCIA:

- Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ PA: _____
Circunferência Abdominal: _____
- Circunferência Cervical: _____
- Relação Cintura/Quadril: _____
- Massa de Gordura: _____ %
Gordura Corporal: _____
- Massa Muscular: _____
- Quantidade de Água Corporal Total: _____
- Quantidade de Gordura de Tronco: _____

3. ANAMNESE:

- DIAGNÓSTICO: _____ TABAGISTA ()SIM ()NÃO
- POSSUI OUTRAS DOENÇAS?
- HAS () Diabetes () Doenças Renais ()
Quais: _____
DOENÇAS PULMONARES ()SIM ()NÃO
QUAIS: _____
FAZ USO DE MEDICAÇÕES: () SIM ()NÃO
QUAIS _____

Apêndice B

Avaliação demográfica, antropométrica e de composição corporal pós-operatória
--

FICHA DE REAVALIAÇÃO CLÍNICA (Pós Operatória)

1 DADOS DE IDENTIFICAÇÃO:

- Nome: _____
- Data: _____ Hora: _____

2 EXAME FISICO -DADOS DA BIOIMPEDÂNCIA:

- Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____ PA: _____
- Circunferência Abdominal: _____
- Circunferência Cervical: _____
- Relação Cintura/Quadril: _____
- Massa de Gordura (kg): _____
- %Gordura Corporal: _____
- Massa Muscular: _____
- Quantidade de Água Corporal Total: _____
- Quantidade de gordura: tronco: _____

Apêndice C

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Função endotelial de pacientes obesos submetidos ao Bypass Gástrico em Y de Roux com e sem Síndrome da Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono

Esta pesquisa tem por objetivo analisar a função endotelial e algumas características físicas, como: peso, altura, índice de massa corporal, anatomia da boca e tamanho do pescoço e do abdome, bem como itens relacionados a qualidade de seu sono, em pacientes portadores de apneia do sono e que estão acima do seu peso normal, já classificados com obesidade, bem como, conhecer a sua função endotelial. A realização destas análises tem a intenção de conhecer e comparar os achados acima descritos, nos indivíduos com estas características. Irão participar deste estudo, indivíduos que já estão em avaliação na Clínica de Cirurgia da Obesidade e Aparelho Digestivo, para submeterem-se à cirurgia bariátrica, para o tratamento da obesidade. Sabe-se que, sendo a obesidade um dos principais fatores de risco para a apneia do Sono, a redução de peso destes pacientes, com a realização da cirurgia bariátrica, poderá beneficiar também a resolução de sua apneia. Tanto a obesidade, quanto a apneia do Sono, são doenças que comprometem a função metabólica e a função endotelial dos indivíduos, bem como, trazem outras consequências (doenças) para o organismo. Sendo assim, queremos saber se a Função Endotelial, destes pacientes, também irá alterar após seis meses da realização da cirurgia bariátrica.

O meio que vamos usar para realizar este trabalho se dará inicialmente com a aplicação de um questionário aos pacientes que estão em avaliação para a realização de cirurgia bariátrica, já na primeira consulta deles com o cirurgião, para ver se há suspeita da Síndrome da Apneia do Sono. Caso se confirme esta suspeita, será solicitada, juntamente com os exames pré-operatórios, a realização de um exame, chamado Polissonografia, para a confirmação ou não do diagnóstico de Apneia, bem como o grau da mesma. A realização deste exame se dará em uma clínica especializada, na qual o paciente irá dormir uma noite inteira lá, para monitorar o seu sono. A monitorização se dá através da colocação de alguns eletrodos colados em sua pele e conectados através de cabos a um computador, o qual registrará toda sua respiração, durante o período em que você estará dormindo. Depois de realizada a comprovação do diagnóstico de Apneia do Sono, todos os pacientes serão avaliados através de respostas a questionários. Também serão avaliados fisicamente, através das medidas de seu peso e altura, circunferência do abdome e do pescoço. Para estes exames físicos, você deverá estar com o mínimo de roupa possível, para não interferir no peso e nas medidas. Serão avaliados, também, alguns parâmetros em seu sangue, os quais serão coletados por ocasião da realização de seus exames laboratoriais, solicitados pelo seu médico assistente, antes da realização da cirurgia bariátrica. Os resultados desses exames, serão avaliados através da análise dos resultados

registrados no prontuário eletrônico do paciente, na clínica. Para a avaliação da função endotelial, que é para ver como o fluxo de sangue está passando, dentro dos seus vasos (veias e artérias), será realizado um exame de ultrassom no braço, o qual não é necessário nenhum tipo de perfuração na pele ou veia, somente é passado um cabeçote com um gel gelado na pele do braço. Ao realizar esse exame o paciente ficará também com eletrodos de eletrocardiograma, colados na pele do tórax e ligados por cabos ao aparelho de ultrassom. Ficarão também com um monitor de pressão arterial conectado ao braço que irá realizar o ultrassom, o qual será mantido inflado durante quatro minutos. Algumas destas avaliações poderão causar algum tipo de constrangimento da sua parte, ao ficar com pouca roupa, para fazer as medidas e pesar-se. Também poderá sentir um desconforto no braço ao estar com o manguito do aparelho de pressão inflado durante cinco minutos. Entretanto, nenhum dos exames a serem realizados lhe trará algum tipo de risco para sua vida. Após o período de seis meses, quando as avaliações serão repetidas e os resultados analisados, se obterá os resultados comparativos, os quais poderão nos mostrar quais os reais benefícios que a cirurgia bariátrica poderá ter lhe proporcionado, além da simples redução do peso corporal. Mas, quem sabe a resolução quase que total, não só de sua APNEIA, mas, também das demais comorbidades (doenças associadas) encontradas previamente, como a alteração da função endotelial, a qual traz riscos cardíacos muito importantes e também as possíveis alterações metabólicas.

Asseguramos ao senhor(a), todo e qualquer tipo de esclarecimento ao longo deste período, e que nada deste estudo irá interferir no bom andamento de seu tratamento. Ressaltamos, também, que a concordância ou não, em participar deste estudo não implica necessariamente, em qualquer modificação no tratamento que está sendo proposto e/ou realizado, e que o(a) senhor(a) não terá custos adicionais e que caso existirem danos à sua saúde, causados diretamente pela pesquisa, terá direito a tratamento médico e indenização, conforme estabelece a lei. O(A) senhor(a) terá o direito de desistir de sua participação a qualquer momento, sem prejuízo algum para si. Da mesma forma, a não concordância em participar deste estudo não irá alterar de nenhuma maneira o tratamento já estabelecido. Sua privacidade estará sempre reservada.

Eu,, fui informado(a) dos objetivos da pesquisa acima de maneira clara e detalhada. Recebi informação a respeito do tratamento recebido e esclareci minhas dúvidas. Sei que em qualquer momento poderei solicitar novas informações e modificar minha decisão, se assim eu desejar. A fisioterapeuta Ana Cristina Machado, certificou-me de que todos os dados desta pesquisa referentes à minha pessoa, serão confidenciais, bem como o meu tratamento não será modificado em razão desta pesquisa e terei liberdade de retirar meu consentimento de participação na pesquisa, face a estas informações.

Fui informado que caso existirem danos à minha saúde, causados diretamente pela pesquisa, terei direito a tratamento médico e indenização conforme estabelece a lei. Também sei que caso existam gastos adicionais, estes serão absorvidos pelo orçamento da pesquisa.

Caso tiver novas perguntas sobre este estudo, posso chamar a Fisioterapeuta Ana Cristina Machado no telefone (55) 98131-1483 para qualquer pergunta sobre os meus

direitos como participante deste estudo, ou se penso que fui prejudicado pela minha participação.

Declaro que recebi cópia do presente Termo de Consentimento.

Nome	Assinatura do Paciente	Data
------	------------------------	------

Nome	Assinatura do pesquisador	Data
------	---------------------------	------

Nome	Assinatura testemunha	Data
------	-----------------------	------

Apêndice D

ARTIGO ORIGINAL CIENTÍFICO RELACIONADO

Comprovante de Submissão

Obesity Surgery

ENDOTHELIAL FUNCTION OF PATIENTS WITH MORBID OBESITY SUBMITTED TO ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS WITH AND WITHOUT OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA HYPOPNEA SYNDROME --Manuscript Draft--

Manuscript Number:	
Full Title:	ENDOTHELIAL FUNCTION OF PATIENTS WITH MORBID OBESITY SUBMITTED TO ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS WITH AND WITHOUT OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA HYPOPNEA SYNDROME
Article Type:	Original Contribution
Keywords:	Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; Gastric Bypass; Vascular Endothelium; Morbid Obesity; Flow-mediated Dilation
Corresponding Author:	Luis Ulisses Signori, Ph.D Universidade Federal de Santa Maria Santa Maria, RS BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal de Santa Maria
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Ana Cristina de Assunção Machado, PhD
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Ana Cristina de Assunção Machado, PhD Antonio Marcos Vargas da Silva, PhD Luis Ulisses Signori, Ph.D Glauco da Costa Alvarez, PhD Claudio Corá Mottin, PhD
Order of Authors Secondary Information:	
Funding Information:	
Abstract:	<p>Background Obesity is associated with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and both induce endothelial dysfunction. However, the effect of OSAHS on endothelial function after bariatric surgery yet was not investigated.</p> <p>Objectives This study aims to evaluate the impact of weight loss in the first six months after bariatric surgery on endothelial function in patients with and without obstructive sleep apnea (OSA), obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS).</p> <p>Setting This study was conducted at University Hospital, Brazil.</p> <p>Methods The sample consisted of fifty-six patients homogeneously divided into groups with and without OSAHS. All patients underwent Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and the diagnosis of OSAHS was performed by polysomnography. The patients were evaluated preoperatively and six months after surgery. The evaluations included anthropometric measures, electrical bioimpedance, clinical symptoms of OSAHS and endothelial function (Flow-mediated dilation). RYGB improved the anthropometric, bioimpedance, and endothelial function results in both groups.</p> <p>Results Patients presented a significant clinical improvement in OSAHS symptoms throughout the study. However, patients with OSAHS had an improvement in 2.5% lower endothelial function ($p < 0.001$) than patients without APNEA syndrome.</p> <p>Conclusion This study demonstrates that patients with OSAHS prior to bariatric surgery interfere in the improvement of endothelial function.</p>

Powered by Editorial Manager® and ProduXion Manager® from Aries Systems Corporation

Carta de Submissão

Cover Letter

January 31, 2018

To Scott Shikora

Editor-in-Chief, *Obesity Surgery*

Dear

Sir Scott **Shikora**

We are submitting the manuscript “**ENDOTHELIAL FUNCTION OF PATIENTS WITH MORBID OBESITY SUBMITTED TO ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS WITH AND WITHOUT OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA HYPOPNEA SYNDROME**” for your consideration.

The present study was approved by the Research Ethics Committees of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS) and the Federal University of Santa Maria (UFSM) (assessment no. 157368).

The manuscript it has not been published and is not being considered for publication elsewhere, in whole or in part, in any language, except as an abstract. All authors have read and approved the submission of the manuscript. No conflict of interest exists.

Looking forward to your answer,

Sincerely yours,

Prof. Ana Cristina de Assunção Machado, PT, PhD.

Centro de Ciências da Saúde, Curso de Fisioterapia, Universidade Federal de Santa Maria - UFSM, Av. Roraima nº 1000, Cidade Universitária, Bairro Camobi, ZIP: 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil. Tel: (55) 55 3222-4804. Email: anassma@terra.com.br

Obesity Surgery

**ENDOTHELIAL FUNCTION OF PATIENTS WITH MORBID OBESITY
SUBMITTED TO ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS WITH AND WITHOUT
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA HYPOPNEA SYNDROME**

Keywords: Obstructive sleep apnea, Gastric Bypass, Vascular Endothelium, Morbid Obesity

Short title: Endothelial function after gastric bypass in patients with and without apnea

**ENDOTHELIAL FUNCTION OF PATIENTS WITH MORBID OBESITY
SUBMITTED TO ROUX-EN-Y GASTRIC BYPASS WITH AND WITHOUT
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA HYPOPNEA SYNDROME**

Short title: Endothelial function after gastric bypass

¹Ana Cristina de Assunção Machado, ¹Antonio Marcos Vargas da Silva, ¹Luis Ulisses Signori, ²Glauco da Costa Alvarez, ³Claudio Corá Mottin.

¹Departamento de Fisioterapia e Reabilitação, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brasil.

²Departamento de Cirurgia, Universidade Federal de Santa Maria, Santa Maria, Brasil.

³Programa de Pós-graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brasil.

Acknowledgements: Clínica de Cirurgia da Obesidade e do Aparelho Digestivo -Santa Maria/RS/BR; Serviço de Diagnóstico e Métodos Gráficos (HUSM) -Santa Maria/RS/BR)

Address for correspondence:

Ana Cristina de Assunção Machado. Centro de Ciências da Saúde, Curso de Fisioterapia, Universidade Federal de Santa Maria - UFSM, Av. Roraima nº 1000, Cidade Universitária, Bairro Camobi, ZIP: 97105-900, Santa Maria, RS, Brazil. Tel: (55) 55 3222-4804. Email: anassma@terra.com.br

Conflict of interest statement: No conflict of interest exists

Summary

This study aims to evaluate the impact of weight loss in the first six months after bariatric surgery on endothelial function in patients with and without obstructive sleep apnea (OSA), obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). The sample consisted of fifty-six patients homogeneously divided into groups with and without OSAHS. All patients underwent Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) and the diagnosis of OSAHS was performed by polysomnography. The patients were evaluated preoperatively and six months after surgery. The evaluations included anthropometric measures, electrical bioimpedance, clinical symptoms of OSAHS and endothelial function (Flow-mediated dilation). RYGB improved the anthropometric, bioimpedance, and endothelial function results in both groups. Patients presented a significant clinical improvement in OSAHS symptoms throughout the study. However, patients with OSAHS had an improvement in 2.5% lower endothelial function ($p < 0.001$) than patients without APNEA syndrome. This study demonstrates that patients with OSAHS prior to bariatric surgery interfere in the improvement of endothelial function.

Keywords: Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome, Gastric Bypass, Vascular Endothelium, Morbid Obesity

Abbreviations: OSAHS, Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; RYGB, Roux-en-Y Gastric Bypass; FMD: Flow-mediated dilation

Introduction

The global obesity epidemic and the worldwide prevalence of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) are increasing [1]. This syndrome is probably the most common respiratory disorder in the US and Europe, suggesting that between 14% and 49% of middle-aged men have clinical symptoms [2] and morbid obesity is the main risk factor [3]. OSAHS leads to decreased quality of life (QOL) and functional capacity, together with an increased risk of cardiovascular disease, predisposing to higher rates of morbidity and mortality [2][4].

Surgical treatment for obesity can be considered when nutritional, pharmacological and physical activity are not efficient [5]. For morbidly obese patients, this treatment is considered the most effective method in the long term, since it promotes control of weight and comorbidities [5][6] when compared to the conservative method [7][8][9][10]. Currently, Roux-en-Y gastric bypass (RYGB) is one of the most performed in the world due to its lower morbidity and mortality, better control of comorbidities and good efficacy, as it leads to a 70% reduction in excess weight [5].

The vascular endothelium is strategically located between blood and smooth muscle and covers the entire cardiovascular system [11]. Its normal function inhibits platelet aggregation, suppresses the proliferation of smooth muscle cells and stimulates angiogenesis [11][12]. This is due to the humoral regulation of vascular tone, which is mainly due to the production of nitric oxide (NO), but also prostacyclin (PGI₂) and hyperpolarizing endothelium-derived factor (EDHF), which together promote vascular vasodilation [11][12]. Clinically, studies have demonstrated that endothelial function assessed by the flow-mediated dilation (FMD) technique is a predictor of cardiovascular events [12][13][14] and all-cause mortality [14]. Weight reduction improves endothelial function, and in morbidly obese patients this improvement was more evident in patients submitted to bariatric surgery [15].

OSAHS is related to several pathophysiological mechanisms triggered by hypoxia [2][16] and sleep fragmentation [17] that induce sympathetic activation, inflammation, altered blood coagulation and endothelial dysfunction [18][19][20]. RYGB improves comorbidities [5], including OSAHS [10][21][22] and endothelial function [15][23]. However, the effects of bariatric surgery on endothelial function in patients with OSAHS are still not well understood. The objective of this study is to evaluate the impact of weight loss in the first six months of RYGB-reduced gastropasty on endothelial function in patients with and without OSAHS.

Methods

Study outline

This case-control study was approved by the Research Ethics Committees of the Pontifical Catholic University of Rio Grande do Sul (PUCRS) and the Federal University of Santa Maria (UFSM) (assessment no. 157368). The preoperative evaluations and the postoperative follow-up of the patients were performed at a medical clinic in the city of Santa Maria / RS. Endothelial function was performed at the Diagnostic Service by Graphic Methods of the Hospital Universitário de Santa Maria (HUSM). All patients enrolled in the study signed the Informed Consent Term. Data were collected during the period from July 2016 to May 2017. The population comprised morbidly obese patients who underwent preoperative evaluation of bariatric surgery. The sample was divided into two groups, without OSAHS control group (CG) and group with OSAHS (OSAHSG), verified through polysomnography. After surgery, the patients were followed for six months and were reevaluated.

Sample Calculation

The sample calculation was based on a previous study [24]. We estimated that 28 patients would be required in each study group (without or with SAHOS). The FMD for with SAHOS is

approximately 4.2% for a standard deviation of 2%. After the realization of RYGB (without or with SAHOS), we estimated a 1.4% difference between means. These values were maintained for a power of 80% and for a $\alpha = 0.05$. The sample was composed of 56 obesity patients divided into two groups (without SAHOS or control group and with SAHOS or SAHOS group) undergoing RYGB.

Eligibility criteria

In the present study, volunteers of both sexes, aged ≥ 16 years, BMI ≥ 35 kg/m², with comorbidities or with BMI ≥ 40 kg/m², were included and who were undergoing preoperative evaluation for bariatric surgery through the technique RYGB, with and without diagnosis of OSAHS through polysomnography. In the present study we excluded patients with diseases such as: decompensated hyperthyroidism (TSH < 0.01); neoplasms or immunosuppressive diseases; Cushing's syndrome or chronic use of corticosteroids; patients with chronic obstructive pulmonary disease (COPD); patients with diabetic nephropathy, rheumatoid arthritis, diabetics, smokers, patients who did not present alterations in endothelial function at the initial evaluation, and who would undergo other types of bariatric surgery, other than RYGB.

Procedures for data collection

The patients who were candidates for bariatric surgery who were in the first consultation for surgical evaluation were screened through the Berlin Questionnaire (BQ) [25][24] and the Epworth Sleepiness Scale (ESS) [25][26], Quality Index of Pittsburgh Sleep [27] for the screening of patients at risk for OSAHS. After identification of the patients suspected of having OSAHS, the patients were referred by the attending physician for the polysomnography examination, to confirm or not the diagnosis.

Polysomnography

Polysomnography examinations followed the international guidelines [28][29] and OSAHS diagnosis were made according to the international standards established by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) [30]. The evaluation was overseen by a trained specialist using a digital polygraph (Homed brand Icelera TM Fast-poly model, São Paulo).

Evaluation of endothelial function

Endothelial function are according to the American Heart Association Guidelines [31], with adjustments [13][32]. Evaluation of endothelial function of the brachial artery was done by high-resolution vascular ultrasound (Esaote MyLabe Gold, vascular transducer LA332 3,5-10 MHz, Esaote Healthcare do Brazil, de São Paulo) in the region above the cubital fossa of the left arm. The cuff positioned around the arm was insufflated with 50mmHg above systolic blood pressure, and arterial changes in the first 60 s of reactive hyperemia after disinflation accounted for endothelium-dependent vasodilation. In order to evaluate baseline blood flow and blood flow in the first 15 s after disinflation, a pulsed-wave Doppler velocity signal was used. The sonographer was encouraged to use a Doppler beam-vessel angle at 60 degrees. Endothelium-independent vasodilation was considered after the interventions, which is considered as an increase of arterial diameter after sublingual nitroglycerin (0.4mg). Settings of depth and gain imaging were kept constant throughout the study. Vascular responses to reactive hyperemia and nitroglycerin are expressed as percentage changes in relation to the diameter immediately before cuff inflation and nitroglycerin administration [31]. All arterial diameter measurements were done off-line by two evaluators using a semiautomatic quantitative analysis system, and the second evaluator was blind to the measurements done by the first evaluator. All measurements were done twice, and any difference above 0.01mm between evaluations was repeated.

Physical and biochemical assessments

Anthropometric variables and body composition measurements were collected in the fasted state of 2h. For the accomplishment (of the corporal composition evaluation) of these measurements an Electrical Bioimpedance exam was done, with the equipment InBody 370, (InBody Co LTD, South Korea), which is a tetra-polar bioimpedance apparatus, a stadiometer, and a tape measure for the measurements of the cervical and abdominal circumference, which were performed with the subject standing and wearing underwear under an apron. Measurements were performed twice (interval of 5 min), and the percentage of fat mass, trunk fat, and total body water quantity were expressed by the mean of the measurements. The systemic arterial pressure was evaluated by the auscultatory method. The heart rate measured through a Nonin GO2 (Nonin Medical USA) pulse oximeter.

In order to perform the biochemical tests, the patients had 8h of fasting, and the Glucose levels were measured by Trinder assay (calorimetry) in the equipment *LAB MAX 240*[®] (Tokyo, Japan). Cholesterol, triglycerides, high-density lipoproteins (HDLc), glucose and urea were measured using *LAB TEST* commercial kits (Lagoa Santa, MG, Brazil) and analyzed in the equipment *LAB MAX 240*[®] (Tokyo, Japan). Low-density lipoproteins (LDLc) were calculated by Friedewald's formula.

Statistical analysis

To analyze the data, we used frequency tables, descriptive measures, such as: mean, standard deviation, quartiles (q1, md, q2). The Shapiro Wilk normality test ($n < 2000$) was applied. Fisher's exact test was applied to the qualitative variables. Two-way ANOVA with repeated measures (time, group and interaction) was used to compare the two groups at the moments (pre and postoperative) and the differences between the groups (CG vs. OASG) followed by Tukey post hoc. The variables with two measures were analyzed by the t student test. Pearson

Correlation Coefficient was applied in the deltas of variation (Δ = postoperative - preoperative) of the variables. The level of significance used in all tests was 0.05. Statistical analysis of the data was performed using the Statistical Analysis System (SAS), version 9.0.

Results

The flowchart shown in Figure 1 shows the follow-up of patients throughout the study period. After allocation of thirty-one CG patients, three patients did not continue the study with a total of twenty eight patients in the group. Thirty-five patients were initially allocated to OSAHSG, but three patients did not undergo surgery, two patients did not continue the study, and two patients did not perform endothelial function assessment, with a total of twenty eight patients in the study. The preoperative polysomnography showed an Apnea and Hypopnea Index (AHI) of $47.43 (\pm 24.82)$ episodes per hour, with nine patients classified as OSAHS moderate and nineteen severe.

Table 1 shows the clinical characteristics of patients throughout the study. The groups were homogeneous according to sex (CG: 9 men, OSAHSG: 14 men, $p = 0.277$) and age (CG: 34.7 ± 10.4 , OSAHSG: 39.6 ± 9.2 years, $p = 0.072$). CG and OSAHSG groups were similar in all variables analyzed at the preoperative time. In both groups a reduction in BMI, cervical circumference, waist circumference, percentage of fat mass, waist / hip ratio, heart rate, diastolic blood pressure, glucose, total cholesterol and triglycerides were observed throughout the study. The heart rate showed a reduction in both groups ($p < 0.001$), but there were no differences between the groups ($p = 0.568$), but this decrease was more significant in the OSAHSG group (CG = 3.8 ± 7.2 vs OSAHSG 8.9 ± 4.4 ; interaction $p = 0.049$). However, systolic blood pressure reduced only in OSAHSG. The other variables were similar between the groups.

Table 2 shows the endothelial function data of the patients throughout the study. All variables analyzed were similar between groups at preoperative time. The comparison between the pre and post-operative moments shows that %FMD increased in both groups (CG = 11.4, OSAHSG = 7.9), with CG increasing 2.5% higher than OSAHSG ($p < 0.001$) (Data represented in Figure 2A). The basal flow increased only in CG. HR flow increased in both groups. Basal flow and HR flow did not differ between groups. The increase in the PostNtg% was higher in CG than in OSAHSG (2.4 vs 0.6), but there was no intragroup difference (pre vs post). The other variables did not show differences intra (pre vs. post) and between groups (CG vs OSAHSG).

Table 3 shows the results of OSAHS. The clinical evaluation instruments, used in the pre and follow-up of six months of OSAHS evolution after the RYGB, showed clinical remission of the symptoms in the postoperative period. The Berlin questionnaire was negative in 100% of the subjects ($p < 0.001$), the Epworth Scale reduced by approximately 15-fold ($p < 0.001$) and the Pittsburgh Sleep Quality (PSQI-BR) was good for all patients ($p < 0.001$).

In the OSAHSG, the variation deltas ($\Delta = \text{postoperative} - \text{preoperative}$) of the %FMD correlated with the Δ of the total cholesterol ($r = 0.479$; $p = 0.001$) and with the Δ LDLc ($r = 0.435$; $p = 0.021$), results shown respectively in Figure 2B and Figure 2C. CG did not correlate %FMD with anthropometric, physiological and biochemical variables.

Discussion

The main result of this study shows that patients with OSAHS present an important improvement of endothelial function six months after bariatric surgery. This improvement in endothelial function is related to the improvement of total cholesterol and LDLc.

This study describes that after six months RYGB patients already present an expected weight reduction, improve biochemical variables, endothelial function and OSAHS. Sjostrom et al [10] followed 4047 patients who underwent bariatric surgery (n = 2010) and who underwent clinical treatment for weight loss (n = 2037) for more than ten years, where mortality was higher with conservative treatment. In prospective study [9] with a two-year follow-up of patients undergoing bariatric surgery (423) compared to patients with clinical treatment (733), the operated patients had better results in decreasing body mass index, waist/hip ratio, systolic blood pressure, heart rate, triglycerides and LDLc, as well as higher increases in HDLc levels. Meta-analysis showed that after bariatric surgery diabetes was controlled in 76.8% of patients; hyperlipidemia improved in 70% and hypertension was controlled in 61.7% of the patients [22]. In this study, it was possible to demonstrate that in six months postoperative beyond the biochemical variables, also the endothelial function improves and the OSAHS.

The improvement in OSAHS symptoms demonstrated in this study is in accordance with previous studies [10][21][22][33]. Buchwald et al demonstrated in meta-analysis that after bariatric surgery OSAHS was resolved in 85.7% of obese patients, which reinforces our results [22], but these favorable results take from 1 to 2 years). RYGB-induced weight loss may reduce the severity of sleep apnea through anatomical changes (increase in airway size, compliance, and changes in lung residual capacity) [1] and by the decrease in adiposity (both visceral and subcutaneous) that relieves physical pressure on the neck, upper airway and respiratory system [34]. The results of the present study demonstrate the reduction of these physical and anthropometric variables (cervical circumference, abdominal circumference, percentage of fat mass, BMI, WHR). Of these variables are the largest neck diameter, since it is related to the increase in mortality [10] and the reduction of BMI and abdominal circumference, which represents, in part, the decrease of visceral fat, reducing intra abdominal pressure, thus

improving blood oxygenation, also reflecting a favorable effect on the cerebral respiratory center [33].

The results of this study demonstrate that six months after RYGB there is improvement in endothelial function in patients with and without OSAHS. These results are corroborated by previous studies [23][15]. Sturm et al. [23], followed for 18 months patients undergoing bariatric surgery and observed a reduction in glycemia, insulin, HOMA, in the lipid profile and improvement in pressure levels and endothelial function. Gokce et al [15] compared the effects in obese patients undergoing surgical treatment and clinical treatment and demonstrated that the improvement in endothelial function was more efficient in the surgically treated group. The weight loss obtained after bariatric surgery is associated with a reduction in the thickness of the carotid intima and middle layers (an indirect factor of subclinical atherosclerosis) [35], which contributes to an improvement in endothelial function, a decrease in systemic arterial pressure, heart rate, diabetes mellitus and hypercholesterolemia [36][37]. Metabolic syndrome increases cardiovascular risk due to the development of atherosclerosis, and molecular mechanisms involve inflammation, oxidative stress and endothelial dysfunction, which are indirectly reversed by bariatric surgery [21], by weight reduction, improvement of lipid profile and of glucose, and improvement in pressure levels, which were also demonstrated in this study.

The results of this show that patients diagnosed with OSAHS six months after RYGB have lower endothelial function than patients without this syndrome. These patients present a greater sympathetic activation [18][19][20], and RYGB reverted OSAHS clinically, which possibly decreased sympathetic activity, decreased peripheral resistance, which would explain the reduction of systemic arterial pressure and a more evident heart rate reduction found in this group in the present study. Patients with severe OSAHS, the thickness of the carotid intima and middle layers are larger, as well as plasma levels of inflammatory factors (IL-6 and hs-CRP), on the other hand the %FMD is lower, suggesting that arterial endothelial damage and

inflammation play important roles in the development of atherosclerosis in these patients [38]. Still, severe OSAHS is associated with endothelial dysfunction independently, visceral fat and adiponectin [16] and OSAHS severity are related to %FMD and hs-CRP [19], which reinforces that OSAHS interferes with endothelial dysfunction.

OSAHS leads to a longer exposure to factors that interfere with endothelial function such as sympathetic activation [18][19][20], oxidative stress [39], inflammatory markers action [38][19], and subclinical atherosclerosis [38], which would result in the lower evolution of the endothelial function of these patients six months after surgery. It should be noted that in the present study, the endothelial function of these patients is related to total cholesterol and LDLc, which suggests that these patients present a more atherogenic profile than patients without the syndrome. The absence of measures of inflammatory markers, oxidative stress and autonomic balance are limitations of the present study.

Conclusions

The main result of this study shows that weight loss from six months of RYGB surgery promotes the improvement of OSAHS symptoms, but despite this clinical evolution, these patients still present lower endothelial function than patients without apnea. The data show that the OSAHS compromises the health of the patients, as they may present a greater risk for the formation of atheroma plaques and acute myocardial infarction due to the lower endothelial function. Although the weight loss process is not yet complete six months after surgery, current results allow us to verify that bariatric surgery reduces comorbidities, among them OSAHS, which favors the evolution of clinical improvement and future quality of life of these patients.

Reference

1. Ashrafian H, Le Roux CW, Rowland SP, Ali M, Cummin AR, Darzi A, et al. Metabolic surgery and obstructive sleep apnoea: The protective effects of bariatric procedures. *Thorax*. 2012;67:442–9.
2. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J. Thorac. Dis.* [Internet]. 2015;7:920–9. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26101650>
3. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc. Am. Thorac. Soc.* [Internet]. 2008;5:136–43. Available from: <http://pats.atsjournals.org/cgi/doi/10.1513/pats.200709-155MG>
4. Neilan TG, Farhad H, Dodson JA, Shah R V., Abbasi SA, Bakker JP, et al. Effect of Sleep Apnea and Continuous Positive Airway Pressure on Cardiac Structure and Recurrence of Atrial Fibrillation. *J. Am. Heart Assoc.* [Internet]. 2013;2:e000421–e000421. Available from: <http://jaha.ahajournals.org/cgi/doi/10.1161/JAHA.113.000421>
5. Elder KA, Wolfe BM. Bariatric Surgery: A Review of Procedures and Outcomes. *Gastroenterology*. 2007;132:2253–71.
6. Maggard M a, Shugarman LR, Suttorp M, Maglione M, Sugerman HJ, Livingston EH, et al. Clinical Guidelines Meta-Analysis : Surgical Treatment of Obesity. *Ann. Intern. Med.* 2005;142:542–58.
7. L. Sjostrom, A.-K. Lindroos MP et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N. Engl. J. Med.* 2004;351:2683–93.
8. Gloy VL, Briel M, Bhatt DL, Kashyap SR, Schauer PR, Mingrone G, et al. Bariatric surgery versus non-surgical treatment for obesity: a systematic review and meta-analysis of

randomised controlled trials. *Bmj* [Internet]. 2013;347:f5934–f5934. Available from:
<http://www.bmj.com/cgi/doi/10.1136/bmj.f5934>

9. Owan T, Avelar E, Morley K, Jiji R, Hall N, Krezowski J, et al. Favorable changes in cardiac geometry and function following gastric bypass surgery: 2-year follow-up in the Utah obesity study. *J. Am. Coll. Cardiol.* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;57:732–9. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.jacc.2010.10.017>

10. Sjoström L, Narbro K, Sjoström D, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. *New England Journal. New Engl. J. Med.* 2007;357:741–52.

11. Vanhoutte PM, Tang EHC. Endothelium-dependent contractions: When a good guy turns bad! *J. Physiol.* 2008;586:5295–304.

12. Poredos P, Jezovnik MK. Testing endothelial function and its clinical relevance. *J. Atheroscler. Thromb.* [Internet]. 2013;20:1–8. Available from:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22972428>

13. Thijssen DHJ, Black MA, Pyke KE, Padilla J, Atkinson G, Harris RA, et al. Assessment of flow-mediated dilation in humans: a methodological and physiological guideline. *AJP Hear. Circ. Physiol.* [Internet]. 2011;300:H2–12. Available from:
<http://ajpheart.physiology.org/cgi/doi/10.1152/ajpheart.00471.2010>

14. Xu Y, Arora RC, Hiebert BM, Lerner B, Szwajcer A, McDonald K, et al. Non-invasive endothelial function testing and the risk of adverse outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Eur. Hear. J. - Cardiovasc. Imaging* [Internet]. 2014;15:736–46. Available from:
<https://academic.oup.com/ehjcimaging/article-lookup/doi/10.1093/ehjci/jet256>

15. Gokce N, Vita J a, McDonnell M, Forse a R, Istfan N, Stoeckl M, et al. Effect of medical

and surgical weight loss on endothelial vasomotor function in obese patients. *Am. J. Cardiol.* [Internet]. 2005;95:266–8. Available from:
http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=15642566

16. Azuma M, Chihara Y, Yoshimura C, Murase K, Hamada S, Tachikawa R, et al. Association Between Endothelial Function (Assessed on Reactive Hyperemia Peripheral Arterial Tonometry) and Obstructive Sleep Apnea, Visceral Fat Accumulation, and Serum Adiponectin. *Circ. J.* [Internet]. 2015;79:1381–9. Available from:
https://www.jstage.jst.go.jp/article/circj/79/6/79_CJ-14-1303/_article

17. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knudman MW, Grunstein RR. Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality : The Busselton Health Study. *Sleep.* 2008;31:1079–85.

18. Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2008;117:2270–8.

19. Chung S, Yoon I-Y, Shin Y-K, Lee CH, Kim J-W, Lee T, et al. Endothelial dysfunction and C-reactive protein in relation with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep J. Sleep Sleep Disord. Res.* [Internet]. 2007;30:997–1001. Available from:
<http://ezproxy.lib.uh.edu/login?url=http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=p syh&AN=2007-19285-008&site=ehost-live\nhttp://iyoona@snu.ac.kr>

20. Itzhaki S, Lavie L, Pillar G, Tal G, Lavie P. Endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea measured by peripheral arterial tone response in the finger to reactive hyperemia. *Sleep.* 2005;28:594–600.

21. Ashrafian H, Le Roux CW, Darzi A, Athanasiou T. Effects of bariatric surgery on cardiovascular function. *Circulation*. 2008;118:2091–102.
22. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, et al. Bariatric surgery: A systematic review and meta-analysis. *J. Am. Med. Assoc.* 2004;292:1724–37.
23. Sturm W, Tschoner A, Engl J, Kaser S, Laimer M, Ciardi C, et al. Effect of bariatric surgery on both functional and structural measures of premature atherosclerosis. *Eur. Heart J.* 2009;30:2038–43.
24. Oyama JI, Nagatomo D, Yoshioka G, Yamasaki A, Kodama K, Sato M, et al. The relationship between neutrophil to lymphocyte ratio, endothelial function, and severity in patients with obstructive sleep apnea. *J. Cardiol.* [Internet]. Japanese College of Cardiology; 2016;67:295–302. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jjcc.2015.06.005>
25. Murray JW. Sensitivity and specificity of the multiple sleep latency test (MSLT), the maintenance of wakefulness test and the Epworth sleepiness scale: Failure of the MSLT as a gold standard. *J. Sleep Res.* 2000;9:5–11.
26. Bertalazi AN, Fagones SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSMe, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol.* 2009;35:839–45.
27. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index : A New Instrument Psychiatric Practice and Research. *Psychiatry Res.* 1989;28:193–213.
28. Kushida C, Littner M, Morgenthaler T, Alessi C, Bailey D, Coleman J et al . Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for

2005. *Sleep*. 2005;28:499–521.

29. Epstein LJ, Kristo D, Strollo P, Friedman N, Malhotra a, Patil S, et al. Clinical Guideline for the Evaluation , Management and Long-term Care of. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:263–76.

30. Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition highlights and modifications. *Chest [Internet]*. The American College of Chest Physicians; 2014;146:1387–

94. Available from: <http://dx.doi.org/10.1378/chest.14-0970>

31. Corretti MC, Anderson TJ, Benjamin EJ, Celermajer DS, Charbonneau F, Creager MA, et al. Guidelines for the ultrasound assessment of flow-mediated vasodilation of the brachial artery. *J. Am. Coll. Cardiol*. 2002;39:257–65.

32. Cruz JM, Hauck M, Cardoso Pereira AP, Moraes MB, Martins CN, da Silva Paulitsch F, et al. Effects of Different Therapeutic Ultrasound Waveforms on Endothelial Function in Healthy Volunteers: A Randomized Clinical Trial. *Ultrasound Med. Biol. [Internet]*.

2016;42:471–80. Available from:

<http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0301562915005888>

33. Quintas-Neves M, Preto J, Drummond M. Assessment of bariatric surgery efficacy on obstructive sleep apnea (OSA). *Rev. Port. Pneumol. .* 2016;22:331–6.

34. Simpson L, Mukherjee S, Mn C, Kl W, Jd L, Ac F, et al. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep [Internet]*. 2010;33:467–74. Available from:

<http://ezproxy.usherbrooke.ca/login?url=https://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=rzh&AN=105174268&site=ehost-live>

35. García G, Bunout D, Mella J, Quiroga E, de la Maza MP, Cavada G, et al. Bariatric

surgery decreases carotid intima-media thickness in obese subjects. *Nutr. Hosp.* [Internet]. 2013;28:1102–8. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23889627>

36. Valenta I, Dilsizian V, Quercioli A, Jüngling FD, Ambrosio G, Wahl R, et al. Impact of obesity and bariatric surgery on metabolism and coronary circulatory function topical collection on nuclear cardiology. *Curr. Cardiol. Rep.* 2014;16:1–9.

37. Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer S a., Schauer PR, Young JB. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. *Am. J. Cardiol.* [Internet]. Elsevier Inc.; 2011;108:1499–507. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjcard.2011.06.076>

38. Kong D, Qin Z, Wang W, Kang J. Effect of obstructive sleep apnea on carotid artery intima media thickness related to inflammation. *Clin. Investig. Med.* 2017;40:E25–33.

39. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia - Revisited - The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep Med. Rev.* [Internet]. Elsevier Ltd; 2015;20:27–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2014.07.003>

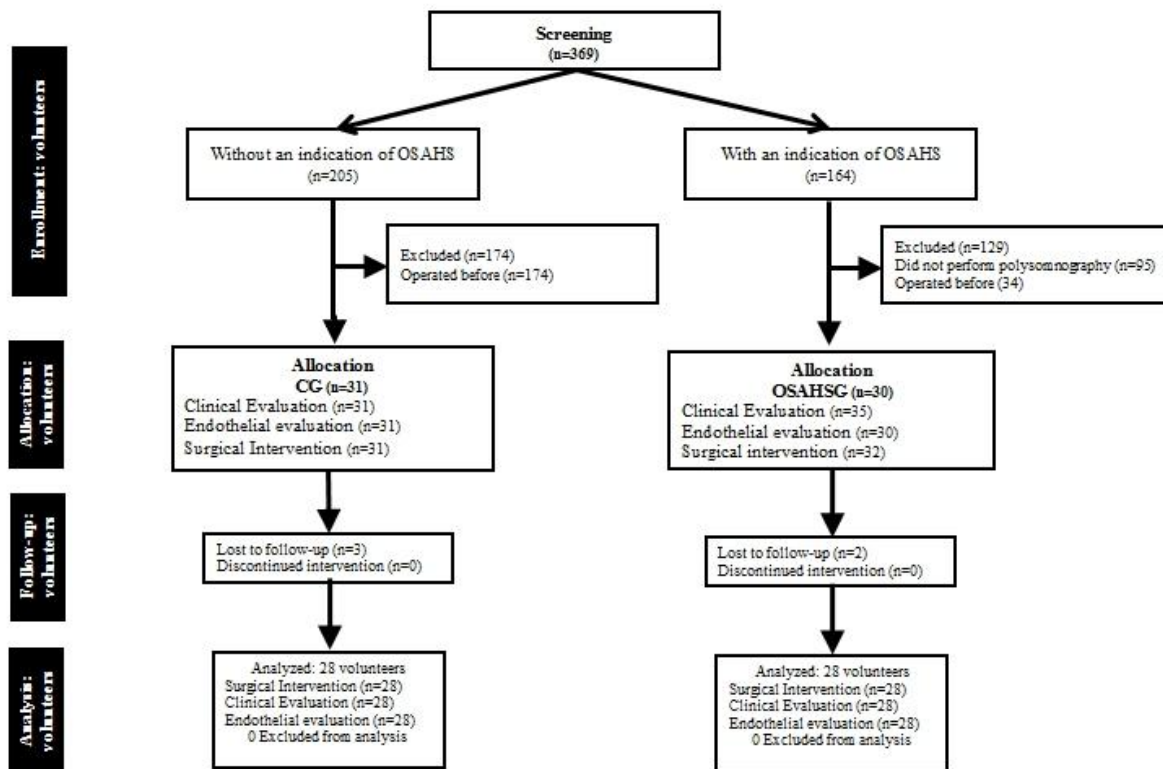


Figure 1 – Flowchart.

OSAHS, Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome; CG: Control Group ;OSAHS, Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome group

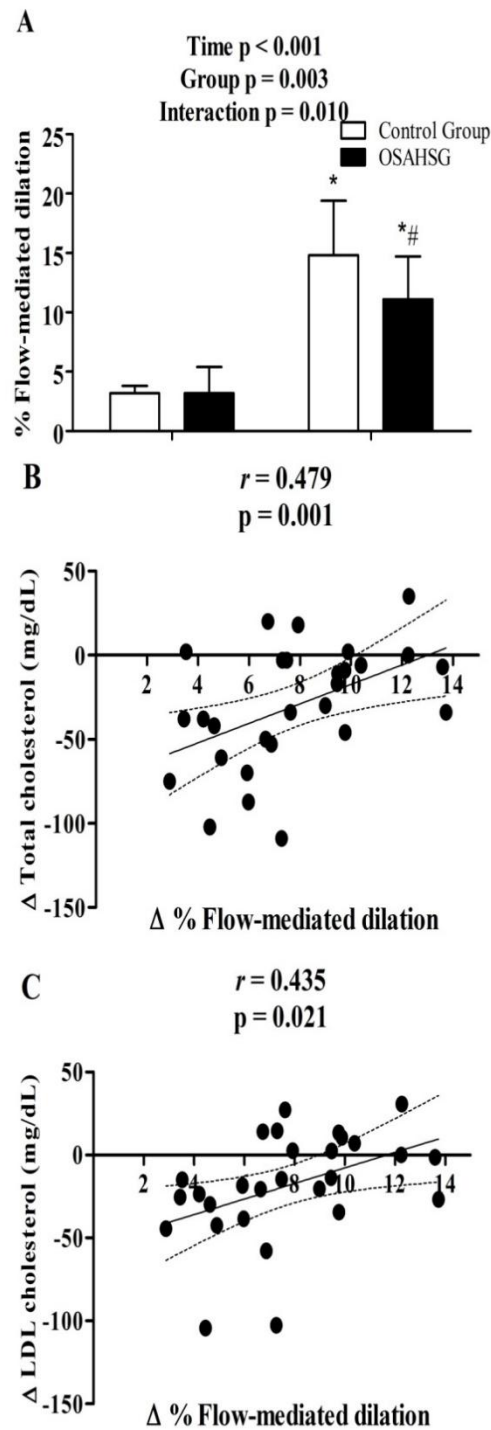


Figure 2 – Figura Figura

2- Endothelial function of the both groups (2A) and correlations of OSAHSG $\Delta\%$ FMD with total cholesterol (2B) and LDLc (2C). %FMD: percentage flow-mediated dilation, deltas of variation ($\Delta =$ postoperative - preoperative) LDLc: low density lipoprotein cholesterol.

Table 1 - Clinical characteristics of the patients in the pre and six months postoperative moments.

Variables	CG (n=28)		OSAHS (n=28)		ANOVA 2 vias		
	Pre	Post	Pre	Post	Tempo	Grupo	Interação
Body Mass Index (kg/m²)	41.6±3	28.9±2.4*	43.2±5.5	30.3±3.4*	<0.001	0.117	0.844
Cervical Circumference (cm)	42.7±3.9	37.2±3.1*	43.5±5.1	38.4±3.6*	<0.001	0.584	0.598
Abdominal Circumference (cm)	122.3±11.5	90.6±8.5*	124.8±14.1	93.8±10*	<0.001	0.186	0.883
Fat mass (%)	49±5.4	34.1±8*	49±6.5	33.9±8.7*	<0.001	0.947	0.925
Total Body Water (kg)	42.8±8	38±6.4*	45.9±1.2	41.1±9.5*	0.005	0.066	0.953
Hip Waist Ratio	1.05±0.1	0.9±0.1*	1±0.1	0.9±0.1*	<0.001	0.281	0.150
Snoring fat (kg)	22.8±3.6	22.8±3.6	26.5±2.9	25±4.8	0.507	0.080	0.136
Heart Rate (bpm)	69.8±9.1	66±4.3*	71.9±6.8	62.3±4.8*	<0.001	0.568	0.049
Systolic Blood Pressure (mmHg)	129.6±10.1	124.6±15.7	133.6±11.4	124.5±14*	0.003	0.446	0.369
Diastolic Blood Pressure (mmHg)	90.2±9.7	80.4±9*	94.7±12	82.5±11.5*	<0.001	0.103	0.564
Glucose (mg/dL)	100±23.4	81.4±7.2*	102.3±38.3	83.3±11.2*	<0.001	0.626	0.958
Total Cholesterol (mg/dL)	193.3±44.3	160.9±39*	192.3±38.3	162.5±31.7*	<0.001	0.937	0.886
HDLc (mg/dL)	48.1±13.4	44.7±8.6	46.4±1.4	48.4±2	0.724	0.632	0.194
LDLc (mg/dL)	112.7±4.8	97.6±34.9*	114.1±35.6	95.8±25.6*	0.012	0.982	0.811
Triglycerides (mg/dL)	161.6±92.4	93.7±43.3*	165.6±10.2	90.8±27.5*	<0.001	0.978	0.812

Values expressed as mean ± DP. CG: Control Group; OSAHS, Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome group; HDLc: high-density lipoprotein cholesterol, LDLc: low density lipoprotein cholesterol; Pre: preoperative; Post: postoperative.

* difference versus preoperative.

Table 2 - Endothelial function of the patients at the moments before and six months postoperatively

Variables	CG n (28)		OSAHSg n (28)		ANOVA 2 vias		
	Pre	Post	Pre	Post	Time	Group	Interaction
Basal Flow(cm/s)	36.5 ± 7.4	43.3 ± 9*	36.2 ± 9.7	41.3 ± 9.4*	0.006	0.476	0.621
Basal Diameter (mm)	3.2 ± 0.6	3 ± 0.5	3.5 ± 0.6	3.4 ± 0.7	0.150	<0.001	0.545
HR Flow (cm/s)	84.8 ± 31.7	128.3 ± 18.4*	83.9 ± 30.8	122.3 ± 16.1*	0.001	0.470	0.594
%FMD	3.4 ± 2.9	14.8 ± 4.6*	3.2 ± 2.2	11.1 ± 3.6*#	<0.001	0.003	0.010
Pre Ntg (mm)	3.2 ± 0.6	3 ± 0.5	3 ± 2.2	3.4 ± 0.7	0.572	0.536	0.140
%Post Ntg	22 ± 8.4	24.4 ± 6.2	18.8 ± 6.2	19.4 ± 5.5#	0.074	0.006	0.387

Values expressed as mean ± SD; CG, Control Group; OSAHSg, Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome group; HR: Reactive Hyperemia; %FMD: percentage flow-mediated dilation; Ntg: nitroglycerin; Post Ntg%: dilatation after Ntg percentage; *: difference versus pre; #: difference versus CG.

Table 3 - Clinical evaluation for OSAHSG (Berlin Questionnaire), Sleepiness Level (Epworth Excessive Sleepiness Scale) and Pittsburg Sleep Quality Index (PSQI-BR)

Variables	Pre	Post	p
Berlin Positive	28	0	< 0.001
Berlin Negative	0	28	
ESE Epworth	14.8	0.85	< 0.001
PSQI (good)	4	28	
PSQI (bad)	13	0	< 0.001
PSQI (w/ sleep disturbance)	11	0	

The data were presented in absolute numbers and as an average. Berlin Positive and Berlin Negative (absolute numbers) ESE Epworth = Epworth Excessive Sleepiness Scale (scoring); PSQI = Pittsburg Sleep Quality Index (classification).

Anexo A

Questionário Clínico de Berlin

Nome: _____
Data de Nascimento (idade): _____
Endereço: _____
Fone: _____ Cel: _____
E-mail: _____
Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

CATEGORIA 1

1. Você ronca?

- Sim
- Não
- Não sei

2. Seu ronco é:

- Pouco mais alto que sua respiração?
- Tão mais alto que sua respiração?
- Mais alto do que falando?
- Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos?

3. Com que frequência você ronca?

- Praticamente todos os dias
- 3-4 vezes por semana
- 1-2 vezes por semana
- Nunca ou praticamente nunca

4. O seu ronco incomoda alguém?

- Sim
- Não

5. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?

- Praticamente todos os dias
- 3-4 vezes por semana
- 1-2 vezes por semana
- Nunca ou praticamente nunca

CATEGORIA 2

6. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?

- Praticamente todos os dias
- 3-4 vezes por semana
- 1-2 vezes por semana
- Nunca ou praticamente nunca

7. Quando vc está acordado você se sente cansado, fadigado ou não sente bem?

Praticamente todos os dias
3-4 vezes por semana
1-2 vezes por semana
Nunca ou praticamente nunca

8. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?

- Sim
 Não

CATEGORIA 3

9. Você tem pressão alta?

- Sim
 Não
 Não sei

Pontuação das perguntas:

Qualquer resposta circulada é considerada positiva

Pontuação das categorias:

Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1-5
Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6-8
Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC > 30

Resultado final:

2 ou mais categorias positivas indica alto risco para AOS

Fonte: NETZER, N.C.; STOOHS, R. A.; NETZER, C. M.; CLARK, K.; STROHL, K. P.
Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. **Ann Intern Med**, v. 131, n. 7, oct, p. 485-91, 1999.

Anexo B

Escala de Sonolência de Epworth

Qual possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?

Situações

Chance de cochilar - 0 a 3

1. Sentado e lendo. ()
2. Vendo televisão. ()
3. Sentado em lugar público sem atividades como sala de espera, cinema, teatro, igreja. ()
4. Como passageiro de carro, trem ou metro andando por 1 hora sem parar ()
5. Deitado para descansar a tarde. ()
6. Sentado e conversando com alguém. ()
7. Sentado após uma refeição sem álcool. ()
8. No carro parado por alguns minutos no durante trânsito. ()

Total

- 0** – nenhuma chance de cochilar
- 1** – pequena chance de cochilar
- 2** – moderada chance de cochilar
- 3** – alta chance de cochilar

Dez ou mais pontos – sonolência excessiva que deve ser investigada

Anexo C

Índice da Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR)
--

Nome: _____ Idade: _____ Data: _____

Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama?

Hora usual de deitar _____

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir?

Número de minutos _____

3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou?

Hora usual de levantar _____

4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).

Horas de sono por noite _____

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor (uma) resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...

(a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____ 1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo

Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____ 1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(c) Precisou levantar para ir ao banheiro

Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____ 1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(d) Não conseguiu respirar confortavelmente

Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____ 1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(e) Tossiu ou roncou forte

Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(f) Sentiu muito frio

Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(g) Sentiu muito calor

Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(h) Teve sonhos ruins

Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(i) Teve dor

Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

(j) Outra(s) razão (ões), por favor, descreva _____

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

Muito boa _____

Boa _____

Ruim _____

Muito ruim _____

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?

Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

Nenhuma no último mês _____ Menos de 1 vez/ semana _____
1 ou 2 vezes/ semana _____ 3 ou mais vezes/ semana _____

9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

Nenhuma dificuldade _____

Um problema leve _____

Um problema razoável _____ Um grande problema _____

ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH
<INSTRUÇÕES PARA PONTUAÇÃO>

Componente 1: Qualidade subjetiva do sono: examine a questão 6 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Escore
Muito boa	0
Boa	1
Ruim	2
Muito ruim	3

Pontuação do componente 1

Componente 2: Latência do sono:

1. Examine a questão 2 e atribua a pontuação de a seguinte maneira:

Resposta	Escore
< ou = 15 minutos	0
16 a 30 minutos	1
31 a 60 minutos	2
> 60 minutos	3

2. Examine a questão 5a e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Escore
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/semana	1
1a 2 vezes/semana	2
2 a 3 vezes/semana	3

3. Some a pontuação da questão 2 e 5a

4. Atribua a pontuação do componente 2 da seguinte maneira:

Soma	Escore
0	0
1 a 2	1
3 a 4	2
5 a 6	3

Pontuação do componente 2

Componente 3: Duração do sono:

1. Examine questão 4 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Escore
> 7 horas	0
6 a 7 horas	1
5 a 6 horas	2
< 5 horas	3

Pontuação do componente 3

Componente 4: Eficiência habitual do sono:

1. Examine a questão 2 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Escreva o número de horas dormidas (questão 4)

Calcule o número de horas no leito:

{horário de levantar (questão 3) – horário de deitar (questão 1)}

Calcule a eficiência do sono:

{no de horas dormidas/no de horas no leito} x 100 = eficiência do sono(%)

Atribua a pontuação do componente 4 da seguinte maneira:

Eficiência do sono (%)	Escore
> 85%	0
75 a 84%	1
65 a 74%	2
<65%	3

Pontuação do componente 4

Componente 5: Distúrbios do sono:

1. Examine as questões de 5b a 5j e atribua a pontuação:

Resposta	Escore
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/sem	1
1 a 2 vezes/semana	2
3 vezes/sem ou mais	3

2. Some a pontuação de 5b a 5j:

3. Atribua a pontuação do componente 5 da seguinte forma:

Soma de 5b a 5j	Escore
0	0
1 a 9	1
10 a 18	2
19 a 27	3

Pontuação do componente 5

Componente 6: Uso de medicação para dormir:

1. Examine a questão 7 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Escore
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/sem	1
1 a 2 vezes/semana	2
3 vezes/sem ou mais	3

Pontuação do componente 6

Componente 7: Disfunção durante o dia:

1. Examine a questão 8 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Escore
Nenhuma vez	0
Menos de 1 vez/sem	1
1 a 2 vezes/semana	2
3 vezes/sem ou mais	3

2. Examine a questão 9 e atribua a pontuação da seguinte maneira:

Resposta	Escore
Nenhuma	0
Pequena	1
Moderada	2
Muita	3

3. Some a pontuação das questões 8 e 9

4. Atribua a pontuação do componente 7 da seguinte maneira:

Soma	Escore
0	0
1 a 2	1
3 a 4	2
5 a 7	3

Pontuação do componente 7

Os escores dos sete componentes são somados para conferir uma pontuação global do PSQI-BR, a qual varia de 0 a 21.

Pontuação	Qualidade do sono
0 a 4	boa
5 a 10	ruim
> 10	presença de distúrbio do sono

Anexo D

Parecer Consubstanciado do CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Análise da Função Endotelial em Pacientes Obesos com Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), antes e após a realização de cirurgia bariátrica

Pesquisador: CLÁUDIO CORÁ MOTTIN

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54407016.0.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.573.368

Apresentação do Projeto:

A obesidade é um dos principais fatores de risco para a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), a qual por sua vez pode estar associada a várias condições cardiovasculares como hipertensão arterial (HAS), insuficiência cardíaca congestiva (ICC), acidente vascular cerebral (AVC) e síndrome metabólica. Levando em consideração, seus riscos, os quais tem impacto sobre os índices de mortalidade, emerge o interesse, em conhecer as alterações na função endotelial de indivíduos obesos com SAOS, que irão submeter-se à cirurgia bariátrica por meio da técnica- Bypass Gástrico por Y Roux.

HIPÓTESE

Os pacientes obesos com SAOS, submetidos à cirurgia bariátrica, através da técnica BPGYR, tem uma redução importante do peso corporal aos seis meses de pós-operatório, o que pode contribuir para a melhora da função endotelial, além da melhora na qualidade do sono e resolução assim, da apneia e demais comorbidades.

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505

Bairro: Partenon **CEP:** 90.619-900

UF: RS **Município:** PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345 **Fax:** (51)3320-3345 **E-mail:** cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.573.368

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRINCIPAL

Verificar se a diminuição do excesso de peso, nos primeiros 06 meses pós cirurgia bariátrica contribui na melhora da função endotelial e resolubilidade da SAOS.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

-Avaliar o antes e depois dos seguintes parâmetros:

- . Função Endotelial
- . Composição corporal (peso, altura, índice de massa corporal, relação cintura/quadril, massa de gordura, massa muscular e água corporal);
- . Perfil metabólico;
- . Variáveis relacionadas ao sono;

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS

Algumas das avaliações antropométricas realizadas poderão causar algum tipo de constrangimento aos participantes, pois os mesmos terão que ficar com pouca roupa para fazer as medidas e pesar-se. Além disso, o participante ao realizar o exame de polissonografia poderá sentir algum tipo de desconforto para dormir devido à presença dos eletrodos que serão colados em sua pele e dos cabos que ficarão conectados a um aparelho para transmitir os sinais para o computador.

BENEFÍCIOS

O estudo poderá mostrar quais os reais benefícios que a cirurgia bariátrica proporciona aos participantes além da simples redução do peso corporal, mas quem sabe a resolução quase que total da apneia e das demais comorbidades encontradas previamente como a alteração da função endotelial, a qual traz riscos cardíacos muito importantes.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A amostra será constituída por 30 pacientes obesos, portadores de SAOS, que estão em avaliação pré-operatória para realização de cirurgia bariátrica, provenientes de uma clínica médica privada. Serão selecionados indivíduos de ambos os sexos, com idade de 16 anos ou mais, IMC igual ou

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505

Bairro: Partenon

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@pucls.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.573.368

superior a 35Kg/m², com diagnóstico de SAOS moderada ou grave (por meio de polissonografia). Será realizada uma triagem com os pacientes para a realização da cirurgia bariátrica, através da aplicação do Questionário de Berlim (QB) e Escala de Sonolência de Epworth (ESSE). Os pacientes em avaliação pré operatória, que forem identificados com a suspeita de SAOS, serão encaminhados para o exame de Polissonografia, para confirmação diagnóstica.

Serão realizadas avaliações dos seguintes parâmetros previamente à realização da cirurgia bariátrica e 06 meses após:

- Avaliação demográfica, antropométrica e composição corporal;
- Análise do perfil metabólico;
- Índice da Qualidade do Sono de Pittsburg Sleep (PSQI_BR);
- Avaliação da função endotelial

O estudo será desenvolvido na Clínica de Cirurgia Bariátrica e do Aparelho Digestivo Dr. Glauco da Costa Alvarez, na cidade de Santa Maria, RS.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os termos de apresentação obrigatória foram apreciados e estão em conformidade às normas do CEP.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Todas as pendências foram atendidas adequadamente.

O CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS n° 466 de 2012 e da Norma Operacional n° 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Considerações Finais a critério do CEP:

Diante do exposto, o CEP-PUCRS, de acordo com suas atribuições definidas na Resolução CNS n° 466 de 2012 e da Norma Operacional n° 001 de 2013 do CNS, manifesta-se pela aprovação do projeto de pesquisa proposto.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
----------------	---------	----------	-------	----------

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505

Bairro: Partenon

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: oep@puccs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.573.368

Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_DO_PROJETO_635243.pdf	13/05/2016 15:00:38		Aceito
Outros	CARTARESPOSTAAOCEP.docx	13/05/2016 14:59:30	ANA CRISTINA DE ASSUNÇÃO MACHADO	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TLCE_ATUALIZADO_PUCRS.pdf	03/05/2016 00:21:02	ANA CRISTINA DE ASSUNÇÃO MACHADO	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_doutorado_2016.pdf	03/05/2016 00:20:32	ANA CRISTINA DE ASSUNÇÃO MACHADO	Aceito
Cronograma	cronograma_atualizado_2016.pdf	03/05/2016 00:19:09	ANA CRISTINA DE ASSUNÇÃO MACHADO	Aceito
Outros	SIPESQ.pdf	14/03/2016 14:27:22	ANA CRISTINA DE ASSUNÇÃO MACHADO	Aceito
Outros	Lattes.pdf	14/03/2016 14:26:43	ANA CRISTINA DE ASSUNÇÃO MACHADO	Aceito
Outros	AUTORIZACAO.pdf	14/03/2016 14:26:14	ANA CRISTINA DE ASSUNÇÃO MACHADO	Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	21/01/2016 12:06:07	ANA CRISTINA DE ASSUNÇÃO MACHADO	Aceito
Orçamento	orcamento.BMP	17/12/2015 14:53:32	ANA CRISTINA DE ASSUNÇÃO MACHADO	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 03 de Junho de 2016

Prof. Dra. Denise Cantarelli Machado
Coordenadora
CEP/PUCRS

Assinado por:
Denise Cantarelli Machado
(Coordenador)

Endereço: Av. Ipiranga, 6681, prédio 40, sala 505

Bairro: Partenon

CEP: 90.619-900

UF: RS

Município: PORTO ALEGRE

Telefone: (51)3320-3345

Fax: (51)3320-3345

E-mail: cep@puccrs.br