FELIPE HENNING GAIA DUARTE

**Síndrome da apnéia do sono na acromegalia:
impacto do tratamento sobre o
metabolismo dos carboidratos**

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

Programa de: Endocrinologia

Orientador: Prof. Dr. Marcello Delano Bronstein

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Duarte, Felipe Henning Gaia

Síndrome da apnéia do sono na acromegalia : impacto do tratamento sobre o metabolismo dos carboidratos / Felipe Henning Gaia Duarte. -- São Paulo, 2011.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Endocrinologia.

Orientador: Marcello Delano Bronstein.

Descritores: 1.Acromegalia 2.Síndromes da apnéia do sono 3.Técnica *clamp* de glicose 4.Análogos de somatostatina 5.Resistência à insulina

USP/FM/DBD-167/11

Este trabalho foi realizado na Unidade de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo com apoio da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pela bolsa de auxílio pesquisa (Processo 2008/10045-3).

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese a meu pai (**Alexandre Magno Gaia Duarte**, *in memoriam*), que seria a pessoa que ficaria mais orgulhosa de ver a realização desta conquista, e a minha mãe (**Wânia da Costa Gaia Duarte**) por estar sempre presente em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Um trabalho desta extensão é impossível de ser realizado sozinho. Sem o apoio fundamental de várias pessoas sei que não poderia ter começado, dado andamento e concluído este projeto. Gostaria de expressar a todos meu mais profundo agradecimento.

Em primeiro lugar, meu mais sincero agradecimento a meu mentor e orientador **Prof. Dr. Marcello Delano Bronstein**, chefe da Unidade de Neuroendocrinologia do HC-FMUSP, por esta oportunidade sem preço de ingressar neste grupo pequeno, mas unido. Agradeço imensamente pelo apoio e incentivo para realizar esta pesquisa, pelas oportunidades que me concedeu na vida acadêmica e profissional, pela tutoria intelectual e pelo exemplo de médico, clínico e professor apaixonado pela que faz e que serve de inspiração a seus alunos.

À **Dra. Raquel Soares Jallad**, assistente da neuroendocrinologia, uma verdadeira mãe abnegada de todos os pacientes acromegálicos desta instituição, acirrada defensora da honestidade, da integridade e do companheirismo. Agradeço pela ajuda dada na elaboração da tese, pelos constantes incentivos, pela amizade prestada ao longo desses anos e sobretudo pelo apoio nos momentos difíceis, de desilusão e de mau humor que todos os pós-graduandos passam ao longo do desenvolvimento de sua tese.

Agradeço imensamente a minha esposa, **Vanessa**, pelo amor, incentivo, companheirismo, paciência e compreensão, tanto pela concorrência que uma tese faz com o casamento como por ter-me aguentado nos momentos de chatice e mau humor que passei ao longo das dificuldades da pesquisa.

Já adiantadamente agradeço a minha filhinha, **Bruninha**, que mesmo ainda estando na barriga da mamãe, já me dá amor e incentivo para finalizar esta pesquisa.

A minha cunhada, **Dra. Daniella Romanholi** que, além de companheira de pós-graduação, amiga e incentivadora, exerceu papel importante em minha vida pessoal.

Ao **Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho**, chefe do laboratório do sono do InCor, gente finíssima, pesquisador nato, incentivador de seus alunos. Devo um imenso agradecimento por ter viabilizado minha tese com o apoio de seu laboratório e por todos os incentivos.

À **Prof^a. Dra. Berenice B. Mendonça**, titular da disciplina de endocrinologia do HC-FMUSP, pelo apoio fundamental para a inicialização desta tese e pelas palavras de incentivo, extremamente motivadores, na reta final deste trabalho.

A **Aline C. Silva Amaro**, fisioterapeuta do laboratório do sono do InCor, pela participação vital em minha tese, com apoio importantíssimo para que este projeto pudesse ser realizado.

Aos amigos da pós-graduação na neuroendocrinologia, **Márcio Machado, Diane Belchior, Andréa Glezer e Daniel Vicária**, que sempre estiveram presentes, incentivando, ajudando e criando o bom clima que temos na neuroendocrinologia.

À colega endocrinologista **Rúbia Helena Nasser**, que criou as bases que diretamente me permitiram começar esse trabalho.

Às profissionais da sala de testes da Endocrinologia, **Enfa. Francisca, Sra. Isabel e Sra. Sebastiana**, que me ajudaram demais na realização dos *clamps*.

Às secretárias da pós-graduação e endocrinologia, **Cida e Rosana**, pela ajuda importante na burocracia da tese.

Agradeço profundamente às doutoras **Vyvianne Azoubel** e **Ana Tereza Santomauro**, pela tutoria importantíssima para realização e análise dos *clamps* desta tese.

À equipe do laboratório de lípidos da FMUSP, chefiado pelo ilustre **Prof. Dr. Eder Quintão**, com a **Dra. Edna Nakandakare** e com a bióloga **Valéria**.

A meus irmãos, familiares e amigos que sempre torceram verdadeiramente pelo meu sucesso e bem estar.

A todos os demais, que não citei nominalmente, mas, que participaram desta tese peço que me perdoem e agradeço de coração.

Este tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação.

Referências: adaptada de *International Commettee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias / elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. – São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação - SBD/FMUSP, 2011.

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas e Siglas

Lista de Figuras

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Acromegalia	2
1.2	Síndrome da apneia do sono	3
1.2.1	Alterações metabólicas da SAS	4
1.2.2	Tratamento SAS	5
1.2.3	Tratamento da SAS e a relação com o metabolismo da glicose em pacientes sem acromegalia	6
1.3	SAS na acromegalia	7
1.3.1	Incidência	7
1.3.2	Patogênese	8
1.3.3	Associação com níveis de GH e IGF-1	9
1.3.4	Fatores de risco para SAS na acromegalia	9
1.3.5	Sintomas SAS na acromegalia	9
1.3.6	Reversão da SAS, após tratamento da acromegalia	10
1.3.7	Presença de distúrbios glicêmicos na acromegalia	11
1.3.8	Efeitos do tratamento da acromegalia no controle da glicemia	12
1.3.8.1	Terapia cirúrgica	12
1.3.8.2	Terapia medicamentosa	13
1.4	Racional do estudo	14
2	OBJETIVOS	15
2.1	Objetivo primário	16
2.2	Objetivos secundários	16
3	PACIENTES E MÉTODOS	17
3.1	Aspectos Éticos	18
3.2	Modelo do estudo	18
3.3	Fonte de pacientes	18
3.4	Critérios de inclusão	19
3.5	Critérios de exclusão	19
3.6	Critérios de diagnóstico da acromegalia	20
3.7	Avaliação da SAS	21
3.8	Avaliação clínica	22
3.9	Avaliação laboratorial	23
3.10	Determinações	24
3.11	Avaliação do metabolismo glicêmico	26
3.11.1	HOMA IR (modelo original do HOMA)	26
3.11.2	HOMA2 (modelo informatizado do HOMA)	27
3.11.3	QUICKI	27
3.11.4	Clamp euglicêmico hiperinsulinêmico	28

3.11.4.1	Descrição do método do CEH	28
3.11.4.2	Modo de preparo da solução de insulina	29
3.11.4.3	Cálculo da necessidade de solução glicosada a 50%	30
3.11.4.4	Análise do Clamp.....	30
3.12	Casuística	31
3.13	Procedimentos	32
3.14	Aparelho de CPAP	33
3.15	Adesão ao tratamento com CPAP	33
3.16	Procedimentos após o término do estudo.....	34
3.17	Análise estatística	34
3.17.1	Análise descritiva.....	34
3.17.2	Análise comparativa	35
4	RESULTADOS	36
4.1	Fase de recrutamento	37
4.2	Fase 1	38
4.3	Fase 2	39
4.4	Análise final de todos os casos	39
4.5	Características clínicas dos pacientes	41
4.6	Análise clínica inicial	43
4.7	Características laboratoriais dos pacientes no início do estudo	46
4.8	Análise polissonográfica inicial	51
4.9	Análise da eficiência do CPAP na SAS.....	54
4.10	Análise do efeito do adesivo dilatador nasal sobre a SAS	56
4.11	Análise de adesão ao CPAP	59
4.12	Resultados clínicos do grupo A.....	61
4.13	Resultados laboratoriais do grupo A	63
4.14	Resultados clínicos do grupo B.....	67
4.15	Resultados laboratoriais do grupo B	69
4.16	Resultados finais do estudo, considerando todos os pacientes por modalidade de tratamento	73
5	DISCUSSÃO.....	78
6	CONCLUSÃO	86
7	ANEXOS.....	88
A	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	89
B	Clamps.....	94
C	Tabelas complementares dos exames do fim da fase 1 e 2	129
8	REFERÊNCIAS	135
APÊNDICES		
A	Escala de sonolência de Epworth	
B	Questionário de Berlin	

LISTAS

Lista de Abreviaturas e Siglas

ACTH	Hormônio adrenocorticotrófico
AD	Agonistas dopaminérgicos
AGL	Ácidos graxos livres
ALT	Alanina aminotransferase
AS	Análogos da somatostatina
AST	Aspartato aminotransferase
CAB	Cabergolina
CEH	Clamp euglicêmico hiperinsulinêmico
cmH ₂ O	Centímetros de água
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas (<i>continuous positive airway pressure</i>)
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
GH	Hormônio do crescimento ou somatotrofina (<i>growth Hormone</i>)
GJA	Glicemia de jejum alterada
GLUT-4	Transportador de glicose-4 (<i>glucose transporter-4</i>)
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1c	Hemoglobina glicada subtipo A1C
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL	Lipoproteína de alta densidade (<i>High density lipoprotein</i>)
HOMA	Modelo de avaliação homeostático (<i>homeostasis model assessment</i>)
IAH	Índice de apneia-hipopneia
IC	Intervalo de confiança

ICHC	Instituto Central do Hospital das Clínicas
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina-1 (<i>insuline-simile growth factor-1</i>)
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
IRC	Insuficiência renal crônica
IS _{CLAMP}	Índice de sensibilidade derivado do <i>Clamp</i>
LAN	Lanreotide
LAR	Liberação de longa duração (<i>Long Acting Release</i>)
LDL	Lipoproteína de baixa de densidade (<i>low density lipoprotein</i>)
Nº	Número
NA	Não se aplica
O ₂	Oxigênio
OCT	Octetide
PRL	Prolactina
PSG	Polissonografia
PSG _{DIAG}	Polissonografia diagnóstica
PSG _{TIT}	Polissonografia de titulação
QUICKI	<i>Quantitative insulin check index</i>
RAD	Risco aumentado de Diabetes mellitus
REM	Movimentos rápidos dos olhos (<i>Rapid Eye Movement</i>)
RI	Resistência Insulínica
RM	Ressonância magnética
SAS	Síndrome da apneia do sono
SASC	Síndrome da apnéia do sono central
SEM	Semana

SSTR	Subtipo do receptor de somatostatina
ST	Somatostatina
STR	Receptor de somastostatina
T3	Liotironina
T4	Tiroxina
TCG	Taxa de captação de glicose
TSH	Hormônio estimulante da tireóide
TTGo	Teste de tolerância à glicose (via oral)
xLSN	Número de vezes acima do limite superior da normalidade

Lista de Figuras

Figura 1 -	Fluxograma da fase de recrutamento do estudo.....	37
Figura 2 -	Fluxograma das fases 1 e 2 do estudo	40

Lista de Símbolos

β	Beta
dL	Decilitro
Δ	Delta
♀	Feminino
°C	Grau Celsius
h	Hora
=	Igual
L	Litro
>	Maior que
$\pm$	Mais ou menos
®	Marca registrada
♂	Masculino
<	Menor que
m ²	Metro quadrado
µg	Micrograma
µL	Microlitro
µU	Microunidade
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mmol	Milimol
µg	Micrograma
µL	Microlitro

μU	Microunidade
mg	Miligrama
mL	Mililitro
mmol	Milimol
min	Minuto
ng	Nanograma
O_2	Oxigênio
pg	Picograma
%	Porcento
kg	Quilograma
s	Segundo
p	Significância estatística
vs	Versus
x	Veze

Lista de Tabelas

Tabela 1 -	Valores de referência do IGF-1 considerados no estudo, de acordo com as faixas etárias.....	25
Tabela 2 -	Distribuição dos 21 pacientes com relação à intensidade do IAH e tipo de apneia (obstrutiva/central) na PSG diagnóstica.....	38
Tabela 3 -	Categorias de risco aumentado para DM.....	41
Tabela 4 -	Incidência de alterações do metabolismo dos carboidratos e percentual de pacientes em terapia medicamentosa para controle da glicemia e lipidemia.....	41
Tabela 5 -	Características clínicas individuais dos pacientes no início do estudo	42
Tabela 6 -	Grupo de randomização e características clínicas dos pacientes no início do estudo.....	44
Tabela 7 -	Características clínicas dos grupos de tratamento no início do estudo.....	45
Tabela 8 -	Características laboratoriais de cada paciente no início do estudo	47
Tabela 9 -	Características laboratoriais dos grupos de tratamento no início do estudo.....	48
Tabela 10 -	Análise dos índices de função da célula beta e da resistência periférica à insulina dos pacientes no início do estudo	49
Tabela 11 -	Análise dos índices de função da célula beta e da resistência periférica à insulina dos grupos de tratamento no início do estudo.....	50
Tabela 12 -	Características da PSG _{DIAG} e análise da escala de sonolência de Epworth no início do estudo.....	52
Tabela 13 -	Características da PSG _{DIAG} e análise da escala de Epworth no início do estudo.....	53
Tabela 14 -	Descrição dos dados da PSG _{TIT} do CPAP	55
Tabela 15 -	Descrição dos dados da PSG durante o uso do adesivo dilatador nasal.....	57

Tabela 16 - Descrição do IAH e da SatO ₂ min durante as PSGs realizadas pelos pacientes e comparação estatística entre a média do IAH basal e as médias, após a titulação e durante o uso do adesivo dilatador nasal	58
Tabela 17 - Adesão ao uso do CPAP no período do estudo.....	59
Tabela 18 - Adesão ao uso do CPAP de cada grupo durante o período do estudo	60
Tabela 19 - Comparativo entre as características clínicas do grupo A de tratamento ao longo do estudo.....	62
Tabela 20 - Comparativo entre as características laboratoriais do grupo A ao longo do estudo	64
Tabela 21 - Comparativo entre os dados de resistência insulínica do grupo A ao longo do estudo	66
Tabela 22 - Comparativo entre as características clínicas do grupo B ao longo do estudo	68
Tabela 23 - Comparativo entre as características laboratoriais do grupo B ao longo do estudo	70
Tabela 24 - Comparativo entre os dados de resistência insulínica do grupo B ao longo do estudo	72
Tabela 25 - Comparativo entre as características clínicas de todos os pacientes, considerando o uso do CPAP e do adesivo. CPAP (dez casos) e adesivo (sete casos)	74
Tabela 26 - Comparativo entre as características laboratoriais de todos os pacientes, considerando o uso do CPAP e do adesivo. CPAP (dez casos) e Adesivo (sete casos)	75
Tabela 27 - Comparativo entre os dados de resistência insulínica de todos os pacientes, considerando o uso do CPAP e do adesivo. CPAP (dez casos) e Adesivo (sete casos)	77

RESUMO

Duarte FHG. *Síndrome da apneia do sono na acromegalia: impacto do tratamento sobre o metabolismo dos carboidratos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011. 148 p.

Introdução: A acromegalia é uma doença rara, caracterizada pela produção aumentada de hormônio do crescimento, causada geralmente por um adenoma hipofisário, ocasionando uma série de comorbidades como apneia do sono e resistência insulínica que acarretam um aumento na mortalidade e redução da expectativa de vida. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar o impacto da terapêutica da apneia do sono com um dispositivo de pressão positiva contínuas nas vias aéreas (CPAP) e avaliar o impacto desta terapêutica na resistência insulínica pela realização do *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (CEH). **Pacientes:** De 156 acromegálicos regularmente atendidos na unidade de Neuroendocrinologia do HC-FMUSP, foram selecionados 12 indivíduos com apneia do sono de moderada a grave em uso de análogos da somatostatina (AS). **Método:** Os pacientes foram randomizados em dois grupos com seis integrantes. O grupo A iniciou o tratamento com CPAP, e o grupo B, um adesivo dilatador nasal com efeito de placebo. A avaliação basal incluiu a polissonografia, determinação do GH, IGF-1, HbA1c, ácidos graxos livres, lípides, CEH, bem como os índices de resistência periférica à insulina (HOMA, HOMA2 e QUICKI). Após 3 meses de tratamento, os pacientes foram reavaliados pelos mesmos exames, sendo trocado o tratamento entre os grupos e feita nova avaliação, após mais 90 dias. **Resultados:** Analisando os resultados finais de todos os pacientes que fizeram uso do CPAP, foi observada uma redução significativa na resistência periférica à insulina, verificada pelo índice de sensibilidade derivado do *clamp* (IS_{CLAMP} , pré e pós- CPAP, 3,83 *versus* 6,11, $p=0,032$). Esta redução não foi observada no grupo que fez uso do adesivo nasal (IS_{CLAMP} , pré e pós-adesivo, 5,53 *versus* 5,19, $p=0,455$). Não houve diferença significativa nos níveis de lípidos, HbA1c nem nos índices de resistência periférica à insulina. **Conclusão:** O tratamento da apneia do sono moderada a grave com CPAP, em pacientes acromegálicos em uso de AS, levou a uma redução da resistência periférica à insulina aferida pelo CEH, dado não observado por meio dos índices HOMA, HOMA2 e QUICKI.

Descritores: 1. Acromegalia 2. Apnéia do sono 3. Técnica *clamp* de glicose 4. Análogos da somatostatina 5. Resistência à insulina.

SUMMARY

Duarte FHG. *Sleep apnea syndrome on acromegaly: treatment impact on carbohydrates metabolism* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011. 148 p.

Introduction. Acromegaly is a rare disease, characterized by the production of high GH levels usually by pituitary adenoma leading to comorbidities as sleep apnea and insulin resistance, bringing increase of mortality and life span reduction. **Objective:** This study aims to assess the impact of treatment of sleep apnea with a continuous positive air pressure device (CPAP) on the insulin resistance by performing the hyperinsulinemic euglycemic clamp (HEC). **Patients:** From 156 acromegalic patients regularly attended on Neuroendocrine Unit of the Hospital das Clínicas, University of São Paulo Medical School, 12 subjects on somatostatin analogs (SA) harboring moderate to severe sleep apnea were selected. **Methods:** Patients were randomized in two groups of six subjects. Group A started treatment with CPAP while group B started treatment using a nasal dilator adhesive with placebo effect. Basal assessment included polysomnography, determination of GH, IGF-1, HbA1c, free fat acids, lipids assays, HEC as well as insulin resistance indexes (HOMA, HOMA2 and QUICKI). Patients were re-evaluated after three months of treatment by the same tests and then the treatment was switched between groups with new assessment 90 days later. **Results:** A significant reduction on insulin resistance determined by the clamp derived sensibility index was observed after assessing the final data of all patients on CPAP (SI_{CLAMP} , pre and post CPAP, 3,83 *versus* 6,11, $p=0,032$). This reduction was not seen in the nasal dilator adhesive group (SI_{CLAMP} , pre and post adhesive, 5,53 *versus* 5,19, $p=0,455$). There was no significant difference on lipids, HbA1c or on peripheral insulin resistance indexes. **Conclusion:** CPAP treatment of acromegalic patients on AS with moderate to severe sleep apnea led to significant reduction on peripheral insulin resistance assessed by the HEC. HOMA, HOMA2 and QUICK did not detect this data.

Descriptors: 1. Acromegaly 2. Sleep Apnea 3. Glucose clamp Technique 4. Somatostatin analogs 5. Insulin Resistance.

1 INTRODUÇÃO

Este trabalho tem como objetivo estudar os efeitos do tratamento da apneia do sono sobre a resistência à insulina em pacientes acromegálicos. Nesse contexto, uma breve revisão sobre os temas pertinentes ao trabalho será feita.

1.1 Acromegalia

A acromegalia é uma doença crônica geralmente causada por um adenoma hipofisário produtor de hormônio do crescimento (GH) ⁽¹⁾, com prevalência estimada em cerca de 38-69 casos/ milhão de habitantes e incidência anual em torno de 3-4 casos/milhão de habitantes, afetando ambos os sexos com igual frequência ⁽²⁻⁴⁾.

A hipersecreção crônica de GH leva à produção excessiva de IGF-1 (*insulin-simile growth factor-1*) causando uma série de alterações orgânicas que incluem aumento e edema de tecidos moles, deformidades ósseas, alterações metabólicas, cardiovasculares e respiratórias ⁽⁵⁾.

A consequência dessas alterações é o aumento na taxa de mortalidade de cerca de três vezes e a redução na expectativa de vida em cerca de 10 anos, quando comparados à população geral pareada por idade e sexo ^(2-3, 6-9). Essa mortalidade excessiva foi associada à presença de hipertensão arterial sistêmica (HAS), diabetes mellitus (DM), doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e respiratórias, e as doenças cardiovasculares seguidas pelas respiratórias foram as principais contribuintes ^(2-3, 6-8, 10).

A princípio, o aumento da mortalidade relacionado às complicações respiratórias foi considerado um achado inesperado, para o qual não se

encontrou uma explicação óbvia ⁽¹¹⁾. Posteriormente, observou-se que a apneia do sono era com frequência encontrada nesses pacientes.

1.2 Síndrome da apneia do sono

Consiste em um subgrupo das desordens respiratórias relacionadas ao sono. A Síndrome da Apneia do Sono (SAS) pode ser dividida em dois tipos: síndrome da apneia obstrutiva do sono e síndrome da apneia do sono central ⁽¹²⁾. Os termos variam de artigo para artigo para a definição destes distúrbios da respiração: neste trabalho, adotaremos o termo SAS, segundo a terminologia preconizada no Manual da *International classification of sleep disorders* publicado pela *American Academy of Sleep Medicine* ⁽¹²⁾.

A apneia designa a cessação completa do fluxo de ar por um período de, pelo menos, 10 segundos. O termo hipopneia é usado para designar uma redução do fluxo inspiratório, de pelo menos, 50%, por, ao menos, 10 segundos, associada à redução da saturação do oxigênio maior que 3%. Não há relevância clínica em distinguir hipopneia de apneia, porque ambos os eventos apresentam fisiopatologia e consequências similares ⁽¹²⁾.

A forma obstrutiva da SAS também denominada de Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é caracterizada por episódios repetitivos de obstrução completa ou parcial da via aérea durante o sono. Estes eventos com frequência levam à redução na saturação de oxigênio nos tecidos e, usualmente, terminam em pequenos despertares que asseguram a patência da via aérea, porém fragmentam o sono e alteram sua qualidade. A sonolência excessiva é a alteração clínica mais observada, contudo esta doença está associada também a complicações cardiovasculares e metabólicas. O principal fator predisponente para a SAOS é o excesso de peso, que acarreta elevada prevalência em pacientes com obesidade mórbida. Pacientes com peso normal ou próximo ao normal, geralmente,

portam apneia obstrutiva em razão das anormalidades estruturais localizadas na via aérea, como malformações maxilomandibulares ou aumento das tonsilas. Outros fatores também estão relacionados com a origem da forma obstrutiva, como a menopausa e o tabagismo ⁽¹²⁾.

A forma central da SAS, também denominada de Síndrome da Apneia do Sono Central (SASC), é caracterizada pelo esforço respiratório reduzido ou ausente, de um modo intermitente, em razão de uma desordem cardíaca ou do sistema nervoso central ⁽¹²⁾. O fenômeno pode ser observado pela parada da respiração com ausência de esforço respiratório. Na SASC de causa idiopática, observa-se uma hipersensibilidade dos quimiorreceptores centrais e periféricos às variações da pressão de CO₂. A hiperventilação resultante determina a redução da pressão de CO₂ abaixo do limiar de apneia, deflagrando assim um episódio de apnéia central.

A SAS é uma doença prevalente na população geral. Uma publicação recente analisou, por meio da PSG, uma amostra representativa de 1.042 indivíduos da cidade de São Paulo. Nesta casuística, foi encontrada a prevalência de SAOS em 32,8% dos casos ⁽¹³⁾.

A gravidade da SAS é medida pelo índice de apneia-hipopneia (IAH). A presença de 5 a 14,9 episódios por hora define um quadro leve, de 15 a 29,9 um quadro moderado e 30 ou mais episódios por hora são consistentes com um quadro grave ⁽¹⁴⁾. Este índice deve ser analisado em conjunto com a presença e a intensidade da sonolência diurna.

1.2.1 Alterações metabólicas da SAS

A maior parte dos trabalhos estudou a SAOS. Nestes, além das alterações de qualidade de vida, decorrentes da sonolência diurna e de complicações cardiovasculares já bem estabelecidas, a associação entre a SAS e o aumento da resistência à insulina (RI) e do DM tem sido demonstrada ⁽¹⁵⁻¹⁶⁾.

Evidências iniciais demonstraram que a restrição aguda do sono causa um estado de intolerância à glicose ⁽¹⁷⁾, associado à elevação dos níveis de cortisol ⁽¹⁸⁻¹⁹⁾ e hiperativação simpática ⁽²⁰⁾. Estes dois últimos fenômenos podem influenciar a homeostase da glicose por meio dos seguintes mecanismos:

- Aumento da clivagem do glicogênio, com liberação de glicose para o plasma;
- Indução da lipólise com aumento dos ácidos graxos livres (AGL) que servem de substrato para a gliconeogênese ⁽²¹⁾;
- Redução da ação da insulina quando ligada a seu receptor; e
- Redução na secreção da insulina em razão da lipotoxicidade e pela ação direta da hipoxemia ⁽²²⁾.

Além da restrição do sono, a hipoxemia associada aos despertares noturnos decorrentes dos episódios de apneia-hipopneia contribui de modo determinante para o surgimento das alterações no metabolismo glicêmico ^(20, 23-27). A hipoxemia parece ser o gatilho para o surgimento das reações de estresse orgânico que culminam com a RI e com o DM ⁽²⁸⁾. Além da ação direta da hipoxemia ⁽²⁹⁻³¹⁾, na SAS também ocorre o aumento de citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa ^(20, 32-34), que também pode interferir na RI.

Estas alterações causadas pela apneia estão relacionadas com um maior IAH e maior intensidade na dessaturação do oxigênio nos tecidos independentes da presença de obesidade ⁽³⁵⁻³⁶⁾.

1.2.2 Tratamento SAS

O tratamento padrão da forma obstrutiva da SAS é realizado por meio da aplicação, através de máscara de pressão positiva na via aérea (CPAP, *continuous positive airway pressure*). A máscara é conectada a um gerador

de pressão que impede, deste modo, a obstrução das vias aéreas superiores durante o sono.

O CPAP determina rápida melhora da SAS e está indicado para casos de apneia moderada e grave (IAH ≥ 15) e/ou apneia leve com sintomas de sonolência diurna excessiva. Outras formas de tratamento também podem ser utilizadas, como a cirurgia (para redução da língua, tonsilas, pólipos nasais, deformidades faciais) ou o uso de dispositivos orais. Mas, até o momento, o tratamento considerado padrão ouro consiste no uso do CPAP.

1.2.3 Tratamento da SAS e a relação com o metabolismo da glicose em pacientes sem acromegalia

Em revisão recente, Bopparaju e Suran ⁽¹⁶⁾ observaram que o CPAP leva à redução da RI com melhora no metabolismo da glicose. Estudo avaliando o uso de CPAP em pacientes portadores de SAS demonstrou melhora do metabolismo de glicose, após 2 dias de uso em pacientes não obesos e após 3 meses de uso em pacientes com obesidade. Neste estudo, os autores concluíram que o efeito rápido do CPAP sobre a melhora da RI seria decorrente da queda aguda dos níveis de cortisol, que têm meia vida curta, além da diminuição do tônus simpático ⁽³⁷⁾. Brooks e colaboradores ⁽³⁸⁾ também evidenciaram uma tendência à melhora da sensibilidade à insulina, aferida pelo *clamp* euglicêmico hiperinsulinêmico (CEH), em pacientes diabéticos (não usuários de insulina) que foram estudados unicamente após 4 meses de CPAP. Um dado interessante é que a maioria dos estudos sugere quanto menor o índice de massa corporal (IMC) melhor a resposta ao tratamento com CPAP ⁽³⁹⁾ e que a resposta está diretamente relacionada à aderência ao uso do aparelho.

No entanto, o benefício do uso do CPAP sobre a RI não é unânime na literatura ⁽⁴⁰⁻⁴³⁾. Alguns estudos não evidenciaram melhora da sensibilidade à insulina, contudo certos dados merecem consideração. No estudo conduzido por West e colaboradores ⁽⁴⁰⁾, a ausência de melhora da RI foi relacionada

ao uso limitado do CPAP. Neste estudo, os pacientes usaram o CPAP em média 3,3 horas por noite e 26% dos indivíduos usaram menos que 1 hora por noite.

Evidências demonstram que a melhora dos sintomas de sonolência diurna acontecem após, pelo menos, 4 horas de uso do CPAP. À semelhança, considera-se que ele deva acontecer em relação à melhora metabólica ⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾. Além do exposto, no estudo conduzido por West e colaboradores ⁽⁴⁰⁾, o pequeno número de pacientes determinou um poder estatístico limitado com capacidade de detectar apenas 0,8% de diferença na hemoglobina glicada (HbA1c). Na publicação de Coughlin e colaboradores ⁽⁴¹⁾, a ausência de melhora da RI também poderia ser explicada pela baixa aderência do grupo tratado com CPAP (em média 3,5 horas de uso por noite) e pelo pouco tempo de tratamento, 6 semanas, em pacientes com IMC médio de 36,1. Por sua vez, colaboradores não evidenciaram melhora na RI em seis pacientes com sobrepeso, após o tratamento da SAOS por 2 meses ⁽⁴²⁾. Neste estudo, a adesão foi satisfatória (média de 6,5 horas/noite de uso do CPAP). Da mesma forma que, no estudo de West e colaboradores, o pequeno número de casos pode ter contribuído para a ausência de resultados positivos.

1.3 SAS na acromegalia

1.3.1 Incidência

Na acromegalia, a SAS é frequente estando presente entre 45 e 80% dos pacientes ⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾. Naqueles com doença em atividade, a prevalência oscila entre 27% a 100%, ocorrendo em média em 69% dos casos ⁽⁵¹⁾.

1.3.2 Patogênese

Na acromegalia, a SAOS é a forma de SAS mais prevalente, no entanto a SASC e as formas mistas (casos com apneia obstrutiva e central) também estão presentes ⁽⁵²⁻⁵⁴⁾. Fatores como a deformação craniofacial, o aumento do ângulo da mandíbula ⁽⁵⁵⁾, a hipertrofia da faringe, a macroglossia e o espessamento das mucosas das vias aéreas ^(52, 56) são as principais causas da forma obstrutiva. O edema das vias respiratórias que ocorre nos pacientes com acromegalia em atividade, exerce um papel importante na gênese da forma obstrutiva ⁽⁵¹⁾. Apesar das alterações esqueléticas poderem contribuir para apneia do sono, os estudos sugerem que o estreitamento das vias aéreas, decorrente sobretudo do aumento da úvula, parece ser o fator mais importante para o desenvolvimento da SAOS nesses pacientes ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

A fisiopatogênese da SASC na acromegalia é pouco esclarecida. Dois mecanismos são postulados:

- 1- A inibição reflexa do centro respiratório causada pelo estreitamento das vias aéreas superiores.
- 2- A hipersensibilidade dos quimiorreceptores decorrentes dos níveis elevados de GH/IGF-1 e do aumento consequente do tônus somatostatinérgico.

Os análogos de somatostatina (AS), classe de medicamentos usada para o tratamento da acromegalia, são supostos de diminuir a quimiossensibilidade à hipóxia em humanos, fenômeno que poderia ocasionar piora da SASC ou até mesmo induzi-la nesses pacientes ⁽⁵⁸⁾. No entanto, Grunstein e colaboradores ⁽⁵⁹⁾ evidenciaram melhora da apneia central com o uso destas medicações, o que poderia ser decorrente do efeito inibitório dos AS sobre a hiperresponsividade à hipóxia e a hipercapnia encontrada nos acromegálicos. Outro fato observado por estes investigadores foi que a melhora estava diretamente relacionada aos níveis de GH e IGF-1 ⁽⁴⁶⁾.

1.3.3 Associação com níveis de GH e IGF-1

A relação entre os níveis de GH e IGF-1 e a intensidade da SAS tem sido investigada. Vários estudos mostraram uma associação positiva relacionando a maior elevação dos hormônios com a maior frequência e intensidade dos episódios de apneia ^(48, 50, 60-61). Contudo, em outro estudo de Grunstein e colaboradores ⁽⁴⁶⁾, apenas a presença da apneia central estava relacionada à atividade da doença.

1.3.4 Fatores de risco para SAS na acromegalia

Vários fatores de risco foram evidenciados para o surgimento da SAS nos pacientes com acromegalia, dentre estes, podemos citar: a idade ^(48, 53, 56, 62-63), o sexo masculino ^(49, 64), o IMC ^(53, 63), o tempo de duração da doença ⁽⁶⁴⁾, a circunferência cervical ^(48, 62, 65) e o volume da língua aumentado ^(52, 57, 63).

1.3.5 Sintomas da SAS na acromegalia

A sonolência diurna foi encontrada em 32% de 500 pacientes acromegálicos estudados ⁽⁶⁶⁾. Assim, alguns sintomas inespecíficos de acromegalia, tais como: diminuição da vitalidade, déficit de concentração e memória, perda da libido e impotência podem, em parte, ser atribuídos à SAS, particularmente, em pacientes sem evidência de hipopituitarismo ⁽⁶⁷⁾.

1.3.6 Reversão da SAS, após tratamento da acromegalia

Até o momento, os estudos são controversos com relação à reversão da SAS, após o tratamento da acromegalia, seja por meio da cirurgia, da terapia medicamentosa ou da radioterapia.

Do ponto de vista da cirurgia, alguns estudos mostraram uma melhora significativa, após a adenomectomia hipofisária ^(64, 68-72), outros mostraram persistência da apneia ⁽⁴⁹⁾ e das anormalidades respiratórias noturnas ⁽⁷³⁾ e um estudo observou somente melhora parcial da SAS, apesar do controle hormonal da doença ⁽⁷⁴⁾.

Considerando a terapia medicamentosa, existem vários relatos de melhora da SAS com o uso dos AS, Octreotide (Oct) ou Lanreotide (LAN) ^(52, 63, 75-78). No entanto, a SAS pode persistir após a normalização hormonal ^(49-50, 59, 64, 75) em cerca de 40% dos casos ⁽⁵¹⁾. A administração de pegvisomant, antagonista do receptor do GH, determinou a normalização dos níveis de IGF-1 com melhora de 24% no IAH, mas, sem a normalização da SAS ⁽⁵⁴⁾.

O impacto da radioterapia foi relatado em apenas uma publicação mostrando melhora da SAS em um caso ⁽⁷⁹⁾.

A modalidade de tratamento empregada para o controle da acromegalia, quer seja cirúrgica ou medicamentosa, não parece ser o diferencial para melhora da SAS ⁽⁵⁰⁾. Esta melhora parece estar relacionada com a diminuição do edema das partes moles ^(54, 63) obtida com a redução hormonal, e a persistência da SAS nos pacientes controlados da acromegalia parece ser causada pelas mudanças definitivas nas estruturas craniofaciais e da via respiratória ⁽⁵⁵⁻⁵⁷⁾.

1.3.7 Presença de distúrbios glicêmicos na acromegalia

A frequência de distúrbios no metabolismo dos carboidratos é elevada na acromegalia. O estado de intolerância aos carboidratos foi observado em alguns estudos ⁽⁸⁰⁻⁸²⁾, estando presente entre 16% a 46% dos acromegálicos. A prevalência do DM foi observada entre 19% a 56% dos casos ⁽⁸³⁾.

Nestes distúrbios, o excesso de GH exerce um papel importante em razão de seu papel contrarregulador no metabolismo da glicose. A exposição crônica dos tecidos a este hormônio induz RI por meio da diminuição da capacidade da insulina em suprimir a produção endógena de glicose e em estimular a sua captação periférica ⁽⁸⁴⁾.

A diminuição da captação da glicose pelos tecidos periféricos parece ser mediada pelo aumento da lipólise e subsequente geração de AGL ⁽⁸⁵⁾. Uma das suposições é que os AGL, no ambiente intracelular, iniciam uma cascata metabólica que inibe a atividade da PI3-kinase e por consequência a translocação do GLUT-4 para a superfície da membrana celular ⁽⁸⁶⁻⁸⁷⁾. Além disso, parece que o GH também apresenta uma ação independente dos AGL em induzir RI, baseado no fato de que a exposição aguda ao GH leva à RI, antes da elevação dos AGL na circulação ^(84, 88).

Alterações no número de receptores de insulina, em sua afinidade e/ou defeitos pós-receptor, também podem exercer um papel na gênese da RI na acromegalia, sendo alvo de alguns estudos ⁽⁸³⁾.

No que concerne ao metabolismo dos carboidratos, o IGF-1 exerce um papel oposto ao do GH, tendo ação sensibilizadora nos músculos, aumentando a captação de glicose e melhorando a RI. Contudo, na acromegalia o balanço final entre a ação do GH e do IGF-1 não é sempre previsível, podendo levar à piora da RI e alteração no metabolismo dos carboidratos ⁽⁸³⁾.

Durante a avaliação inicial de pacientes acromegálicos em atividade, foi observado que, em jejum, os pacientes apresentavam glicemia basal normal e níveis de insulina mais elevados do que os controles normais^(82, 89-90). As alterações na glicemia ocorreram naqueles que não conseguiram desencadear uma resposta hiperinsulinêmica adequada frente às concentrações de glicemia no plasma.

1.3.8 Efeitos do tratamento da acromegalia no controle da glicemia

A depender das características do tumor, o tratamento indicado pode ser cirúrgico ou medicamentoso. A terapia primária por meio da cirurgia tem sido reservada para aqueles tumores, cuja probabilidade de remoção completa seja alta ou quando existirem efeitos compressivos pelo tumor. Para os demais casos, a opção pela terapia inicial medicamentosa tem sido sugerida⁽⁹¹⁾. Dentre as opções medicamentosas, os AS (Oct e LAN) e os agonistas dopaminérgicos (AD), particularmente, a cabergolina (CAB), têm sido os mais utilizados.

1.3.8.1 Terapia cirúrgica

O tratamento cirúrgico levando à redução dos níveis de GH e IGF-1 promoveu a melhora no controle da glicemia em situações, como intolerância aos carboidratos e diabetes^(17, 82, 89, 92-97). As avaliações que evidenciaram a melhora do metabolismo da glicose foram realizadas pelo teste de tolerância a glicose oral (TTGo) isolado⁽⁹²⁾, do TTGo com dosagem da insulina de jejum⁽⁹³⁾, do HOMA^(82, 94-96), do QUICKI (*quantitative insulin check index*)⁽⁹⁶⁾ e do CEH^(89, 97).

1.3.8.2 Terapia medicamentosa

Os AS têm sido a opção medicamentosa mais comumente usada para o controle da acromegalia. Ambas as formas sintéticas de longa ação, Oct *Long Acting Release* (Oct-LAR) e LAN autogel, são efetivas no tratamento da acromegalia. O impacto destas medicações no metabolismo da glicose ainda não foi completamente elucidado.

A somatostatina (ST) nativa age ligando-se a receptores específicos (STR). Foram identificados cinco subtipos de STR: SSTR1, SSTR2, SSTR3, SSTR4 e SSTR5. O SSTR2 e o SSTR5 são os mais prevalentes no pâncreas. Por intermédio da ligação com o SSTR5, a somatostatina nativa inibe a secreção de insulina, influenciando negativamente o controle glicêmico ⁽⁹⁸⁻⁹⁹⁾. A inibição da secreção de glucagon, com consequente diminuição na produção endógena de glicose, é resultante da ação inibitória da ST nativa sobre o SSTR2 ⁽¹⁰⁰⁾. Adicionalmente, a ST também pode diminuir a taxa de absorção intestinal de glicose e retardar a absorção dos carboidratos ⁽¹⁰¹⁾. Estes efeitos exercidos pela ST nativa também são partilhados por seus análogos sintéticos ⁽¹⁰²⁾.

No tratamento da acromegalia, um dos principais objetivos dos AS é a redução dos níveis de GH, possibilitando a diminuição da RI. Estudos realizados com o objetivo de observar o metabolismo da glicemia nos pacientes tratados com AS demonstram que ocorre uma diminuição na insulinemia mais evidente no início do tratamento, seguida por melhora na RI em longo prazo causada pela redução dos níveis de GH ⁽¹⁰³⁻¹⁰⁴⁾.

O metabolismo glicêmico durante o tratamento com AS foi avaliado por meio do TTGo ^(90, 96, 105-106), do HOMA-IR ^(96, 106), do QUICKI ⁽⁹⁶⁾ e mais rigorosamente por meio do CEH ⁽⁹⁰⁾. Os resultados dos efeitos dos AS são variáveis, podendo haver melhora ou piora da glicemia a depender do balanço entre a melhora da RI causada pela redução dos níveis de GH e a redução da secreção de insulina. No estudo conduzido por Ayuk e colaboradores ⁽¹⁰⁵⁾, alguns pacientes, após 12 meses de tratamento,

desenvolveram uma tolerância diminuída aos carboidratos, e outros, que já portavam este diagnóstico no início, melhoraram o controle da glicemia.

No estudo conduzido por Baldelli e colaboradores⁽⁹⁰⁾, foi demonstrado que o tratamento com AS de longa duração reduziu a RI, porém prejudicou a secreção de insulina levando a uma discreta piora do controle glicêmico, após 6 meses de tratamento. Desta forma, ainda é discutível o real impacto dos AS no metabolismo glicêmico.

Recentemente, Tzanela e colaboradores⁽¹⁰⁶⁾ analisaram o impacto do tratamento da acromegalia por meio da cirurgia ou do uso de AS nos níveis de glicemia e insulina. Neste estudo, somente foram analisados os resultados de pacientes que obtiveram controle hormonal da acromegalia após 6 meses de tratamento e a conclusão foi que o uso do AS, em comparação com a cirurgia, levou à diminuição da insulinemia de jejum em detrimento da elevação da glicemia.

1.4 Racional do estudo

A acromegalia está associada a complicações respiratórias e alterações no metabolismo da glicose que parecem contribuir para o aumento da mortalidade cardiovascular. O aumento da RI encontrada nos acromegálicos pode ser decorrente tanto da própria doença de base como da SAS. Entretanto, não existem estudos sobre tratamento da SAS com CPAP em acromegálicos que avaliem o efeito no metabolismo dos carboidratos. Neste estudo, fizemos a hipótese de que o tratamento da SAS com CPAP em pacientes com acromegalia melhora a RI.

2 OBJETIVOS

Em pacientes com acromegalia em uso de AS, avaliar o impacto do tratamento da SAS (moderada e grave), após 3 meses de uso do CPAP sobre:

2.1 Objetivo primário

- A resistência à insulina aferida pelo CEH e pelos índices de RI (HOMA e QUICKI).

2.2 Objetivos secundários

- Os níveis de ácidos graxos livres como marcador indireto da RI;
- A hemoglobina glicada (HbA1c); e
- O colesterol total, suas principais frações e os triglicérides.

3 PACIENTES E MÉTODOS

3.1 Aspectos Éticos

Em concordância com as diretrizes éticas internacionais para pesquisas com seres humanos, este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa para Análise de Projeto (CAPPesq número 679/05). Todos os pacientes que participaram deste estudo, foram devidamente esclarecidos a respeito da pesquisa a serem submetidos e concordaram espontaneamente em participar deste estudo preenchendo e assinando o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo A) aprovado pelo Comitê de Ética Médica desta instituição. O estudo recebeu bolsa institucional da FAPESP sob o número 2008/10045-3.

3.2 Modelo do estudo

Ensaio clínico, aberto, randomizado com grupo controle, com cruzamento (*crossover*), após 3 meses do tratamento inicial.

3.3 Fonte de pacientes

Os pacientes foram oriundos do ambulatório de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia, situado no Prédio dos Ambulatórios do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo (HC-FMUSP).

3.4 Critérios de inclusão

- Pacientes com TCLE assinado, antes de qualquer atividade relacionada ao estudo;
- Pacientes do sexo masculino e feminino com faixa etária entre 18–70 anos de idade;
- Pacientes com acromegalia controlada ou não;
- Pacientes tratados com dose estável de AS por, pelo menos, 6 meses antes da randomização;
- Pacientes com diagnóstico de SAS moderada a grave, confirmada por meio da polissonografia (PSG); e
- Pacientes com comorbidades estáveis, sem necessidade provável de ajuste dos medicamentos ao longo do estudo.

3.5 Critérios de exclusão

Pacientes com doenças concomitantes que pudessem afetar o estudo, como:

- Doenças renais crônicas, caracterizadas pela redução do clearance de creatinina para menos que 30 mg/mL/min;
- Doenças hepáticas (ALT e/ou AST > 3 vezes o limite superior da normalidade (LSN) e/ou bilirrubina sérica > 2x/LSN);
- Doenças oncológicas em atividade nos últimos 10 anos;
- Doenças endocrinológicas descompensadas como hipercortisolismo, hipo ou hipertireoidismo e hipogonadismo;
- DM descompensado (HbA1c > 8%);

- Pacientes em uso agudo ou crônico de drogas por via oral ou endovenosa (ex: álcool e outros depressores do sistema nervoso central) que pudessem interferir na avaliação da SAS pela PSG;
- Doenças cardíológicas como angina instável e insuficiência cardíaca descompensada;
- Pacientes com histórico prévio de síndromes isquêmicas (coronarianas ou cerebrais); e
- Pacientes com histórico de não adesão aos tratamentos médicos, ou pacientes com dificuldade de acesso ao hospital, seja por residirem longe (outras cidades ou estados) ou com dificuldades de deambulação, uma vez que estes fatores poderiam interferir na execução do estudo.

3.6 Critérios de diagnóstico da acromegalia

O diagnóstico de acromegalia foi confirmado pela ausência de supressão do GH para níveis $<1,0$ ng/mL durante o TTGo (75g de dextrose) associado a níveis de IGF-1 elevados para a idade ou pela observação de níveis de GH randômico acima de $1,0$ ng/mL com IGF-1 elevado para idade (nos pacientes que não puderam ser submetidos ao TTGo) ⁽¹⁰⁷⁻¹⁰⁸⁾. O critério utilizado para avaliar persistência da atividade da acromegalia nos pacientes em uso de AS foi a presença do GH acima de $1,0$ ng/mL (determinado randomicamente) e/ou IGF-1 acima do limite da normalidade para idade ⁽¹⁰⁸⁾.

3.7 Avaliação da SAS

A polissonografia de noite inteira foi realizada para diagnóstico da SAS (PSG_{DIAG}). Os pacientes que confirmaram a presença de SAS moderada a grave, entraram no estudo e realizaram um novo exame de polissonografia para a titulação (PSG_{TIT}) da pressão necessária para tratamento com CPAP, para verificar a eficiência do tratamento no controle dessa doença. Uma terceira polissonografia foi realizada em uso do adesivo dilatador nasal para verificar o efeito deste (no caso o efeito placebo) sobre a SAS.

A PSG foi realizada no Laboratório do Sono da Disciplina de Pneumologia no Instituto do Coração (InCor), com sistema digital EMBLA (Medicare-Flaga hf. Medical Devices, Reykjavik, Iceland) com 17 canais. A avaliação constou de:

- Eletroencefalograma – derivações: C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1;
- Monitorização de movimentação ocular: eletro-oculograma direito e esquerdo;
- Monitorização eletromiográfica submentoniana e tibial anterior;
- Sensor de ronco, fluxo e termistor nasal;
- Registro do esforço respiratório do tórax e do abdome com cintas piezo elétricas;
- Sensor de posição;
- Eletrocardiografia contínua; e
- Oximetria de pulso contínua.

A análise do exame foi feita por método visual por um médico com treinamento específico em PSG clínica. Nesta tese, as apneias e hipopneias foram definidas, de acordo com os critérios da *American Academy of Sleep Medicine Task Force* ⁽¹⁴⁾:

- Apneia obstrutiva: completa ausência de fluxo respiratório durante, pelo menos, 10 segundos associada ao esforço respiratório;
- Apneia central: completa ausência de fluxo aéreo durante, pelo menos; 10 segundos sem esforço respiratório;
- Hipopneia: redução significativa do fluxo aéreo (>50%) durante 10 segundos ou mais, associada a uma queda de, pelo menos, 3% da saturação de O₂ e/ou despertar; e
- Apneias mistas: definidas como eventos que iniciaram com uma apneia central e terminaram com obstrutivas.

O IAH foi calculado pela soma dos episódios de apneia e hipopneia ocorridos por hora.

3.8 Avaliação clínica

O peso (em Kg), a altura (metro), o IMC, a circunferência cervical e abdominal (cm) foram avaliados. O peso corporal foi aferido com a utilização de balança digital Filizola®, com capacidade máxima de 180 kg, com graduação a cada 10 gramas, estando os pacientes descalços e com roupas leves que foram orientados a esvaziar a bexiga antes da pesagem. A altura foi determinada por intermédio de um estadiômetro graduado em centímetros e com barra de madeira vertical fixa, com esquadro móvel para posicionamento sobre a cabeça da paciente. Os pacientes foram posicionados descalços, com os pés juntos, em posição ereta, olhando para frente. O IMC foi calculado, dividindo-se o peso pelo valor da altura elevado ao quadrado, sendo expresso em kg/m².

A aferição da circunferência abdominal e cervical foi realizada sempre pelo mesmo investigador, usando fita métrica plástica flexível graduada em

milímetros, sendo o resultado expressado em centímetros. Para a aferição da medida abdominal, foi tomado como parâmetro o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, passando a fita também por sobre o umbigo. Para a aferição da medida cervical, foi tomado como referência o maior diâmetro cervical abaixo da cartilagem tireoidiana.

Os seguintes questionários; a escala de sonolência de Epworth⁽¹⁰⁹⁾(Apêndice A), visando a avaliar a chance de sonolência diurna dos pacientes, e o questionário de Berlim (Apêndice B) com o objetivo de prever a chance do paciente portar distúrbios do sono⁽¹⁰⁹⁻¹¹⁰⁾ foram aplicados.

3.9 Avaliação laboratorial

As avaliações foram efetuadas antes e a cada 3 meses do estudo, consistiram de análises bioquímicas e hormonais realizadas no Laboratório de Análises Clínicas e no Laboratório de Hormônios do Instituto Central do Hospital das Clínicas (IHC), respectivamente. A determinação dos AGL foi realizada no Laboratório de Lípidos da Faculdade de Medicina de São Paulo (LIM 12).

A coleta das amostras sanguíneas foi realizada com paciente em, no mínimo, 10 horas de jejum noturno. As determinações incluíram: níveis basais de GH, IGF-1, insulina, glicemia, HbA1c, triglicérides, AGL e o colesterol total e suas principais frações (HDL e LDL).

3.10 Determinações

Os níveis séricos de GH foram determinados por meio de fluoroimunoensaio com anticorpos monoclonais (AutoDELFIA, Wallac, Turku, Finland). Os ensaios foram calibrados contra o primeiro padrão internacional da Organização Mundial de Saúde (80/505), no qual 1 ng/mL é igual a 2,6 mU/L. A sensibilidade analítica deste teste é de 0.03 mU/L e os coeficientes de variação interensaio e intraensaio são menores que 3,5% e menores que 5,1%, respectivamente.

A determinação dos níveis séricos de IGF-1 foi realizada por método imunoquimioluminométrico (IMMULITE® 2000 IGF-1, Siemens Healthcare Diagnostics, Llanberis, Gwynedd, UK). O ensaio foi calibrado contra o padrão NIBSC 1st RR 87/518 da Organização Mundial de Saúde (OMS). A sensibilidade analítica deste método é de 20 ng/mL e os coeficientes de variação inter e intraensaio são menores que 8,1%. Os valores de normalidade do IGF-1, considerados para cada faixa etária, estão expostos nos dados da Tabela 1 ao longo do estudo, os valores de IGF-1 foram analisados como número de vezes acima do limite superior da normalidade (xLSN).

Tabela 1 - Valores de referência do IGF-1 considerados no estudo, de acordo com as faixas etárias

Idade (anos)	Mediana (ng/mL)	2,5% (ng/mL)	97,5% (ng/mL)
21 – 25	199	116	341
26 – 30	194	117	321
31 – 35	183	113	297
36 – 40	171	106	277
41 – 45	160	98	261
46 – 50	149	91	246
51 – 55	140	84	233
56 – 60	131	78	220
61 – 65	123	72	207
66 – 70	115	67	195
71– 75	107	62	184
76 – 80	99	57	172
81 – 85	92	53	162

A concentração plasmática de glicose foi determinada pelo método de glicose oxidase, realizada pelo analisador automático bioquímico, com valor mínimo detectável de 2 mg/dL e coeficiente de precisão intraensaio de 1% e interensaio de 2%. A determinação plasmática da insulinemia foi realizada por ensaio imunofluorimétrico automatizado AutoDelfia (Wallac, Oy, Finland). O valor mínimo detectável por este método é de 0,5 µU/mL com precisão intra e interensaio de 4%.

O colesterol total, triglicérides e HDL foram determinados na rotina hospitalar por método enzimático colorimétrico automatizado. O LDL foi determinado por método cinético automatizado. A medida da HbA1c foi determinada pelo método de cromatografia líquida de alta performance, certificado pela *National Glyco Hemoglobin Standardization Program* (NGSP-EUA).

Para realizar a determinação dos AGL, as amostras de sangue foram coletadas em tubo seco e centrifugado a 3.000 rotações por minuto a 4°C

para a separação do soro. Ao soro obtido, foram adicionados 24µL/mL de 2mM tetraidrolipstatina (inibidor de lipases), após, as amostras foram armazenadas a -70°C até a realização das análises. A determinação dos AGL foi realizada no analisador bioquímico Cobas Mira com o kit NEFA Randox (Randox Laboratories, UK, código FA 115).

3.11 Avaliação do metabolismo glicêmico

Para a avaliação do metabolismo da glicemia, quatro ferramentas matemáticas foram utilizadas: o HOMA IR, o HOMA2 (%S e %B), o QUICKI e o CEH (padrão ouro).

3.11.1 HOMA IR (modelo original do HOMA)

É um método de avaliação indireta da RI. Sendo chamado de modelo de avaliação homeostático (HOMA – *Homeostatic Model Assessment*), é baseado na interação entre glicemia plasmática e insulinemia, visando a prever as condições de homeostasia glicêmica em jejum. Para isso, admite-se a existência de uma alça de retroalimentação entre fígado e pâncreas, ou seja, a glicemia é regulada pela produção hepática de glicose, que é dependente de insulina que, por sua vez, é secretada pelo pâncreas em resposta aos níveis glicêmicos. Deste modo, no jejum, a glicemia e a insulinemia seriam encontradas em equilíbrio ⁽¹¹¹⁻¹¹²⁾. O cálculo deste índice foi realizado pela seguinte fórmula:

- $$\text{HOMA-IR} = (\text{glicemia em mmol/L} \times \text{insulina em mU/L}) / 22,5$$

O denominador 22,5 é um “fator normalizador” extraído do produto arbitrário de uma insulinemia de 5 µU/mL e uma glicemia de 4,5 mmol/L, considerando-se um indivíduo saudável. Assim, o HOMA-IR de 1,0 seria

considerado normal e valores acima indicariam um suposto aumento na resistência insulínica ⁽¹¹²⁾.

3.11.2 HOMA2 (modelo informatizado do HOMA)

Este índice é um aprimoramento do HOMA, calculado pela ferramenta *Homa Calculator*, versão 2.2.2. para *Windows*, disponibilizada pela unidade de estudos do diabetes da Universidade de Oxford no site www.ocdem.ox.ac.uk.

A versão informatizada do HOMA sofreu algumas correções, levando-se em conta variações na resistência hepática e periférica, bem como a perda de glicose renal. Também foram feitas correções, considerando-se os métodos de ensaio mais recentes para determinação da insulinemia.

O modelo pode ser usado para determinar a sensibilidade à insulina (%S) e a função da célula β pancreática (%B). Por este método, o valor de 100% representa a normalidade da sensibilidade insulínica e da função da célula β .

Nesta tese, para o cálculo do HOMA IR e HOMA2 foi utilizada a média de três medidas da insulina basal ⁽¹¹¹⁾ obtidas nos tempos -15, -10 e zero, durante o procedimento do CEH.

3.11.3 QUICKI

O QUICKI (*Quantitative Insulin Sensitivity Check Index*), da mesma forma que o HOMA toma por base a glicemia e insulinemia plasmática de jejum. Este índice, publicado por Katz e colaboradores ⁽¹¹³⁾, foi desenvolvido baseado na análise da glicemia e insulinemia observadas no CEH e nos primeiros 20 minutos do teste com a técnica do modelo mínimo. Ao observar que a glicemia e a insulinemia não seguem uma distribuição linear, foi

realizada uma transformação logarítmica visando a melhorar a correlação com os dados obtidos no CEH. Segundo Katz e colaboradores, este modelo seria mais acurado que o HOMA para analisar a RI, especialmente em pacientes diabéticos com prejuízo na capacidade de secreção de insulina. O cálculo do QUICKI é feito pela seguinte fórmula:

- $QUICKI = 1 / [\log (\text{Insulinemia basal em mg/dL}) + \log (\text{glicemia basal em } \mu\text{U/mL})]$

No estudo de Katz e colaboradores, foi determinado que a média do QUICKI para não obesos, obesos e diabéticos era de 0,38, 0,33 e 0,30, respectivamente.

3.11.4 Clamp euglicêmico hiperinsulinêmico

Este método de avaliação direta foi descrito inicialmente por DeFronzo em 1979 ⁽¹¹⁴⁾ e até o momento é considerado o padrão ouro para o estudo da resistência insulínica.

3.11.4.1 Descrição do método do CEH

Os pacientes compareceram ao hospital às 7 horas da manhã, após período de jejum de aproximadamente, 10 horas, para avaliação clínica e coleta de sangue. A avaliação clínica constou de anamnese sobre: os sintomas e sinais clínicos e eventuais intercorrências médicas, desde a última consulta de rotina no ambulatório de acromegalia e os medicamentos em uso. A determinação do peso (após esvaziamento da bexiga), da estatura, da circunferência abdominal (cm) e cervical (cm) e a aferição da pressão arterial foram realizadas.

Com o paciente em repouso na posição supina, foi feita a cateterização de uma veia antecubital no braço esquerdo e outra no braço direito. Estas foram mantidas pervias por meio da infusão de solução salina

fisiológica a 0,9%. No membro superior esquerdo, foram feitas coletas de sangue nos tempos -15, -10 e zero minutos e, posteriormente, a cada 10 minutos até o tempo 180 minutos (duração de 3h 15).

Em todos os tempos, foram coletadas amostras para a determinação dos níveis de glicose e insulina e no tempo zero foram coletadas amostras análise dos exames basais (vide avaliação laboratorial). A mão e o antebraço esquerdo foram envolvidos e aquecidos por uma manta elétrica com controle de temperatura (da marca *SoftHeat®*), visando a arterialização do sangue.

No membro superior direito, foram conectadas as bombas de infusão contínua que forneceram glicose hipertônica (glicose a 50%, de acordo a necessidade para manter a glicemia estável) e a insulina (solução de insulina: 1mU/Kg/min) ^(113, 115-116). Neste membro, os equipos foram conectados com sistema de dupla via, visando à infusão simultânea de ambas as substâncias.

O teste começava com a infusão de insulina. A concentração de 1mU/Kg/min tinha como objetivo elevar a insulinemia, de modo sustentado, para valores suprafisiológicos visando a suprimir ao máximo a produção de glicose endógena. Desta feita, assim que a glicemia do paciente atingia a meta aproximada de 90 mg/dL, iniciava-se a infusão de glicose hipertônica visando a manter este valor.

3.11.4.2 Modo de preparo da solução de insulina

Com o pesquisador devidamente paramentado com avental, máscara e luvas estéreis, foram retirados 213 ml de um frasco de 500 ml de cloreto de sódio a 0,9% de modo a restar 287 ml no recipiente. Em seguida, 12 ml de sangue foram coletados do paciente e infundidos no frasco da solução salina. A adição do sangue tem como objetivo impedir a adsorção da insulina na parede do frasco ⁽¹¹⁴⁾. Logo após, um volume variável de insulina regular (Novolin R®), acrescido de solução salina fisiológica para totalizar um ml, foi

acrescido ao frasco da solução. Desta forma a solução final continha o volume de 300 ml.

O cálculo da quantidade de insulina que foi adicionada ao frasco, foi realizado baseado no peso do paciente, de modo que a infusão constante de 60 ml/h (da solução final) oferecesse 1mU/Kg/min de insulina. Antes de iniciar a infusão, cerca de 15 ml da solução eram desprezados através do equipo com o intuito de eliminar bolhas de ar e de saturar o plástico do tubo reduzindo a adsorção de insulina.

O método de preparo da solução de insulina recebeu a anuência do Comitê de Ética e do Comitê de Infecção Hospitalar da Instituição.

3.11.4.3 Cálculo da necessidade de solução glicosada a 50%

Durante o teste, a glicemia foi avaliada em intervalos máximos de 10 minutos, por meio de monitor glicêmico (Accu Chek Advantage® – Roche), a fim de se ajustar a quantidade de glicose a ser infundida, visando a manter a glicemia em torno de 90 mg/dL ($\pm 10\%$). A validade destas medidas foi confirmada pelas determinações laboratoriais da glicemia.

3.11.4.4 Análise do Clamp

Ao término do procedimento, um intervalo de tempo de 30 minutos, com a menor variação da glicemia em torno da meta estimada, foi selecionado depois de transcorridos os 120 minutos iniciais do estudo (tempo necessário para se obter o estado de equilíbrio dinâmico - *steady state*). Neste intervalo, foi feito o cálculo da média da quantidade de glicose infundida por quilograma de peso do paciente por minuto (mg/Kg/min), cujo resultado foi chamado de taxa de captação de glicose (TCG ou “M-Index”).

Por meio do TCG, foi calculado o índice de sensibilidade à insulina derivado do Clamp (IS_{CLAMP}). O objetivo deste índice seria corrigir as eventuais variações da glicemia e insulinemia entre os pacientes ⁽¹¹³⁾. O índice foi obtido pela fórmula a seguir:

- $IS_{CLAMP} = M\text{-Index} / (G \times \Delta I)$

Nesta fórmula, o G consiste na média da glicemia durante o *steady state* (mg/dL) e o ΔI refere-se à diferença entre a insulinemia basal (média das insulinemias dos tempos -15, -10 e zero em $\mu\text{U/mL}$) e a do *steady state* (média da insulinemia do período em $\mu\text{U/mL}$).

O resultado final do IS_{CLAMP} foi utilizado como medida da sensibilidade à insulina para efeito da análise do CEH.

3.12 Casuística

O levantamento dos prontuários do ambulatório de Acromegalia do HC-FMUSP foi realizado tomando como base todos os pacientes atendidos regularmente entre junho de 2005 até maio de 2010.

Desse modo, 156 prontuários foram avaliados com relação à suspeita da presença de SAS, cogitada frente às queixas de sonolência diurna e roncos noturnos, associada à positividade nos testes de Berlim e/ou Epworth. Depois desta análise, foram considerados elegíveis para participar do estudo os pacientes que estivessem com tratamento da acromegalia estável, há pelo menos 6 meses (controlados ou não), tendo realizado todas as terapias disponíveis para controle da acromegalia e que também estivessem com tratamento estável para a glicemia e lipidemia, sem a necessidade do uso de insulina e/ou ajuste na terapia medicamentosa durante o período do estudo. Também foi cogitada a distância da residência do paciente até o centro de estudo. Aqueles que moravam fora da cidade de São Paulo, não foram considerados para participar.

Visando a homogeneizar a amostra com relação ao metabolismo da glicose, só os pacientes em uso de AS (pela influência na secreção da

insulina e por ser a situação mais prevalente entre os casos) foram habilitados para participar do estudo.

Após a verificação de todos os critérios de inclusão e exclusão de exclusão, 21 pacientes foram considerados aptos para entrada neste protocolo de pesquisa.

3.13 Procedimentos

Após o convite para participar do protocolo, O TCLE foi explicado e as dúvidas esclarecidas. Concordando em participar do estudo, duas vias do TCLE foram assinadas e datadas pelo investigador, pelo paciente e, se fosse o caso, pelo representante legal, uma via foi arquivada pelo pesquisador e a outra entregue ao sujeito da pesquisa ou a seu representante legal. Em seguida, os pacientes foram encaminhados para a realização da PSG_{DIAG} com o objetivo de confirmar a SAS. Em uma segunda noite, uma nova PSG para titulação da pressão foi realizada visando a determinar a capacidade do CPAP para corrigir a SAS, a pressão positiva a ser utilizada e a adaptação ao uso da máscara.

Uma vez confirmada presença de apneia moderada a grave e havendo uma boa adaptação ao CPAP, os pacientes selecionados foram randomizados em dois braços, designados Grupo A e Grupo B. Os alocados no grupo A iniciaram o estudo, fazendo uso do CPAP por 3 meses, e os alocados no grupo B iniciaram o estudo fazendo uso de um adesivo dilatador nasal (fita adesiva de acrílico sem propriedades medicamentosas - Clearpassage®).

Após o início do tratamento com o adesivo, os pacientes foram submetidos a uma terceira PSG visando a comprovar a ausência de benefício sobre a SAS. Este dispositivo teve por objetivo servir como

placebo em razão da ausência de relatos na literatura que evidenciem qualquer benefício no tratamento da SAS.

A randomização foi realizada em blocos contendo quatro pacientes cada, obedecendo à seguinte sequência (determinada antes do início do estudo): ABAB, BBAA, BABA, BAAB e AABB. Os pacientes foram alocados sequencialmente em cada bloco, de acordo com a ordem de conclusão das PSG_{DIAG}. O tipo de tratamento que iriam receber dentro do bloco (CPAP (grupo A) ou adesivo (grupo B)) foi determinado por sorteio realizado por uma fisioterapeuta que não mantinha relação com o estudo.

Após a randomização, os pacientes foram encaminhados para a realização do CEH e exames laboratoriais basais. Depois do período inicial de 3 meses, ambos os grupos realizaram novamente os mesmos exames e trocaram de tratamento, os que iniciaram com o CPAP passaram a usar o adesivo por mais 3 meses e vice-versa. Ao final do período, a pesquisa foi concluída com a repetição dos exames.

3.14 Aparelho de CPAP

Para o tratamento da SAS, foram utilizados aparelhos de CPAP com umidificador aquecido modelo REMStar Pro com C-Flex (Respironics®, Inc., Murrysville, PA).

3.15 Adesão ao tratamento com CPAP

Os pacientes foram orientados e acompanhados por fisioterapeuta especializada em doença do sono e uso de CPAP. Foi feito contato por fone

regularmente para checagem da adesão e para fornecer orientações. Os pacientes retornaram mensalmente para visita clínica e aferição da adesão ao tratamento por intermédio da análise do *Smart Card* (cartão de memória do aparelho que registra o tempo efetivo de uso do CPAP).

3.16 Procedimentos, após o término do estudo

Após a conclusão do estudo todos os pacientes receberam o CPAP em definitivo e prosseguiram o seguimento clínico no ambulatório de Neuroendocrinologia da Disciplina de Endocrinologia e Metabologia do HC-FMUSP, com apoio do laboratório do sono da Disciplina de Pneumologia do InCor.

3.17 Análise estatística

3.17.1 Análise descritiva

As medidas de tendência central (média e mediana) e de variabilidade (variação e desvio-padrão) foram utilizadas para descrever as variáveis numéricas. Para as variáveis qualitativas, foi utilizada a distribuição de frequências (gênero).

3.17.2 Análise comparativa

O teste exato de Fisher foi adotado para verificar a associação entre as variáveis categóricas em Tabelas 2x2. Para as variáveis com distribuição normal, a diferença entre as médias das medidas (clínicas e de tratamento) de cada item analisado (com duas categorias) foi demonstrada pelo teste t de Student. Quando a normalidade não foi identificada, as medianas foram comparadas pelo teste U de Mann-Whitney. O teste t de Student pareado foi aplicado para verificar a diferença entre as médias das medidas com distribuição normal em relação ao tempo de tratamento. No caso da não normalidade dos dados, o teste de sinais de Wilcoxon foi aplicado. O teste de Shapiro-Wilk W foi utilizado para testar a normalidade das variáveis numéricas. O nível de significância de 5% foi adotado em todos os testes estatísticos. O programa estatístico para computadores STATA®, versão 7.0 (*Stata Corporation*, College Station, TX), foi utilizado para realização de todas as análises estatísticas.

4 RESULTADOS

4.1 Fase de recrutamento

Dos 156 pacientes rastreados inicialmente, 135 não foram considerados elegíveis (Figura 1). Vinte e um indivíduos foram convidados para realizar a PSG_{DIAG} visando a confirmar a presença e identificar o tipo de SAS (Tabela 2).

Figura 1 - Fluxograma da fase de recrutamento do estudo

Tabela 2 - Distribuição dos 21 pacientes com relação à frequência do IAH e tipo de apneia (obstrutiva/central) na PSG inicial

	IAH leve (5-14 episódios/hora)	IAH moderada (15-29 episódios/hora)	IAH grave (> 30 episódios/hora)
Número n(%)	5 (23,8%)	4 (19%)	12 (57,2%)
Obstrutiva isolada_(n)	5	3	10
Componente central*_(n)	0	1	2

IAH: índice de apneia-hipopneia PSG: Polissonografia * Presença de apneia central entre 10% e 50% do total de eventos

Destes, nove pacientes foram considerados falha de rastreamento em razão dos seguintes motivos: cinco por portarem apneia do sono leve, uma por não aceitar participar do estudo por não se adaptar ao aparelho de CPAP durante a PSG_{TIT}, outra foi excluída por não ter condição de realizar o *clamp*, uma vez que tinha antecedente de esvaziamento linfático axilar há cerca de 12 anos e não podia realizar a cateterização venosa em um dos membros superiores, um paciente foi excluído por portar a forma central da SAS que não foi corrigida pelo aparelho de CPAP durante a PSG_{TIT}, e o último foi excluído por má aderência ao protocolo de estudo e faltas consecutivas aos exames agendados. Deste modo, 12 pacientes foram randomizados e ingressaram na fase inicial.

4.2 Fase 1

Durante os 3 primeiros meses de tratamento, três pacientes do grupo que iniciou, usando ao adesivo dilatador nasal (grupo B) foram excluídos da análise: um caso em razão da retirada do TCLE (paciente 5, saída em definitivo do estudo) e dois casos por terem apresentado mudança nos níveis hormonais da acromegalia (pacientes 9 e 11, vide Tabela 8 e Anexo

C), passando de não controlados para controlados (Anexo C) embora não tenha havido mudança no tratamento da doença. Ao fim desta fase, os seis pacientes do grupo A e só três pacientes do grupo B puderam ser analisados (Figura 2). Os resultados dos exames de cada paciente feitos no fim desta fase, podem ser vistos nos Anexos B e C.

4.3 Fase 2

Após o cruzamento dos grupos, todos os pacientes do grupo A ($n = 6$) passaram a usar o adesivo dilatador nasal e só cinco do grupo B passaram a usar o CPAP (exceto o paciente 5). Durante o prosseguimento desta fase, dois pacientes do grupo A foram excluídos da análise em razão de quebra de protocolo. Uma paciente fez uso de anorexígeno (mazindol) com perda de peso de mais 15 kg (paciente 10, Tabela 7 e Anexo C), e o outro trocou a dose do Oct-LAR ao longo desta fase (paciente 7). Também houve a exclusão de mais um caso da análise do grupo B (paciente 6) pela quebra do protocolo por introdução do fármaco cabergolina para tratamento da acromegalia (sem a anuência do pesquisador). Assim, ao fim desta fase, foram analisados quatro pacientes do grupo A e quatro do grupo B (Figura 2). Os resultados dos exames de cada paciente feitos no fim desta fase podem ser vistos nos Anexos B e C.

4.4 Análise final de todos os casos

Ao término do estudo, todos os casos que usaram CPAP ($n=10$) foram analisados em conjunto, antes e após o tratamento. Da mesma forma,

foi realizado este procedimento com os pacientes que fizeram uso do adesivo dilatador nasal (n=7).

Figura 2 - Fluxograma das fases 1 e 2 do estudo

4.5 Características clínicas dos pacientes

No início do estudo, de acordo com os critérios da Associação Americana de Diabetes, publicados em janeiro de 2010 ⁽¹¹⁷⁾ (Tabela 3) sete pacientes (58%) apresentavam risco aumentado para DM (RAD) e cinco casos eram portadores de DM (Tabela 4).

Tabela 3 - Categorias de risco aumentado para DM

Alteração metabólica	Valores
Glicemia de jejum alterada (GJA)	Glicemia plasmática de jejum de 100 a 125 mg/dL
Intolerância aos carboidratos (ICH)	Glicemia 2h, após o GTTo com 75g de dextrose de 140 a 199 mg/dL
HbA1c	5,7% a 6,4%

Adaptado da referência (117). DM: diabetes mellitus

Cinco dos sete pacientes (41,7%) estavam fazendo uso de terapia medicamentosa para controle da glicemia e metade dos casos estava em tratamento com hipolipemiantes (Tabela 4).

Tabela 4 - Incidência de alterações do metabolismo dos carboidratos e percentual de pacientes em terapia medicamentosa para controle da glicemia e lipidemia

Alteração metabólica	Número de casos (%)	Tratamento medicamentoso para glicemia N (%)	Tratamento medicamentoso para dislipidemia N (%)
Glicemia normal	0	-	-
Risco aumentado de DM	7/12 (58)	1/7 (14,3)	2/7 (28,6)
DM	5/12 (42)	4/5 (80)	4/5 (80)

DM: diabetes mellitus

DP: desvio padrão

N: número

Os medicamentos em uso para controle da acromegalia (11 utilizaram Oct-LAR e um usou LAN), glicemia e lipidemia estão expostos nos dados da Tabela 5.

Tabela 5 - Características clínicas individuais dos pacientes no início do estudo

Pacientes	Alteração da glicemia	Tratamento medicamentoso para disglycemia	Tratamento medicamentoso para dislipidemia	Medicamentos
1	RAD	Não	Não	CAB 3,5 mg/sem Oct-LAR 30 mg 28/28 dias
2	RAD	Não	Não	Oct-LAR 30 mg 28/28 dias
3	RAD	Não	Sim	Sinvastatina 20 mg/dia Oct-LAR 30 mg 28/28 dias
4	RAD	Não	Não	CAB 3,5 mg/sem Oct-LAR 30 mg 28/28 dias
5	NL	Não	Não	Oct-LAR 20 mg 28/28 dias
6	DM	Sim	Sim	Glicazida 30 mg/dia Atorvastatina 20 mg/dia Lanreotide 120 mg
7	RAD	Não	Não	Oct-LAR 30 mg 28/28 dias
8	DM	Sim	Sim	Glicazida 90 mg/dia Metformina 2550 mg/dia Atorvastatina 20 mg/dia Oct-LAR 30 mg 28/28 dias
9	DM	Não	Não	CAB 3,5 mg/sem Oct-LAR 30 mg 28/28 dias
10	DM	Sim	Sim	Metformina 2550 mg/dia CAB 3,5 mg/sem Oct-LAR 30 mg 28/28 dias
11	RAD	Sim	Sim	Metformina 1750 mg/dia Atorvastatina 20 mg/dia Ciprofibrato 100 mg Oct-LAR 20 mg 28/28 dias
12	DM	Sim	Sim	Glicazida 90 mg Sinvastatina 10 mg Oct-LAR 20 mg 28/28 dias

DM: diabetes mellitus NL: normal Oct-LAR: Octreotide *Long Acting Release*
CAB: cabergolina RAD: risco aumentado de diabetes

4.6 Análise clínica inicial

Neste estudo, ocorreu um predomínio de homens (66,7%). A faixa etária média foi de 50,3 anos, oscilando de 36 a 65 anos de idade. Todos os pacientes estavam acima do peso, e 25% destes foram classificados em sobrepeso (IMC entre 25 e 30), 50% eram obesos grau I (IMC entre 30 e 35) e 25% obesos grau III (IMC > 40). As médias das medidas da circunferência abdominal e cervical estavam elevadas, 105,1 e 41,6 cm, respectivamente. Os dados clínicos individuais e referentes a cada grupo de tratamento podem ser observados nos dados da Tabelas 6 e 7. Todos os seis casos do grupo B foram homens e a associação entre gênero e grupo foi marginalmente significativa ($p=0,061$). A média da circunferência cervical entre os grupos A e B mostrou-se diferente e foi estatisticamente significativa (39,7 vs 43,6, $p= 0,031$).

Tabela 6 - Grupo de randomização e características clínicas dos pacientes no início do estudo

Pacientes	Grupo de randomização	Idade (anos)	Sexo	Peso (kg)	IMC (kg/m ²)	Circunferência cervical (cm)	Circunferência abdominal (cm)
1	A	41	Masculino	125,4	41,9	41,0	118
2	B	65	Masculino	115,6	39,1	47,0	127
3	A	48	Masculino	102,6	34,3	44,0	100
4	B	54	Masculino	86,0	32,8	41,2	109
5	B	48	Masculino	99,6	31,1	44,0	100
6	B	50	Masculino	88,1	32,8	44,0	100
7	A	61	Feminino	84,0	32,8	38,0	101
8	A	50	Feminino	75,2	26,0	36,5	100
9	B	60	Masculino	78,6	27,7	41,0	100
10	A	36	Feminino	127,8	42,9	42,0	111
11	B	38	Masculino	96,6	34,0	44,5	106
12	A	53	Feminino	73,0	25,6	36,5	89
Variação		36 - 65		73 - 127,8	25,6 - 42,9	36,5 - 47	89 - 127
Mediana	-	50	-	92,4	32,8	41,6	100,5
Média ± DP		50,3 ± 9,0		96,0 ± 18,8	33,4 ± 5,6	41,6 ± 3,3	105,1 ± 10,0

DP: desvio-padrão Grupo A: CPAP Grupo B: adesivo dilatador nasal. IMC: índice de massa corporal

Tabela 7 - Características clínicas dos grupos de tratamento no início do estudo

Variável	Categoria ou medidas	Grupo A (início com CPAP)	Grupo B (início com dilatador)	p-valor
		N, (%) ou medidas	N (%) ou medidas	
Pacientes	N	6	6	
Idade (anos)	Variação	36-61	38-65	0,432
	Mediana	49	52	
	Média ± DP	48,2 ± 8,8	52,5 ± 9,5	
Sexo	Masculino	2 (33,3)	6 (100,0)	0,061 *
	Feminino	4 (66,7)	0 (0,0)	
Peso (kg)	Variação	73,0 - 127,8	78,6 - 115,6	0,736
	Mediana	93,3	92,4	
	Média ± DP	98,0 ± 24,5	94,1 ± 13,0	
IMC (kg/m ²)	Variação	25,6 – 42,9	27,6 – 39,1	0,771
	Mediana	33,6	32,8	
	Média ± DP	33,9 ± 7,4	32,9 ± 3,8	
Circunferência cervical (cm)	Variação	36,5 – 44,0	41,0 – 47,0	0,031
	Mediana	39,5	44,0	
	Média ± DP	39,7 ± 3,1	43,6 ± 2,2	
Circunferência abdominal (cm)	Variação	89,0 – 118,0	100,0 – 127,0	0,525
	Mediana	100,5	103,3	
	Média ± DP	103,2 ± 10,1	107,1 ± 10,5	

DP: desvio-padrão IAH: índice de apneia-hipopneia. N: número p-valor obtido pelo teste t de Student. * p-valor obtido pelo teste exato de Fisher

4.7 Características laboratoriais dos pacientes no início do estudo

Com relação à acromegalia, só dois pacientes eram considerados controlados. Os demais dez casos (83,3%) estavam com o perfil hormonal compatível com doença em atividade (Tabela 8). As características laboratoriais dos pacientes no início do estudo estão nos dados das Tabelas 8 e 9. Ambos os grupos não apresentaram diferenças estatísticas (Tabela 9).

Tabela 8 - Características laboratoriais de cada paciente no início do estudo

Pacientes	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	Colesterol total (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	AGL (mmol/L)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	HbA1c (%)	GH (ng/mL)	IGF-1 (xLSN)
1	44	135	202	115	*	108	10,8	5,4	0,7	1,96
2	50	147	238	205	0,636	111	5,7	6,0	0,7	1,24
3	34	107	161	98	*	104	9,7	5,8	4,2	3,05
4	37	90	148	103	0,265	127	8,0	5,9	1,8	2,65
5	30	111	162	104	0,222	88	6,2	5,8	0,8	1,12
6	43	78	133	61	0,423	139	6,6	6,3	0,7	0,87
7	56	101	188	153	0,442	104	3,0	6,1	0,3	0,47
8	40	124	195	154	0,360	148	3,6	7,4	3,1	1,24
9	26	75	117	82	0,158	120	4,6	6,3	0,4	2,45
10	81	58	170	81	0,735	147	15,3	6,6	0,8	1,29
11	31	88	143	119	0,416	103	12,2	5,3	0,4	1,15
12	38	85	159	178	0,558	124	12,1	7,2	0,5	1,26
Variação	26 - 81	58 - 147	117 - 238	61 - 205	0,158 - 0,735	88 - 148	3,0 - 15,3	5,3 - 7,4	0,3 - 4,2	0,47 - 3,05
Mediana	39	96	162	110	0,419	116	7,3	6,1	0,7	1,3
Média $\pm$ DP	43 $\pm$ 15	100 $\pm$ 26	168 $\pm$ 33	121 $\pm$ 43	0,421 $\pm$ 0,182	119 $\pm$ 19	8,2 $\pm$ 3,9	6,2 $\pm$ 0,6	1,2 $\pm$ 1,2	1,60 $\pm$ 0,8

AGL: ácidos graxos livres DP: desvio-padrão * Perda de amostra

Tabela 9 - Características laboratoriais dos grupos de tratamento no início do estudo

Variável	Medidas	Grupo A	Grupo B	p-valor
		(início com CPAP)	(início com dilatador)	
		medidas	medidas	
Glicemia (mg/dL)	Variação	104 - 148	88 - 139	0,501
	Mediana	116	116	
	Média ± DP	123 ± 21	115 ± 19	
Insulina (μU/mL)	Variação	3,0 - 15,3	4,6 - 12,2	0,429
	Mediana	10,3	6,4	
	Média ± DP	9,1 ± 4,9	7,2 ± 2,7	
HbA1c (%)	Variação	5,4 - 7,4	5,3 - 6,3	0,206
	Mediana	6,4	6,0	
	Média ± DP	6,4 ± 0,8	5,9 ± 0,4	
Colesterol Total (mg/dL)	Variação	159 - 202	117 - 238	0,265
	Mediana	179	146	
	Média ± DP	179 ± 18	157 ± 46	
HDL (mg/dL)	Variação	34 - 81	26 - 50	0,109 *
	Mediana	42	34	
	Média ± DP	49 ± 16	36 ± 9	
LDL (mg/dL)	Variação	58 - 135	75 - 147	0,829
	Mediana	104	89	
	Média ± DP	102 ± 28	98 ± 27	
Triglicérides (mg/dL)	Variação	81 - 178	61 - 205	0,507
	Mediana	134	104	
	Média ± DP	130 ± 38	112 ± 50	
GH (ng/mL)	Variação	0,3 - 4,2	0,4 - 1,8	0,571 *
	Mediana	0,8	0,7	
	Média ± DP	1,6 ± 1,6	0,8 ± 0,5	
IGF-1 (xLSN)	Variação	0,47 - 3,05	0,87 - 2,65	0,943
	Mediana	1,30	1,20	
	Média ± DP	1,50 ± 0,90	1,60 ± 0,80	

DP: desvio-padrão p-valor obtido pelo teste t de Student * p-valor obtido pelo teste U de Mann-Whitney

Os índices do metabolismo glicêmico, calculados com base na glicemia e insulinemia de jejum do início do tratamento, podem ser vistos nos dados da Tabela 10. Ambos os grupos de tratamento eram semelhantes para estes itens nesse momento (Tabela 11).

Tabela 10 - Análise dos índices de função da célula beta e da resistência periférica à insulina dos pacientes no início do estudo

Pacientes	HOMA IR	QUICKI	HOMA2 %B	HOMA2 %S	IS _{CLAMP}
1	2,9	0,33	83,8	68,6	4,09
2	1,6	0,36	51,2	127,9	3,19
3	2,5	0,33	83,8	76,0	4,49
4	2,5	0,33	49,6	88,8	5,39
5	1,3	0,37	86,2	124,6	3,27
6	2,3	0,34	36,4	105,3	2,04
7	0,8	0,40	37,8	254,4	5,15
8	1,3	0,37	21,0	189,5	5,59
9	1,4	0,36	37,8	155,4	5,55
10	5,5	0,30	59,7	45,7	1,23
11	3,1	0,32	99,9	61,5	3,27
12	3,7	0,31	69,4	59,5	2,40
Variação	0,8 – 5,5	0,30 - 0,40	21,0 – 99,9	47,5 – 254,4	1,23 - 5,59
Mediana	2,4	0,34	55,5	97,1	3,68
Média ± DP	2,4 ± 1,3	0,34 ± 0,03	59,7 ± 24,8	113,1 ± 61,8	3,81 ± 1,47

DP: desvio-padrão IS_{CLAMP}: Índice de sensibilidade à insulina derivado do *clamp*

Tabela 11 - Análise dos índices de função da célula beta e da resistência periférica à insulina dos grupos de tratamento no início do estudo

Variável	Medidas	Grupo A	Grupo B	p-valor
		(início com CPAP)	(início com dilatador)	
		medidas	medidas	
HOMA IR	Variação	0,8 - 5,5	1,3 – 3,1	0,343
	Mediana	2,7	2,0	
	Média ± DP	2,8 ± 1,7	2,0 ± 0,7	
HOMA2 %B	Variação	21,0 – 83,8	36,4 -- 99,9	0,952
	Mediana	64,6	50,4	
	Média ± DP	59,3 ± 25,4	60,2 ± 26,5	
HOMA2 %S	Variação	45,7 – 254,4	61,5 -- 155,4	0,896
	Mediana	72,3	115,0	
	Média ± DP	115,6 ± 85,5	110,6 ± 32,9	
QUICKI	Variação	0,30 - 0,40	0,32 - 0,37	0,710
	Mediana	0,33	0,35	
	Média ± DP	0,34 ± 0,04	0,35 ± 0,02	
IS_{CLAMP}	Variação	1,23 - 5,59	2,04 -- 5,55	0,965
	Mediana	4,30	3,32	
	Média ± DP	3,80 ± 1,70	3,81 ± 1,42	

DP: desvio-padrão IS_{CLAMP}: índice de sensibilidade à insulina derivado do *clamp* p-valor obtido pelo teste t de Student

4.8 Análise polissonográfica inicial

Todos os 21 pacientes convidados a realizar a PSG_{DIAG} fizeram o exame por um tempo mínimo satisfatório (acima de 4 horas). Todos portavam SAS, caracterizada pelo IAH maior que cinco. A maioria dos pacientes tinha IAH moderado a grave, e mais de 50% portavam IAH grave (Tabela 2). A presença de episódios de apneia central foi observada em três casos (14,3% dos casos), todos com apneia de moderada a grave.

Considerando os 12 pacientes randomizados, a média do IAH foi de 40,8 eventos por hora de sono. A duração média dos eventos de apneia e hipopneia foi de 19 segundos, porém em um paciente chegou a ter a duração de 1 min. e 15 seg. Durante o sono, a média de saturação O₂ nos tecidos foi de 92% (normal > 90%), contudo, todos os pacientes dessaturaram em algum momento do sono e, em média, permaneceram cerca de 45 minutos com saturação abaixo do normal (mediana de 9 minutos).

Apesar de todos os casos incluídos no estudo apresentarem questionário de Berlim, sugestivo de alto risco e portarem SAS de moderada a grave, 41,7% não referiram presença de sonolência diurna quando avaliados pela escala de Epworth. As características polissonográficas individuais e referentes a cada grupo de tratamento podem de observadas nos dados das Tabelas 12 e 13. Com relação a estes dados, ambos os grupos demonstraram ser semelhantes.

Tabela 12 - Características da PSG_{DIAG} e análise da escala de sonolência de Epworth no início do estudo

Pacientes	Tempo de registro (min)	IAH (eventos/h)	Duração média (s)	Duração máxima (s)	Saturação média de O ₂ (%)	Saturação de O ₂ mínima (%)	Tempo com saturação de O ₂ <90% (min)	Escala de Epworth
1	499	25,9	14	28	85	73	4	12
2	517	59,7	21	27	81	73	335	24
3	411	42,5	22	44	92	79	54	12
4	486	36,2	19	56	92	86	13	4
5	463	51,8	26	51	95	78	31	14
6	515	28,1	20	76	91	65	56	13
7	463	60,4	25	59	94	73	29	17
8	455	36,6	21	40	94	85	4	7
9	462	49,3	17	35	94	88	3	6
10	507	19,6	13	25	94	80	5	2
11	412	38,8	13	33	93	75	4	18
12	502	40,8	14	35	94	86	3	9
Variação	411 – 517	19,6 - 60,4	13 - 26	25 - 76	81 - 95	65 - 88	3 - 335	2 - 24
Mediana	475	39,8	20	38	93	79	9	12
Média ± DP	474 ± 37	40,8 ± 12,8	19 ± 5	42 ± 15	92 ± 4	78 ± 7	45 ± 94	12 ± 6

DP: desvio-padrão IAH: índice de apneia-hipopneia PSG_{DIAG}: Polissonografia diagnóstica

Tabela 13 - Características da PSG_{DIAG} e análise da escala de Epworth no início do estudo

Variável	Medidas	Grupo A	Grupo B	p-valor
		(início com CPAP)	(início com dilatador)	
		medidas	medidas	
Tempo de registro (min)	Variação	411 - 507	412 - 517	0,895
	Mediana	481	475	
	Média ± DP	473 ± 37	476 ± 39	
IAH (eventos/h)	Variação	19,6 - 60,4	28,1 - 59,7	0,418
	Mediana	38,7	44,1	
	Média ± DP	37,6 ± 14,3	44,0 ± 11,6	
Duração média dos eventos (s)	Variação	13 - 25	13 - 26	0,651
	Mediana	18	20	
	Média ± DP	18 ± 5	19 ± 4	
Duração máxima dos eventos (s)	Variação	25 - 59	27 - 76	0,422
	Mediana	38	43	
	Média ± DP	39 ± 12	46 ± 18	
Saturação média de O₂ (%)	Variação	85 - 94	81 - 94	0,149 *
	Mediana	94	92	
	Média ± DP	92 ± 4	91 ± 5	
Saturação mínima de O₂ (%)	Variação	73 - 86	65 - 88	0,670
	Mediana	80	77	
	Média ± DP	79 ± 6	77 ± 9	
Tempo com saturação de O₂ <90% (min)	Variação	3 - 54	3 - 335	0,522 *
	Mediana	5	22	
	Média ± DP	17 ± 21	74 ± 130	
Escala de Epworth	Variação	2 - 17	4 - 24	0,336
	Mediana	11	14	
	Média ± DP	10 ± 5	13 ± 7	

DP: desvio-padrão IAH: índice de apneia-hipopneia PSG_{DIAG}: polissonografia diagnóstica
p-valor obtido pelo teste t de Student * p-valor obtido pelo teste U Mann-Whitney

4.8 Análise da eficiência do CPAP na SAS

Durante a PSG_{TIT} , o CPAP foi capaz de melhorar de modo importante o quadro de SAS em 91,7% dos casos (11/12), havendo correção total da apneia em cinco casos (41,7%) e melhora dos demais índices (Tabela 14). Independente do número de eventos por hora, o CPAP também foi capaz de reduzir de modo importante as dessaturações. Com exceção do paciente 2, praticamente todos os demais não dessaturaram à noite (Tabela 14). Após a realização da PSG_{TIT} do CPAP (PSG_{TIT}), observamos que a pressão média sugerida foi de 10 cmH₂O.

Tabela 14 - Descrição dos dados da PSG_{TIT} do CPAP

Pacientes	Pressão de CPAP sugerida (cmH ₂ O)	IAH após CPAP (eventos/h)	Duração média dos eventos (min)	Saturação média de O ₂ (%)	Saturação mínima de O ₂ (%)	Tempo com saturação de O ₂ <90% (min)
1	11	16,4	19	91	91	0
2	11	20,0	18	91	71	134
3	10	8,2	13	94	91	0
4	9	12,7	18	95	89	0
5	10	9,3	17	95	88	1
6	11	10,8	15	95	88	1
7	9	5,0	21	96	92	0
8	9	3,2	19	96	93	0
9	12	1,4	13	96	94	0
10	9	2,5	12	95	88	0
11	10	2,2	9	94	92	0
12	11	4,0	13	95	91	0
Variação	9 - 12	1,4 – 20,0	9 - 21	91 - 96	71 - 94	0 - 134
Mediana	10	6,6	18	95	91	0
Média ± DP	10 ± 1	8,0 ± 6,0	16 ± 4	94 ± 2	89 ± 6	11 ± 39

DP: desvio-padrão IAH: índice de apneia-hipopneia PSG_{TIT}: Polissonografia de titulação do CPAP

4.9 Análise do efeito do adesivo dilatador nasal sobre a SAS

Durante a PSG em uso do adesivo dilatador nasal, a média do IAH nos 12 pacientes foi de 38,8 eventos por hora de sono (Tabela 15). Este índice teve média semelhante à da PSG basal, comprovando a ausência de efeitos deste tratamento sobre a SAS (IAH: PSG com adesivo vs PSG diagnóstica; 40,8 vs 38,8, $p < 0,728$). Da mesma forma, os valores médios de saturação mínima de O_2 nos tecidos também foram semelhantes entre os dois grupos. Todos os pacientes tiveram adesão de 100% ao uso do adesivo. A comparação entre o IAH e saturação de O_2 mínima nos tecidos entre as três PSG (diagnóstica, titulação e com adesivo) pode ser vista nos dados da Tabela 16.

Tabela 15 - Descrição dos dados da PSG no uso do adesivo dilatador nasal

Pacientes	IAH após adesivo dilatador nasal (eventos por hora)	Duração média dos eventos (min)	Saturação média de O ₂ (%)	Saturação mínima de O ₂ (%)	Tempo com saturação de O ₂ <90% (min)
1	40,7	14	93	87	4
2	56,7	23	87	65	235
3	62,7	22	93	81	89
4	40,0	20	94	79	14
5	48,3	23	92	78	43
6	33,2	16	92	73	44
7	55,0	14	92	74	46
8	24,8	14	92	88	2
9	24,6	11	94	84	3
10	18,5	17	95	84	6
11	40,8	15	94	80	1
12	20,3	18	94	84	7
Varição	18,5 – 62,7	11 - 23	88 – 95	65 - 88	1 – 235
Mediana	40,3	18	93	81	11
Média ± DP	38,8 ± 14,9	17 ± 4	93 ± 2	80 ± 7	41 ± 67

DP: desvio-padrão PSG_{DIAG}: IAH: índice de apneia-hipopneia Polissonografia

Tabela 16 - Descrição do IAH e da SatO₂Min durante as PSGs realizadas pelos pacientes e comparação estatística entre a média do IAH basal e as médias, após a titulação e durante o uso do adesivo dilatador nasal

Pacientes	PSG diagnóstica		PSG de titulação do CPAP		PSG com adesivo	
	IAH (eventos/h)	SatO ₂ Min (%)	IAH (eventos/h)	SatO ₂ Min (%)	IAH (eventos/h)	SatO ₂ Min (%)
1	25,9	73	16,4	91	40,7	87
2	59,7	73	20,0	71	56,7	65
3	42,5	79	8,2	91	62,7	81
4	36,2	86	12,7	89	40,0	79
5	51,8	78	9,6	88	48,3	78
6	28,1	65	10,8	88	33,2	73
7	60,4	73	5,0	92	55,0	74
8	36,6	85	3,2	93	24,8	88
9	49,3	88	1,4	94	24,6	84
10	19,6	80	2,5	88	18,5	84
11	38,8	75	2,2	92	40,8	80
12	40,8	86	4,0	91	20,3	84
Variação	19,6 - 60,4	65 - 88	1,4 – 20,0	71 - 94	18,5 – 62,7	65 - 88
Mediana	39,8	79	6,6	91	40,3	80
Média ± DP	40,8 ± 12,8	78 ± 7	8,0* ± 6,0	89 [#] ± 6	38,8** ± 14,9	80 ^{##} ± 7

IAH: Índice de apneia-hipopneia PSG: Polissonografia SatO₂Min: Saturação de oxigênio mínima nos tecidos

* Teste T de Student: PSG de titulação VS PSG diagnóstica, $p < 0,001$

** Teste T de Student: PSG com adesivo VS PSG diagnóstica, $p < 0,728$

Teste T de Student: PSG de titulação VS PSG diagnóstica, $p < 0,001$

Teste T de Student: PSG com adesivo VS PSG diagnóstica, $p < 0,634$

4.10 Análise de adesão ao CPAP

A adesão ao uso do CPAP durante o estudo foi considerada satisfatória, sendo usando em média em 92% dos dias durante o estudo. O aparelho foi usando, em média, cerca de 6 horas por dia, e em apenas um paciente (8,3%) a adesão foi considerada inadequada. Ambos os grupos de tratamento, foram homogêneos com relação a este quesito. Os dados da adesão ao CPAP estão expostos nas Tabelas 17 e 18.

Tabela 17 - Adesão ao uso do CPAP durante o estudo

Pacientes	Dias de uso (%)	Percentual de uso ≥ 4 horas	Média de horas de uso por noite (que usou o aparelho)
1	92	90	7,4
2	100	100	8,7
3	82	71	5,4
4	58	0	1,4
5	99	60	5,9
6	88	51	3,9
7	91	86	6,8
8	100	60	4,3
9	100	97	6,3
10	98	94	6,3
11	98	97	7,3
12	97	96	7,8
Variação	58 – 100	0 – 100	1,4 – 8,7
Mediana	98	88	6,3
Média $\pm$ DP	92 $\pm$ 12	75 $\pm$ 29	6,0 $\pm$ 2,0

DP: desvio-padrão

Tabela 18 - Adesão ao uso do CPAP de cada grupo durante o estudo

Variável	Medidas	Grupo A (início com CPAP)	Grupo B (início com dilatador)	p-valor
		medidas	medidas	
Dias de uso (%)	Variação	82-100	58-100	0,572 *
	Mediana	95	99	
	Média ± DP	93±7	91±17	
Percentual de uso ≥ 4 horas	Variação	60-96	0-100	0,936 *
	Mediana	88	79	
	Média ± DP	83 ±14	68 ± 39	
Média de horas de uso por noite (que usou o aparelho)	Variação	4,3-7,8	1,4-8,7	0,541
	Mediana	6,6	6,1	
	Média ± DP	6,3±1,3	5,6±2,6	

DP: desvio-padrão p-valor obtido pelo teste t de Student * p-valor obtido pelo teste U de Mann-Whitney

4.12 Resultados clínicos do grupo A

Na análise dos dados clínicos (peso, circunferência abdominal e cervical) obtidos dos pacientes que iniciaram o estudo usando o CPAP, observamos que não houve diferença significativa nestas medidas após os 3 meses de tratamento. Na segunda fase, depois da troca do CPAP pelo adesivo dilatador, também não foram observadas diferenças estatisticamente significantes (Tabela 19).

Tabela 19 - Comparativo entre as características clínicas do grupo A de tratamento ao longo do estudo

Variável	medidas	Grupo A (Fase 1: início com CPAP)			Grupo A (Fase 2: troca do CPAP pelo adesivo)		
		Pré	Pós	p-valor	CPAP	Adesivo	p-valor
Pacientes	N	6	6		4	4	
Peso (kg)	Variação	71,0–127,8	73,1-125,9	0,640	73,1-125,9	71,2-127,0	0,338
	Mediana	93,3	90,6		88,6	86,3	
	Média ± DP	97,7 ± 24,9	96,8 ± 22,9		94,1 ± 24,0	92,7 ± 24,9	
Circunferência cervical (cm)	Variação	36,5-44,0	35,5-44,0	0,732	35,5-43,0	34,5-42,3	0,689
	Mediana	39,5	39,3		38,5	38,8	
	Média ± DP	39,7 ± 3,1	39,5 ± 3,7		38,9 ± 3,7	38,6 ± 4,1	
Circunferência abdominal (cm)	Variação	89,0 – 118,0	92,5-124,5	0,654	92,5–121,0	91,0 – 127,5	0,653
	Mediana	100,5	98,3		94,0	93,5	
	Média ± DP	103,2 ± 10,1	104,6 ± 14,5		100,4±13,8	101,4±17,5	

DP: desvio-padrão N: número de pacientes p-valor obtido pelo teste t de Student pareado

4.13 Resultados laboratoriais do grupo A

Ao analisar os dados laboratoriais, observamos melhora significativa da HbA1c após 3 meses de uso do CPAP (Tabela 20), associada a uma tendência importante de melhora da sensibilidade periférica dos tecidos à insulina verificada pelo IS_{CLAMP} (Tabela 21). Esta melhora não foi evidenciada pelo HOMA IR, HOMA2 %S e QUICKI. Após a troca do CPAP pelo adesivo, percebemos uma piora significativa da glicemia, retornando para um valor médio superior ao do início do estudo. A piora da sensibilidade à insulina também não foi observada pelos demais índices. Apesar dos valores médios do IS_{CLAMP} terem sido reduzidos com a troca do CPAP pelo adesivo, esta alteração não obteve significância estatística. Nenhuma alteração significativa foi observada nos lípidos (Tabela 20).

Tabela 20 - Comparativo entre as características laboratoriais do grupo A ao longo do estudo

Variável	medidas	Grupo A (Fase 1: início com CPAP)			Grupo A (Fase 2: troca do CPAP pelo adesivo)		
		Pré	Pós	p-valor	CPAP	Adesivo	p-valor
Pacientes	N	6	6		4	4	
AGL (mmol/L) **	Variação	0,360 - 0,735	0,499 - 0,928		0,273 - 0,513	0,253 - 0,708	
	Mediana	0,500	0,522	0,188	0,400	0,356	0,790
	Média ± DP	0,524 ± 0,163	0,618 ± 0,207		0,396 ± 0,127	0,418 ± 0,199	
GH (ng/mL)	Variação	0,30 - 4,20	0,30 - 3,20		0,30 - 3,20	0,30 - 4,30	
	Mediana	0,75	1,20	0,527*	1,35	1,95	0,095*
	Média ± DP	1,60 ± 1,63	1,43 ± 1,15		1,55 ± 1,43	2,13 ± 1,94	
IGF-1 (xLSN)	Variação	0,5 - 3,1	0,8 - 3,8		1,0 - 3,8	1,1 - 2,5	
	Mediana	1,3	1,6	0,213	1,6	1,7	0,588
	Média ± DP	1,5 ± 0,9	1,8 ± 1,1		2,0 ± 1,2	1,7 ± 0,7	
Colesterol Total (mg/dL)	Variação	159 - 202	104 - 201		104 - 170	137 - 279	
	Mediana	179	164	0,183	151	183,0	0,122
	Média ± DP	179 ± 18	158 ± 33		144 ± 29	195,5 ± 59,8	
LDL (mg/dL)	Variação	58 - 135	60 - 120		60 - 100	91 - 221	
	Mediana	104	90	0,316	90	104	0,198
	Média ± DP	102 ± 28	88 ± 23		85 ± 18	130 ± 61	
HDL (mg/dL)	Variação	34 - 81	30 - 65		30 - 48	29 - 53	
	Mediana	42	44	0,753*	38	42	0,465*
	Média ± DP	49 ± 18	46 ± 13		38 ± 8	41 ± 13	

continua

Tabela 20 - Comparativo entre as características laboratoriais do grupo A ao longo do estudo (conclusão)

Variável	medidas	Grupo A (Fase 1: início com CPAP)			Grupo A (Fase 2: troca do CPAP pelo adesivo)		
		Pré	Pós	p-valor	CPAP	Adesivo	p-valor
Pacientes	N	6	6		4	4	
Triglicérides (mg/dL)	Variação	81 - 178	71 - 254	>0,999	71 - 124	85 - 148	0,122
	Mediana	134	111		109	124	
	Média ± DP	130 ± 38	130 ± 63		103 ± 23	120 ± 26	
Glicemia (mg/dL)	Variação	104 - 148	90 - 139	0,222	90 - 139	96 - 144	0,035
	Mediana	116	116		120	127	
	Média ± DP	123 ± 21	116 ± 21		117 ± 25	123 ± 23	
Insulina (μU/mL)	Variação	3,0 - 15,3	4,1 - 16,9	0,376	4,1-9,7	5,8 - 12,4	0,382
	Mediana	10,3	5,8		5,6	6,7	
	Média ± DP	9,1 ± 4,9	7,8 ± 4,9		6,2 ± 2,6	7,9 ± 3,1	
HbA1c (%)	Variação	5,4-7,4	5,4-7,2	0,030	5,4 - 7,2	5,4 - 7,3	0,092
	Mediana	6,4	6,2		6,4	6,5	
	Média ± DP	6,4 ± 0,8	6,3 ± 0,8		6,3 ± 1,0	6,4 ± 1,0	

AGL: ácidos graxos livres DP: desvio padrão N: número de pacientes p-valor obtido pelo teste t de Student pareado * p-valor obtido pelo teste de sinais de Wilcoxon ** variável AGL, análises estatísticas, considerando amostra de quatro casos no grupo A

Tabela 21 - Comparativo entre os dados de resistência insulínica do grupo A ao longo do estudo

Variável	medidas	Grupo A (Fase 1: início com CPAP)			Grupo A (Fase 2: troca do CPAP pelo adesivo)		
		Pré	Pós	p-valor	CPAP	Adesivo	p-valor
Pacientes	N	6	6		4	4	
HOMA IR	Variação	0,8 - 5,5	0,9 - 5,4		0,9 - 3,3	1,4 - 3,5	
	Mediana	2,7	1,6	0,224	1,6	2,4	0,360
	Média ± DP	2,8 ± 1,7	2,3 ± 1,7		1,9 ± 1,0	2,4 ± 0,9	
HOMA2 %B	Variação	21,0 - 83,8	27,8 - 81,7		27,8 - 66,9	31,0 - 84,4	
	Mediana	64,6	59,5	0,832	55,8	54,6	0,478
	Média ± DP	59,3 ± 25,4	57,4 ± 18,2		51,6 ± 17,5	56,2 ± 25,2	
HOMA2 %S	Variação	45,7 - 254,4	42,6 - 186,5		72,3 - 186,5	59,3 - 129,7	
	Mediana	72,3	130,8	0,902	133,4	105,8	0,179
	Média ± DP	115,6 ± 85,5	119,5 ± 54,3		131,4 ± 49,6	100,1 ± 31,3	
QUICKI	Variação	0,30-0,40	0,30-0,39		0,30-0,40	0,30-0,39	
	Mediana	0,33	0,36	0,534	0,33	0,36	0,162
	Média ± DP	0,34 ± 0,04	0,35 ± 0,03		0,34 ± 0,04	0,35 ± 0,03	
IS_{CLAMP}	Variação	1,23 - 5,59	0,87 - 10,58		3,10 - 10,58	1,87 - 11,01	
	Mediana	4,29	7,20	0,052	7,20	5,79	0,152
	Média ± DP	3,83 ± 1,68	6,11 ± 3,51		7,02 ± 3,07	6,11 ± 3,80	

DP: desvio-padrão N: número de pacientes p-valor obtido pelo teste t de Student pareado

4.14 Resultados clínicos do grupo B

Os resultados observados na análise dos dados clínicos dos pacientes que iniciaram o estudo no grupo B (adesivo dilatado nasal) mostraram que, ao longo do experimento, não ocorreram diferenças significantes nas medidas de peso e nas circunferências cervical e abdominal (Tabela 22).

Tabela 22 - Comparativo entre as características clínicas do grupo B ao longo do estudo

Variável	medidas	Grupo B (Fase 1: início com adesivo dilatador nasal)			Grupo B (Fase 2: troca do adesivo pelo CPAP)		
		Pré	Pós	p-valor	Adesivo	CPAP	p-valor
Pacientes	N	3	3		4	4	
Peso (kg)	Variação	86,0 - 115,6	83,9 - 109,0		77,6 - 109,0	78,0 - 114,6	
	Mediana	88,1	87,7	0,243	90,6	91,2	0,286
	Média ± DP	96,6 ± 16,5	93,5 ± 13,5		92,0 ± 14,0	93,8 ± 16,6	
Circunferência cervical (cm)	Variação	41,2-47,0	40,5-45,5		39,5 - 45,5	38,0 - 46,2	
	Mediana	44,0	44,0	0,233	42,8	41,9	0,588
	Média ± DP	44,1 ± 2,9	43,3 ± 2,6		42,6 ± 3,1	42,0 ± 3,4	
Circunferência abdominal (cm)	Variação	100,0 - 127,0	101,0 - 122,0		95,2 - 122,0	96,7 - 120,5	
	Mediana	109,0	104,0	0,493	104,8	106,5	0,473
	Média ± DP	112,0 ± 13,7	109,0 ± 11,4		106,7 ± 11,6	107,6 ± 10,8	

DP: desvio-padrão N: número de pacientes p-valor obtido pelo teste t de Student pareado

4.15 Resultados laboratoriais do grupo B

Neste grupo de pacientes, não observamos mudanças significantes no comportamento dos lípides, da glicemia, da HbA1c e das medidas de resistência à insulina, tanto durante o uso do adesivo dilatador nasal como após a troca deste pelo CPAP (Tabelas 23 e 24).

Tabela 23 - Comparativo entre as características laboratoriais do grupo B ao longo do estudo

Variável	medidas	Grupo B (Fase 1: início com adesivo dilatador nasal)			Grupo B (Fase 2: troca do adesivo pelo CPAP)		
		Pré	Pós	p-valor	Adesivo	CPAP	p-valor
Pacientes	N	3	3		4	4	
AGL (mmol/L)	Variação	0,265 - 0,636	0,420 - 0,843		0,269 - 0,843	0,234 - 0,435	
	Mediana	0,423	0,447	0,142	0,435	0,272	0,280
	Média ± DP	0,441 ± 0,186	0,570 ± 0,237		0,495 ± 0,245	0,303 ± 0,091	
GH (ng/mL)	Variação	0,70 - 1,80	0,80 - 1,40		0,40 - 1,40	0,20 - 0,90	
	Mediana	0,70	0,80	>0,999*	0,85	0,55	0,095*
	Média ± DP	1,07 ± 0,64	1,00 ± 0,35		0,88 ± 0,41	0,55 ± 0,35	
IGF-1 (xLSN)	Variação	0,9 - 2,7	0,9 - 2,3		0,8 - 2,3	0,9 - 1,6	
	Mediana	1,2	1,2	0,443	1,0	1,1	0,646
	Média ± DP	1,6 ± 0,9	1,5 ± 0,8		1,3 ± 0,7	1,2 ± 0,4	
Colesterol Total (mg/dL)	Variação	133 - 238	154,0-208,0		118 - 170	104 -207	
	Mediana	148	170,0	0,926	156	153	0,718
	Média ± DP	173 ± 57	177,3 ± 27,7		150 ± 22	154 ± 42	
LDL (mg/dL)	Variação	78 -147	88 - 144		70-100	65 - 111	
	Mediana	90	100	0,879	90	85	0,859
	Média ± DP	105 ± 37	111 ± 30		88 ± 13	87 ± 20	
HDL (mg/dL)	Variação	37 - 50	44 - 48		32 - 48	28 - 45	
	Mediana	43	48	0,285*	40	39	0,715*
	Média ± DP	43 ± 7	47 ± 2		40 ± 8	38 ± 8	

continua

Tabela 23 - Comparativo entre as características laboratoriais do grupo B ao longo do estudo (conclusão)

Variável	medidas	Grupo B (Fase 1: início com adesivo dilatador nasal)			Grupo B (Fase 2: troca do adesivo pelo CPAP)		
		Pré	Pós	p-valor	Adesivo	CPAP	p-valor
Pacientes	N	3	3		4	4	
Triglicérides (mg/dL)	Variação	61 -205	80 - 108		64 -164	54 - 298	
	Mediana	103	102	0,539	105	124	0,486
	Média ± DP	123 ± 74	97 ± 15		110 ± 41	150 ± 113	
Glicemia (mg/dL)	Variação	111 - 139	93 - 137		101 - 137	103 - 112	
	Mediana	127	106	0,584	108	107	0,548
	Média ± DP	126 ± 14	112 ± 23		113 ± 16	107 ± 4	
Insulina (μU/mL)	Variação	5,7 - 8,0	3,4 - 7,9		2,4 - 11,3	3,2 - 17,4	
	Mediana	6,6	5,8	0,614	4,6	8,2	0,149
	Média ± DP	6,8 ± 1,2	5,7 ± 2,3		5,7 ± 4,0	9,3 ± 7,1	
HbA1c (%)	Variação	5,9 - 6,3	5,8 - 7,2		5,5 - 7,2	5,4 - 6,5	
	Mediana	6,0	6,2	0,522	6,0	6,1	0,713
	Média ± DP	6,1 ± 0,2	6,4 ± 0,7		6,2 ± 0,7	6,0 ± 0,5	

N: número de pacientes AGL: ácidos graxos livres DP: desvio-padrão p-valor obtido pelo teste t de Student pareado * p-valor obtido pelo teste de sinais de Wilcoxon

Tabela 24 - Comparativo entre os dados de resistência insulínica do grupo B ao longo do estudo

Variável	medidas	Grupo B (Fase 1: início com adesivo dilatador nasal)			Grupo B (Fase 2: troca do adesivo pelo CPAP)		
		Pré	Pós	p-valor	Adesivo	CPAP	p-valor
Pacientes	N	3	3		4	4	
HOMA IR	Variação	1,6 - 2,5	0,9 - 2,0		0,6 - 3,0	0,9 - 4,4	
	Mediana	2,3	1,8	0,431	1,5	2,2	0,125
	Média ± DP	2,1 ± 0,5	1,6 ± 0,6		1,6 ± 1,1	2,4 ± 1,8	
HOMA2 %B	Variação	36,4 - 51,2	34,2 - 90,9		34,2 - 84,9	33,9 - 127,7	
	Mediana	49,6	39,5	0,727	39,4	69,4	0,238
	Média ± DP	45,7 ± 8,1	54,9 ± 31,3		49,5 ± 23,8	75,1 ± 46,5	
HOMA2 %S	Variação	88,8 - 127,9	96,7 - 215,7		65,5 - 255,6	43,6 - 226,2	
	Mediana	105,3	120,0	0,500	167,9	136,2	0,110
	Média ± DP	107,3 ± 19,6	144,1 ± 63,1		164,2 ± 87,0	135,5 ± 98,3	
QUICKI	Variação	0,33 - 0,36	0,34 - 0,39		0,31 - 0,42	0,31 - 0,39	
	Mediana	0,34	0,35	0,549	0,37	0,36	0,103
	Média ± DP	0,34 ± 0,02	0,36 ± 0,03		0,37 ± 0,05	0,35 ± 0,04	
IS_{CLAMP}	Variação	2,04 - 5,59	3,07 - 4,64		3,76 - 7,19	2,02 - 9,08	
	Mediana	3,19	4,14	0,553	4,39	6,61	0,435
	Média ± DP	3,54 ± 1,70	3,95 ± 0,80		4,93 ± 1,55	6,08 ± 3,33	

N: número de pacientes DP: desvio-padrão p-valor obtido pelo teste t de Student pareado

4.16 Resultados finais do estudo, considerando todos os pacientes por modalidade de tratamento

No final do estudo, considerando os dados obtidos dos dez pacientes que usaram o CPAP (antes e após os 3 meses de uso), verificamos que não houve diferença significativa nas características clínicas e laboratoriais (Tabelas 25 e 26). No entanto, ao fim dos 90 dias, foi evidenciado que esta modalidade de tratamento ocasionou uma melhora significativa na RI aferida pelo IS_{CLAMP} , fato que não foi acompanhado pelos índices RI derivados da glicemia e da insulinemia de jejum (Tabela 26). Por outro lado, considerando os dados obtidos dos sete pacientes que usaram o adesivo dilatador nasal (antes e após os 3 meses de uso), observamos que embora tenham obtido uma tendência marginal para redução no peso (Tabela 25), não houve melhora das características laboratoriais nem da RI aferida pelos índices de resistência e pelo IS_{CLAMP} (Tabelas 26 e 27).

Tabela 25 - Comparativo entre as características clínicas de todos os pacientes, considerando o uso do CPAP e do adesivo

Variável	medidas	CPAP			ADESIVO		
		Pré	Pós	p-valor	Pré	Pós	p-valor
Pacientes	N	10	10		7	7	
Peso (kg)	Variação	71,0 - 127,8	73,1 - 125,9	0,888	73,1 - 125,9	71,2 - 127,0	0,084
	Mediana	90,7	91,1		88,1	87,7	
	Média ± DP	95,4 ± 20,5	95,6 ± 19,6		95,1 ± 19,5	93,0 ± 19,3	
Circunferência cervical (cm)	Variação	36,5 - 45,5	35,5 - 46,2	0,473	35,5 - 47,0	34,5 - 45,5	0,264
	Mediana	40,8	41,3		41,2	42,0	
	Média ± DP	40,9 ± 3,3	40,5 ± 3,6		41,1 ± 4,2	40,6 ± 4,1	
Circunferência abdominal (cm)	Variação	89,0 - 122,0	92,5 - 124,5	0,514	92,5 - 127,0	91,0 - 127,5	0,722
	Mediana	101,0	101,3		100,0	101,0	
	Média ± DP	104,6 ± 10,2	105,8 ± 12,5		105,4 ± 14,0	104,6 ± 14,6	

DP: desvio-padrão N: número de pacientes p-valor obtido pelo teste t de Student pareado

Tabela 26 - Comparativo entre as características laboratoriais de todos os pacientes, considerando o uso do CPAP e do adesivo

Variável	medidas	CPAP			ADESIVO		
		Pré	Pós	p-valor	Pré	Pós	p-valor
Pacientes	N	10	10		7	7	
AGL (mmol/L)**	Variação	0,269 - 0,843	0,234 - 0,928	0,604	0,265 - 0,636	0,253 - 0,843	0,226
	Mediana	0,446	0,467		0,423	0,420	
	Média ± DP	0,510 ± 0,193	0,460 ± 0,224		0,416 ± 0,142	0,483 ± 0,212	
GH (ng/mL)	Variação	0,3 - 4,2	0,2 - 3,2	0,182*	0,3 - 3,2	0,3 - 4,3	0,149*
	Mediana	0,8	0,8		0,7	0,8	
	Média ± DP	1,3 ± 1,3	1,1 ± 1,0		1,3 ± 1,1	1,6 ± 1,5	
IGF-1 (xLSN)	Variação	0,5 - 3,1	0,8 - 3,8	0,488	0,9 - 3,8	0,9 - 2,5	0,443
	Mediana	1,3	1,4		1,5	1,2	
	Média ± DP	1,4 ± 0,8	1,5 ± 0,9		1,8 ± 1,0	1,6 ± 0,7	
Colesterol Total (mg/dL)	Variação	118-202	104-207	0,299	104 - 238	137-279	0,211
	Mediana	166	159		148	179	
	Média ± DP	167 ± 24	157 ± 35		157 ± 42	188 ± 46	
LDL (mg/dL)	Variação	58 - 135	60 - 120	0,288	60 - 147	88 - 221	0,223
	Mediana	96	87		90	100	
	Média ± DP	96 ± 23,1	87 ± 20		93 ± 27	121 ± 48	
HDL (mg/dL)	Variação	32 - 81	28 - 65	0,575*	30 - 50	29 - 53	0,176*
	Mediana	42	41		39	48	
	Média ± DP	45 ± 15	43 ± 12		40 ± 7	44 ± 9	

continua

Tabela 26 - Comparativo entre as características laboratoriais de todos os pacientes, considerando o uso do CPAP e do adesivo (conclusão)

Variável	medidas	CPAP			ADESIVO		
		Pré	Pós	p-valor	Pré	Pós	p-valor
Pacientes	N	10	10		7	7	
Triglicérides (mg/dL)	Variação	64 - 178	54 - 298	0,588	61 - 205	80,0-148,0	0,928
	Mediana	112	111		108	108,0	
	Média ± DP	122 ± 38	138 ± 81		112 ± 47	110,1 ± 24,0	
Glicemia (mg/dL)	Variação	101 - 148	90 - 139	0,177	90 - 139	93 - 144	0,808
	Mediana	109	107		127	113	
	Média ± DP	119 ± 19	113 ± 17		121 ± 20	118 ± 22	
Insulina (μU/mL)	Variação	2,4-15,3	3,2-17,4	0,629	4,1 - 9,7	3,4 - 12,4	0,701
	Mediana	7,8	5,8		6,6	5,9	
	Média ± DP	7,7 ± 4,6	8,4 ± 5,5		6,5 ± 2,0	7,0 ± 2,8	
HbA1c (%)	Variação	5,4 - 7,4	5,4 - 7,2	0,261	5,4 - 7,2	5,4 - 7,3	0,289
	Mediana	6,1	6,1		6,0	6,2	
	Média ± DP	6,3 ± 0,7	6,2 ± 0,6		6,2 ± 0,7	6,4 ± 0,8	

AGL: ácidos graxos livres DP: desvio-padrão N: número de pacientes p-valor obtido pelo teste t de Student pareado * p-valor obtido pelo teste de sinais de Wilcoxon ** consideradas oito amostras para análise do grupo A em razão da perda de duas amostras na fase inicial.

Tabela 27 - Comparativo entre os dados de resistência insulínica de todos os pacientes, considerando o uso do CPAP e do adesivo

Variável	medidas	CPAP			ADESIVO		
		Pré	Pós	p-valor	Pré	Pós	p-valor
Pacientes	N	10	10		7	7	
HOMA IR	Variação	0,6-5,5	0,9 - 5,4	0,899	0,9 - 3,3	0,9 - 3,5	0,869
	Mediana	2,3	1,6		1,7	2,0	
	Média ± DP	2,3 ± 1,5	2,4 ± 1,6		2,0 ± 0,8	2,0 ± 0,8	
HOMA2 %B	Variação	21,0 - 84,9	27,8 - 127,7	0,342	27,8 - 66,9	31,0 -9 0,9	0,503
	Mediana	49,6	59,5		49,6	39,5	
	Média ± DP	55,3 ± 23,9	64,5 ± 31,4		49,1 ± 13,6	55,6 ± 25,4	
HOMA2 %S	Variação	45,7 - 255,6	42,6 - 226,2	0,635	72,3 - 186,5	59,3 - 215,7	0,933
	Mediana	98,0	130,8		112,8	118,8	
	Média ± DP	135,1 ± 84,9	125,9 ± 70,2		121,1 ± 39,0	119,0 ± 48,7	
QUICKI	Variação	0,30 - 0,42	0,30 - 0,39	0,909	0,32 - 0,39	0,32 - 0,39	0,824
	Mediana	0,34	0,36		0,35	0,34	
	Média ± DP	0,35 ± 0,04	0,35 ± 0,04		0,35± 0,02	0,35 ± 0,02	
IS_{CLAMP}	Variação	1,23 - 7,19	0,87 - 10,58	0,032*	2,04 -10,58	1,87 - 11,01	0,455*
	Mediana	4,32	7,20		5,39	4,64	
	Média ± DP	4,27 ± 1,64	6,10 ± 3,25		5,53 ± 3,02	5,19 ± 2,96	

N: número de pacientes p-valor obtido pelo teste t de Student pareado * Análise do delta da diferença entre os valores do IS_{CLAMP} pré e pós, cada intervenção entre o grupo CPAP e adesivo, p=0,036

5 DISCUSSÃO

Os objetivos terapêuticos da acromegalia incluem o controle da secreção de GH e IGF-1, redução de volume tumoral para alívio dos sintomas do efeito de massa do tumor, a preservação ou melhora da função hipofisária, redução ou normalização da morbidade e mortalidade, prevenção da recidiva da doença e melhora da qualidade de vida dos pacientes. As taxas de mortalidade estão intimamente relacionadas com o grau de hipersecreção de GH / IGF-1 e a normalização dos níveis hormonais pode conferir uma expectativa de vida semelhante à da população geral ⁽¹¹⁸⁾.

No entanto, o controle dos níveis hormonais na acromegalia não implica necessariamente, reversão e/ou melhora das comorbidades. Pacientes com doença controlada podem permanecer com comorbidades em atividade e redução da qualidade de vida ⁽¹¹⁹⁻¹²¹⁾. Em concordância com a literatura, neste estudo, pacientes controlados permaneceram com SAS e alterações no metabolismo da glicose.

Na acromegalia, a SAS é a complicação respiratória principal e mais prevalente ⁽⁸³⁾. No entanto, ainda é bastante negligenciada e não tratada, conforme inquérito italiano ⁽¹²²⁾. Não há dados na literatura referentes ao impacto do tratamento da SAS sobre comorbidades em pacientes acromegálicos. O presente estudo consiste no primeiro trabalho que objetivou responder a este questionamento, por meio da avaliação dos efeitos do tratamento da SAS na resistência insulínica nestes pacientes.

Grandes dificuldades são encontradas para a realização de estudos clínicos em pacientes com doenças raras, cujo número, em centros de referência ao longo do mundo, raramente ultrapassa duas centenas de casos. Inúmeras variáveis são encontradas nestes indivíduos dificultando a seleção de pacientes com características clínicas homogêneas para realização de estudos de intervenção. Após a análise criteriosa do prontuário de todos os pacientes em acompanhamento na Unidade de Neuroendocrinologia do HC-FMUSP (totalizando cerca de 206), foi

constatado que só 156 casos, muitos deles fora de São Paulo, vinham sendo regularmente atendidos nos últimos 5 anos. Destes, uma heterogeneidade de situações foi encontrada, desde: casos curados após a cirurgia, casos com radioterapia prévia, casos em uso apenas de AD, acromegalia em atividade ou não, presença de comorbidades, como HAS ou DM controladas ou não, além de pacientes com probabilidade variável de portar SAS pelos questionários de Berlim e Epworth.

Deste modo, visando a tornar a amostra do estudo o mais homogênea possível, foram recrutados apenas pacientes em tratamento estável da acromegalia (controlada ou não), sem a possibilidade e/ou necessidade de modificação do tratamento durante o período de estudo. Em razão da interferência na homeostase da glicose, por reduzir a secreção pancreática de insulina, só pacientes em uso de AS foram incluídos, para que não houvesse viés na comparação com e sem estes medicamentos. Este perfil de paciente abrangia a ampla maioria dos casos em acompanhamento regular durante a revisão dos prontuários, totalizando cerca de 101 casos. Também só foram considerados para inclusão pacientes que estivessem com o tratamento estável do DM e que não necessitassem modificar o esquema terapêutico, durante o período de estudo, o que influenciaria no resultado da pesquisa.

Assim, a amostra inicial de 156 pacientes foi reduzida para 21 casos, dos quais, após o rastreamento inicial, só 12 indivíduos puderam ser randomizados. Como em praticamente todos os estudos clínicos, durante o seguimento desta pesquisa houve algumas perdas, motivadas por quebra do protocolo ou retirada do TCLE, que resultaram em apenas dez casos para análise do impacto do CPAP e sete para análise do impacto do adesivo nasal (placebo). Os dados do rastreamento inicial mostram, nesta casuística (21 casos), que a presença de SAS é bastante elevada (100% nessa amostra) indo de encontro com os dados mais recentes da literatura ^(51, 53).

Neste estudo, talvez pelo pequeno número de casos, houve uma situação incomum, que foi a randomização de todas as quatro pacientes do

sexo feminino em um único grupo (grupo A). Isto pode ter gerado um viés na análise dos dados parciais do estudo, quando um grupo de tratamento foi comparado com o outro. No entanto, para análise geral, este viés perde sua importância, pois todos os pacientes são analisados com ambos os tratamentos. No presente estudo, a medida do diâmetro cervical do grupo A foi menor que no grupo B. O maior número de pacientes do sexo feminino no grupo A pode ser uma possível explicação para este achado discrepante. No entanto, o IMC e a circunferência abdominal foram semelhantes nesses grupos.

Em estudos prévios ^(48, 62, 65) a medida do diâmetro cervical maior do que 42 cm foi correlacionada com maior probabilidade de SAS. No entanto, no presente estudo foi observado que, em 75% das mulheres (3/4), o diâmetro cervical variou entre 36,5 a 38 cm, de modo que a presença da circunferência cervical menor que 38 cm não excluiu a presença de SAS em pacientes acromegálicas.

O relato de sonolência diurna pelos pacientes não deve ser considerado como primordial para a investigação de distúrbios do sono. A prevalência de SAS em uma coorte de Wisconsin, definida como a presença do IAH maior que cinco durante a PSG, foi de 9% a 24%; no entanto, quando este critério foi associado a percepção de sonolência, a incidência de SAS caiu para 2% a 4% ⁽¹²³⁾, o que leva a concluir que apenas um em cada cinco pacientes com IAH elevado na população geral queixa-se de sonolência excessiva. Em nossa casuística, a percepção da sonolência diurna não foi um dado fidedigno para se considerar a presença de SAS, uma vez que 41,7% dos pacientes estudados, avaliados pela escala de Epworth, não relatavam sonolência. Estes achados estão, de acordo com revisão recente que afirma que a associação entre sonolência diurna e SAS é fraca ou inexistente ⁽¹²⁴⁾. Apesar de não fazerem parte dos objetivos do estudo, estas observações sobre o diâmetro cervical e a análise da sonolência diurna são importantes como contribuição para o estudo da SAS em acromegálicos.

O CPAP é um método com eficácia consagrada para o tratamento da SAS em não acromegálicos ⁽¹²⁵⁻¹²⁶⁾. No presente estudo, o CPAP demonstrou também ser altamente efetivo em pacientes com acromegalia, corrigindo totalmente SAS em 41,7% e reduzindo consideravelmente o IAH em outros 50% dos casos. Ocorreu a normalização da saturação média de O₂ e praticamente foram abolidos os episódios de dessaturação em 91,7% dos pacientes (11/12). Estes achados reforçam a indicação de investigar e tratar todos os pacientes acometidos pela SAS, especialmente, aqueles que não obtiveram o controle desta afecção, após o tratamento específico para acromegalia.

Na literatura, em publicação recente que definiu como adesão adequada o uso do CPAP por um período mínimo de 4h em 70% das noites, cerca de 29% a 83% dos pacientes foram considerados não aderentes. Neste estudo, a razão principal para a falta de aderência de alguns pacientes seria o receio em fazer uso de uma máscara mecânica à noite ⁽¹²⁷⁾. Analisando nossa casuística 91,7% dos pacientes fizeram uso do CPAP em mais de 92% dos dias do estudo, e 83,3% de todos os casos usaram mais que 4 horas por noite em média.

O resultado positivo do atual estudo está em concordância com os relatos da literatura que afirmam que os efeitos benéficos do CPAP na SAS, em não acromegálicos, são alcançados, após um número mínimo de horas de uso do aparelho ⁽⁴⁴⁻⁴⁵⁾, e que a baixa aderência pode ser responsável pelo insucesso do tratamento no âmbito de melhora metabólica ^(26, 40). O fato de nossos pacientes terem usado o CPAP por um período mais prolongado (média de 6h/noite) pode ter contribuído para os resultados. No entanto, o uso de um número de horas mais elevado (como 6 ou 8 horas por noite), visando a melhorar as comorbidades metabólicas e cardiovasculares ainda está em investigação em estudos de larga escala ⁽¹²⁷⁾.

Ao observando os resultados dos pacientes que iniciaram no grupo A do protocolo (uso do CPAP), podemos verificar uma tendência quase significativa de melhora da RI (IS_{CLAMP}), acompanhada neste momento de

melhora significativa de HbA1c, após o 3 primeiros meses de tratamento. Com a troca do CPAP pelo adesivo, observamos, ao fim dos 90 dias, piora significativa da glicemia, embora a queda dos valores médios do IS_{CLAMP} , não tenha sido considerada significativa. O número reduzido de casos pode ter contribuído para dados menos robustos no presente estudo.

A análise dos resultados do grupo B (início com adesivo) mostrou que, após o fim dos 3 primeiros meses, nenhuma alteração clínica, laboratorial ou na RI foi obtida. Depois da troca do adesivo pelo CPAP, o grupo também não obteve nenhuma modificação estatisticamente significativa, apesar de observarmos um aumento da média do IS_{CLAMP} , após o uso do CPAP. Mais uma vez o número reduzido de indivíduos no estudo parece ter impactado nos resultados estatísticos.

Na análise final do estudo, considerando-se todos os pacientes, antes e após 3 meses de cada intervenção, observou-se que o uso do CPAP determinou melhora da RI aferida pelo IS_{CLAMP} . O grupo que fez uso do adesivo, apesar da tendência de perder peso, não obteve melhora na RI, o que leva a crer que o benefício alcançado na sensibilidade à insulina com o uso do CPAP é independente de alterações no peso.

Outro dado a ser considerado nestes pacientes, foi a falta de correlação encontrada entre melhora da RI observada pelo IS_{CLAMP} e os valores obtidos pelo HOMA ou QUICKI. Esta discordância, já suposta em estudo recentemente publicado por Tzanela e colaboradores⁽¹⁰⁶⁾, leva a crer que estes índices baseados na homeostasia entre secreção e ação periférica da insulina nos tecidos⁽¹¹⁴⁾ estaria prejudicada pelo uso dos AS⁽⁹⁰⁾. Estes, ao interferirem negativamente na secreção de insulina pelas células betapancreáticas, quebram o mecanismo homeostático, possivelmente tornando inválido o uso dos índices nestas circunstâncias. Por sua vez, o IS_{CLAMP} ao só avaliar a RI por meio de captação periférica de glicose, não sofreria esta interferência, mantendo-se como padrão ouro para análise de sensibilidade periférica à insulina⁽¹¹⁴⁾. Estudos comparativos,

entre pacientes acromegálicos, tratados e não tratados com AS, utilizando-se CEH e índices de RI são necessários para reforçar esta hipótese.

Esta tese teve algumas limitações, a primeira foi o número reduzido de casos, o que restringe a obtenção de dados significantes durante a análise estatística; no entanto, como descrito previamente, a acromegalia é uma doença rara e mesmo em centros de referência nacionais é difícil de recrutar um número grande de pacientes com características clínicas semelhantes. Um modo de contornar essa dificuldade seria a realização de protocolos multicêntricos internacionais.

Outra limitação foi a realização do CEH, que é um procedimento complexo, repleto de variáveis em sua execução, sendo algumas delas imprevisíveis. Apesar da manutenção rígida do protocolo de preparo e de execução do procedimento, a insulinemia alcançada sofreu variações entre os pacientes e mesmo entre o próprio paciente ao longo do estudo. O fato da determinação da insulinemia ser realizada, após o término do *clamp* impede a correção da infusão com o objetivo de elevar a redução dos níveis de insulina durante o procedimento. Para a correção deste achado, o ideal seria determinar a insulinemia em tempo real ao longo do teste. Do mesmo modo, a infusão de glicose foi feita, de acordo com valores obtidos pela determinação da glicemia por um glicosímetro. Este dispositivo possui certa variabilidade com a determinação plasmática feita pelo método clássico automatizado (glicose oxidase – vide método). Em certos momentos, esta variabilidade interferiu no ajuste da infusão da glicose hipertônica, dificultando a estabilização dos níveis de glicemia plasmática. Para corrigir esta deficiência do método, seria necessário a determinação em tempo real da glicemia. Para minimizar essa variação, foi usado o índice de sensibilidade derivado do *clamp* (IS_{CLAMP}) que consiste em um cálculo matemático, no qual o M-index é dividido pelo produto da glicemia do *steady state* e do delta da insulinemia basal vs do *steady state* (vide método). Este índice é usado para avaliar *clamps* hiperinsulinêmicos isoglicêmicos, situação na qual os níveis de glicemia atingidos e o nível de insulinemia são diferentes entre os pacientes ⁽¹¹³⁾.

Um fator que possivelmente, limitou a observação da melhora do controle glicêmico após a melhora da RI foi o nível inicial médio da HbA1c dos pacientes (6,2%). De modo geral, os resultados mais amplos de redução da HbA1c são obtidos, quando os pacientes começam o tratamento com níveis elevados. Como o estudo não permitiu a entrada de pacientes com diabetes descompensado, pois durante o estudo não seria permitido ajustar a medicação do paciente, a maioria dos pacientes incluídos já possuía HbA1c relativamente baixa, o que provavelmente diminuiu o impacto da intervenção sobre esta medida.

Embora tenha havido limitações, esta pesquisa serve de ponto de partida para o estudo dos efeitos do tratamento da SAS na acromegalia que, apesar de frequente, é pouco investigada e raramente tratada. Pela primeira vez na literatura, o impacto do tratamento da SAS em pacientes com acromegalia foi analisado e, neste estudo, foi evidenciada melhora da RI.

Outro ponto interessante foi a constatação inédita que os adesivos dilatadores nasais, utilizados nesta tese, não exercem nenhum efeito benéfico na SAS, apesar do que divulga o rótulo do produto, o que comprova o efeito placebo deste tratamento.

Esta pesquisa abre várias perspectivas para estudos sobre o tratamento da SAS na acromegalia. Dentre estas, por exemplo, a avaliação do impacto do tratamento na pressão arterial, nos marcadores cardiovasculares e também na qualidade de vida dos pacientes com acromegalia.

6 CONCLUSÃO

Neste estudo que avaliou o impacto do tratamento da síndrome da apnéia do sono, com o uso do CPAP por 3 meses, em uma população específica de acromegálicos (portadores de apneia moderada a grave em uso de análogos da somatostatina), concluímos que:

- O uso do CPAP melhora de modo significativo a resistência insulínica, aferida pelo CEH, independente de alterações no peso.
- Não houve correlação de melhora da resistência insulínica aferida pelo CEH com os índices HOMA, HOMA 2% e QUICKI.
- Não houve alteração significativa nos AGL, na HbA1c e nos lípides.

7 ANEXOS

ANEXO A

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M:.....F:.....-..
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.):.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M:.....F:.....
DATA NASCIMENTO:/...../.....
ENDEREÇO: Nº APTO:
BAIRRO: CIDADE:
CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : “ Síndrome da apnéia do sono na acromegalia: impacto do tratamento no metabolismo dos carboidratos”.
2. PESQUISADOR: **Felipe Henning Gaia Duarte**
3. CARGO/FUNÇÃO: Médico ; INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 103254-SP
4. UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Neuroendocrinologia do Serviço de Endocrinologia e Metabologia da DCM1- HC/FMUSP
5. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:
SEM RISCO	RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR		
- (probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)
6. DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos a partir de 09.2009

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA CONSIGNANDO:

Você está sendo convidado para participar em um estudo de pesquisa sobre o efeito do tratamento da síndrome da apnéia do sono no paciente acromegálico sobre o metabolismo da glicose. Este estudo será realizado no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP.

1. Justificativa e os objetivos da pesquisa

A acromegalia é a doença causada pelo excesso de hormônio do crescimento que provoca aumento de partes do corpo tais como os pés, as mãos, a língua, a mandíbula. O aumento da língua pode obstruir a garganta durante o sono e causar uma parada respiratória de curta duração, porque impede a passagem de ar para os pulmões. Essa parada da respiração é chamada de apnéia. Muitas pessoas com acromegalia apresentam apnéias durante o sono. No final da apnéia a pessoa desperta por alguns segundos, embora geralmente não lembre de ter acordado no dia seguinte. Por isso, o sono é de qualidade ruim e a pessoa geralmente se sente sonolenta no dia seguinte, tendo dificuldade em realizar suas atividades do dia-a-dia, podendo ter dificuldades de memória e concentração. A presença das apnéias apresenta ainda outros riscos para a saúde tais como pressão alta, problemas cardíacos e diabetes mellitus.

O objetivo dessa pesquisa é estudar a presença dessas apnéias em pacientes com acromegalia e o efeito do tratamento da apnéia sobre o metabolismo da glicose no sangue, ou seja, tentar entender se ao melhorar a apnéia, podemos também melhorar a glicose no sangue.

O tratamento da apnéia é feito através de um aparelho chamado CPAP que é conectado a uma máscara de ar, a qual mantém as vias aéreas abertas e evita estas paradas respiratórias durante o sono. Este aparelho deve ser também usado nos pacientes com acromegalia que tenham apnéias mais graves ou nas leves com sintomas. Embora pareça incômodo, as pessoas geralmente se adaptam bem a este aparelho e há grande melhora da sua qualidade de vida com o tratamento. Então, nós queremos saber se o tratamento da apnéia com este aparelho causa melhora da glicose no sangue, podendo diminuir a chance de desenvolver diabetes, por exemplo.

2. Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais;

Para que nós possamos estudar o sono, estas paradas na respiração e os despertares, nós convidamos o paciente para realizar um exame chamado de polissonografia. Este exame é um “exame do sono” e o paciente precisa passar uma noite dormindo no laboratório de sono. O exame consiste da colocação de fios, (semelhante a um exame de eletroencefalograma) e cintas na região do peito para estudar os movimentos respiratórios durante o sono. Este exame será feito para diagnóstico da apnéia do sono e indicação da máscara de oxigênio. Se este exame comprovar que o paciente tem apnéia, em seguida repetiremos o exame com o aparelho de CPAP para avaliar se ele consegue corrigir a apnéia e se o paciente se adapta ao tratamento.

Para que nós possamos avaliar a alteração da glicose no seu sangue serão realizadas medidas de glicose, insulina e ácidos graxos livres no sangue através de coletas simples no laboratório do Hospital das Clínicas, além de um exame chamado de clamp euglicêmico hiperinsulinêmico. Este exame terá duração de 4 horas, onde serão realizadas coletas de sangue a cada 10 minutos para medida da glicose e insulina no seu sangue. Você receberá uma quantidade fixa de insulina na veia e, de acordo com os valores de glicose obtidos durante o exame, será administrada quantidade adequada de Soro Glicosado a 50% para manter a glicemia próximo a 90 mg/dL.

No início do estudo você será sorteado a participar em um dos dois grupos do estudo. O grupo A realizará o tratamento com CPAP logo no começo. O Grupo B irá realizar o acompanhamento com um adesivo nasal. Após 90 dias, serão repetidos os exames e os

tratamentos serão trocados. Quem uso adesivo usa o aparelho e quem usou o aparelho usará o adesivo. Ao término de mais 90 dias, os exames serão repetidos mais uma vez encerrando o estudo.

Os pacientes que necessitarem do CPAP para tratar a apnéia serão acompanhados por especialista para verificar quanto tempo será necessário usar este aparelho.

Dessa forma poderemos avaliar qual o efeito da apnéia do sono sobre a sua glicose.

Cronograma de exames

Grupo de pacientes com apnéia moderada ou grave que usarão o aparelho de CPAP

Exames	Antes do Tratamento	Após 3 meses de cada tratamento
Sangue	X	X
Polissonografia	X	X
Polissonografia de titulação do CPAP	X	X
Clamp euglicêmico hiperinsulinêmico	X	X

3. Desconfortos e riscos esperados:

O exame da polissonografia não traz nenhum risco para a sua saúde. Você precisa apenas alimentar-se normalmente e comparecer ao laboratório com roupa de dormir. Você receberá café da manhã no dia seguinte e irá para casa normalmente.

As coletas de sangue no laboratório serão realizadas por profissionais da área de saúde e a única diferença entre estes exames vai ser a quantidade de sangue coletada e a o tempo do exame. Você estará sendo acompanhado por profissionais de saúde que irão fornecer o auxílio necessário durante todo o tempo do exame, devendo o mesmo ser interrompido se você se sentir mal, por exemplo.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

Enquanto isso nós esperamos que esta pesquisa traga mais conhecimento médico e possa melhorar o nosso conhecimento e tratamento adequado sobre os problemas de sono e da glicose em pessoas com acromegalia. Portanto, os resultados desse estudo podem ser também de benefícios diretos para o seu tratamento e sua qualidade de vida.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo:

Todos os pacientes participantes receberão acompanhamento no ambulatório do Sono e de Endocrinologia, orientação e tratamento dos problemas de sono e acromegalia pelo tempo que for necessário.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA CONSIGNANDO:

1. Acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

O senhor(a) terá acesso a todas as informações através do contato com o pesquisador principal (Felipe H. Gaia Duarte) no celular 8755-0990 ou no ambulatório de Endocrinologia (telefone 30696383).

2. Liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.

O senhor(a) tem total liberdade para se retirar do estudo se sentir necessidade para tal.

3. Salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.

O senhor(a) terá acesso às informações referentes a atos médicos que lhe são de interesse, assim como também a equipe médica que estiver envolvida no estudo.

4. Disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.

O senhor(a) terá atendimento pleno através do Hospital das Clínicas, que apresenta estrutura necessária para tal. Caso haja danos à saúde, a Disciplina de Neuroendocrinologia disponibilizará assistência junto ao senhor(a).

5. Viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

O senhor(a) será indenizado por eventuais danos decorrentes da pesquisa, conforme as normas estabelecidas por esta Instituição.

Se você decidir participar deste estudo, nós garantimos que você terá acesso, a qualquer tempo, à todas as informações sobre exames, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para esclarecer qualquer dúvida que você tenha a respeito deste estudo.

A participação neste estudo é de decisão sua. Você não é obrigado de forma alguma a participar deste estudo e poderá retirar-se desta pesquisa em qualquer momento sem que isto cause nenhuma dificuldade ou prejuízo no seu tratamento médico neste hospital.

Todos os aspectos do estudo, incluindo os resultados, serão estritamente confidenciais e somente os investigadores envolvidos no estudo terão acesso às informações dos participantes. O estudo poderá ser publicado em uma revista médica, mas os participantes individuais não serão identificados neste relatório.

Todos os participantes terão pleno acesso à assistência médica no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP bem como indenização viável por qualquer dano causado à saúde decorrente desta pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

Dr Felipe Henning Gaia Duarte: 11-8755-0990

Dra Raquel Soares Jallad: 11-6343-0469

Qualquer intercorrência clínica procurar o pronto-socorro do Hospital das Clínicas.

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

Quando você tiver lido este folheto informativo, o **Dr Felipe Henning Gaia Duarte** estará à disposição para responder suas perguntas e discutir qualquer dúvida que você tenha sobre o estudo. Por favor, fique à vontade para contatar o Dr Felipe Henning Gaia Duarte por celular **11-8755-0990**. Você também pode discutir o projeto com o Dra. Raquel Soares Jallad no telefone **11-6343-0469**.

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 20 .

Assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal:

Assinatura do pesquisador:

ANEXO B**Clamps**

Paciente 1, Clamp 1 (JAO)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	109	10,7	15,04
-10	106	11,5	
0	108	10,1	10,8
10	106	105,2	
20	93	112,9	
30	74	128,7	30
40	60	189,0	40
50	59	209,4	50
60	54	178,0	60
70	70	198,1	60
80	71	160,7	55
90	78	186,7	55
100	82	167,2	55
110	72	158,7	60
120	72	134,1	60
130	83	148,4	60
140	70	140,4	60
150	67	133,5	60
160	55	116,6	70
170	58	120,9	70
180	55	120,7	70
M - Index			3,99
IS Clamp			4,09

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 1, Clamp 2 (JAO)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	98	6,6	
-10	101	6,5	
0	102	6,7	
10	104	39,4	
20	96	75,5	
30	82	83,2	30
40	73	91,3	45
50	78	91,1	60
60	85	87,1	60
70	92	84,1	60
80	90	81,7	55
90	86	70,9	55
100	87	89,7	55
110	73	93,5	60
120	74	87,2	75
130	85	91,7	85
140	87	91,9	85
150	90	86,9	85
160	79	77,6	90
170	99	89,0	85
180	84	76,2	85
M - Index			5,40
IS Clamp			6,85

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 1, Clamp 3 (JAO)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	98	6,6	
-10	101	6,5	
0	102	6,7	
10	104	39,4	
20	96	75,5	
30	82	83,2	30
40	73	91,3	45
50	78	91,1	60
60	85	87,1	60
70	92	84,1	60
80	90	81,7	55
90	86	70,9	55
100	87	89,7	55
110	73	93,5	60
120	74	87,2	75
130	85	91,7	85
140	87	91,9	85
150	90	86,9	85
160	79	77,6	90
170	99	89,0	85
180	84	76,2	85
M - Index			5,40
IS Clamp			6,85

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 2, Clamp 1 (ID)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	110	5,5	
-10	107	6,5	
0	111	5,2	
10	112	46,8	
20	107	59,5	
30	98	56,2	41
40	103	64,4	41
50	112	73,1	41
60	116	62,3	34
70	118	47,8	34
80	111	82,0	28
90	118	80,4	28
100	111	77,1	14
110	99	81,0	28
120	99	78,5	34
130	98	74,9	34
140	95	86,9	34
150	92	75,8	34
160	91	80,2	34
170	94	77,6	34
180	93	95,2	34
M - Index			2,31
IS Clamp			5,19

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 2, Clamp 2 (ID)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	110	6,2	
-10	108	5,2	
0	107	5,9	
10	104	141,9	
20	95	103,8	
30	84	107,9	26
40	75	119,3	39
50	83	95,2	39
60	86	103,2	39
70	84	107,6	33
80	83	103,3	35
90	78	106,2	39
100	82	101,1	45
110	82	102,5	45
120	85	98,2	42
130	84	97,2	42
140	90	98,1	42
150	84	98,5	42
160	81	99,4	44
170	74	99,0	45
180	79	105,2	45
M - Index			3,29
IS Clamp			4,14

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 2, Clamp 3 (ID)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	104	14,9	
-10	105	12,6	
0	105	11,4	
10	102	132,3	
20	98	199,0	
30	78	219,9	28
40	64	162,8	50
50	65	168,6	70
60	78	127,3	70
70	84	119,2	75
80	88	131,5	75
90	101	129,8	70
100	93	116,6	70
110	95	127,5	70
120	99	119,6	70
130	89	136,3	70
140	82	163,6	75
150	90	149,4	80
160	95	140,9	77
170	100	135,1	70
180	94	125,9	70
M - Index			5,50
IS Clamp			4,72

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 3, Clamp 1 (ARO)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	105	10,1	
-10	106	10,7	
0	104	8,4	
10	104	83,8	
20	96	104,6	24
30	93	111,8	36
40	99	111,8	36
50	106	119,3	48
60	109	107,7	48
70	115	116,5	48
80	118	112,0	48
90	123	129,7	48
100	107	118,8	54
110	124	112,5	54
120	130	124,2	54
130	126	89,8	54
140	119	106,5	54
150	121	103,1	54
160	102	105,6	54
170	103	110,6	60
180	92	119,7	60
M - Index			4,55
IS Clamp			4,49

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 3, Clamp 2 (ARO)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	94	4,0	
-10	89	3,3	
0	90	4,9	
10	90	72,2	
20	79	57,8	24
30	74	74,2	40
40	78	64,7	50
50	80	66,4	50
60	77	61,6	60
70	91	70,5	60
80	87	54,2	60
90	89	77,2	55
100	100	73,3	55
110	98	82,0	55
120	92	71,6	60
130	88	72,0	60
140	88	78,1	65
150	77	70,9	70
160	84	75,2	80
170	89	75,7	80
180	88	71,7	80
M - Index			6,45
IS Clamp			10,48

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 3, Clamp 3 (ARO)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	95	5,8	
-10	100	6,8	
0	96	5,1	
10	100	121,2	
20	84	90,4	20
30	66	91,5	40
40	60	82,3	50
50	66	88,8	60
60	60	87,5	70
70	65	75,9	85
80	72	75,9	85
90	77	85,8	85
100	74	85,7	90
110	91	100,6	90
120	88	89,6	95
130	86	92,4	100
140	84	99,7	100
150	85	81,7	100
160	78	88,3	110
170	76	81,3	110
180	73	78,9	110
M - Index			8,33
IS Clamp			11,01

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 4, Clamp 1 (JCVC)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	115	8,8	
-10	110	7,0	
0	127	8,2	
10	121	38,2	
20	109	47,0	
30	97	53,4	21
40	95	55,2	21
50	97	53,7	21
60	99	54,9	21
70	96	49,5	42
80	104	54,1	42
90	117	52,5	31
100	113	53,8	31
110	110	54,7	25
120	112	54,9	21
130	107	48,3	21
140	103	42,5	21
150	99	52,1	21
160	93	49,7	21
170	91	48,6	21
180	87	50,7	21
M - Index			2,30
IS Clamp			5,39

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 4, Clamp 2 (JCVC)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	105	3,7	
-10	104	3,3	
0	106	3,3	
10	103	126,1	
20	82	130,6	20
30	70	134,2	40
40	76	120,4	40
50	77	118,5	50
60	84	113,6	50
70	87	116,6	50
80	91	122,0	50
90	94	114,6	45
100	86	119,9	45
110	88	114,7	45
120	81	110,9	50
130	82	113,3	53
140	94	122,4	51
150	95	110,8	50
160	99	120,7	45
170	90	113,7	45
180	86	113,3	45
M - Index			5,10
IS Clamp			4,64

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 4, Clamp 3 (JCVC)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	100	3,5	
-10	104	3,8	
0	108	2,8	
10	106	77,5	
20	98	62,6	20
30	89	59,4	40
40	72	71,2	40
50	71	67,9	50
60	88	61,2	50
70	99	57,0	50
80	99	54,9	50
90	104	50,6	45
100	111	61,1	45
110	104	64,6	45
120	102	62,1	50
130	95	62,3	53
140	95	65,9	51
150	89	64,6	50
160	87	61,7	45
170	80	62,0	45
180	86	69,7	45
M - Index			5,14
IS Clamp			9,08

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 5, Clamp 1 (EV)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	83	6,2	
-10	89	5,7	
0	88	6,7	
10	81	64,5	
20	72	108,3	
30	58	118,0	24
40	56	85,8	36
50	46	61,7	48
60	46	33,3	60
70	39	54,9	54
80	44	62,4	48
90	66	99,0	48
100	89	118,4	48
110	104	129,0	60
120	109	117,0	48
130	99	112,7	48
140	102	112,7	36
150	96	115,8	36
160	84	113,0	36
170	86	118,6	36
180	83	114,1	36
M - Index			3,01
IS Clamp			3,27

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 5, Clamp 2 (EV)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	91	3,0	
-10	91	3,2	
0	92	2,7	
10	92	84,5	
20	78	68,5	23
30	66	80,9	36
40	76	73,0	36
50	76	65,8	45
60	87	74,5	45
70	96	73,0	45
80	98	74,5	42
90	99	74,1	38
100	95	75,6	38
110	89	71,1	38
120	82	76,3	38
130	69	67,9	48
140	75	86,2	48
150	75	82,0	55
160	66	64,2	55
170	61	62,2	60
180	71	57,2	60
M - Index			3,79
IS Clamp			6,86

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 6, Clamp 1 (CBS)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	159	-	
-10	149	8,1	
0	139	5,0	
10	132	52,8	
20	132	22,5	
30	130	64,3	
40	122	64,1	
50	130	76,4	
60	128	83,2	
70	126	75,8	
80	122	88,1	
90	116	104,3	
100	111	126,4	
110	100	129,0	21
120	98	126,5	21
130	100	136,8	21
140	97	129,9	21
150	97	109,7	21
160	91	117,7	21
170	90	108,7	12
180	73	111,2	12
M - Index			1,99
IS Clamp			2,04

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 2, Clamp 2 (CBS)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	107	7,8	
-10	104	6,5	
0	93	9,4	
10	100	196,8	
20	87	131,0	21
30	77	138,7	21
40	72	131,8	35
50	79	133,5	40
60	84	129,1	50
70	85	137,5	50
80	85	134,3	50
90	101	136,9	50
100	106	145,8	45
110	101	151,7	40
120	100	125,1	40
130	98	140,2	40
140	97	130,0	42
150	96	143,5	42
160	93	137,8	42
170	89	136,9	45
180	94	140,3	45
M - Index			3,87
IS Clamp			3,07

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 6, Clamp 3 (CBS)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	104	8,0	
-10	108	9,6	
0	105	9,1	
10	106	34,3	
20	98	111,5	
30	89	81,2	20
40	81	71,0	35
50	88	75,1	32
60	91	70,1	35
70	97	74,0	35
80	97	76,2	32
90	100	85,5	32
100	96	77,6	32
110	87	81,6	35
120	93	77,9	33
130	89	88,8	33
140	83	70,4	33
150	87	76,9	33
160	85	70,8	35
170	90	72,1	35
180	88	87,4	35
M - Index			3,19
IS Clamp			5,36

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 7, Clamp 1 (AFS)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	104	3,2	
-10	104	3,0	
0	104	2,9	
10	104	44,0	
20	95	92,1	
30	73	100,8	30
40	84	83,9	30
50	72	114,3	30
60	70	113,0	40
70	75	125,7	40
80	75	129,0	55
90	81	124,3	55
100	85	134,4	55
110	87	132,6	55
120	87	127,0	55
130	85	126,6	55
140	86	124,3	60
150	89	128,4	60
160	85	130,2	66
170	85	104,1	66
180	89	31,1	66
M - Index			5,45
IS Clamp			5,15

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 7, Clamp 2 (AFS)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	101	5,4	
-10	101	6,3	
0	101	3,2	
10	96	129,8	
20	80	93,6	20
30	72	102,2	30
40	72	103,3	50
50	77	89,3	50
60	90	109,4	60
70	86	95,6	70
80	100	94,0	70
90	106	95,1	70
100	108	96,2	66
110	104	91,1	66
120	106	101,0	66
130	100	93,7	63
140	103	101,0	63
150	100	94,4	63
160	100	93,4	63
170	91	83,9	70
180	83	88,2	70
M - Index			6,40
IS Clamp			7,71

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 7, Clamp 3 (AFS)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	99	2,8	
-10	99	2,7	
0	101	2,5	
10	88	157,7	
20	72	106,8	30
30	61	102,0	40
40	69	104,5	40
50	70	99,9	50
60	68	95,9	60
70	74	91,2	60
80	72	100,9	65
90	43	66,3	65
100	91	113,0	62
110	81	93,6	62
120	92	83,3	62
130	79	83,8	62
140	70	71,6	65
150	70	73,1	68
160	79	73,3	72
170	80	78,6	72
180	76	74,5	72
M - Index			6,31
IS Clamp			11,76

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 8, Clamp 1 (MEFH)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	148	4,1	
-10	151	3,4	
0	148	3,3	
10	143	41,6	
20	137	79,0	
30	119	75,1	
40	105	76,7	
50	94	88,0	20
60	79	116,1	20
70	70	73,8	30
80	63	83,6	30
90	65	105,8	40
100	80	109,5	40
110	76	86,6	50
120	95	110,0	50
130	101	104,8	50
140	101	96,4	50
150	107	101,3	50
160	93	87,7	50
170	102	103,0	50
180	94	96,4	50
M - Index			5,54
IS Clamp			5,59

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 8, Clamp 2 (MEFH)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	133	4,7	
-10	139	4,5	
0	139	4,2	
10	138	123	
20	120	93,6	
30	103	88,8	
40	94	81,6	30
50	92	92,7	30
60	78	76,6	40
70	93	93,0	40
80	94	92,9	40
90	93	87,4	50
100	92	87,4	50
110	96	95,4	45
120	92	90,2	45
130	79	111,7	50
140	77	119,9	55
150	88	78,7	55
160	100	83,0	58
170	97	93,4	58
180	98	100,3	58
M - Index			6,5
IS Clamp			7,54

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 8, Clamp 3 (MEFH)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	147	5,7	
-10	144	6,3	
0	144	5,3	
10	143	75,8	
20	134	62,4	
30	123	55,5	
40	105	44,1	
50	95	58,0	
60	84	42,5	20
70	78	55,0	30
80	75	51,2	40
90	99	52,7	35
100	105	46,5	30
110	98	48,5	25
120	85	45,6	25
130	87	50,5	30
140	96	54,5	28
150	91	52,3	29
160	94	63,9	28
170	94	65,7	27
180	82	50,7	27
M - Index			3,32
IS Clamp			6,51

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 9, Clamp 1 (JDAD)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	114	4,5	
-10	111	4,5	
0	120	4,9	
10	114	37,7	
20	101	63,0	
30	77	91,2	19
40	61	123,6	28
50	60	127,8	36
60	59	127,7	47
70	62	137,3	47
80	63	122,3	56
90	64	113,7	65
100	81	128,1	65
110	82	106,0	70
120	86	133,1	70
130	84	118,7	74
140	99	124,4	70
150	95	125,5	70
160	85	120,2	70
170	90	129,2	72
180	92	112,9	72
M - Index			5,74
IS Clamp			5,55

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 9, Clamp 2 (JDAD)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	99	2,5	
-10	92	2,5	
0	101	2,5	
10	110	44,8	
20	102	130,9	
30	79	94,5	20
40	61	101,3	40
50	63	94,8	60
60	70	106,9	70
70	97	126,8	65
80	82	107,3	65
90	67	84,5	70
100	84	97,9	73
110	83	98,0	70
120	85	94,6	70
130	87	101,6	70
140	95	105,3	68
150	94	101,3	68
160	94	111,1	65
170	95	113,6	65
180	89	98,1	65
M - Index			7,20
IS Clamp			7,19

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 9, Clamp 3 (JDAD)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	116	2,5	
-10	114	4,0	
0	112	3,2	
10	112	100,3	
20	100	103,3	
30	66	96,7	20
40	54	98,9	40
50	35	100,8	100
60	50	101,2	100
70	70	96,7	100
80	82	95,5	90
90	81	95,5	100
100	102	92,1	95
110	107	92,8	90
120	110	86,8	85
130	106	91,6	80
140	112	89,8	77
150	106	103,0	70
160	95	105,9	72
170	92	93,4	74
180	95	98,8	74
M - Index			7,69
IS Clamp			8,50

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 10, Clamp 1 (RPS)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	143	13,4	
-10	145	16,4	
0	147	16,2	
10	151	131,3	
20	133	61,5	
30	131	55,7	
40	128	55,8	
50	120	73,2	
60	118	75,5	
70	115	75,2	31
80	121	81,1	31
90	130	74,9	16
100	122	69,5	16
110	125	77,3	8
120	119	73,2	8
130	117	72,5	8
140	108	77,6	8
150	104	70,8	8
160	103	76,1	16
170	103	64,6	16
180	103	68,0	16
M - Index			0,7
IS Clamp			1,23

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 10, Clamp 2 (RPS)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	136	17,7	
-10	125	15,8	
0	129	17,2	
10	125	148,6	
20	126	146,2	
30	120	141,8	
40	110	146,6	
50	101	144,4	
60	88	127,0	
70	89	137,6	
80	83	158,8	15
90	83	147,2	30
100	93	141,0	40
110	99	160,3	33
120	107	154,0	25
130	104	142,9	25
140	103	150,7	15
150	97	148,6	15
160	95	137,4	15
170	89	138,4	25
180	84	143,9	25
M - Index			1,08
IS Clamp			0,87

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 10, Clamp 3 (RPS)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	117	10,8	
-10	119	11,7	
0	115	11,3	
10	108	150,4	
20	106	163,1	
30	96	159,8	
40	82	167,6	
50	76	149,0	28
60	82	155,0	28
70	78	131,5	28
80	77	167,0	50
90	99	169,0	35
100	95	156,1	32
110	86	123,5	32
120	97	158,8	32
130			
140			
150			
160			
170			
180			
M - Index			
IS Clamp			

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp.
O clamp foi suspenso durante a execução devido a mal estar da paciente.

Paciente 11, Clamp 1 (RB)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	104	18,0	
-10	101	9,3	
0	103	9,3	
10	100	130,4	23
20	87	133,7	23
30	75	120,5	23
40	59	130,7	35
50	62	141,9	46
60	88	125,1	46
70	105	129,0	41
80	103	123,8	41
90	97	129,4	41
100	95	120,9	41
110	97	120,6	46
120	94	125,2	46
130	99	127,1	46
140	103	130,9	46
150	102	137,9	46
160	106	134,0	42
170	105	113,8	42
180	97	120,6	42
M - Index			3,97
IS Clamp			3,27

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 11, Clamp 2 (RB)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	101	11,4	
-10	100	13,0	
0	109	9,6	
10	104	113,0	
20	95	117,1	
30	76	110,3	20
40	78	144,7	30
50	81	122,2	30
60	83	116,9	40
70	88	109,9	40
80	76	88,7	45
90	102	108,3	40
100	103	111,4	35
110	92	108,4	35
120	86	103,9	35
130	84	106,2	35
140	85	105,6	38
150	75	104,2	40
160	82	101,6	45
170	82	101,1	50
180	83	102,7	50
M - Index			3,00
IS Clamp			3,76

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 11, Clamp 3 (RB)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	106	17,1	
-10	104	18,9	
0	103	16,1	
10	107	219,1	
20	98	167,6	
30	82	153,7	
40	75	159,3	
50	66	154,0	20
60	71	164,6	30
70	76	150,0	40
80	92	187,4	40
90	99	171,6	35
100	104	198,5	30
110	103	168,5	25
120	99	168,3	25
130	95	159,1	25
140	87	63,6	25
150	90	173,5	25
160	89	129,5	25
170	87	147,6	30
180	83	159,8	30
M - Index			2,24
IS Clamp			2,02

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 12, Clamp 1 (MGMN)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	129	12,1	
-10	126	14,1	
0	124	10,1	
10	120	146,6	
20	113	131,9	
30	99	129,3	
40	85	136,7	17
50	74	149,5	17
60	79	133,5	17
70	76	121,9	25
80	83	136,5	34
90	96	121,3	34
100	104	130,6	31
110	110	130,6	29
120	109	125,1	29
130	104	123,0	25
140	105	130,9	25
150	103	131,0	25
160	102	139,1	25
170	97	129,8	25
180	96	139,3	25
M - Index			2,93
IS Clamp			2,40

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 12, Clamp 2 (MGMN)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	131	8,0	
-10	124	9,8	
0	135	11,2	
10	137	117,2	
20	132	117,7	
30	118	123,6	
40	104	138,8	
50	92	140,7	
60	88	121,2	10
70	77	142,4	10
80	66	129,4	20
90	60	139,9	20
100	65	132,8	20
110	65	135,3	35
120	78	131,8	35
130	88	138,7	35
140	94	134,9	30
150	90	134,2	30
160	95	136,6	30
170	101	138,9	30
180	100	145,4	30
M - Index			3,55
IS Clamp			3,11

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

Paciente 12, Clamp 3 (MGMN)

Tempo (minutos)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	T.I.G. (ml/h)
-15	136	8,2	
-10	134	10,3	
0	140	4,1	
10	131	106,2	
20	124	119,0	
30	112	112,9	
40	99	116,0	
50	89	120,5	20
60	87	119,7	20
70	93	117,3	20
80	97	116,0	17
90	94	105,4	15
100	88	119,8	15
110	85	118,9	15
120	85	113,0	16
130	84	120,7	18
140	85	120,2	18
150	82	121,3	20
160	83	113,9	22
170	85	109,7	22
180	83	108,5	22
M - Index			1,75
IS Clamp			1.87

T.I.G: taxa de infusão de glicose. IS Clamp: índice de sensibilidade derivado do clamp

ANEXO C

Tabelas do dados clínicos e laboratoriais de cada paciente ao término da fase 1 e 2 do estudo.

Características clínicas de cada paciente no fim da primeira fase do estudo

Pacientes	Peso (kg)	IMC (kg/m²)	Circunferência cervical (cm)	Circunferência abdominal (cm)
1	125,9	42,1	41,0	121,0
2	109,0	36,8	45,5	122,0
3	99,0	28,3	43,0	95,0
4	83,9	32,0	40,5	101,0
5	98,2	30,6	43,5	103,5
6	87,7	33,0	40,0	104,0
7	82,1	32,1	37,5	101,5
8	73,1	25,3	36,0	93,0
9	77,6	27,5	39,5	95,2
10	122,3	41,3	44,0	124,5
11	97,3	34,5	45,0	108,5
12	78,2	27,4	35,5	92,5
Variação	73,1 – 125,9	25,3 - 42,1	35,5 – 45,5	92,5 – 124,5
Mediana	92,5	32,1	40,8	102,5
Média ± DP	94,5 ± 17,4	32,6 ± 5,4	40,9 ± 3,4	105,1 ± 11,5

Pacientes 9 e 11 não foram analisados por mudança de comportamento da acromegalia, paciente 5 retirou o TCLE, também sendo excluído da análise

Características laboratoriais de cada paciente no fim da primeira fase do estudo

Pacientes	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	Colesterol total (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	AGL (mmol/L)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μ U/mL)	HbA1c (%)	GH (ng/mL)	IGF-1 (xLSN)
1	36	97	158	124	0,300	102	6,6	5,4	0,4	1,75
2	40	129	220	253	0,843	107	5,8	5,8	0,8	1,18
3	30	60	104	71	0,273	90	4,1	5,6	2,3	3,17
4	44	88	154	102	0,420	106	3,4	5,8	1,4	2,34
5	31	82	132	94	0,617	92	3,0	4,8	0,3	0,85
6	48	144	208	80	0,447	93	7,9	6,2	0,8	0,93
7	65	120	201	112	0,531	101	5,0	5,9	1,6	0,82
8	39	82	143	110	0,513	139	4,5	7,1	3,2	1,47
9	35	70	118	64	0,449	101	2,4	6,1	0,9	0,89
10	56	66	173	254	0,928	129	16,9	6,4	0,8	1,86
11	32	92	157	164	0,269	109	11,3	5,5	0,4	0,79
12	48	100	170	108	0,708	137	9,7	7,2	0,3	1,01
Variação	30 - 65	60 - 144	117 - 238	64 - 254	0,158 - 0,735	90 - 139	2,4 - 16,9	4,8 - 7,2	0,3 - 3,2	0,79 - 3,17
Mediana	40	88	162	109	0,419	104,0	5,4	5,9	0,8	1,1
Média $\pm$ DP	42 $\pm$ 11	91 $\pm$ 24	168 $\pm$ 33	128 $\pm$ 64	0,421 $\pm$ 0,182	109 $\pm$ 17	6,7 $\pm$ 4,2	6,0 $\pm$ 0,7	1,1 $\pm$ 0,8	1,40 $\pm$ 0,70

Pacientes 9 e 11 não foram analisados por mudança de comportamento da acromegalia, paciente 5 retirou o TCLE, Também sendo excluído da análise

Análise dos índices de função da célula beta e da resistência periférica à insulina dos pacientes no fim da primeira fase

Pacientes	HOMA IR	QUICKI	HOMA2 %B	HOMA2 %S	IS _{CLAMP}
1	1,7	0,35	66,90	112,80	7,27
2	1,5	0,36	55,70	126,70	4,06
3	0,9	0,39	62,40	186,50	10,17
4	0,9	0,39	39,50	215,70	4,41
5	0,7	0,41	48,40	252,90	8,38
6	1,8	0,35	90,90	96,70	3,32
7	1,2	0,37	56,6	148,8	7,01
8	1,5	0,36	27,80	153,90	8,04
9	0,6	0,42	39,20	255,60	7,24
10	5,4	0,3	81,70	42,60	1,09
11	3	0,32	84,90	65,50	5,08
12	3,3	0,32	49,10	72,30	2,91
Variação	0,6 – 5,4	0,30 - 0,42	27,8 – 90,9	42,6 – 255,6	1,09 – 10,17
Mediana	1,5	0,40	56,2	137,8	6,05
Média ± DP	1,9 ± 1,4	0,40 ± 0,04	58,6 ± 19,7	144,2 ± 71,7	5,70 ± 2,67

Pacientes 9 e 11 não foram analisados por mudança de comportamento da acromegalia, paciente 5 retirou o TCLE, também sendo excluído da análise

Características clínicas de cada paciente no fim da segunda fase do estudo

Pacientes	Peso (kg)	IMC (kg/m²)	Circunferência cervical (cm)	Circunferência abdominal (cm)
1	127	42,4	42,3	127,5
2	114,6	38,7	42,2	120,5
3	94,5	27	42	93
4	83,1	31,7	41,5	101
5				
6	89,7	33,8	40,9	107
7	83,2	32,5	38,5	103
8	71,2	24,6	34,5	91
9	78	27,6	38	96,7
10	113	38,2	41	111
11	99,3	35,2	46,2	112
12	78	27,3	35,6	94
Variação	71,2 - 125,9	24,6 - 42,4	34,5 - 46,2	91,0 - 127,4
Mediana	89,7	32,5	41,0	103,0
Média ± DP	93,8 ± 17,9	32,6 ± 5,7	40,2 ± 3,3	105,2 ± 11,8

Pacientes foram retirados da análise devido aos seguintes motivos: 5 – retirou o TCLE, 6 – introdução de novo fármaco para acromegalia (cabergolina), 7 – reduziu a dose do AS, 10 – introdução do anorexígeno mazindol

Características laboratoriais de cada paciente no fim da segunda fase da segunda fase do estudo

Pacientes	HDL (mg/dL)	LDL (mg/dL)	Colesterol total (mg/dL)	Triglicérides (mg/dL)	AGL (mmol/L)	Glicemia (mg/dL)	Insulina (μU/mL)	HbA1c (%)	GH (ng/mL)	IGF-1 (xLSN)
1	32	221	279	128	0,352	113	12,4	5,4	0,7	1,17
2	36	111	207	298	0,293	105	13	6,2	0,8	1,42
3	29	91	137	85	0,253	96	5,9	5,7	3,2	2,53
4	42	91	147	70	0,234	108	3,4	6	0,9	1,62
5										
6	46	102	170	108	*	105	8,9	6,2	0,6	1,29
7	50	129	203	120	0,552	101	2,7	6,0	0,6	0,48
8	51	112	187	120	0,360	144	5,8	7,3	4,3	2,19
9	28	65	104	54	0,251	112	3,2	6,5	0,2	0,87
10	60	49	151	211	0,711	115	11,3	6,3	1,2	1,89
11	45	79	159	177	0,435	103	17,4	5,4	0,3	0,86
12	53	96	179	148	0,708	140	7,5	7,3	0,3	1,08
Variação	28 - 60	49 - 221	104 - 279	54 - 298	0,234 - 0,711	96 - 144	2,7 - 17,4	5,4 - 7,3	0,2 - 4,3	0,48 - 2,53
Mediana	45	96	170	120	0,356	108	7,5	6,2	0,7	1,30
Média ± DP	43 ± 11	104 ± 45	175 ± 46	138 ± 70	0,415 ± 0,183	113 ± 15	8,3 ± 4,7	6,2 ± 0,6	1,2 ± 1,3	1,40 ± 0,6

Pacientes foram retirados da análise devido aos seguintes motivos: 5 – retirou o TCLE, 6 – introdução de novo fármaco para acromegalia (cabergolina), 7 – reduziu a dose do AS, 10 – introdução do anorexígeno mazindol

Análise dos índices de função da célula beta e da resistência periférica à insulina dos pacientes no fim da segunda do estudo

Pacientes	HOMA IR	QUICKI	HOMA2 %B	HOMA2 %S	IS _{CLAMP}
1	3,5	0,32	84,4	59,3	5,06
2	3,4	0,32	100,6	57,6	4,72
3	1,4	0,36	70,0	129,7	11,01
4	0,9	0,39	38,1	214,7	9,08
5	-	-	-	-	-
6	2,3	0,34	77,5	83,5	5,36
7	0,7	0,41	39,2	255,6	11,76
8	2,1	0,34	31,0	118,8	6,51
9	0,9	0,39	33,9	226,2	8,50
10	3,2	0,32	76,5	64,7	-
11	4,4	0,31	127,7	43,6	2,02
12	2,6	0,33	39,2	92,7	1,87
Variação	0,7 – 4,4	0,31 - 0,41	31,0 – 127,7	43,6 – 255,6	1,87 – 11,76
Mediana	2,3	0,34	70,9	92,7	5,94
Média ± DP	2,3 ± 1,2	0,30 ± 0,03	65,3 ± 31,7	122,4 ± 75,6	6,59 ± 3,44

Pacientes foram retirados da análise devido aos seguintes motivos: 5 – retirou o TCLE, 6 – introdução de novo fármaco para acromegalia (cabergolina), 7 – reduziu a dose do AS, 10 – introdução do anorexígeno mazindol

8 REFERÊNCIAS

1. Melmed S. Medical progress: Acromegaly. *N Engl J Med*. 2006 Dec 14;355(24):2558-73.
2. Alexander L, Appleton D, Hall R, Ross WM, Wilkinson R. Epidemiology of acromegaly in the Newcastle region. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1980 Jan;12(1):71-9.
3. Bengtsson BA, Eden S, Ernest I, Oden A, Sjogren B. Epidemiology and long-term survival in acromegaly. A study of 166 cases diagnosed between 1955 and 1984. *Acta Med Scand*. 1988;223(4):327-35.
4. Ben-Shlomo A, Melmed S. Acromegaly. *Endocrinol Metab Clin North Am*. 2008 Mar;37(1):101-22, viii.
5. Melmed S. Acromegaly pathogenesis and treatment. *J Clin Invest*. 2009 Nov;119(11):3189-202.
6. Orme SM, McNally RJ, Cartwright RA, Belchetz PE. Mortality and cancer incidence in acromegaly: a retrospective cohort study. United Kingdom Acromegaly Study Group. *J Clin Endocrinol Metab*. 1998 Aug;83(8):2730-4.
7. Rajasoorya C, Holdaway IM, Wrightson P, Scott DJ, Ibbertson HK. Determinants of clinical outcome and survival in acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994 Jul;41(1):95-102.
8. Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q J Med*. 1993 May;86(5):293-9.
9. Nabarro JD. Acromegaly. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987 Apr;26(4):481-512.
10. Melmed S. Acromegaly and cancer: not a problem? *J Clin Endocrinol Metab*. 2001 Jul;86(7):2929-34.
11. Wright AD, Hill DM, Lowy C, Fraser TR. Mortality in acromegaly. *Q J Med*. 1970 Jan;39(153):1-16.

12. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 2 ed. Werchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
13. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010 May;11(5):441-6.
14. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999 Aug 1;22(5):667-89.
15. Idris I, Hall AP, O'Reilly J, Barnett A, Allen M, Andrews R, et al. Obstructive sleep apnoea in patients with type 2 diabetes: aetiology and implications for clinical care. *Diabetes Obes Metab.* 2009 Aug;11(8):733-41.
16. Bopparaju S, Surani S. Sleep and diabetes. *Int J Endocrinol.* 2010;2010:759509.
17. Van Cauter E, Holmback U, Knutson K, Leproult R, Miller A, Nedeltcheva A, et al. Impact of sleep and sleep loss on neuroendocrine and metabolic function. *Horm Res.* 2007;67 Suppl 1:2-9.
18. Sonksen PH, Greenwood FC, Ellis JP, Lowy C, Rutherford A, Nabarro JD. Changes of carbohydrate tolerance in acromegaly with progress of the disease and in response to treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1967 Oct;27(10):1418-30.
19. Henley DE, Russell GM, Douthwaite JA, Wood SA, Buchanan F, Gibson R, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis activation in obstructive sleep apnea: the effect of continuous positive airway pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab.* 2009 Nov;94(11):4234-42.
20. Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999 Oct 23;354(9188):1435-9.
21. Hertz R, Magenheimer J, Berman I, Bar-Tana J. Fatty acyl-CoA thioesters are ligands of hepatic nuclear factor-4alpha. *Nature.* 1998 Apr 2;392(6675):512-6.

22. Narimiya M, Yamada H, Matsuba I, Ikeda YU, Tanese T, Abe M. The effect of hypoxia on insulin and glucagon secretion in the perfused pancreas of the rat. *Endocrinology*. 1982 Sep;111(3):1010-4.
23. Punjabi NM, Ahmed MM, Polotsky VY, Beamer BA, O'Donnell CP. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance. *Respir Physiol Neurobiol*. 2003 Jul 16;136(2-3):167-78.
24. Stoohs RA, Facchini F, Guilleminault C. Insulin resistance and sleep-disordered breathing in healthy humans. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996 Jul;154(1):170-4.
25. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 1;165(5):670-6.
26. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004 May;25(9):735-41.
27. Coy TV, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Clausen J. Sleep apnoea and sympathetic nervous system activity: a review. *J Sleep Res*. 1996 Mar;5(1):42-50.
28. Elmasry A, Lindberg E, Berne C, Janson C, Gislason T, Awad Tageldin M, et al. Sleep-disordered breathing and glucose metabolism in hypertensive men: a population-based study. *J Intern Med*. 2001 Feb;249(2):153-61.
29. Smith ML, Niedermaier ON, Hardy SM, Decker MJ, Strohl KP. Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. *J Auton Nerv Syst*. 1996 Jan 5;56(3):184-90.
30. Braun B, Rock PB, Zamudio S, Wolfel GE, Mazzeo RS, Muza SR, et al. Women at altitude: short-term exposure to hypoxia and/or alpha(1)-adrenergic blockade reduces insulin sensitivity. *J Appl Physiol*. 2001 Aug;91(2):623-31.
31. Larsen JJ, Hansen JM, Olsen NV, Galbo H, Dela F. The effect of altitude hypoxia on glucose homeostasis in men. *J Physiol*. 1997 Oct 1;504 (Pt 1):241-9.

32. Lang CH, Dobrescu C, Bagby GJ. Tumor necrosis factor impairs insulin action on peripheral glucose disposal and hepatic glucose output. *Endocrinology*. 1992 Jan;130(1):43-52.
33. Hofmann C, Lorenz K, Braithwaite SS, Colca JR, Palazuk BJ, Hotamisligil GS, et al. Altered gene expression for tumor necrosis factor-alpha and its receptors during drug and dietary modulation of insulin resistance. *Endocrinology*. 1994 Jan;134(1):264-70.
34. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1997 May;82(5):1313-6.
35. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Mar 1;165(5):677-82.
36. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004 Sep 15;160(6):521-30.
37. Harsch IA, Schahin SP, Radespiel-Troger M, Weintz O, Jahreiss H, Fuchs FS, et al. Continuous positive airway pressure treatment rapidly improves insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004 Jan 15;169(2):156-62.
38. Brooks B, Cistulli PA, Borkman M, Ross G, McGhee S, Grunstein RR, et al. Obstructive sleep apnea in obese noninsulin-dependent diabetic patients: effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin responsiveness. *J Clin Endocrinol Metab*. 1994 Dec;79(6):1681-5.
39. Harsch IA, Schahin SP, Bruckner K, Radespiel-Troger M, Fuchs FS, Hahn EG, et al. The effect of continuous positive airway pressure treatment on insulin sensitivity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome and type 2 diabetes. *Respiration*. 2004 May-Jun;71(3):252-9.
40. West SD, Nicoll DJ, Wallace TM, Matthews DR, Stradling JR. Effect of CPAP on insulin resistance and HbA1c in men with obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes. *Thorax*. 2007 Nov;62(11):969-74.

41. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J*. 2007 Apr;29(4):720-7.
42. Smurra M, Philip P, Taillard J, Guilleminault C, Bioulac B, Gin H. CPAP treatment does not affect glucose-insulin metabolism in sleep apneic patients. *Sleep Med*. 2001 May;2(3):207-13.
43. Saarelainen S, Lahtela J, Kallonen E. Effect of nasal CPAP treatment on insulin sensitivity and plasma leptin. *J Sleep Res*. 1997 Jun;6(2):146-7.
44. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007 Jun 1;30(6):711-9.
45. Babu AR, Herdegen J, Fogelfeld L, Shott S, Mazzone T. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2005 Feb 28;165(4):447-52.
46. Grunstein RR, Ho KY, Sullivan CE. Sleep apnea in acromegaly. *Ann Intern Med*. 1991 Oct 1;115(7):527-32.
47. Fatti LM, Scacchi M, Pincelli AI, Lavezzi E, Cavagnini F. Prevalence and pathogenesis of sleep apnea and lung disease in acromegaly. *Pituitary*. 2001 Sep;4(4):259-62.
48. Weiss V, Sonka K, Pretl M, Dostalova S, Klozar J, Rambousek P, et al. Prevalence of the sleep apnea syndrome in acromegaly population. *J Endocrinol Invest*. 2000 Sep;23(8):515-9.
49. Pekkarinen T, Partinen M, Pelkonen R, Iivanainen M. Sleep apnoea and daytime sleepiness in acromegaly: relationship to endocrinological factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1987 Dec;27(6):649-54.
50. Davi MV, Dalle Carbonare L, Giustina A, Ferrari M, Frigo A, Lo Cascio V, et al. Sleep apnoea syndrome is highly prevalent in acromegaly and only partially reversible after biochemical control of the disease. *Eur J Endocrinol*. 2008 Nov;159(5):533-40.
51. Attal P, Chanson P. Endocrine aspects of obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Feb;95(2):483-95.

52. Ip MS, Tan KC, Peh WC, Lam KS. Effect of Sandostatin LAR on sleep apnoea in acromegaly: correlation with computerized tomographic cephalometry and hormonal activity. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2001 Oct;55(4):477-83.
53. van Haute FR, Taboada GF, Correa LL, Lima GA, Fontes R, Riello AP, et al. Prevalence of sleep apnea and metabolic abnormalities in patients with acromegaly and analysis of cephalometric parameters by magnetic resonance imaging. *Eur J Endocrinol*. 2008 Apr;158(4):459-65.
54. Berg C, Wessendorf TE, Mortsch F, Forsting M, Teschler H, Weischer T, et al. Influence of disease control with pegvisomant on sleep apnoea and tongue volume in patients with active acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2009 Dec;161(6):829-35.
55. Hochban W, Ehlenz K, Conradt R, Brandenburg U. Obstructive sleep apnoea in acromegaly: the role of craniofacial changes. *Eur Respir J*. 1999 Jul;14(1):196-202.
56. Dostalova S, Sonka K, Smahel Z, Weiss V, Marek J, Horinek D. Craniofacial abnormalities and their relevance for sleep apnoea syndrome aetiopathogenesis in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2001 May;144(5):491-7.
57. Isono S, Saeki N, Tanaka A, Nishino T. Collapsibility of passive pharynx in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999 Jul;160(1):64-8.
58. Grunstein RR, Ho KY, Berthon-Jones M, Stewart D, Sullivan CE. Central sleep apnea is associated with increased ventilatory response to carbon dioxide and hypersecretion of growth hormone in patients with acromegaly. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 Aug;150(2):496-502.
59. Grunstein RR, Ho KK, Sullivan CE. Effect of octreotide, a somatostatin analog, on sleep apnea in patients with acromegaly. *Ann Intern Med*. 1994 Oct 1;121(7):478-83.
60. Perks WH, Horrocks PM, Cooper RA, Bradbury S, Allen A, Baldock N, et al. Sleep apnoea in acromegaly. *Br Med J*. 1980 Mar 29;280(6218):894-7.

61. Hart TB, Radow SK, Blackard WG, Tucker HS, Cooper KR. Sleep apnea in active acromegaly. *Arch Intern Med*. 1985 May;145(5):865-6.
62. Rosenow F, Reuter S, Deuss U, Szelies B, Hilgers RD, Winkelmann W, et al. Sleep apnoea in treated acromegaly: relative frequency and predisposing factors. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Nov;45(5):563-9.
63. Herrmann BL, Wessendorf TE, Ajaj W, Kahlke S, Teschler H, Mann K. Effects of octreotide on sleep apnoea and tongue volume (magnetic resonance imaging) in patients with acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2004 Sep;151(3):309-15.
64. Sze L, Schmid C, Bloch KE, Bernays R, Brandle M. Effect of transsphenoidal surgery on sleep apnoea in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2007 Mar;156(3):321-9.
65. Blanco Perez JJ, Blanco-Ramos MA, Zamarron Sanz C, Souto Fernandez A, Mato Mato A, Lamela Lopez J. [Acromegaly and sleep apnea]. *Arch Bronconeumol*. 2004 Aug;40(8):355-9.
66. Ezzat S, Forster MJ, Berchtold P, Redelmeier DA, Boerlin V, Harris AG. Acromegaly. Clinical and biochemical features in 500 patients. *Medicine (Baltimore)*. 1994 Sep;73(5):233-40.
67. Rosenow F, McCarthy V, Caruso AC. Sleep apnoea in endocrine diseases. *J Sleep Res*. 1998 Mar;7(1):3-11.
68. Mickelson SA, Rosenthal LD, Rock JP, Senior BA, Friduss ME. Obstructive sleep apnea syndrome and acromegaly. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1994 Jul;111(1):25-30.
69. Main G, Borsey DQ, Newton RW. Successful reversal of sleep apnoea syndrome following treatment for acromegaly, confirmed by polygraphic studies. *Postgrad Med J*. 1988 Dec;64(758):945-6.
70. Piper JG, Dirks BA, Traynelis VC, VanGilder JC. Perioperative management and surgical outcome of the acromegalic patient with sleep apnea. *Neurosurgery*. 1995 Jan;36(1):70-4; discussion 4-5.
71. Weiss V, Pretl M, Sonka K. [Disappearance of the sleep apnea syndrome in a female patient after surgery of a hypophyseal adenoma with acromegaly]. *Vnitr Lek*. 1997 Jun;43(6):395-7.

72. Astrom C, Christensen L, Gjerris F, Trojaborg W. Sleep in acromegaly before and after treatment with adenomectomy. *Neuroendocrinology*. 1991 Apr;53(4):328-31.
73. Pelttari L, Polo O, Rauhala E, Vuoriluoto J, Aitasalo K, Hyypä MT, et al. Nocturnal breathing abnormalities in acromegaly after adenomectomy. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1995 Aug;43(2):175-82.
74. Saeki N, Isono S, Nishino T, Iuchi T, Yamaura A. Sleep-disordered breathing in acromegalics--relation of hormonal levels and quantitative sleep study by means of bedside oximeter. *Endocr J*. 1999 Aug;46(4):585-90.
75. Tolis G, Angelopoulos NG, Katounda E, Rombopoulos G, Kaltzidou V, Kaltsas D, et al. Medical treatment of acromegaly: comorbidities and their reversibility by somatostatin analogs. *Neuroendocrinology*. 2006;83(3-4):249-57.
76. Buyse B, Michiels E, Bouillon R, Bobbaers H, Demedts M. Relief of sleep apnoea after treatment of acromegaly: report of three cases and review of the literature. *Eur Respir J*. 1997 Jun;10(6):1401-4.
77. Leibowitz G, Shapiro MS, Salameh M, Glaser B. Improvement of sleep apnoea due to acromegaly during short-term treatment with octreotide. *J Intern Med*. 1994 Aug;236(2):231-5.
78. Chanson P, Timsit J, Benoit O, Augendre B, Moulonguet M, Guillausseau PG, et al. Rapid improvement in sleep apnoea of acromegaly after short-term treatment with somatostatin analogue SMS 201-995. *Lancet*. 1986 May 31;1(8492):1270-1.
79. Rosenstock J, Jung RT, Doyle FH, Mashiter K, Joplin GF. Acromegaly with sleep disturbances relieved by yttrium-90 pituitary implantation. *J R Soc Med*. 1982 Mar;75(3):209-10.
80. Kreze A, Kreze-Spirova E, Mikulecky M. Risk factors for glucose intolerance in active acromegaly. *Braz J Med Biol Res*. 2001 Nov;34(11):1429-33.
81. Biering H, Knappe G, Gerl H, Lochs H. [Prevalence of diabetes in acromegaly and Cushing syndrome]. *Acta Med Austriaca*. 2000;27(1):27-31.

82. Kasayama S, Otsuki M, Takagi M, Saito H, Sumitani S, Kouhara H, et al. Impaired beta-cell function in the presence of reduced insulin sensitivity determines glucose tolerance status in acromegalic patients. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2000 May;52(5):549-55.
83. Colao A, Ferone D, Marzullo P, Lombardi G. Systemic complications of acromegaly: epidemiology, pathogenesis, and management. *Endocr Rev*. 2004 Feb;25(1):102-52.
84. Moller N, Butler PC, Antsiferov MA, Alberti KG. Effects of growth hormone on insulin sensitivity and forearm metabolism in normal man. *Diabetologia*. 1989 Feb;32(2):105-10.
85. Bramnert M, Segerlantz M, Laurila E, Daugaard JR, Manhem P, Groop L. Growth hormone replacement therapy induces insulin resistance by activating the glucose-fatty acid cycle. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 Apr;88(4):1455-63.
86. Griffin ME, Marcucci MJ, Cline GW, Bell K, Barucci N, Lee D, et al. Free fatty acid-induced insulin resistance is associated with activation of protein kinase C θ and alterations in the insulin signaling cascade. *Diabetes*. 1999 Jun;48(6):1270-4.
87. Shulman GI. Unraveling the cellular mechanism of insulin resistance in humans: new insights from magnetic resonance spectroscopy. *Physiology (Bethesda)*. 2004 Aug;19:183-90.
88. Moller N, Jorgensen JO. Effects of growth hormone on glucose, lipid, and protein metabolism in human subjects. *Endocr Rev*. 2009 Apr;30(2):152-77.
89. Moller N, Schmitz O, Joergensen JO, Astrup J, Bak JF, Christensen SE, et al. Basal- and insulin-stimulated substrate metabolism in patients with active acromegaly before and after adenomectomy. *J Clin Endocrinol Metab*. 1992 May;74(5):1012-9.
90. Baldelli R, Battista C, Leonetti F, Ghiggi MR, Ribaud MC, Paoloni A, et al. Glucose homeostasis in acromegaly: effects of long-acting somatostatin analogues treatment. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2003 Oct;59(4):492-9.
91. Melmed S, Colao A, Barkan A, Molitch M, Grossman AB, Kleinberg D, et al. Guidelines for acromegaly management: an update. *J Clin Endocrinol Metab*. 2009 May;94(5):1509-17.

92. Jallad RS, Musolino NR, Salgado LR, Bronstein MD. Treatment of acromegaly with octreotide-LAR: extensive experience in a Brazilian institution. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2005 Aug;63(2):168-75.
93. Roelfsema F, Frolich M. Glucose tolerance and plasma immunoreactive insulin levels in acromegalics before and after selective transsphenoidal surgery. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1985 Apr;22(4):531-7.
94. Freda PU, Reyes CM, Conwell IM, Sundeen RE, Wardlaw SL. Serum ghrelin levels in acromegaly: effects of surgical and long-acting octreotide therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003 May;88(5):2037-44.
95. Jaffrain-Rea ML, Minniti G, Moroni C, Esposito V, Ferretti E, Santoro A, et al. Impact of successful transsphenoidal surgery on cardiovascular risk factors in acromegaly. *Eur J Endocrinol*. 2003 Feb;148(2):193-201.
96. Ronchi CL, Orsi E, Giavoli C, Cappiello V, Epaminonda P, Beck-Peccoz P, et al. Evaluation of insulin resistance in acromegalic patients before and after treatment with somatostatin analogues. *J Endocrinol Invest*. 2003 Jun;26(6):533-8.
97. Wasada T, Aoki K, Sato A, Katsumori K, Muto K, Tomonaga O, et al. Assessment of insulin resistance in acromegaly associated with diabetes mellitus before and after transsphenoidal adenomectomy. *Endocr J*. 1997 Aug;44(4):617-20.
98. Alberti KG, Christensen NJ, Christensen SE, Hansen AP, Iversen J, Lundbaek K, et al. Inhibition of insulin secretion by somatostatin. *Lancet*. 1973 Dec 8;2(7841):1299-301.
99. Mitra SW, Mezey E, Hunyady B, Chamberlain L, Hayes E, Foor F, et al. Colocalization of somatostatin receptor sst5 and insulin in rat pancreatic beta-cells. *Endocrinology*. 1999 Aug;140(8):3790-6.
100. Christensen SE, Hansen AP, Weeke J, Lundbaek K. 24-hour studies of the effects of somatostatin on the levels of plasma growth hormone, glucagon, and glucose in normal subjects and juvenile diabetics. *Diabetes*. 1978 Mar;27(3):300-6.
101. Krejs GJ, Browne R, Raskin P. Effect of intravenous somatostatin on jejunal absorption of glucose, amino acids, water, and electrolytes. *Gastroenterology*. 1980 Jan;78(1):26-31.

102. Moller N, Petrany G, Cassidy D, Sheldon WL, Johnston DG, Laker MF. Effects of the somatostatin analogue SMS 201-995 (sandostatin) on mouth-to-caecum transit time and absorption of fat and carbohydrates in normal man. *Clin Sci (Lond)*. 1988 Oct;75(4):345-50.
103. Ferone D, Colao A, van der Lely AJ, Lamberts SW. Pharmacotherapy or surgery as primary treatment for acromegaly? *Drugs Aging*. 2000 Aug;17(2):81-92.
104. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, Boyajy LD, Newman C, Klibanski A, et al. Octreotide treatment of acromegaly. A randomized, multicenter study. *Ann Intern Med*. 1992 Nov 1;117(9):711-8.
105. Ayuk J, Stewart SE, Stewart PM, Sheppard MC. Long-term safety and efficacy of depot long-acting somatostatin analogs for the treatment of acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002 Sep;87(9):4142-6.
106. Tzanela M, Vassiliadi DA, Gavalas N, Szabo A, Margelou E, Valatsou A, et al. Glucose homeostasis in patients with acromegaly treated with surgery or somatostatin analogues. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2011 Feb 2.
107. Giustina A, Barkan A, Casanueva FF, Cavagnini F, Frohman L, Ho K, et al. Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000 Feb;85(2):526-9.
108. Giustina A, Chanson P, Bronstein MD, Klibanski A, Lamberts S, Casanueva FF, et al. A Consensus on Criteria for Cure of Acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab*. 2010 Apr 21.
109. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991 Dec;14(6):540-5.
110. 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 Oct 5;131(7):485-91.
111. Wallace TM, Levy JC, Matthews DR. Use and abuse of HOMA modeling. *Diabetes Care*. 2004 Jun;27(6):1487-95.
112. Matthews DR, Hosker JP, Rudenski AS, Naylor BA, Treacher DF, Turner RC. Homeostasis model assessment: insulin resistance and beta-cell function from fasting plasma glucose and insulin concentrations in man. *Diabetologia*. 1985 Jul;28(7):412-9.

113. Katz A, Nambi SS, Mather K, Baron AD, Follmann DA, Sullivan G, et al. Quantitative insulin sensitivity check index: a simple, accurate method for assessing insulin sensitivity in humans. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000 Jul;85(7):2402-10.
114. DeFronzo RA, Tobin JD, Andres R. Glucose clamp technique: a method for quantifying insulin secretion and resistance. *Am J Physiol.* 1979 Sep;237(3):E214-23.
115. Ferrannini E, Smith JD, Cobelli C, Toffolo G, Pilo A, DeFronzo RA. Effect of insulin on the distribution and disposition of glucose in man. *J Clin Invest.* 1985 Jul;76(1):357-64.
116. Santomauro AT, Boden G, Silva ME, Rocha DM, Santos RF, Ursich MJ, et al. Overnight lowering of free fatty acids with Acipimox improves insulin resistance and glucose tolerance in obese diabetic and nondiabetic subjects. *Diabetes.* 1999 Sep;48(9):1836-41.
117. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care.* 2010 Jan;33 Suppl 1:S62-9.
118. Holdaway IM, Rajasoorya RC, Gamble GD. Factors influencing mortality in acromegaly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2004 Feb;89(2):667-74.
119. Webb SM, Badia X, Surinach NL. Validity and clinical applicability of the acromegaly quality of life questionnaire, AcroQoL: a 6-month prospective study. *Eur J Endocrinol.* 2006 Aug;155(2):269-77.
120. Cannavo S, Condurso R, Ragonese M, Ferrau F, Alibrandi A, Arico I, et al. Increased prevalence of restless legs syndrome in patients with acromegaly and effects on quality of life assessed by Acro-QoL. *Pituitary.* 2011 Feb 17.
121. Wassenaar MJ, Biermasz NR, Kloppenburg M, van der Klaauw AA, Tiemensma J, Smit JW, et al. Clinical osteoarthritis predicts physical and psychological QoL in acromegaly patients. *Growth Horm IGF Res.* 2010 Jun;20(3):226-33.
122. De Menis E, Giustina A, Colao A, Degli Uberti E, Ghigo E, Minuto F, et al. Assessment of the awareness and management of sleep apnea syndrome in acromegaly. The COM.E.TA (Comorbidities Evaluation and Treatment in Acromegaly) Italian Study Group. *J Endocrinol Invest.* 2011 Jan;34(1):60-4.

123. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993 Apr 29;328(17):1230-5.
124. Lorenzi-Fillho G, Drager LF. Sleep apnea: why should we look for cardiac biomarkers? *J Clin Sleep Med*. 2010 Oct 15;6(5):420-1.
125. Abad VC, Guilleminault C. Treatment options for obstructive sleep apnea. *Curr Treat Options Neurol*. 2009 Sep;11(5):358-67.
126. Ravesloot MJ, de Vries N. Reliable calculation of the efficacy of non-surgical and surgical treatment of obstructive sleep apnea revisited. *Sleep*. 2011 Jan;34(1):105-10.
127. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008 Feb 15;5(2):173-8.

APÊNDICES

APÊNDICE A

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 à 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

APÊNDICE B

Questionário de Berlim

CATEGORIA 1

2 – Você ronca?

- a) sim
- b) não
- c) não sei

Se você ronca:

3 – Seu ronco é?

- a) pouco mais alto que respirando
- b) tão alto quanto falando
- c) mais alto que falando
- e) muito alto que pode ser ouvido

nos quartos próximos

4 – Com que frequência você ronca?

- a) praticamente todos os dias
- b) 3-4 vezes por semana
- c) 1-2 vezes por semana
- d) 1-2 vezes por mês
- e) nunca ou praticamente nunca

5 – O seu ronco alguma vez já incomodou alguém?

- a) sim
- b) não

6 – Alguém notou que você pára de respirar enquanto dorme?

- a) praticamente todos os dias
- b) 3-4 vezes por semana
- c) 1-2 vezes por semana
- d) 1-2 vezes por mês
- e) nunca ou praticamente nunca

CATEGORIA 2

7 – Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?

- a) praticamente todo dia
- b) 3-4 vezes por semana
- c) 1-2 vezes por semana
- d) 1-2 vezes por mês
- e) nunca ou praticamente nunca

8) Você se sente cansado durante o dia?

- a) Quase todo dia
- b) 3-4 vezes por semana
- c) 1-2 vezes por semana
- d) 1-2 vezes por mês
- e) Nunca ou quase nunca

9) Você alguma vez dormiu enquanto dirigia?

- a) Sim
- b) Não
- c) Não aplicável

CATEGORIA 3

10) Você tem pressão alta?

- a) Sim
- b) Não
- c) Não sabe

11) IMC: _____

Agora de acordo com a tabela abaixo some seus pontos.

CATEGORIA 1

Questão 2: a) 1; b) 0; c) 0.

Questão 3: a) 0; b) 0; c) 1; d) 1.

Questão 4: a) 1; b) 1; c) 0; d) 0; e) 0.

Questão 5: a) 1; b) 0.

Questão 6: a) 1; b) 1; c) 0; d) 0; e) 0.

CATEGORIA 2

Questão 7: a) 1; b) 1; c) 0; d) 0; e) 0.

Questão 8: a) 1; b) 1; c) 0; d) 0; e) 0.

Questão 9: a) 0; b) 0; c) 1; d) 1; e) 0; f) 0; g) 0.

CATEGORIA 3

Questão 10: a) 1; b) 0; c) 0.

Questão 11: seu IMC.

RESPOSTAS:

Categoria 1: É positiva se você somou dois ou mais pontos nesta categoria

Categoria 2: É positiva se você somou dois ou mais pontos nesta categoria

Categoria 3: É positiva se você somou 1 ponto e/ou IMC maior que 30

RESULTADO FINAL: Duas ou mais categorias positivas indicam uma grande possibilidade de distúrbio do sono.