Sara Herculano de Souza Silva

Papel do Acúmulo de Líquido no Ganho de Peso Durante o Tratamento com CPAP em Pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono

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

Programa de Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Pedro Rodrigues Genta

São Paulo
2020

Sara Herculano de Souza Silva

Papel do Acúmulo de Líquido no Ganho de Peso Durante o Tratamento com CPAP em Pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono

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

Programa de Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Pedro Rodrigues Genta

São Paulo
2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Silva, Sara Herculano de Souza
Papel do acúmulo de líquido no ganho de peso durante o tratamento com CPAP em pacientes com apneia obstrutiva do sono / Sara Herculano de Souza Silva. -- São Paulo, 2020.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Pedro Rodrigues Genta.

Descritores: 1.Apneia obstrutiva do sono 2.Pressão positiva contínua nas vias aéreas 3.Ganho de peso 4.Líquido extracelular 5.Calorimetria indireta 6.Água corporal

USP/FM/DBD-096/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

*Aos meus pais, **França e Herculano** que mesmo longe permaneceram perto. A fé e a força de vocês me inspiram. Pelo apoio em todas as minhas decisões, essa conquista não é só minha.*

AGRADECIMENTOS

À *Deus*, aquele que me levantou quando muitos não sabiam que eu estava caída.

Ao *Dr. Pedro Rodrigues Genta*, obrigada por aceitar ser meu orientador, pela confiança e por me entender nos momentos difíceis.

Ao *Dr. Geraldo Lorenzi Filho*, obrigada por dividir sua sabedoria comigo e por ser minha enzima catalizadora.

Ao *Dr. Luciano F. Drager*, obrigada pela ajuda e disponibilidade em todos os momentos.

À *Dra Camila M Melo*, obrigada pela ajuda e paciência, sempre disposta a dividir seu conhecimento.

Ao *Dr André Albuquerque*, abrigada pela disponibilidade e ajuda na coleta da taxa metabólica basal.

Ao *Dr Henrrique Moriya*, obrigada pela sua disponibilidade e paciência na nossa inabilidade com os números.

À *Talys Naomi*, *Carol Vasconcelos*, *Gustavo Grad* e *Daniel Frungillo* que se mostraram ser muito mais que amigos, irmãos.

Aos técnicos *Paulo* e *Fabiana* e a secretária *Vanderléa* por toda ajuda

Aos amigos, *Raquel Hirata, Daniel Queiroz, Melânia Marques, Fernanda Cruz, Sara Giampá, Sofia Furlan, George Pinheiro, Lunara Freitas, Erika Matsumura, Daniel Suzuki, Mayara Cabrini, Giovani Farias, Katia Gobbi* e a todos que passaram pelo Laboratório do Sono do InCor durante esses anos, pós-graduandos e residentes. Não teria sido a mesma coisa sem vocês.

À *Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, ao *Instituto do Coração* e à *Disciplina de Pneumologia*, sem os quais essa pesquisa não seria realizada.

Á *CNPq* pelo apoio durante o projeto.

A todos os *pacientes* que participaram deste projeto, obrigada pela disponibilidade e contribuição com a pesquisa.

APOIO FINANCEIRO

Este estudo foi financiado pelo CNPq (Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico) (408332 / 2016-6)

Bolsa de doutorado CNPq (141825 / 2016-2)

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

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 F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO 1

1.1 Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) 1

1.1.1 Epidemiologia da AOS 1

1.1.1.1 Quadro clínico e Fatores de risco para AOS..... 2

1.1.2 Diagnóstico da AOS 3

1.1.3 Sonolência..... 3

1.1.4 Obesidade e AOS 4

1.2 CPAP e perda de peso 6

1.3 Efeito da adenotonsilectomia no peso 8

1.4 Composição Corporal 8

1.5 Influência da AOS no controle da fome, saciedade e IGF1 9

1.5.1 Leptina 9

1.5.2 Grelina..... 11

1.5.3 IGF-1 12

1.6 Metabolismo basal e gasto energético na AOS 13

1.7 Retenção de líquido na AOS 14

1.8 Noctúria e AOS..... 14

1.9 Interrupção do uso do CPAP como modelo..... 15

2. Justificativa..... 17

3. Objetivos 18

3.1 Objetivo geral..... 18

3.2 Objetivos específicos 18

4. Metodologia 19

4.1 Desenho do estudo 19
4.2 Sujeitos de pesquisa 19
4.3 Protocolo do estudo 20
4.4 Exame físico 22
4.5 Polissonografia (PSG) 22
4.6 Bioimpedância elétrica (BIA) 23
4.7 Taxa metabólica basal 25
4.8 Gasto energético total 26
4.9 Exames laboratoriais 27
4.10 Questionários 29

5. Análise Estatística 30

6. Resultados 32

6.1 Medidas antropométricas e balanço hídrico 33
6.2 Consumo calórico e gasto energético 37
6.3 Composição corporal (BIA) 37
6.4 Análise bioquímica 41
6.5 Questionários 41

7. Discussão 42

7.1 CPAP e ganho de peso 42
7.2 CPAP e composição corporal 43
7.3 AOS e metabolismo basal 44
7.4 CPAP e retenção hídrica 47
7.5 CPAP e noctúria 49
7.6 Deslocamento de fluídos 51
7.7 Limitações 53

8. Conclusões 54

9. Anexos 55

9.1 Anexo A. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa 55

9.2 Anexo B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido..... 56
9.3 Anexo C. Diário de atividade física 60
9.4 Anexo D. Diário alimentar 61
9.5 Anexo E. Questionário N-QoL 63
9.6 Anexo F. Escala de Sonolência de Epworth 65

10. Referências Bibliográficas 66

Apêndice 78

LISTA DE TABELAS

Tabela 1- Características basais 33

Tabela 2- Correlação das variações de água em mmii com IAH..... 38

Tabela 3- Gravidade da AOS, balanço hídrico e parâmetros laboratoriais durante o tratamento com CPAP e após uma semana de retirada do CPAP .. 41

LISTA DE FIGURAS

Figura 1- Modelo de composição corporal de 5 compartimentos em um adulto saudável 9

Figura 2- Gasto energético e secreção de leptina 11

Figura 3- Desenho do estudo e procedimentos realizado 21

Figura 4- Analisador de bioimpedância elétrica 23

Figura 5- Representação da distribuição das correntes de altas e baixa frequências no tecido celular 25

Figura 6- A: Máscara oronasal acoplada ao pneumotacógrafo, conectado a linhas de análise O2 e CO2. B: Sistema de teste de esforço cardiopulmonar com calorímetro 26

Figura 7- Fluxograma de inclusão de participante 32

Figura 8- Determinações de 24 horas das circunferências (A) cervical (B) abdominal (C) perna direita (D) perna esquerda durante a terapia com CPAP e durante a retirado do CPAP 34

Figura 9- Determinações de 24 horas do peso corporal e composição corporal usando bioimpedância elétrica durante a terapia com CPAP e durante a retirado do CPAP (A) Peso corporal (B) Água extracelular corporal (C) Massa gorda (D) Massa corporal magra 36

Figura 10- Volume urinário de acordo com 4 intervalos de tempo ao longo de 24 horas 37

Figura 11- A: Variação circadiana da água de membros inferiores na posição supina nos períodos com e sem CPAP. B**:** Variação circadiana da água de membros inferiores na posição ortostática nos períodos com e sem CPAP 39

Figura 12- Correlação entre a alteração (CPAP menos retirada de CPAP) na água corporal extracelular e no peso. 40

LISTA DE ABREVIATURAS

AASM	Academia Americana de Medicina do Sono
ADH	Hormônio Antidiurético
AM	Antes do Meio Dia
ANP	Peptídeo Natriurético Atrial
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
BIA	Bioimpedância Elétrica
BNP	Peptídeo Natriurético Tipo B
cm	Centímetro
cmH_2O	Centímetros de Água
CPAP	Pressão Positiva Contínua em Via Aérea
CrPr24	Excreção de Creatinina Prevista para 24h
CV	Capacidade Vital
CVF	Capacidade Vital Forçada
DEXA	Densitometria de Corpo Total
DP	Desvio Padrão
ECG	Eletrocardiograma
EDTA	Etilenodiaminotetracético
GER	Gasto Energético em Repouso
GET	Gasto Energético Total
GH	Hormônio do Crescimento
GLM	Modelo Linear Geral
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

hs	Horas
IAH	Índice de Apneia e Hipopneia
IGF-1	Fator de Crescimento Semelhante à Insulina Tipo 1
IMC	Índice de Massa Corporal
InCor	Instituto do Coração
Kcal	Quilocaloria
Kg	Quilograma
KHz	Hertz
L	litro
mEq/L	Miliequivalentes por Litro
MET	Equivalente Metabólico da Tarefa
mg	Miligramas
min	Minutos
mL	Mililitro
mmii	Membros Inferiores
mmol	Milimol
mOsm	Miliosmol
ms	Milissegundos
NaUr	Excreção de Sódio Urinário
N-Qol	Questionário de Noctúria e Qualidade de Vida
PEEP	Pressão Positiva Expiratória Final
pg/mL	Picogramas por Mililitro
PM	Depois do Meio Dia
PSG	Polissonografia

R	Resistência
SpO_2	Saturação Periférica de Oxigênio
TMB	Taxa Metabólica Basal
Xc	Reactância
Z	Impedância
ºC	Graus Celsius

RESUMO

Silva SHS. *Papel do acúmulo de líquido no ganho de peso durante o tratamento com CPAP em pacientes com apneia obstrutiva do sono* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

INTRODUÇÃO: A obesidade é o principal fator de risco para apneia obstrutiva do sono (AOS). Além da obesidade poder levar à AOS, pacientes com AOS são mais propensos a ganhar peso. O tratamento padrão-ouro para a AOS é o uso do CPAP (Pressão Positiva Contínua em Via Aérea). Até recentemente pensava-se que o tratamento da apneia obstrutiva do sono (AOS) com CPAP induziria perda de peso. Porém, evidências recentes mostraram que o CPAP está associado a ganho de peso. No entanto, os mecanismos ainda não são claros. Há evidências de que a ventilação mecânica invasiva causa retenção hídrica. Levantamos a hipótese de que o ganho de peso induzido pelo CPAP ocorre agudamente e é devido ao acúmulo de líquidos. **MÉTODOS**: Pacientes com AOS moderada/grave com boa adesão ao CPAP (≥4hs / dia) de ambos os gêneros foram convidados a participar. Usando um desenho cruzado, os pacientes foram avaliados em duas condições diferentes: durante o tratamento com CPAP e 7 dias após a suspensão do tratamento. A ordem pela qual cada paciente iniciou o estudo (durante tratamento com CPAP ou após retirada) foi randomizada. Durante o período do estudo, o gasto energético total e a ingestão calórica foram estimados por diário de atividade física padronizada e diários alimentares. Para as avaliações de cada etapa do estudo, os pacientes foram admitidos pela manhã e permaneceram no laboratório por 24 horas. Os pacientes permaneceram em condições controladas, com dieta padronizada, mensuração da ingestão de líquidos e controle do volume urinário. Os pacientes foram submetidos a 5 medidas de peso corporal, circunferências de cintura, pescoço e pernas e análise de bioimpedância elétrica (BIA) durante as 24 horas. Polissonografia foi realizada durante a noite, sob a condição atribuída (retirada de CPAP ou CPAP). Na manhã seguinte ao exame de polissonografia, foi realizada medida de taxa metabólica basal (TMB), além de coleta de sangue para avaliar hematócrito, peptídeo natriurético tipo B (BNP) e urina para

determinação do sódio, creatinina e osmolalidade urinários. **RESULTADOS**: Foram estudados 22 pacientes (11 homens), com idade média de 62±5 anos, índice de massa corporal de 31±5 Kg/m² e índice de apneia-hipopneia de 52±33 eventos/hora. A diferença média de peso entre os períodos de terapia com CPAP e retirada do CPAP foi de + 0,414±0,647 kg (P=0,008). O volume urinário durante a noite foi menor durante o período de terapia com CPAP em comparação com o período de retirada do CPAP, diferença média de -145±305 mL (P=0,036). Não foram observadas diferenças no gasto energético total, ingestão calórica, TMB, hematócrito, BNP, excreção de sódio e osmolalidade urinária. A mudança de peso correlacionou-se com a mudança na água corporal extracelular (R=0,590; P=0,004). **CONCLUSÕES**: O ganho de peso durante o CPAP ocorre após apenas uma semana. Acúmulo de líquido ajuda a explicar o ganho de peso durante o tratamento com CPAP em pacientes com AOS.

Descritores: Apneia obstrutiva do sono; Pressão positiva contínua nas vias aéreas; Ganho de peso; Líquido extracelular; Calorimetria indireta; Água corporal.

ABSTRACT

Silva SHS. *Role of fluid accumulation in weight gain during CPAP treatment in patients with obstructive sleep apnea* [thesis]. São Paulo. “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020**.**

INTRODUCTION: Obesity is the main risk factor for obstructive sleep apnea (OSA). OSA patients are also more likely to gain weight. The gold standard treatment for OSA is continuous positive airway pressure (CPAP). Until recently, CPAP for OSA treatment was thought to lead to weight loss. In contrast, recent evidence has shown that CPAP is associated with weight gain. However, the mechanisms are not clear yet. There is evidence that invasive mechanical ventilation can cause fluid accumulation. We hypothesized that weight gain induced by CPAP occurs acutely and is due to fluid accumulation. **METHODS:** Patients with moderate/severe OSA with good compliance to CPAP (≥4 hours / day) from both genders were invited to participate. Using a cross-over design, we evaluated patients under two different conditions: during CPAP treatment and 7 days after CPAP withdrawal. The order each patient entered the study (during CPAP treatment or during CPAP withdrawal) was randomized. During the study period, total energy expenditure and caloric intake were estimated by standardized physical activity and food diaries. Patients were admitted to the laboratory in the morning and stayed for 24 hours. Patients remained in controlled conditions, with standardized diet, fluid intake and urinary volume measurements. During the 24-hour period, patients underwent 5 measurements of body weight, waist, neck and leg circumference and analysis of electrical bioelectrical impedance analysis (BIA). Polysomnography was performed during the night, under the assigned condition (CPAP treatment or CPAP withdrawal). Basal metabolic rate (BMR) was measured in the morning. A blood sample was obtained to assess hematocrit and B-type natriuretic peptide (BNP). An urine sample was obtained for sodium, creatinine and urinary osmolality determination. **RESULTS:** Twenty-two patients (11 men), with a mean age of 62±5 ys, body-mass index of 31±5 Kg/m^2 and apnea-hypopnea index of 52±33 ev/h were studied. The mean difference of weight between CPAP and CPAP withdrawal periods was +0.414±0.647 Kg

(P=0.008). Overnight urinary volume was lower during CPAP as compared to CPAP withdrawal: mean difference -145±305 mL (P=0.036). No differences were observed in total energy expenditure, calorie intake, BMR, hematocrit, BNP, sodium excretion and urinary osmolality. Weight change correlated with the change in extracellular body water (R=0.590; P=0.004). **CONCLUSIONS:** Weight gain during CPAP occurs after only one week. Fluid accumulation helps to explain weight gain during CPAP treatment in patients with OSA.

Descriptors: Obstructive sleep apnea; Continuous positive airway pressure; Weight gain; Extracellular fluid; Indirect calorimetry; body water.

1. INTRODUÇÃO

1.1 Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada pela obstrução recorrente da faringe durante o sono. O colapso faríngeo pode ser completo, causando apneia, ou parcial, causando hipopneia[1] . A AOS é altamente prevalente na população adulta e está associada com aumento da morbidade e mortalidade[2,3]. Existe uma relação bidirecional entre AOS e obesidade. A obesidade pode levar à AOS, assim como pacientes com AOS têm maior propensão a ganhar peso[4]. O tratamento padrão ouro para a AOS é o uso da pressão positiva continua na via aérea (CPAP). Por muito tempo se achou que o tratamento da AOS com CPAP levaria a perda de peso[5]. Porém, estudos mais recentes mostraram que CPAP para o tratamento da AOS leva a ganho de peso[6–8]. Os mecanismos que levam ao ganho de peso durante o tratamento da AOS não são totalmente conhecidos.

1.1.1 Epidemiologia da AOS

O primeiro estudo epidemiológico a avaliar a prevalência de AOS na população adulta foi uma coorte em Wisconsin em 1993. Uma amostra de 602 homens e mulheres, entre 30 e 60 anos foram avaliados com polissonografia noturna para avaliar a frequência de eventos respiratórios. Foi estimada prevalência de AOS de 4% entre as mulheres e 9% entre os homens levando em consideração um índice de apneia e hipopneia (IAH) maior ou igual a 15 eventos por hora de sono, segundo as normas estabelecidas para época[9]. Em um estudo populacional mais recente realizado na cidade de São Paulo,

em 2010, foram avaliados 1042 homens e mulheres com idade entre 20 e 80 anos com polissonografia noturna de acordo com os critérios de marcação dos eventos da Academia Americana de Medicina do Sono de 2007[10]. A AOS foi observada em 9,6% das mulheres e 24,8% dos homens, quando considerado um IAH maior ou igual a 15 eventos por hora de sono[3]. O enorme aumento da prevalência da AOS em menos de 2 décadas se atribuiu ao aumento da prevalência de obesidade, envelhecimento da população e utilização da cânula de pressão nasal[3].

1.1.1.1 Quadro clínico e fatores de risco para AOS

A maioria dos pacientes com AOS refere relato de ronco alto do seu parceiro de cama, assim como engasgos ou interrupções na respiração durante o sono ou sonolência excessiva diurna[11,12]. Os principais fatores de risco clínicos relacionados à AOS em adultos incluem: idade [13,14], sexo masculino[15,16], obesidade[17] e anormalidades craniofaciais[13]. A obesidade é o principal fator de risco para AOS. O Sleep Heart Health Study avaliou 2968 homens e mulheres com média de idade de 62 anos antes e após 5 anos. Homens que ganharam mais de 10 kg tiveram 5,21 vezes mais chance do IAH aumentar em pelo menos 15 eventos/h. Mulheres que ganharam mais de 10 kg tiveram 2,55 vezes mais chance do IAH aumentar em pelo menos 15 eventos/h. Por outro lado, homens que perderam mais de 10kg tiveram 5,40 vezes mais chance do IAH reduzir em pelo menos 15 eventos/h. Mulheres que perderam mais de 10kg tiveram 1,86 vezes mais chance do IAH reduzir em pelo menos 15 eventos/h[18].

1.1.2 Diagnóstico da AOS

O diagnóstico padrão-ouro para o diagnóstico da AOS é a polissonografia (PSG). As regras para a avaliação do exame são publicadas e revisadas pela Academia Americana de Medicina do Sono (AASM). A gravidade da AOS é classificada de acordo com o IAH (definido pelo número total de eventos respiratórios dividido pelo tempo total de sono em horas). De acordo com a AASM, em indivíduos adultos, a classificação do IAH é de 5 a 15 (AOS leve), de 15 a 30 (AOS moderada) e acima de 30 (AOS grave)[19].

1.1.3 Sonolência

Diversos estudos mostraram uma melhora da sonolência diurna, fadiga e sintomas depressivos após o tratamento da AOS com CPAP[20–22]. Vgontzas e colaboradores avaliaram pacientes com e sem AOS na linha de base e após 3 meses de terapia com CPAP nos pacientes com AOS. Os pacientes foram avaliados com teste de latência múltipla do sono, escalas de sonolência de Stanford e de Epworth e teste de vigilância psicomotora. Foram avaliados dezesseis pacientes obesos com AOS, treze pacientes obesos controles sem AOS e quinze pacientes controles não obesos. Após três meses de tratamento com CPAP, houve um aumento significativo da latência média do sono pelo teste de latência múltipla do sono e melhora da sonolência pela escala de sonolência de Epworth. O uso do CPAP não melhorou o desempenho no teste de Vigilância Psicomotora[20]. Em uma revisão sistemática foram avaliados os efeitos do CPAP no tratamento da AOS em pacientes adultos. Foram incluídos estudos randomizados comparando CPAP com controle não terapêutico ou aparelhos intraorais em adultos com AOS, por um

período mínimo de tratamento de duas semanas. Trinta e seis ensaios clínicos envolvendo 1718 pessoas preencheram os critérios de inclusão. Em comparação com pacientes do grupo controle, os pacientes que utilizaram CPAP mostrara uma melhora significativa na sonolência subjetiva e objetiva além de uma melhora na qualidade de vida, função cognitiva e sintomas depressivos[22].

1.1.4 Obesidade e AOS

A obesidade é o principal fator de risco para AOS. A obesidade leva a aumento das circunferências abdominal e cervical[13,23,24]. A infiltração de gordura na língua e paredes laterais da faringe leva a aumento do volume destas estruturas, favorecendo o colapso da faringe[24,25]. A obesidade também pode diminuir o volume pulmonar e, consequentemente, reduzir a tração que a traqueia exerce sobre as paredes faríngeas, o que também pode aumentar sua colapsabilidade [26].

A perda de peso é fundamental para pacientes com AOS e excesso de peso [27]. A perda de peso não só melhora a gravidade da AOS, mas também tem um impacto importante em diversas comorbidades que são comumente vistas em pacientes com AOS, como síndrome metabólica, diabetes e hipertensão. No entanto, parece haver propensão ao ganho de peso e maior dificuldade de perder peso entre portadores de AOS[4,28–30]. Foi demonstrado menor grau de atividade física em portadores de AOS moderada a grave [31]. Um estudo caso-controle investigou se baixos níveis de atividade física estão associados a um aumento da ocorrência de AOS. Foram analisados 2.340 com AOS e 1.931 controles. Exercício e atividade

ocupacional foram avaliados a partir dos dados de questionários. O nível de atividade física foi menor nos casos de AOS moderada a grave, em comparação com os controles. A realização de atividade física mínima recomendada (definido como, exercício moderado ≥ 150 min / semana) foi relatado por 48% dos homens e 42% das mulheres com AOS moderada-grave. Em comparação, 69% dos homens e 66% das mulheres controle relataram realizar atividade física igual ou superior ao mínimo recomendado[31]. Outro estudo avaliou a associação da AOS com escolhas alimentares em 42 crianças e adolescentes obesos com idades entre 10 e 17 anos[28]. Na noite anterior ao exame de polissonografia, foi entregue para cada paciente um menu hospitalar padronizado com alimentos previamente codificados para o conteúdo de macronutrientes, incluindo calorias totais e gramas de carboidratos, gorduras e proteínas. A presença de AOS mais grave estava associada a uma preferência por alimentos com alto valor calórico, ricos em gordura e carboidratos, de maneira independente do grau de obesidade[28]. Outro estudo retrospectivo comparou a evolução do peso durante 1 ano de 53 pacientes recém-diagnosticados com AOS. Os dados foram comparados com 24 pacientes controles pareados por sexo, idade, índice de massa corporal (IMC) e percentual de gordura corporal. Os pacientes do grupo com AOS tiveram um ganho de peso recente de 7,4±1,5 Kg em comparação com uma perda de peso de 0,5±1,7 Kg dos pacientes do grupo controle igualmente obesos. Os autores concluíram que pacientes com AOS estão predispostos ao ganho de peso recente[4]. Recentemente, Janney e colaboradores avaliaram, por meio de um estudo observacional, a influência da AOS na perda de peso em indivíduos com sobrepeso ou obesidade inscritos em um programa de gerenciamento de

peso. Aos 6 meses, a perda de peso foi significativamente menor nos pacientes com AOS (-1,13kg) em comparação com pacientes sem AOS (-1,49kg)[30]. A compreensão dos mecanismos que levam ao ganho de peso em pacientes com AOS e maior dificuldade na perda de peso pode melhorar a eficácia de programas de redução do peso destes pacientes.

1.2 CPAP e perda de peso

A perda de peso é uma recomendação importante para pacientes com AOS com sobrepeso e obesos[23]. A perda de peso não apenas melhora a gravidade da AOS, mas também tem um grande impacto em várias comorbidades que são comumente vistas em pacientes com AOS, como síndrome metabólica, diabetes e hipertensão[29].

Até recentemente acreditava-se que o tratamento da AOS com CPAP levaria à perda de peso[5]. Um estudo publicado em 1997 avaliou a mudança de peso de pacientes com AOS após o início do tratamento com CPAP[5]. Trinta e dois pacientes foram avaliados antes e após 3 meses de tratamento com CPAP. Vinte e um pacientes completaram os 3 meses de tratamento e 11 descontinuaram o tratamento nas primeiras 2 semanas de terapia. O grupo com boa adesão ao CPAP teve maior probabilidade de perder mais de 4,5 kg ao longo do estudo do que o grupo com baixa adesão. O valor de corte escolhido pelos autores para representar uma perda de peso substancial foi de 4,5 kg. Não houve diferença estatística significativa entre os pesos iniciais e de 3 meses para ambos os grupos[5]. Este estudo apresenta algumas divergências. Primeiro, o ponto de corte de 4,5kg foi escolhido por conveniência, não havendo justificativa para a escolha desse valor. Segundo,

apesar dos autores terem mostrado que os pacientes com boa adesão ao CPAP tiveram maior probabilidade de perder mais de 4,5kg. Porém, não houve diferença estatística entre o peso basal e de 3 meses de tratamento.

Chin e colaboradores avaliaram o efeito do tratamento com CPAP sobre os níveis de acumulo de gordura visceral em pacientes com AOS[32]. Foram avaliados 31 pacientes com AOS. Vinte e dois pacientes receberam tratamento com CPAP e 9 pacientes permaneceram como controles. A gordura visceral foi avaliada antes e após 6 meses de tratamento com CPAP. Houve redução significativa da gordura visceral e do peso após 6 meses de tratamento com CPAP[32]. Porém, durante o estudo os autores recomendaram que todos os pacientes reduzissem seu peso corporal. Para controlar o efeito da perda de peso na redução de gordura visceral, os autores dividiram os pacientes com AOS em tratamento com CPAP em dois grupos: os que apresentaram corporal (redução do IMC≥1 kg/m²) e aqueles sem redução significativa de peso (redução do IMC<1 kg/m²). A gordura visceral reduziu significativamente nos grupos com e sem redução significativa do peso. Os autores sugeriram um efeito positivo do CPAP na redução da gordura visceral. Estes dados foram refutados por Hoyos e colaboradores[33], que realizaram uma meta-análise de 3 ensaios clínicos randomizados, controlados que utilizaram CPAP ou CPAP subterapêutico (2 a 3 meses). Os autores avaliaram a relação do CPAP com alterações no peso corporal ou função metabólica. Os resultados mostraram que o ganho de peso não se associou ao aumento da massa abdominal gorda[33]. Alterações na massa corporal gorda em pacientes com OAS após o tratamento com CPAP não foram observadas em outros estudos. Ao contrário

dos estudos anteriores, o aumento de massa corporal magra parece ser mais bem documentado na literatura[34,35].

1.3 Efeito da Adenotonsilectomia no Peso

A adenotonsilectomia, outra opção para tratamento da AOS, também está associada com o ganho de peso, especialmente em crianças com excesso de peso[36,37]. Um estudo examinou as alterações antropométricas antes e após adenotonsilectomia para AOS. Um total de 464 crianças, com idades entre 5 e 10 anos, foram randomizados para ou vigilância e acompanhamento médico. Polissonografia e dados antropométricos foram realizadas no início e após 7 meses. A adenotonsilectomia precoce para AOS em crianças resultou em ganho de peso clinicamente significativo maior que o esperado, mesmo em crianças com sobrepeso no início do estudo[36]. Portanto, o ganho de peso em pacientes com AOS pode ocorrer não apenas com CPAP mas também com a adenotonsilectomia.

1.4 Composição Corporal

A composição corporal pode ser descrita através de divisão em compartimentos. Abaixo é ilustrado o modelo de cinco compartimentos que divide a massa corporal total em água intra e extracelular, massa corporal gorda, massa mineral óssea e tecido metabólico[38] (figura 1). Outra forma de divisão é em 2 compartimentos, o de massa livre de gordura e o de massa gorda. A massa livre de gordura contempla água intra e extra-celular, tecido ósseo e tecido metabólico. Cerca de 70% da massa corporal magra é

composta de água[39]. A porcentagem de gordura dos homens é de cerca de 14,7% e nas mulheres cerca de 26,9%[40].

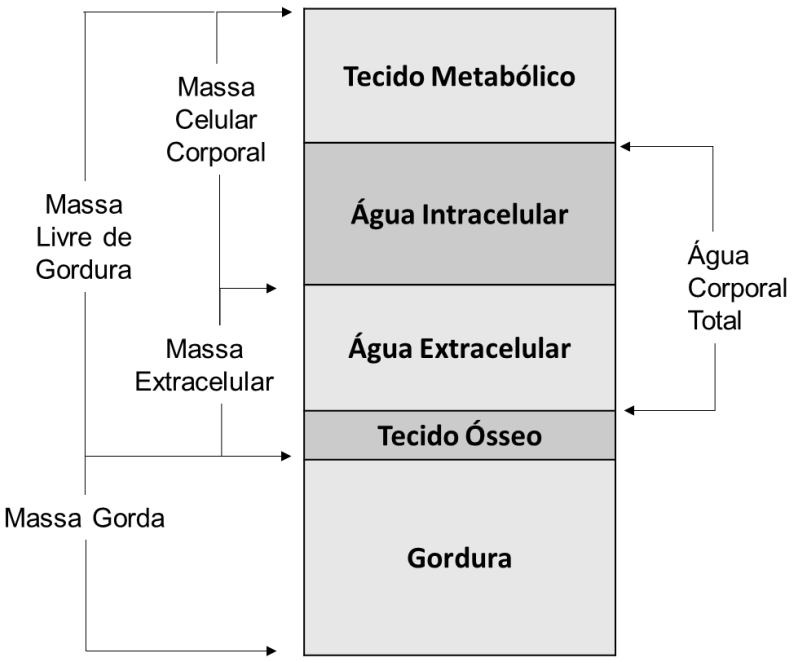


Figura 1 - Modelo de composição corporal de 5 compartimentos em um adulto saudável. Adaptado de Wang at el. 1992[38].

1.5 Influência da AOS no controle da fome, saciedade e IGF1

1.5.1 Leptina

A AOS pode levar a alterações nos mecanismos neuro-hormonais envolvidos no controle da saciedade e fome, o que promoveria o ganho de peso. A manutenção da massa corporal se dá por mecanismos complexos que envolvem diversos estímulos hormonais agudos e crônicos, centrais e periféricos que regulam os mecanismos de fome, saciedade e gasto energético corporal.

A leptina é proteína composta por 167 aminoácidos, produzida proporcionalmente à quantidade de tecido adiposo corporal[41]. Seu pico de

liberação ocorre durante a noite e às primeiras horas da manhã, sua meia-vida plasmática é de 30 minutos[42,43]. É responsável pelo controle da ingestão alimentar, atuando em células neuronais do hipotálamo no sistema nervoso central, promovendo a redução da ingestão alimentar e o aumento do gasto energético, além de regular a função neuroendócrina e o metabolismo da glicose e de gorduras[44] (figura 2). Altos níveis de leptina reduzem a ingestão alimentar enquanto que baixos níveis induzem hiperfagia[44].

A concentração plasmática de leptina está parcialmente relacionada ao tamanho de tecido adiposo corporal[45]. Indivíduos obesos apresentam um aumento do número de células adiposas[46]. níveis plasmáticos de leptina cerca de cinco vezes mais elevados do que de sujeitos magros[45]. A hiperleptinemia, encontrada em pessoas obesas, é atribuída a alterações no receptor de leptina ou a uma deficiência em seu sistema de transporte na barreira hematoencefálica, fenômeno denominado resistência à leptina. Uma possibilidade é a de que haja uma insuficiência do sistema de transporte da leptina para dentro do cérebro uma vez que pacientes obesos têm uma diminuição das concentrações de leptina no líquor quando comparadas com as concentrações plasmáticas do hormônio[47].

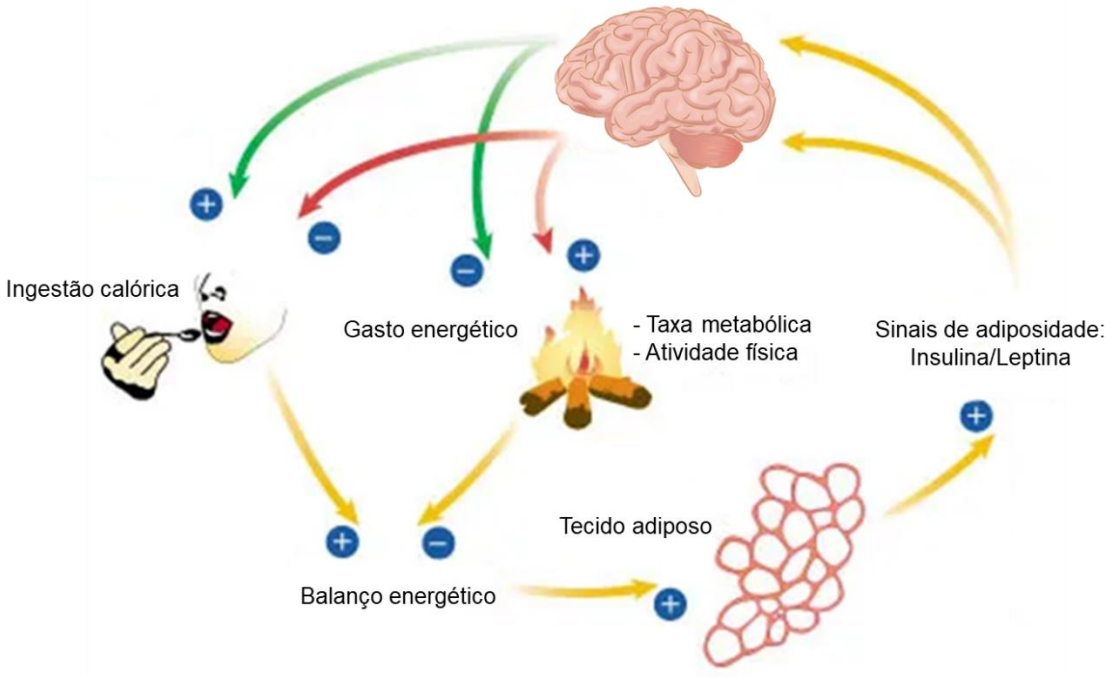


Figura 2 - Gasto energético e secreção de leptina. A é um sinal de adiposidade, secretada proporcionalmente ao conteúdo de gordura corporal reduz o apetite e a secreção do hormônio de crescimento. Adaptado de Schwartz e colaboradores[48].

1.5.2 Grelina

Outro hormônio que merece destaque é a grelina, um hormônio composto de 28 aminoácidos[49] que é produzido principalmente pelas células endócrinas do estômago, duodeno e estruturas cerebrais[50,51]. A grelina aumenta nos períodos de jejum, estimulando a sensação de fome[52], a motilidade gastrointestinal[53] e promovendo a deposição de gordura[54]. A grelina também estimula a secreção do hormônio do crescimento[55]. O achado de baixos níveis de grelina em jejum em indivíduos com sobrepeso e obesidade é contra-intuitivo. Seria esperado que a grelina, um peptídeo que estimula a fome, fosse maior em pacientes obesos do que em indivíduos normais [56]. As concentrações plasmáticas reduzidas de grelina observadas na obesidade

podem representar uma adaptação fisiológica ao balanço energético positivo associado à obesidade[57].

1.5.3 IGF-1 e GH

O hormônio de crescimento (GH) é produzido no lobo anterior da hipófise, sua secreção ocorre em pulsos e é controlada pelo hipotálamo[58]. O GH é um dos principais precursores da produção do fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), cuja síntese é também estimulada pelos hormônios tireoideanos e influenciada pelo estado nutricional, dentre outros fatores[59]. O IGF-1 é produzido predominantemente no fígado exercendo a função de um hormônio endócrino. A concentração sérica de IGF-1 é menor em indivíduos obesos[60] e em pacientes com AOS [61].

A maioria dos estudos que avaliaram o efeito do tratamento com CPAP nos níveis de leptina e grelina em pacientes com AOS relataram redução após o tratamento de 1 dia a 6 meses[62,63]. Porém, a redução de ambos não foi acompanhada de alteração concomitante de peso[62,63]. Desta forma, variações dos níveis de leptina e grelina em pacientes com AOS após o início do uso de CPAP não explicam o ganho de peso.

Alguns estudos mostraram que o tratamento com CPAP para pacientes com AOS promove aumento nos níveis de IGF1[7,34,64]. O efeito do aumento do IGF-1 na composição corporal é controverso. Münzer et al avaliaram os efeitos a longo prazo do uso do CPAP em homens e mulheres com AOS. Composição corporal e mudanças no IGF-1 foram avaliados antes e após 7,8 meses de tratamento. Ambos apresentaram aumento de massa magra, porém, somente os homens apresentaram aumento no IGF-1[34].

Tachikawa e colaboradores mostraram aumento de IGF-1 após 3 meses de tratamento com CPAP, porém sem aumentos significativos na composição corporal (massa gorda p=0.840 e massa magra p=0.061)[7]. Hoyos e colaboradores avaliaram o efeito do tempo de uso do CPAP sobre o IGF-1. O efeito do CPAP no IGF-1 depende do tempo e requer mais de 6 semanas para ocorrer mudanças[64]. O IGF-1 estimula a síntese de proteínas e mantém a massa muscular. O aumento do IGF-1 em pacientes com AOS após o tratamento com CPAP provavelmente contribui para o ganho de peso e potencial aumento da massa magra[65].

1.6 Metabolismo basal e gasto energético na AOS

O metabolismo basal é a energia gasta nos processos celulares e teciduais que mantêm a vida. A taxa metabólica basal (TMB) está associada à massa livre de gordura, compreendendo músculos e órgãos que contém a maior parte do tecido metabólico ativo[66].

A AOS pode influenciar todos os componentes do gasto energético total, contribuindo com aumento da TMB [67] e do gasto energético total [68]. A melhora da sonolência diurna poderia levar a aumento da atividade física durante o tratamento com CPAP. Porém, a atividade física não aumentou espontaneamente após o início do tratamento com CPAP em um estudo randomizado que avaliou o efeito do CPAP em 36 pacientes[69]. A atividade física foi medida por actigrafia de pulso antes e após três meses da randomização. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação aos níveis de atividade, apesar da melhora na sonolência diurna no grupo CPAP terapêutico[69].

1.7 Retenção Hídrica na AOS

Algumas evidências suportam a hipótese de que o acúmulo de líquido poderia ser uma possível explicação para o ganho de peso após o tratamento da AOS. A retenção hídrica é um evento reconhecidamente causado por ventilação invasiva com pressão positiva e pressão positiva expiratória final (PEEP) [70,71].

O aumento da pressão intratorácica associada a ventilação com pressão positiva diminui o retorno venoso ao coração (pré-carga) e pode resultar em diminuição do débito cardíaco[72]. A pressão positiva comprime as estruturas do mediastino e a vasculatura pulmonar, podendo aumentar a pós-carga do ventrículo direito e reduzir o débito cardíaco e a perfusão renal, independentemente dos efeitos no retorno venoso[73,74].

O primeiro relato na literatura mostrando alterações na função renal relacionadas à ventilação com pressão positiva, em humanos, foi em 1947, após o uso de CPAP em indivíduos saudáveis, com respiração espontânea. Foi observou um declínio no fluxo sanguíneo renal, na taxa de filtração glomerular e na produção de urina[75]. Annat e colaboradores observaram que o aumento da pressão intratorácica pelo uso de ventilação mecânica invasiva se correlacionou com uma redução do fluxo plasmático renal, taxa de filtração glomerular e produção de urina[71].

1.8 Noctúria e AOS

A noctúria é um sintoma comum em portadores de AOS [76]. É definida como despertar à noite para urinar, onde cada episódio de micção é precedido pelo retorno ao sono[77]. É mais clinicamente significativa se o

paciente apresentar dois ou mais episódios durante à noite[78]. A prevalência aumenta com o aumento da idade[79]. Entre 18 a 49 anos, é um sintoma mais comum em mulheres; a proporção entre os sexos é revertida após os 60 anos de idade, com maior prevalência em homens[80]. Aproximadamente 50% dos adultos entre 50 e 79 anos têm noctúria[80].

A noctúria em pacientes com AOS se deve, ao menos parcialmente, à liberação do peptídeo natriurético atrial (ANP), peptídeo natriurético tipo B (BNP) e natriurese em resposta às oscilações da pressão negativa intratorácica causadas pelos eventos obstrutivos[81,82]. A noctúria melhora após o início do tratamento com CPAP em pacientes com AOS[83,84].

Em estudo publicado por Krieger e colaboradores, os níveis plasmáticos de ANP foram medidos em sete pacientes com AOS em três momentos diferentes, durante a vigília, durante o sono sem tratamento da AOS e durante o sono e tratamento com CPAP, em uma mesma noite de avaliação. Os níveis de ANP estavam aumentados durante o sono com AOS e reduziram após o início da terapia com CPAP. Essa redução pode explicar a redução dos episódios de noctúria após o início do tratamento com CPAP[82].

1.9 Interrupção do uso do CPAP como modelo

A retirada do CPAP tem sido utilizada como um modelo para estudar os efeitos adversos agudos da AOS e do tratamento com CPAP[85]. Este modelo tem a vantagem de permitir a seleção de pacientes com uma boa adesão ao CPAP, otimizando assim a avaliação do efeito do CPAP em diversas circunstâncias, que poderia ser prejudicada por uma adesão parcial ao tratamento em pacientes no início da terapia[86]. Kohler e colaboradores realizaram o primeiro ensaio clínico

controlado e randomizado avaliando os efeitos da retirada do CPAP. Quarenta e um pacientes com AOS em terapia com CPAP foram randomizados para retirada do CPAP (CPAP subterapêutico) ou continuar com CPAP por 2 semanas. A função endotelial diminuiu significativamente no grupo com CPAP subterapêutico em comparação com o CPAP terapêutico. A retirada do CPAP foi associada a um aumento das catecolaminas urinárias[85].

Grunstein e colaboradores foram os primeiros pesquisadores a utilizar a retirada do CPAP como forma de avaliar pacientes com AOS. A retirada do CPAP levou a uma recorrência imediata da AOS com aumento do IAH, porém sem alterações nos níveis de noradrenalina, cortisol ou hormônio adrenocorticotrópico[87].

Um estudo avaliou a retirada do CPAP por 2 semanas em 23 pacientes em tratamento com CPAP por mais de 1 ano, com adesão de mais de 4h/noite. Onze foram randomizados para continuar o CPAP e 12 randomizados para a retirada do CPAP. Houve tendência de aumento no volume urinário (250ml; p=0,16) e tendência a redução da creatinina urinária (-3mmol; p=0,21) após a descontinuação da terapia com CPAP[88].

2. JUSTIFICATIVA

Evidências recentes demonstram que, ao contrário do que se pensava, pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) que utilizam CPAP não apresentam redução, mas sim aumento de peso. Porém, ainda não é claro na literatura os mecanismos pelos quais os pacientes ganham peso após o início do tratamento com pressão positiva.

O presente estudo foi desenvolvido para testar a hipótese de que o ganho de peso associado ao CPAP ocorre agudamente e se deve à retenção hídrica.

3. OBJETIVOS

3.1 Objetivo Geral

Determinar os mecanismos de ganho de peso durante o tratamento agudo com CPAP para a AOS.

3.2 Objetivos Específicos

Avaliar o efeito agudo do CPAP no peso, na variação circadiana do débito urinário, na TMB, no gasto energético total, no consumo calórico e na atividade física durante o tratamento com CPAP e após uma semana de descontinuação do tratamento.

4.METODOLOGIA

4.1 Desenho do estudo

Estudo cruzado, randomizado, realizado no Laboratório do Sono do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (InCor – FMUSP)

4.2 Sujeitos de pesquisa

Participaram deste estudo portadores de AOS, de ambos os sexos, com faixa etária entre 50 e 80 anos, provenientes do ambulatório de distúrbios do sono da Disciplina de Pneumologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Pacientes com diagnóstico de AOS moderada a grave (IAH> 15 eventos/h) em tratamento regular com CPAP com uma utilização média diária de 4h por pelo menos um mês, foram elegíveis para participar do estudo. Foram excluídos sujeitos com insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência renal, insuficiência hepática, incontinência urinária ou em terapia diurética.

Todos os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B). Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo – HCFMUSP, sob o parecer número 4336/16/002 (Anexo A).

4.3 Protocolo do estudo

O protocolo consistiu em duas etapas de 24 horas: durante o tratamento com CPAP e após a retirada do CPAP por 1 semana. Os pacientes foram randomizados para iniciar o estudo durante o tratamento com CPAP ou após a retirada do CPAP. Durante cada condição, o paciente passou 24 horas no laboratório do sono e ficou em observação por uma semana entre cada etapa. Se o paciente fosse randomizado para iniciar o estudo após a retirada do CPAP, a primeira etapa foi realizada após uma semana da retirada. O CPAP foi reiniciado e, após uma semana de reintrodução, realizada a segunda etapa. Se o paciente fosse randomizado para iniciar o estudo com CPAP (primeira etapa), o paciente permaneceu sem usar o aparelho por uma semana até a realização da segunda etapa.

Durante cada etapa do estudo, foram realizadas 5 avaliações em 24 h (às 8h, 13h, 18h, 22h e 8h da manhã seguinte) no laboratório do sono. Durante cada uma das 5 avaliações, os participantes foram submetidos a medidas de peso corporal, altura, circunferências de pescoço, abdômen e panturrilha, análise de bioimpedância elétrica (BIA). A primeira diurese foi descartada na chegada ao laboratório. Nos demais períodos, a diurese foi quantificada. À noite, os pacientes realizaram exame de polissonografia com ou sem CPAP, de acordo com a randomização. Na manhã seguinte, foi realizado exame de TMB e foram coletadas amostras de urina e sangue.

Os pacientes chegaram ao laboratório do sono às 7:30hs em jejum. Peso e altura foram medidos com os pacientes usando uma bata hospitalar sobre roupas íntimas. A BIA foi realizada com os pacientes em pé e em decúbito dorsal. Os pacientes receberam dieta padronizada de acordo com

o cardápio do InCor. A dieta geral oferecida aos pacientes tinha uma média 2310 calorias, sendo composta de uma média de 338g de carboidratos, 65g de gordura e 96g de proteínas, o sal já vinha adicionado na comida. Todo líquido ingerido foi mensurado, em função do período entre as avaliações de BIA (8h-13h, 13h-18h, 18h-22h, 22h-8h). Os pacientes entraram em jejum absoluto após o jantar para a análise da taxa metabólica basal na manhã seguinte.

As visitas e procedimentos do estudo estão resumidos na Figura 3.

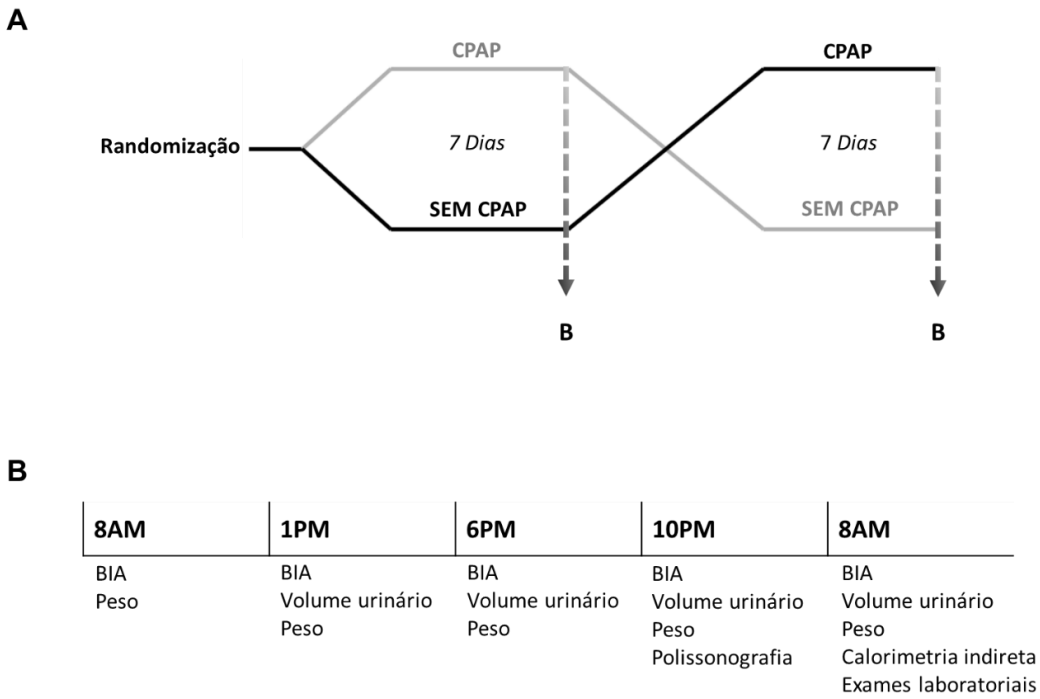


Figura 3 - Desenho do estudo e procedimentos realizado. Os pacientes foram randomizados para manter a terapia com CPAP ou pará-lo por 7 dias (A). Após 7 dias da randomização, os pacientes permaneceram no laboratório do sono por 24 horas. Os pacientes foram submetidos aos procedimentos listados no Painel B, que incluíam análise de bioimpedância elétrica, medidas de peso, volume urinário, polissonografia, calorimetria indireta, hematócrito, peptídeo natriurético tipo B sérico, sódio, creatina e osmolalidade urinárias. Após o protocolo inicial de 24 horas, os pacientes passaram para a próxima etapa e pararam ou retornaram a usar o CPAP por 7 dias. O protocolo de 24 horas listado no painel B foi repetido.
BIA: bioimpedância elétrica; CPAP: pressão positiva contínua nas vias aéreas

4.4 Exame Físico

O peso foi aferido com os pacientes usando apenas uma bata hospitalar de 20g sobre roupa íntima, que foi subtraído do peso total em cada medida, sempre na mesma balança (Caumaq LTDA). A altura foi determinada durante a primeira medida de peso no estadiômetro da mesma balança. Circunferências cervical, abdominal e de membros inferiores também foram medidas da seguinte forma: a medida de circunferência cervical foi realizada ao nível entre a tireoide (proeminência laríngea) e a cartilagem cricóide. A medida de circunferência abdominal foi realizada entre a borda costal inferior e a crista ilíaca, no final da expiração. A medida de circunferência de membros inferiores foi realizada na maior porção da panturrilha. A fim de guiar a posição da fita métrica durante cada medida, a pele na extremidade superior da fita métrica foi marcada com caneta-pincel na primeira medida (8hs) de cada etapa.

4.5 Polissonografia (PSG)

Foi utilizado um polígrafo modelo Alice 5 (Philips Respironics) com os seguintes parâmetros eletrofisiológicos: eletroencefalograma (6 canais), eletrooculograma (2 canais), eletromiograma submentoniano e tibial anterior, sensor de ronco, fluxo aéreo por cânula de pressão e termistor (ou CPAP), cinta torácica e abdominal, eletrocardiograma, sensor de posição e oxímetro de pulso. Durante a noite com CPAP, o mesmo nível de CPAP que o paciente utiliza em casa foi utilizado. A polissonografia foi lida por um investigador segundo os critérios da Academia Americana de Sono[89]. A única diferença entre as PSGs de cada etapa foi a monitorização de fluxo de ar. Uma

cânula nasal e um termistor foram usados durante a noite da retirada de CPAP. O fluxo foi derivado do dispositivo de CPAP durante a noite com CPAP.

4.6 Bioimpedância elétrica (BIA)

Os pacientes foram submetidos à BIA 5 vezes em cada etapa do protocolo (8h, 13h, 18h, 22h e 8h do dia seguinte), utilizando um analisador de impedância bioelétrica (InBody S10, Biospace, Seoul, Coreia do Sul) com eletrodos táteis de 8 pontos, tetrapolar (polegares, dedos médios e tornozelos) (Figura 4). Os pacientes realizaram BIA em duas posições: em posição ortostática sobre uma superfície isolante e em seguida permaneceram deitados em decúbito dorsal por 15 minutos para a segunda, medida em supino.

Figura 4 - Analisador de impedância bioelétrica**.** (InBody S10, Biospace, Seoul, Coreia do Sul).
Fonte: http://www.medi-shop.gr/en/body-fat-monitors/inbody-s10

A BIA utiliza uma corrente que percorre o corpo com uma baixa voltagem. O condutor é a água corporal e o analisador estima a impedância deste fluido[90]. A impedância elétrica é uma forma de medir a maneira como uma corrente elétrica flui em cada elemento químico. Toda matéria

física possui uma diferente impedância elétrica, que é determinada pelos átomos que compõem o material em questão. Alguns materiais apresentam maior impedância e outros menor impedância[91].

A BIA fundamenta-se no princípio de que os tecidos corporais oferecem diferentes oposições à passagem da corrente elétrica. Essa oposição, chamada impedância (Z), que tem dois vetores, denominados Resistência (R) e Reactância (Xc) [91,92]. Z é determinada como a resultante entre R e Xc de acordo com a equação: $Z^2=R^2+Xc^2$ [90]. Os tecidos biológicos funcionam como condutores ou isoladores da corrente elétrica que condicionam uma maior ou menor resistência[91]. Os tecidos isentos de gordura são altamente condutores da corrente elétrica devido à grande quantidade de água e eletrólitos, apresentando baixa resistência à passagem da corrente elétrica[92]. Por outro lado, a massa gorda, os ossos e a pele constituem um meio de baixa condutividade apresentando elevada resistência[93].

A reatância depende não somente das características da membrana celular, mas também da frequência da corrente elétrica aplicada. Em frequências baixas, a corrente flui através dos volumes extracelulares, enquanto que em frequências mais altas a corrente penetra em todos os tecidos corporais, tanto extracelulares como intracelulares [94] (figura 5). A BIA pode ser aplicada para a medição dos compartimentos corporais com equipamentos que apresentem frequências únicas ou múltiplas[95]. Para este estudo foi utilizado um analisador de frequências múltiplas com 6 frequências diferentes (1 kHz, 5 kHz, 50 kHz, 250 kHz, 500 kHz e 1000 kHz) em cada um dos 5 segmentos do corpo (braço direito, braço esquerdo, perna direita, perna

esquerda e tronco). BIA com frequências múltiplas foi mais preciso do que BIA de frequência única para a predição de água corporal extracelular[96].

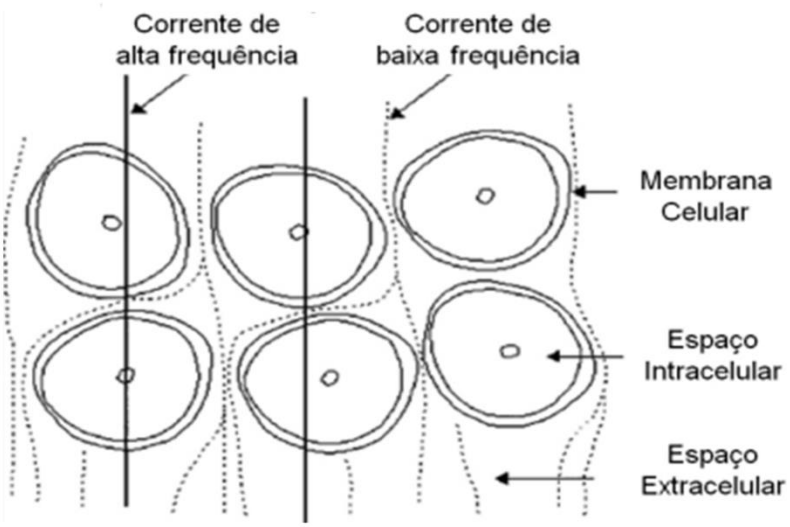


Figura 5 - Representação da distribuição das correntes de altas e baixa frequências no tecido celular. Adaptado de De Lorenzo e colaboradores, 1997[94].

4.7 Taxa Metabólica Basal

A TMB foi analisada pela manhã, nos dois momentos da pesquisa (pré e pós interrupção do CPAP) com 12h de jejum, após o término do exame de polissonografia. O exame foi realizado através do método de calorimetria indireta com o equipamento Vmax® Encore (Carefusion Inc,Yorba Linda, CA) (figura 6). Após um descanso de 15 minutos no leito, os pacientes permaneceram acordados e em decúbito dorsal. O consumo de oxigênio e de dióxido de carbono foi medido continuamente nos 15 minutos seguintes através de uma máscara facial enquanto os pacientes permaneceram imóveis em um ambiente com temperatura entre 23ºC e 27ºC.

A calorimetria indireta é um método de análise não-invasivo que mede a produção de energia a partir do consumo de oxigênio e da

produção de gás carbônico obtidos através da análise do ar inspirado e expirado pelos pulmões[97,98]. Admitindo-se que todo o oxigênio consumido é utilizado para oxidar os substratos energéticos e que todo o gás carbônico produzido é eliminado pela respiração, é possível estimar a quantidade total de energia produzida[99].

Figura 6 - A: Máscara oronasal acoplada ao pneumotacógrafo, conectado a linhas de análise de O_2 e CO_2. B: Sistema de teste de esforço cardiopulmonar com calorímetro Vmax® Encore (Carefusion Inc. Yorba Linda, CA). Fonte: Laboratório do Sono (InCor)

4.8 Gasto energético total

O gasto energético total (GET) foi calculado usando a TMB de cada indivíduo e a energia gasta durante as atividades físicas realizadas durante o dia[100,101], avaliadas através de um diário de atividade física (Anexo C). Os diários de atividade física foram preenchidos por três dias não consecutivos, incluindo um dia de final de semana, na semana entre as visitas de estudo. As atividades físicas realizadas foram descritas em intervalos de 15

minutos, juntamente com uma escala de percepção de esforço, com intensidade variando de 1 (intensidade muito leve) a 9 (atividades intensas). As atividades foram classificadas de acordo com seus equivalentes metabólicos (METs) para calcular o gasto total de energia. MET é um múltiplo da TMB e equivale à energia suficiente para um indivíduo se manter em repouso [101].O gasto energético em METs representa quantas vezes o metabolismo de repouso foi multiplicado para a realização de um determinada atividade física[101].

Os diários alimentares foram preenchidos nos mesmos dias dos diários de atividade física. Os pacientes registraram todos os alimentos e bebidas consumidos durante cada dia (Anexo D). O consumo de energia foi calculado usando o software DietSmart® versão 10.2.7 (Smartdata, Mococa, SP).

4.9 Exames laboratoriais

Urina e amostras de sangue foram coletadas na manhã após a polissonografia nas duas etapas do estudo. Na urina foram analisados osmolalidade, sódio e creatinina. BNP e hematócrito foram medidos no soro.

Para a análise de osmolalidade a amostra foi encaminhada para análise em até 4h após a coleta devido sua estabilidade, o método de análise utilizado foi o de abaixamento crioscópico. Foram armazenadas amostras de urina a uma temperatura de -80° onde posteriormente foram analisados sódio e creatinina. Sódio foi analisado pelo método eletrodo íon-seletivo e a creatinina por método colorimétrico automatizado.

As amostras de sangue foram coletadas em um tudo com ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) para determinação do hematócrito e BNP. O hematócrito foi encaminhado imediatamente para análise após a coleta devido sua estabilidade por contador eletrônico automatizado. Outra amostra foi centrifugada em até 4h após a coleta, em uma centrifuga refrigerada, por 15 minutos a uma temperatura de -4° com 3000 rotações por minuto e armazenadas a uma temperatura de -80°. O método de análise para as amostras de BNP foi imunoensaio por quimioluminescência.

A excreção urinária de sódio de 24h foi estimada a partir do método descrito por Tanaka e colaboradores[102]. As fórmulas estimaram primeiramente a excreção de creatinina prevista para 24 h (CrPr24h) a partir da idade, peso e altura, sendo a mesma equação para ambos os sexos, a partir dos valores obtidos foi possível estimar a excreção de sódio e então estimar a excreção de sódio de 24h.

1. CrPr24h (mg) = [(14,89 x peso, kg) + (16,14 x estatura, cm) (2,04 x idade, anos)] - 2.244,45
2. NaUr (mEq) = [Na urina casual, mEq/L/(Cr urina casual, mg/dL x 10)] x CrPr24 h (mg)
3. Estimativa da excreção de Na24h (mEq) = 21,98 x $NaUr^{0,392}$

CrPr24h: estimaram a excreção de creatinina prevista para 24h, NaUr: excreção de sódio urinário.

4.10 Questionários

Além dos questionários de atividade física e consumo alimentar já mencionados acima, foram aplicados os seguintes questionários durante cada etapa do estudo: para avaliação da qualidade de vida associada à noctúria, foi aplicado o questionário N-QoL (Anexo F) e para avaliação de sonolência, foi aplicada a escala de sonolência de Epworth (Anexo G).

5. ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram reportados como média ± desvio padrão (DP) para variáveis com distribuição normal e mediana (intervalo interquartil) para variáveis sem distribuição normal. A distribuição normal foi testada usando o teste Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas obtidas durante o período com CPAP e durante o período sem CPAP foram comparadas pelo teste t de Student pareado. Um modelo linear geral (GLM) foi usado para análise de medidas repetidas. A análise post-hoc (Bonferroni) foi usada para comparações intergrupos. A análise de correlação (Pearson) foi usada para testar associações entre alterações no peso e volume urinário de 24 horas, volume urinário noturno, água corporal extracelular, taxa metabólica basal, gasto energético e consumo de calorias durante a retirada do CPAP e CPAP. Wilcoxon signed-rank foi utilizado para comparar o número de episódios de noctúria. As variáveis foram comparadas de acordo com a ordem em que o paciente entrou no estudo para testar a influência da randomização usando o teste t de Student não pareado.

O cálculo do tamanho da amostra foi realizado com dados preliminares de 12 pacientes. Considerando um nível de significância de 0,05, poder de 80%, diferença mínima detectável de 0,5 kg e desvio padrão da diferença (0,70 kg) de peso, foram calculados 18 pacientes. Tendo em mente abandono ou dados incompletos, aumentamos o número de pacientes para 24 indivíduos.

O software estatístico utilizado foi o Statistical Package for Social Sciences (SPSS versão 25.0) e o Graph Pad Prism 7 para apresentação de gráficos com dados estatísticos.

6. RESULTADOS

Um total de 124 pacientes com AOS sob tratamento com CPAP foram selecionados para o estudo. Cem pacientes foram excluídos por vários motivos. Vinte e quatro pacientes foram randomizados para iniciar com CPAP (n = 12) ou após uma semana de retirada do CPAP (n = 12). Dois pacientes foram randomizados para iniciar o protocolo durante a retirada do CPAP, mas não retornaram para as avaliações do CPAP e foram excluídos. A população final do estudo incluiu 22 pacientes (figura 7). As características basais dos pacientes estão descritas na Tabela 1. A ordem da randomização (retirada de CPAP ou CPAP) não afetou os resultados (P=NS).

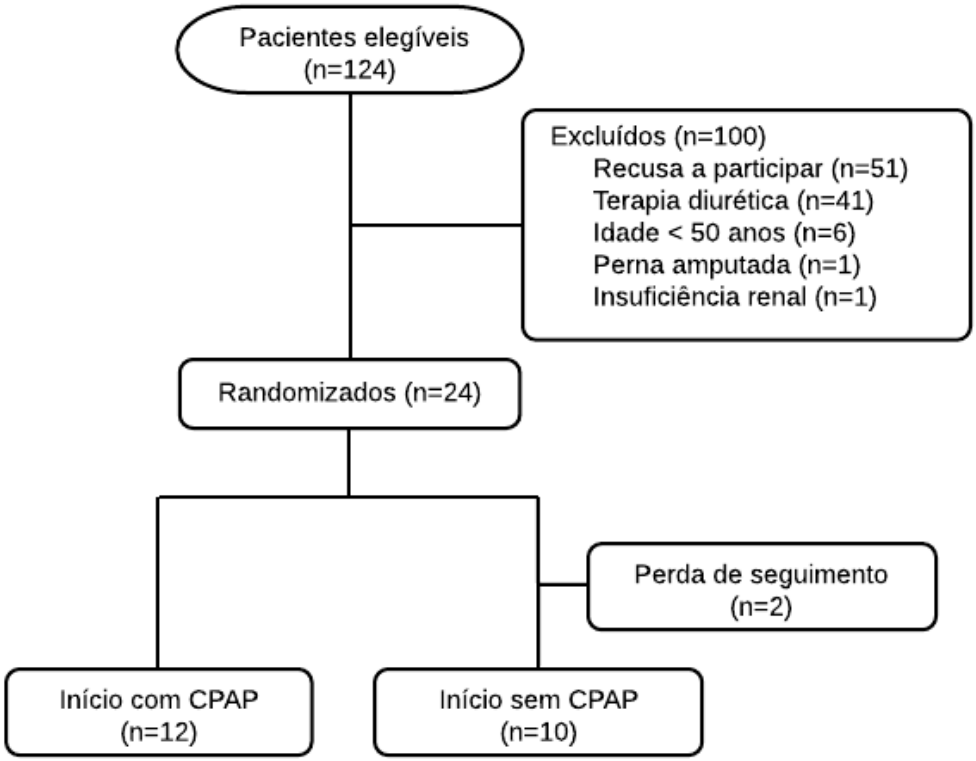


Figura 7 - Fluxograma de inclusão de participantes

6.1 Medidas antropométricas e balanço hídrico

O peso corporal durante o tratamento com CPAP foi maior em comparação com a retirada do CPAP em todas as 5 medidas ao longo das 24 horas (figura 8A). A diferença média de peso entre o período de CPAP e o período de retirada foi de 0,414 ± 0,647 (p = 0,008).

Tabela 1. Características basais

Características	**Participantes (n=22)**
Idade, anos	62 ± 5
Homens, %	11 (50)
Peso, Kg	86,66 ± 21,43
IMC, Kg/m²	31,4 + 5,1
Circunferência abdominal, cm	109 ± 16
Circunferência cervical, cm	41 ± 5
Adesão de CPAP, h	5,4 ± 1,0
Pressão de CPAP, cmH²O	9,9 ± 1,1
Hipertensão, %	13 (59)
Diabetes, %	8 (36)

CPAP: pressão positiva continua na via aérea. IMC: índice de massa corporal
Dados apresentados como média ± desvio padrão.

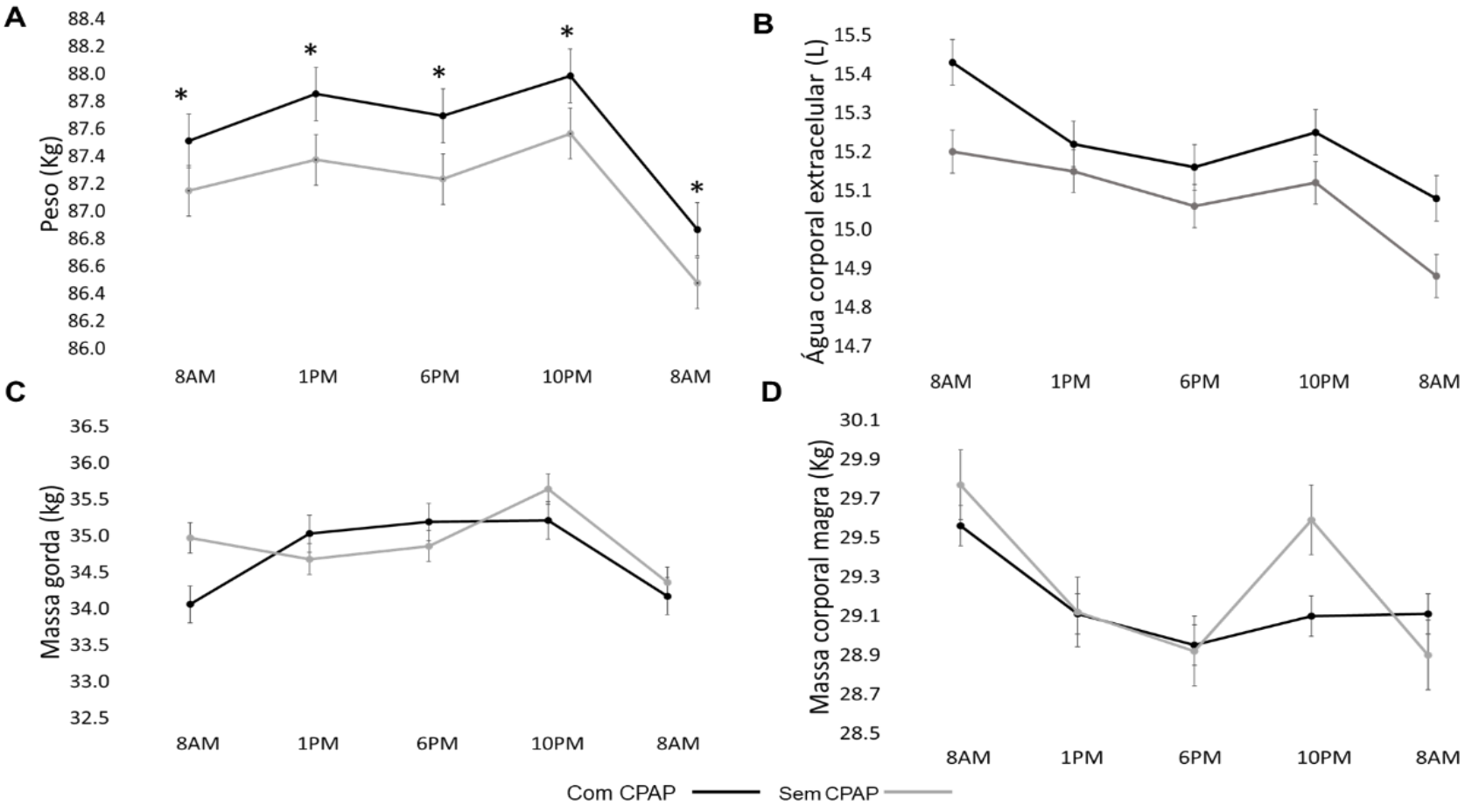


Figura 8 - Determinações de 24 horas do peso corporal e composição corporal usando bioimpedância elétrica durante a terapia com CPAP e durante a retirado do CPAP (A) Peso corporal (B) Água extracelular corporal (C) Massa gorda (D) Massa corporal magra. * = P <0,05

A circunferência cervical (Figura 9A), abdominal (Figura 9B), perna direita (figura 9C) e perna esquerda (Figura 9D) permaneceram inalteradas durante todas as 5 medidas de cada protocolo de etapa. O volume urinário de 24 horas aumentou 160mL durante a retirada do CPAP em comparação ao período com CPAP, porém não atingiu significância estatística (P = 0,09) (Tabela 3). O CPAP levou a aumento do volume urinário das 18h às 22h e redução do volume urinário noturno (22h=8h) em comparação com a retirada do CPAP (Figura 10). Não houve diferença significativa entre a ingestão de líquidos durante 24 horas nos períodos de retirada do CPAP e o período com CPAP (P = 0,875). O número de episódios de noctúria durante o período com e sem CPAP também permaneceu inalterado (P = 0,317). Não foram observadas correlações significativas entre alterações no peso e volume urinário de 24 horas ou volume de urina noturna.

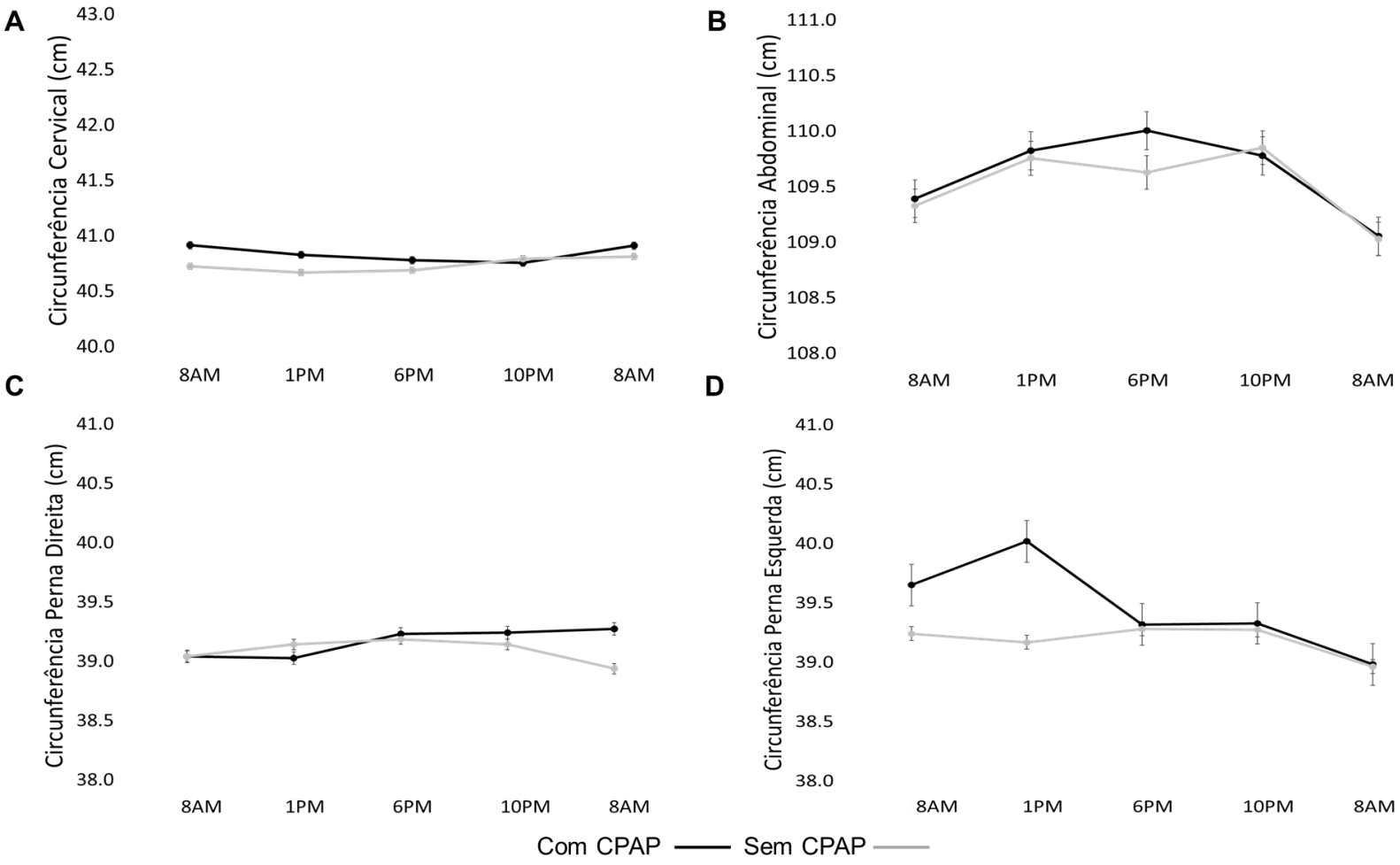


Figura 9 - Determinações de 24 horas das circunferências (A) cervical (B) abdominal (C) perna direita (D) perna esquerda durante a terapia com CPAP e durante a retirado do CPAP.

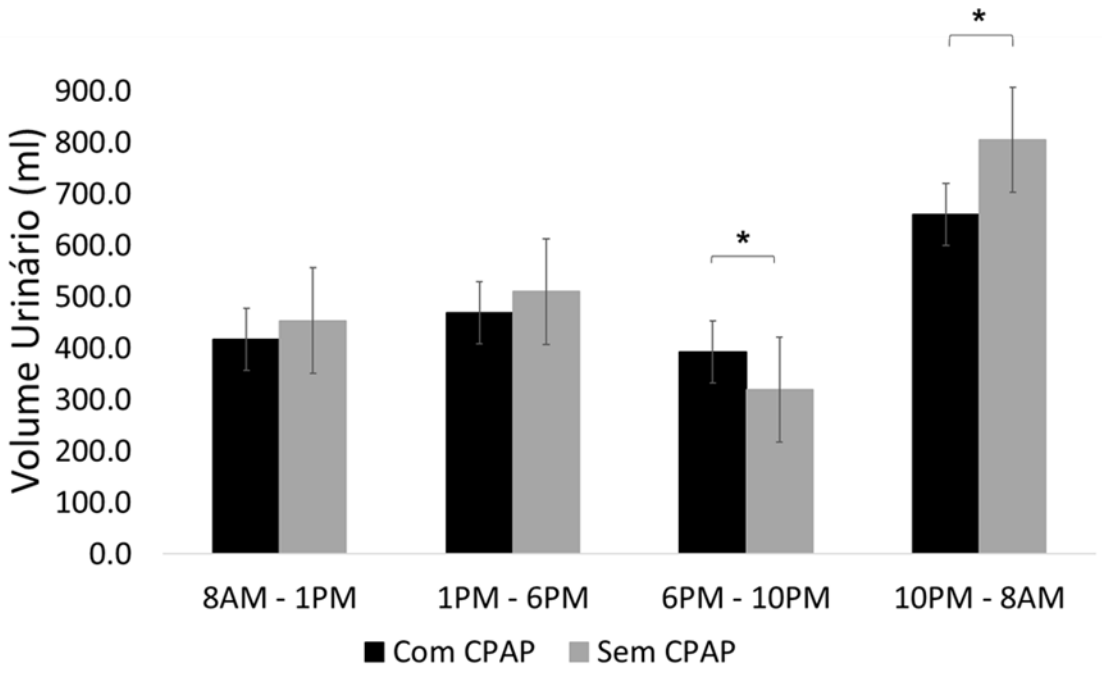


Figura 10 - Volume urinário de acordo com 4 intervalos de tempo ao longo de 24 horas**.** * = P <0,05

6.2 Consumo calórico e gasto energético

O maior peso corporal durante o CPAP em comparação com a retirada do CPAP não pôde ser explicado pelo consumo de calorias, taxa metabólica basal ou gasto de energia, que permaneceram inalterados (Tabela 3). Não foram observadas correlações significativas entre alterações no peso e consumo de calorias, TMB ou consumo de energia.

6.3 Composição corporal (BIA)

Não foram observadas diferenças significativas na massa gorda (Figura 9C) e na massa corporal magra (Figura 9D) entre a retirada do CPAP e o período com CPAP. Foi observada uma tendência a uma maior quantidade de água corporal extracelular durante o CPAP em comparação com

o período de retirada do CPAP (P = 0,100) (Figura 8B). Foi observada uma correlação positiva entre a diferença (medidas realizadas durante o CPAP menos durante a retirada do CPAP) da água extracelular e no peso (R = 0,590; P = 0,004) (Figura 12).

O volume de água total em membros inferiores foi maior em posição ortostática nos momentos com e sem CPAP (figura 11). Não foram observadas correlações significativas entre o volume de água de membros inferiores à noite com o IAH (tabela 2), tanto em posição supina como em posição ortostática. A variação do líquido em membros inferiores entre as posições no mesmo período também não se correlacionou com IAH, assim como a diferença de liquido noturno entre os períodos de 22PM-8AM ou líquido de membros inferiores às 8AM.

Tabela 2. Correlação das variações de água em mmii com IAH

	Pearson	***P***
	IAH	
Variação notuna de líquido em mmii com CPAP - Ortostático	-0,337	0,125
Variação notuna de líquido em mmii com CPAP - Supino	-0,158	0,483
Variação notuna de líquido em mmii sem CPAP - Ortostático	-0,101	0,656
Variação notuna de líquido em mmii sem CPAP - Supino	-0,034	0,881

Variação noturna de líquido: 22PM-8AM; mmii: membros inferiores; CPAP: pressão positiva contínua na via aérea; IAH: índice de apneia e hipopneia

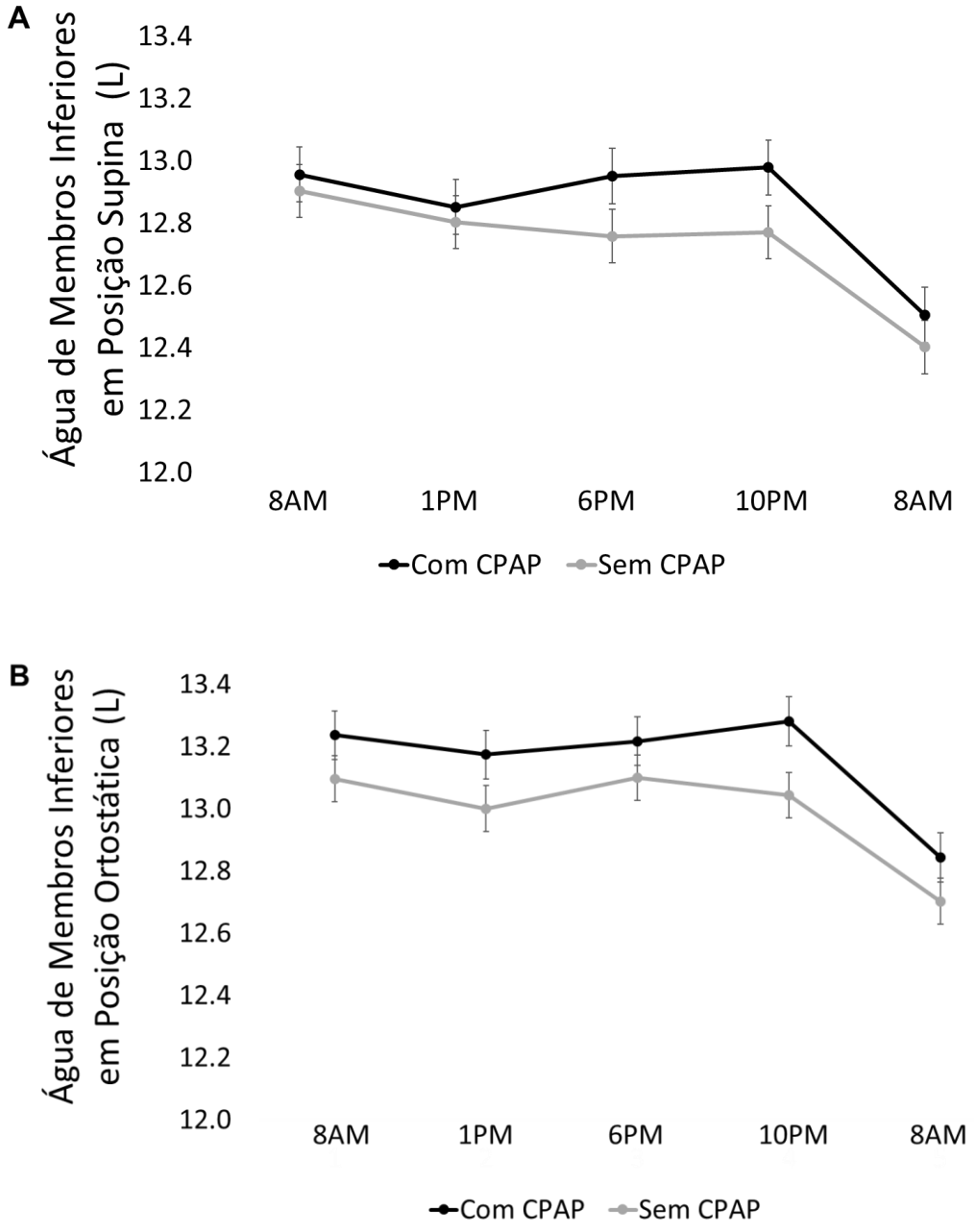


Figura 11 - A: Variação circadiana da água de membros inferiores na posição supina nos períodos com e sem CPAP. B**:** Variação circadiana da água de membros inferiores na posição ortostática nos períodos com e sem CPAP.

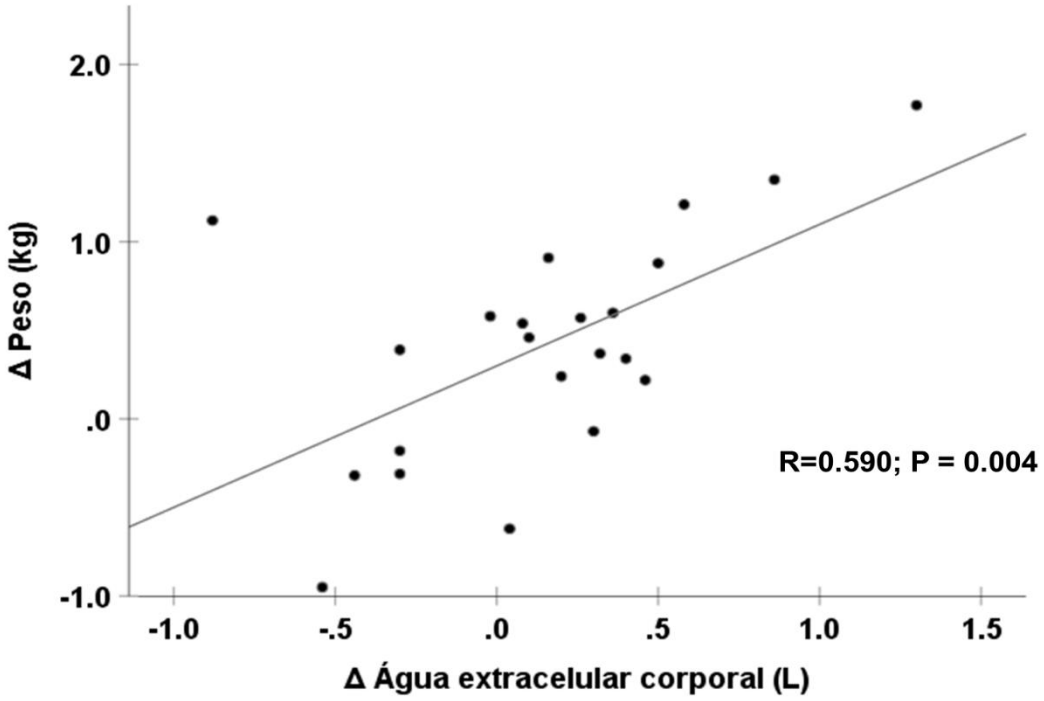


Figura 12 - Correlação entre a alteração (CPAP menos retirada de CPAP) na água corporal extracelular e no peso

6.4 Análise bioquímica

Não foram observadas diferenças no BNP sérico, excreção urinária de 24 horas, hematócrito, sódio e osmolalidade urinaria durante a retirada do CPAP e período com CPAP (Tabela 3).

6.5 Questionários

Os pacientes apresentação piora da sonolência diurna de acordo com o questionário de Epworth (Tabela 3). Não foram observadas diferenças em relação ao questionário de qualidade de vida relacionada à noctúria (N-Qol).

Tabela 3. Gravidade da AOS, balanço hídrico e parâmetros laboratoriais durante o tratamento com CPAP e após uma semana de retirada do CPAP

Variáveis (n=22)	COM CPAP	SEM CPAP	Diferença média	*p*
IAH, eventos/h	8,8 ± 11,0	52,1 ± 32,9	- 43,3 ± 30,5	0,010
Ingestão de água de 24h, mL	1,156 ± 440	1,158 ± 428	- 2 ± 53	0,875
Volume urinário de 24h, mL	2,041 ± 633	2,203 ± 647	- 160 ± 434	0,099
Balanço hídrico, mL	852 ± 703	1,005 ± 658	152 ± 454	0,140
Noctúria, número de episódios	0 [0-1]	0 [0-1]	-	0,317
TMB, KCal/dia	1,317 ± 313	1,354 ± 404	- 36 ± 339	0,618
Consumo energético, KCal/dia	1,757 ± 325	1,751 ± 368	5,7 ± 291	0,929
Gasto energético, KCal/dia	1,932 ± 584	2,030 ± 620	-98 ± 535	0,411
Parâmetros laboratoriais				
BNP, pg/mL	35,1 ± 39,6	38,4 ± 50,7	-3,2 ± 26,5	0,590
Hematócrito, %	43,4 ± 3,9	43,7 ± 3,4	-0,3 ± 2,1	0,499
Excreção urinária de sódio, mEq/dia	180,7 ± 25,3	187,1 ± 26,4	-6,42 ± 28,6	0,316
Osmolalidade urinária, mOsm/kg	545,2 ± 156,7	497,9 ± 167,4	47,3 ± 197,3	0,274
Questionários				
Epworth	3,81 ± 3,92	5,50 ± 4,45	1,68 ± 1,78	0,000
N-Qol	0,04 ± 0,21	0,18 ± 0,39	0,13 ± 0,35	0,083

Definição de abreviaturas: CPAP: pressão positiva contínua na via aérea. IAH: índice de apneia e hipopneia; TMB: taxa metabólica basal; BNP: Peptídeo natriurético tipo B. Dados apresentados como média ± desvio padrão ou mediana [1º-3º quartil]

7. DISCUSSÂO

O achado principal deste estudo é que o uso do CPAP, em comparação com a retirada do CPAP por uma semana, leva ao ganho de peso que pode ser explicado parcialmente pelo acúmulo de líquidos. Em primeiro lugar, o ganho de peso ocorreu após uma semana de CPAP, de forma aguda, e não pôde ser explicado por alterações no nível de atividade física, ingestão calórica e água e taxa metabólica basal. Em segundo lugar, a magnitude da mudança de peso neste estudo agudo (0,414 kg) foi semelhante à maioria dos estudos anteriores de maior duração[6–8]. Também mostramos que o volume urinário durante a noite com CPAP foi menor do que durante a retirada do CPAP. Finalmente, observamos uma correlação positiva entre a mudança de peso e a água corporal extracelular.

O efeito da retirada do CPAP em uma semana não foi investigado anteriormente. No entanto, o ganho de peso precoce associado ao CPAP observado no presente estudo é notavelmente semelhante à maioria dos estudos com duração de até 6 meses[6–8]. No decorrer da discussão serão abordados os mecanismos de ganho peso em pacientes com AOS.

7.1 CPAP e ganho de peso

No presente estudo, mostramos que o ganho de peso durante o CPAP ocorre precocemente e está associado ao acúmulo de líquido, principalmente líquido extracelular. A magnitude da perda de peso é observada no presente estudo é muito similar a um estudo randomizados e uma meta-

análise[6,8]. No estudo APPLES, um estudo randomizado que avaliou a eficácia a longo prazo do CPAP, houve um ganho de peso estatisticamente significativo de 0,35Kg após 6 meses no grupo de tratamento com CPAP[8]. O ganho de peso neste estudo foi associado a uma maior adesão ao uso do CPAP sendo cada hora de uso do aparelho associado a um aumento médio no peso de 0,42kg (p=0,001). Entre os pacientes com adesão elevada (pelo menos 70% de noites com adesão > 4hs), houve um aumento médio de um quilograma no peso após 6 meses de tratamento. Em uma meta-análise que investigou o efeito do CPAP sobre o peso corporal, avaliou 25 ensaios clínicos randomizados de CPAP versus controle com uma duração mínima de tratamento de 4 semanas em 3181 pacientes, que apresentavam medidas objetivas de IMC. Houve um aumento de 0,40Kg de peso após uma média de 3 meses de tratamento com CPAP[6]. Em outros dois estudos observacionais, foi observado ganho de peso de maior magnitude: 1,5K após 2 meses [35] e 1,7 Kg após 7,8 meses[34] após o início do tratamento com CPAP

7.2 CPAP e Composição Corporal

Estudos que avaliaram a composição corporal mostraram que o ganho de peso após 2 a 8 meses de tratamento com CPAP se deve principalmente ao aumento da massa corporal magra[34,35]. Munzer et al estudaram a composição corporal de portadores de AOS através de densitometria de corpo total (DEXA) antes e após média de 5,9 meses de tratamento com CPAP. Os autores mostraram ganho médio de peso de 1,7Kg, sendo 1,6Kg de massa magra[34]. Shechter et al avaliaram a composição corporal através de pletismografia por deslocamento de ar em 12 pacientes

com AOS antes e após tratamento com CPAP por 2 meses. Os autores mostraram ganho total de peso de 1,5Kg, tendo havido ganho de 2,4kg de massa magra e 1,0Kg de massa gorda[35]. Tachikawa et al avaliaram a composição corporal por bioimpedância elétrica de portadores de AOS antes e após tratamento com CPAP por 3 meses. Foi observado ganho de 0,6Kg, sendo 0,5Kg de massa magra e 0,1Kg de massa gorda[7]. A massa magra é composta de água e tecidos livre de gordura como o tecido muscular, sendo plausível que tenha havido retenção hídrica nesses estudos. Diferentes métodos de avalição corporal podem explicar os resultados controversos. Munzer et al estudaram a composição corporal através de DEXA[34]. Tachikawa et al avaliaram a composição corporal por bioimpedância elétrica[7]. Shechter et al avaliaram a composição corporal através de pletismografia por deslocamento de ar. No presente estudo também não encontramos alterações significativas na massa corporal magra, o que provavelmente é explicado pelo uso de um método indireto de avaliação da composição corporal. Como cerca de 70% da massa corporal magra é composta por água[39], é plausível que o acúmulo de líquido possa, pelo menos em parte, explicar o aumento da massa corporal magra observado em estudos anteriores[7,8].

7.3 AOS e metabolismo basal

Tachikawa e colaboradores mostraram uma redução na TBM associado ao ganho de peso após 3 meses de tratamento com CPAP[7]. No entanto, esse efeito não foi associado a um aumento significativo da massa gorda nem da massa corporal magra. Por outro lado, nosso estudo está

alinhado com outros estudos que também não mostraram mudanças significativas na taxa metabólica basal.

Fekete e colaboradores investigaram o impacto da AOS no GER em 19 indivíduos sem AOS e 92 pacientes com AOS. Após duas semanas do exame diagnostico, todos aqueles que foram diagnosticados com AOS foram convidados a retornar ao laboratório para a realização de um segundo exame de polissonografia, onde foram submetidos a calorimetria indireta antes e após o exame de polissonografia. Os indivíduos diagnosticados com AOS foram convidados para titulação de CPAP dentro de 2 semanas. Foram repetidas as medidas de GER antes e após o exame de polissonografia. Os autores concluíram que pacientes com AOS têm GER mais alto quando comparados aos pacientes do grupo controle sem AOS. Porém, os valores da taxa metabólica de repouso permaneceram significativamente mais altos nos pacientes submetidos ao CPAP do que nos pacientes do grupo controles após uma única noite de CPAP, indicando uma falta de efeito do tratamento na redução da taxa metabólica de repouso, após um dia[67]. Stenlöf e colaboradores examinaram o gasto energético de 24 horas em 5 pacientes do sexo masculino com AOS e em seis pacientes controles por calorimetria indireta. O gasto energético de 24 horas foi medido inicialmente e após três meses de tratamento com CPAP, nos pacientes do grupo AOS. O tratamento com CPAP nos pacientes com AOS normalizou a arquitetura do sono e a respiração, assim como reduziu o gasto energético do sono e a variabilidade do gasto energético durante o sono[68]. Tachikawa e colaboradores observaram uma redução significativa na taxa metabólica basal após 3 meses de tratamento com CPAP, mas não após 1 dia, em comparação à linha de base em 63 pacientes com

AOS moderada/grave[7]. O ganho de peso em pacientes com AOS sob tratamento com CPAP poderia ser resultado da redução do gasto energético e a persistência de maus hábitos alimentares e sedentarismo podendo levar ao ganho de peso. Neste cenário, seria presumível que o ganho de peso seria por acúmulo de massa gorda. Porém, nenhum dos estudos que avaliaram os mecanismos de ganho de peso durante o tratamento com CPAP mostrou ganho de massa gorda.

No presente estudo, a TMB permaneceu inalterada. Embora não tenhamos poder estatístico suficiente para detectar uma pequena redução da TMB, o impacto de uma redução de 75KCal na TMB durante uma semana de CPAP seria o ganho de aproximadamente 60gr de gordura. Também não observamos alterações na atividade física e no consumo calórico. Portanto, alterações no metabolismo energético não explicam o efeito agudo do CPAP no ganho de peso.

A maioria dos estudos que analisaram o comportamento do peso durante tratamento com CPAP duraram 6 meses ou menos. O estudo SAVE foi um estudo multicêntrico, randomizado, com pacientes com AOS moderada a grave. Após um seguimento médio de 3,78 anos, não houve diferença na alteração de peso entre os pacientes em uso CPAP e pacientes do grupo controle[103]. Essa observação sugere que o ganho de peso agudo devido ao acúmulo de líquidos é uma explicação mais provável que ganho de peso durante o tratamento com CPAP, tende a se dissipar com o tempo.

7.4 CPAP e retenção hídrica

A liberação de ADH[104] associada ao uso da pressão positiva, em vez da resolução dos aumentos intermitentes na pré-carga durante eventos obstrutivos e consequentemente redução da secreção de BNP, explica melhor o acumulo de líquido após o tratamento com CPAP. O esperado aumento da osmolalidade urinária e a diminuição da excreção urinária de sódio causada pelo aumento da liberação de ADH devido ao CPAP não foram observados no presente estudo, possivelmente pelo pequeno tamanho da amostra. A curta duração do presente estudo e a correlação positiva entre a mudança de peso e a água corporal extracelular sugerem que o acúmulo de líquidos é uma provável explicação para o ganho de peso observado.

Annat e colaboradores exploraram os principais mecanismos envolvidos na retenção de líquido provocada por ventilação mecânica com pressão positiva expiratória final (PEEP). Parâmetros hemodinâmicos, renais e hormonais foram medidos em sete pacientes que estavam em ventilação mecânica. Foi observado que o uso da PEEP elevou significativamente a atividade da renina e o nível de aldosterona plasmática e hormônio antidiurético urinário. Os autores concluíram que o efeito antidiurético a curto prazo da PEEP se deve principalmente a um comprometimento hemodinâmico da função renal. Os sistemas hormonais que auxiliam da retenção hídrica e de sódio também são estimulados e podem participar da retenção de líquidos durante um suporte respiratório mais prolongado com uso de PEEP[71].

Outro estudo avaliou a influência da PEEP durante a ventilação mecânica nos níveis plasmáticos de ANP. Sete pacientes que sofriam de insuficiência respiratória aguda foram avaliados. Todos os níveis de alfa-ANP

foram significativamente reduzidos quando uma PEEP de 15 cmH_2O foi instaurada por um período de uma hora, quando comparados a ventilação mecânica sem o uso da PEEP. Durante o período de PEEP, o índice cardíaco, a depuração da creatinina, o fluxo urinário e a excreção urinária de sódio reduziram. Os autores sugeriram que uma possível causa para os achados seja consequência da redução do retorno venoso [70].

Alguns relatos de caso também mostraram uma importante retenção de líquido após o início do tratamento de AOS com CPAP [105,106]. Em um relato de caso, um paciente de 73 anos de idade diagnosticado com AOS (42 eventos/h) iniciou o tratamento com CPAP em 16 cmH_2O. Antes da terapia, o paciente apresentava peso corporal de 75 kg, 175cm de altura, circunferência abdominal de 91,4cm e fração de ejeção do ventrículo esquerdo de 73%. Após 3 dias de tratamento com CPAP, o peso corporal do paciente aumentou para 79,5 kg, a circunferência abdominal aumentou para 94 cm. O ecocardiograma evidenciou redução da fração de ejeção para 58%, além de edema de membros inferiores e dispneia. Após a interrupção do CPAP por quatro dias, o edema de membros inferiores e a circunferência abdominal voltaram para os valores de pré-tratamento[106]. Foram também reportados quatro casos em que o tratamento com CPAP causou edema periférico em indivíduos com AOS[107]. Os pacientes que desenvolveram edema periférico sintomático ao iniciar o tratamento com CPAP para AOS foram identificados durante um período de 18 meses. Seus prontuários foram analisados retrospectivamente. Todos os quatro eram obesos, apresentavam sonolência diurna, ronco e noctúria. A pressão média de CPAP foi de 16cmH_20, assim como no relato de caso publicado por Choy[106]. Após um período médio de 4 semanas, os pacientes

relataram menos sonolência diurna e redução dos episódios de noctúria. A adesão ao CPAP foi em média de 7,9 horas por noite. Houve um ganho de peso médio de 4,5 kg associado a edema periférico relatado pelos pacientes. O exame cardiovascular estava dentro da normalidade, assim como o eletrocardiograma (ECG) e a radiografia torácica. O nível de CPAP foi reduzido para uma média de 10 cmH_2O e após acompanhamento subsequente o edema periférico havia melhorado em 2 pacientes e foi eliminado nos outros 2 pacientes. Naqueles que ainda permaneceram com edema periférico, ainda que melhor, foram tratados com baixas dose de diurético apresentando melhora. Após um período médio de acompanhamento de 36 meses, todos os pacientes permaneceram bem sem recorrência de edema ou outro evento cardíaco[107].

Outra evidência de retenção hídrica é o achado de diminuição do hematócrito em pacientes com AOS após o início de tratamento com CPAP, sugerindo hemodiluição ou inibição da estímulo de eritropoiese pela hipóxia intermitente[108]. Em nosso estudo, não observamos alterações significativas no hematócrito, sugerindo que a hemodiluição não foi substancial. Não houve tempo para que houvesse mudanças de eritropoiese.

7.5 CPAP e noctúria

Maeda e colaboradores avaliaram a frequência de noctúria em pacientes com AOS e o efeito do tratamento com CPAP. Foram avaliados 138 homens com AOS moderada a grave. Os episódios de noctúria foram avaliados inicialmente e após três meses por meio de questionários. Noctúria foi definida como ≥2 micções noturnas. Os pacientes foram avaliados em 3 grupos, Grupo

A (<50 anos com noctúria), Grupo B (≥50 anos com noctúria) e Grupo C (pacientes sem noctúria). Pacientes com noctúria exibiram AOS mais grave em comparação com pacientes sem noctúria (IAH: 52,0 vs. 44,7; p=0,021). O número de episódios de noctúria foi correlacionado significativamente com a gravidade da AOS em pacientes com menos de 50 anos (p=0,013). Após o tratamento com CPAP, o número de episódios de noctúria foi reduzido em 48 dos 56 pacientes (85,7%), 12 pacientes no grupo A (75%) e 36 pacientes no grupo B (90%)[83].

Miyazato e colaboradores investigaram o impacto do tratamento com CPAP no volume de urina noturna[84]. Quarenta pacientes com aos moderada/grave (33 homens e 7 mulheres) foram avaliados antes de após 3 meses de tratamento com CPAP. Foram avaliados os níveis séricos de BNP e questionários de qualidade de vida, sonolência e noctúria. A frequência de noctúria diminuiu significativamente de 2,1 para 1,2 após o início do tratamento com CPAP, assim como as pontuações médias avaliadas pelos questionários. O tempo total de sono aumentou e o volume total de urina noturna reduziu significativamente após o tratamento com CPAP. No entanto, não houve alterações significativas nos níveis séricos de BNP e volume de urina de 24 horas após o tratamento com CPAP[84]. No presente estudo também foi observado uma redução no volume de urina noturna e uma tendência para uma redução no volume de urina de 24 horas durante o período CPAP em comparação com a retirada do CPAP após uma semana. Especulamos que o CPAP leva ao acúmulo de líquido de forma aguda, mas é atingido um estado estacionário nos primeiros dias.

A ausência de diferença de significância estatística no volume de 24 horas entre o CPAP e o CPAP no presente estudo foi explicada pela nova observação de que os pacientes em CPAP alteram o padrão circadiano de diurese, com um aumento significativo no débito urinário das 18 às 22 horas. O volume urinário similar de 24 horas entre os grupos de retirada de CPAP e CPAP foi associado a uma excreção de sódio semelhante por 24 horas e indica que os pacientes já haviam atingido um estado estacionário após uma semana de CPAP. Se não fosse esse o caso, o ganho de peso seria progressivo ao longo do tempo. Portanto, mostramos que o acúmulo de líquidos e o ganho de peso ocorrem na primeira semana do CPAP devido à inibição noturna da diurese durante o uso do CPAP. Tal efeito é contrabalançado por uma mudança no padrão circadiano de diurese. A falta de alterações nos níveis de BNP no estudo de Miyazato e no presente estudo sugere que o BNP não está associado à redução do volume de urina noturna e ao acúmulo de líquido induzido pelo CPAP.

7.6 Deslocamento de fluídos

O presente estudo mostrou uma diferença entre líquido em membros inferiores quando comparados os momentos em posição ortostática e supina, achado este que já foi apresentado em estudos prévios[109,110].

A prevalência de apneia do sono é maior em pacientes com estados de retenção de líquidos, como insuficiência cardíaca e doença renal do que na população geral[111,112]. A partir desse pensamento, Yumino e colaboradores hipotetizaram que em pacientes com insuficiência cardíaca a gravidade da AOS está relacionada ao deslocamento rostral do fluido da perna

durante a noite e do consequente aumento da circunferência cervical devido ao acumulo de líquido nessa região[113]. Foi avaliado o volume de líquido da perna e a circunferência cervical antes e após a polissonografia em 57 pacientes com insuficiência cardíaca (fração de ejeção ≤45%). Os pacientes foram divididos um grupo dominantemente com apneias obstrutivas ≥ 50% das apneias e hipopneias obstrutivas) e um grupo dominantemente com apneia central (> 50% dos eventos centrais). Nos pacientes com predominância obstrutiva, houve relações inversas entre a mudança durante a noite no volume de líquido nas pernas e a alteração durante a noite na circunferência do pescoço (r=-0,780, P<0,001) e o IAH (r=-0,881, P<0,001). Em pacientes com dominância central, a redução durante a noite no volume de líquido da perna correlacionou-se inversamente com o IAH (r=-0,919, P<0,001) e a alteração durante a noite na circunferência do pescoço (r=-0,568, P=0,013)[113].

Ao contrário do trabalho por Yumino e colaboradores, o presente estudo excluiu pacientes com insuficiência cardíaca. A exclusão foi realizada para evitar vieses de outras causas de retenção hídrica que poderiam levar a alterações no peso. Para testar a associação de retenção de líquido durante o uso do CPAP com mudanças no IAH, foram realizadas as análises de correlação. No entanto, não encontramos correlações do IAH com as mudanças de líquido em membros inferiores durante a noite, nem com a diferença de líquido entre as posições ortostática e supina às 22h.

7.7 Limitações

O presente estudo tem alguns pontos fortes e algumas limitações. Os pontos fortes incluíram o uso de um protocolo estrito de 24 horas

que controla a ingestão alimentar e de água, atividade física, volume urinário, peso e composição corporal. As limitações incluem em primeiro lugar um pequeno número de pacientes, reduzindo o poder estatístico de várias comparações. Em segundo lugar, a excreção de sódio de 24 horas foi estimada a partir de uma amostra de urina isolada coletada do período da manhã. No entanto, esse método já foi utilizado anteriormente por vários pesquisadores[102,115,116]. Em terceiro lugar, a BIA usa um método indireto para a análise da massa magra e da gordura corporal e pode ser menos precisa do que outros métodos, como o DEXA. No entanto, a BIA é particularmente útil para quantificar os volumes de líquidos corporais. Finalmente, não determinamos o hormônio antidiurético.

Estudos futuros devem testar o efeito do CPAP no acúmulo de líquido corporal e excreção de ADH de forma aguda, pois pode ajudar a explicar o mecanismo de acúmulo de líquido corporal.

8. CONCLUSÕES

Concluímos que o ganho de peso associado ao uso do CPAP ocorre precocemente. O acúmulo de líquido corporal pode explicar o ganho de peso durante o tratamento com CPAP. Houve alteração da variação circadiana do débito urinário. Porém, não foram observadas mudanças na TMB, gasto energético total, consumo calórico e atividade física. Estes achados são importantes pois refutam a hipótese de que o tratamento da AOS com CPAP promove balanço energético positivo.

9. ANEXOS

9.1 Anexo A. Parecer Consubstanciado do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA USP - HCFMUSP

Plataforma Brasil

Continuação do Parecer: 1.481.593

Recomendações:

Nenhuma

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências.

Considerações Finais a critério do CEP:

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c)apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_661268.pdf	23/02/2016 09:42:52		Aceito
Outros	ON_LINE_ASSINADO.pdf	23/02/2016 09:41:39	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	FR_ASSINADA.pdf	23/02/2016 09:41:20	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Parecer_Parte_I.docx	12/02/2016 13:43:50	Pedro Rodrigues Genta	Aceito
Outros	PARECER_SCOC_ANONIMIZADO_SDC_4336_16_002_.pdf	12/02/2016 13:42:57	Pedro Rodrigues Genta	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	12/02/2016 13:40:40	Pedro Rodrigues Genta	Aceito
Outros	Carta_Pos_Graduacao.pdf	12/02/2016 13:39:55	Pedro Rodrigues Genta	Aceito
Outros	Anexo_A.pdf	12/02/2016 13:36:20	Pedro Rodrigues Genta	Aceito
Outros	Analise_Orcamentaria_SDC_4336_16_002.pdf	12/02/2016 13:31:16	Pedro Rodrigues Genta	Aceito
Orçamento	Orcamento.pdf	12/02/2016 13:30:19	Pedro Rodrigues Genta	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TERMO_DE_CONSENTIMENTO_LIVRE_E_ESCLARECIDO.docx	12/02/2016 13:14:53	Pedro Rodrigues Genta	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

9.2 Anexo B. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA: Papel da retenção hídrica no ganho de peso após o tratamento com CPAP em pacientes com apneia obstrutiva do sono

PESQUISADOR PRINCIPAL: Dr. Pedro Rodrigues Genta

DEPARTAMENTO/INSTITUTO: Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, FMUSP

Convite à participação:

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa clínica. Os detalhes do estudo são fornecidos a seguir para que você possa decidir sobre sua participação, que é voluntária.

Justificativa e objetivos do estudo:

A apneia obstrutiva do sono ocorre devido ao fechamento repetido da garganta durante o sono. A apneia obstrutiva do sono pode sobrecarregar o coração e aumentar a produção de urina no período noturno (noctúria). O tratamento da apneia do sono com o uso do aparelho de CPAP pode diminuir o volume de urina produzida durante o sono. Alguns estudos recentes mostraram que pacientes com apneia obstrutiva do sono tem aumento de peso durante tratamento com dispositivo de pressão positiva (CPAP). Porém, ainda não são claros os mecanismos que levam a aumento de peso entre pacientes que iniciaram o tratamento com CPAP. O objetivo deste estudo é verificar se o ganho de peso que ocorre após o início do uso deCPAP pode ser explicado por acúmulo de líquido ou por alterações metabólicas.

Procedimentos que serão realizados e métodos que serão empregados:

Durante o estudo, analisaremos o comportamento do metabolismo e do líquido no corpo com e sem o uso do CPAP. Analisaremos como a apneia obstrutiva do sono e o CPAP influenciam a retenção de líquido durante o dia e a produção de urina durante o sono. Avaliaremos ainda qual o papel do CPAP no ganho de peso através redução do metabolismo e da retenção de líquido após o início do tratamento.

Serão convidados para participar deste estudo 30 pacientes com diagnóstico de apneia obstrutiva do sono moderada/grave. Com esse estudo, pretendemos entender melhor sua doença, o que, no futuro, nos permitirá melhorar o tratamento de pacientes com apneia do sono.

Caso concorde em participar do estudo, haverá **2 etapas**: uma com o CPAP que você está usando e outra durante a retirada do CPAP por um semana. A ordem em que cada passo será feito (com ou sem CPAP) será sorteada.

Se você for sorteado para **retirar o CPAP**, você deverá deixar de usar o CPAP uma semana antes da primeira etapa do estudo e voltar a usá-lo de forma regular para realizar a segunda etapa do estudo,que será uma semana depois.
Se você for sorteado para iniciar o estudo **usando o CPAP**, você será submetido aos primeiros exames e deverá deixar de usar o CPAP por uma semana para realizar a segunda etapa.
No primeiro dia da primeira etapa do estudo, você permanecerá no laboratório do sono por 24h para a realização de exames: análise de líquido corporal, polissonografia, análise da taxa metabólica basal, medida das circunferências do pescoço e das pernas, peso, altura e medida do volume urinário e após o período de uma semana, você voltará ao laboratório e permanecerá por mais 24h para repetir os exames realizados na primeira etapa.
Explicitação de possíveis desconfortos e riscos decorrentes da participação na pesquisa:
Encontram-se a seguir a descrição dos procedimentos que serão feitos durante as duas etapas do estudo.

1. **Análise de líquido corporal:** A medida de líquido corporal será realizada através de um aparelho de bioimpedância. Você se deitará em uma cama e serão colocados 8 eletrodos (polegares, dedos médios e tornozelos direitos e esquerdos) para realizar a medida de líquido dos braços, tronco e pernas. Os eletrodos não causam desconforto e o tempo de exame é curto.
2. **Avaliação do sono por polissonografia:** Durante a noite do exame serão colocados fios no seu couro cabeludo, na pele próximo aos olhos e embaixo do queixo para sabermos se você está dormindo e em que estágio do sono. Serão também colocados sensores próximo ao nariz, cintas ao redor do tórax e abdome e um clip no dedo. Estes sensores servirão para avaliar a sua respiração durante o exame. A colocação dos fios e demais sensores não causa desconforto. Este exame durará a noite inteira
3. **Análise da taxa metabólica basal:** Será realizada após um período 12h de jejum, ao término do exame de polissonografia. Esse exame será realizado através da análise dos gases da sua respiração. Após 15 minutos de repouso, você respirará através de uma máscara por 15 minutos.
4. **Espirometria:** é um teste simples, o qual o paciente será solicitado a soprar algumas vezes através de um tubo. Será realizado durante o dia, com o paciente sentado em posição cômoda, por meio de um espirômetro, que é um equipamento que não causa dor ou desconforto algum ao paciente. Os testes acontecerão no Laboratório do Sono do InCor
5. **Circunferênciado pescoço e dos membros inferiores:** As medidas serão feitas com fita métrica.
6. **Peso e altura:** as medidas serão feitas com roupas íntimas e em balança.
7. **Volume urinário:** toda a urina será coletada para medida do volume durante todo o tempo do estudo no laboratório.
8. **Exames laboratoriais:** Será coletada uma mostra de sangue na manhã após o exame de polissonografia para a análise de exames laboratoriais, analisaremos peptídeo natriurético cerebral, hormônio antidiurético ehematócrito. Será também coletada uma amostra de urina para creatinina e sódio urinário.
9. **Questionários:** Você irá preencher 6 questionários para avaliar: a qualidade do seu sono, os sintomas da apneia, a sonolência, a qualidade de vida relacionada à necessidade de urinar à noite, o quanto de energia você gasta e asua alimentação.

10. **Interrupção do uso do CPAP:** Deixar de usar o CPAP pode trazer desconfortos, cansaço e, sonolência diurna,que podem prejudicar suas atividades diárias. Você não deverá dirigir ou operar máquinas pelo risco de sonolência.

Benefícios esperados para o participante:

A sua participação neste estudo não trará benefícios para o tratamento da sua doença. Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

Esclarecimento sobre a forma de acompanhamento e assistência a que terão direito os participantes da pesquisa

Seu tratamento permanecerá o mesmo durante sua participação neste estudo. Você terá garantia de tratamento hospitalar caso necessário.

Garantias de plena liberdade ao participante de recusar-se a participar ou retirar o seu consentimento em qualquer fase da pesquisa sem penalização alguma, de sigilo e privacidade

Você terá liberdade de se recusar a participar ou retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem qualquer penalização de sigilo ou privacidade.

Os pesquisadores asseguram a privacidade dos voluntários quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa, sendo divulgados única e exclusivamente com finalidade científica sem a identificação dos participantes. O (a) senhor (a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais da pesquisa, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores. O voluntário tem a liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer ônus e ou obrigação.

Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados coletados somente para esta pesquisa.

Este termo de consentimento livre e esclarecido foi elaborado de acordo com as diretrizes e normas regulamentadas de pesquisa envolvendo seres humanos atendendo à Resolução nº. 441/2011 e 466/2012 da Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP).

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Papel da retenção hídrica no ganho de peso após o tratamento com CPAP em pacientes com apneia obstrutiva do sono”.

Garantia de que o participante receberá uma via do termo de consentimento**.**

Uma cópia assinada deverá ser entregue ao voluntário.

Explicitação das garantias de ressarcimento por despesas decorrentes da pesquisa e explicitação da garantia de indenização por eventuais danos decorrentes da pesquisa

Fica garantido que a sua participação neste estudo é isenta de despesas e que você terá garantido o direito à indenização por eventual dano decorrente da pesquisa.

Em qualquer fase do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Pedro Rodrigues Genta, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º. andar (Laboratório do Sono do Instituto do Coração), São Paulo, S.P., CEP 05403-900, ou pelo telefone: (11)2661-5486. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa - Rua Ovidio Pires de Campos,

225- 5º andar, São Paulo, S.P., CEP 05403-000, pelo telefone: (11)2661-1548, (11)2661-1549, ou (11) 2661-7585 ou por email: **cappesq.adm@hc.fm.usp.br**

Fui suficientemente informado à respeito do estudo: "Papel da retenção hídrica no ganho de peso após o tratamento com CPAP em pacientes com apneia obstrutiva do sono".

Eu discuti com o Dr. Pedro Rodrigues Genta sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste serviço. Recebo uma via assinada pelo pesquisador.

_____

Assinatura do paciente/representante legal
Data ____/____/___

_____

Assinatura do responsável pelo estudo
Data___/____/____

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO (OU ETIQUETA INSTITUCIONAL DE IDENTIFICAÇÃO) DO PARTICIPANTE DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1.NOME:.:.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : ..... SEXO : .M □ F □
DATA NASCIMENTO: ...../...../.....
ENDEREÇO: ..... Nº.....APTO:.....
BAIRRO:.....CIDADE : .....
CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

2.RESPONSÁVELLEGAL: .....
NATUREZA(graudeparentesco,tutor,curadoretc.).....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M □ F □
DATA NASCIMENTO.: ...../...../.....
ENDEREÇO: .....Nº ..... APTO:.....
BAIRRO: ..... CIDADE: .....
CEP: ..... TELEFONE: DDD(.....).....

9.3 Anexo C. Diário de atividade física

Instruções: Anotar que tipo de atividade física que você fez em cada período de 15 minutos na tabela acima e assinalar qual intensidade você classificaria esta atividade numa escala de 1 a 9, sendo 1 a atividade mais leve possível (ex.: dormindo, deitado) e 9 a atividade mais cansativa que você poderia fazer (ex.: levantar peso). **Observe o exemplo:**

EXEMPLO:

	Data:		**Nome:**	**INTENSIDADE**								
	___/___/____			**Leve**			**Moderada**			**Intensa**		
	Horário		**Descrição da Atividade**	**1**	**2**	**3**	**4**	**5**	**6**	**7**	**8**	**9**
00:00	à	00:15	DORMINDO	X								
00:15	à	00:30	DORMINDO	X								
12:00	à	12:15	Almoçando - sentado		X							
12:15	à	01:30	Almoçando - sentado		X							
01:30	à	01:45	Banheiro escovando os dentes			X						
01:45	à	02:00	Dirigindo		X							
02:00	à	02:15	Dirigindo		X							
02:15	à	02:30	Caminhando leve				X					
02:30	à	02:45	Sentando no trabalho		X							
02:45	à	03:00	Sentando no trabalho		X							
03:00	à	03:15	Sentando no trabalho		X							
03:15	à	03:30	Em pe no ônibus			X						
03:30	à	03:45	Fazendo academia - correndo						X			
03:45	à	04:00	Fazendo academia - musculação							X		
04:00	à	04:15	Deitado no sofa assistindo televisão	X								
04:15	à	04:30	Tomando banho			X						
04:30	à	04:45	Lavando a louça			X						

	Exemplos de intensidade das atividades:
1	Dormindo, deitado acordado
2	Sentado
3	Em pé: atividade leve
4	Caminhando devagar: atividades diárias
5	Caminhando moderado: atividades diárias
6	Trabalho manual leve: lavando o chão, dirigindo caminhão,
	serviços domésticos moderados (varrer), andar de bicicleta devagar
7	Trabalho manual moderado, construção, cortando madeira, carregando objetos, etc..
8	Exercícios físicos de alta intensidade: dançando, natação, ginástica, tênis, não competitivo.
9	Trabalho manual intenso, exercício físico intenso, competição

9.4 Anexo D. Diário alimentar

O QUE É UM DIÁRIO ALIMENTAR?

O **diário alimentar** serve para avaliar o quanto de energia nós consumimos diariamente. Por isso, este diário deverá ser preenchido durante três dias da semana; porém estes dias **não poderão ser consecutivos** e um deles deve corresponder a **um dia do final de semana**.

Por exemplo:

Se você preferir começar a preencher na terça-feira:

#SUGESTÃO#

DOMINGO	SEGUNDA	TERÇA	QUARTA	QUINTA	SEXTA	SÁBADO
X	X	1° dia	X	2º dia	X	3º dia

Fica ao seu critério a escolha dos dias.

NÃO ESQUEÇA QUE O PREENCHIMENTO **NÃO** PODE SER EM DIAS CONSECUTIVOS (EXEMPLO: DOMINGO, SEGUNDA E TERÇA)

COMO PREENCHER MEU DIÁRIO ALIMENTAR?

Como o próprio nome já explica, é um diário, e nele você irá contar TUDO o que comeu durante o dia inteiro. Quanto mais verdadeiro for seu relato, melhor será seu resultado.

Nele necessita o preenchimento da: hora da refeição (1), tipo de refeição (2), os alimentos (3), os ingredientes (quando necessários) e a quantidade consumida expressa em medidas caseiras (4). Caso consuma algum medicamento ou suplemento, não esqueça de preencher (5).

NÃO ESQUEÇA DE ESCREVER SEU NOME COMPLETO E A DATA!!!

Por exemplo:

NOME: Roseli da Siqueira Campos Data:___/___/___

HORÁRIO (1) REFEIÇÃO (2)	**ALIMENTO (3)**	**INGREDIENTES e QUANTIDADE (MEDIDA CASEIRA) (4)**

8:oo café da manhã	1 copo de café com leite integral 1 pão francês com manteiga	½ copo (de requeijão) de leite ½ copo (de requeijão) de café 2 colheres (de sobremesa) de açúcar 1 pão francês 1 colher (de café) de manteiga

SE AO PREENCHER FALTAR ESPAÇO, UTILILIZE O VERSO DA FOLHA.

9.5 Anexo E. Questionário N-QoL

Questionário de Noctúria e Qualidade de Vida

As declarações a seguir são sobre o impacto de ‘ter que se levantar a noite para urinar’. Para cada item, por favor, marque um (x) na caixa ao lado da resposta que melhor descreve como você se sentiu. Por favor, marque apenas um item para cada afirmação.

NAS ÚLTIMAS DUAS SEMANAS,TER QUE SE LEVANTAR A NOITE PARA URINAR…						
1	Dificultou minha concentração no dia seguinte	Todo Dia	Maioria dos Dias	Alguns dias	Raramente	Nunca
2	Me fez sentir com baixa energia no dia seguinte	Todo Dia	Maioria dos Dias	Alguns dias	Raramente	Nunca
3	Me obrigou atirar uma soneca no dia seguinte	Todo Dia	Maioria dos Dias	Alguns dias	Raramente	Nunca
4	Me deixou menos produtivo no dia seguinte	Todo Dia	Maioria dos Dias	Alguns dias	Raramente	Nunca
5	Me levou a participar menos em atividades que eu gosto	Extremamente	Bastante	Moderadamente	Um pouco	Nunca
6	Me levou a ser cuidadoso sobre o quando ou quanto eu bebo	Todo tempo	Maioria do tempo	Algum tempo	Raramente	Nunca
7	Dificultou em conseguir dormir o suficiente durante a noite	Toda noite	Maioria das noites	Algumas noites	Raramente	Nunca
NAS ÚLTIMAS DUAS SEMANAS, EU TENHO SIDO…						
8	Preocupado se estou perturbando os outros na casa por ter que se levantar a noite para urinar	Extremamente	bastante	Moderadamente	Um pouco	Nunca
9	Preocupado em ter que se levantar noite para urinar	Todo tempo	Maioria do tempo	Algum tempo	Raramente	Nunca
10	Preocupado que esta condição vai piorar no futuro	Extremamente	bastante	Moderadamente	Um pouco	Nunca

11	Preocupado que não existe um tratamento eficaz para esse problema (ter que se levantar à noite para urinar)	Extremamente	bastante	Moderadamente	Um pouco	Nunca

12. Em geral, o quanto tem sido incomodo se levantar a noite para urinar durante as últimas duas semanas?
□ Nem um pouco
□Bastante
□Moderadamente
□Um pouco
□Extremamente

13. Em geral, eu classificaria minha qualidade de vida em...
□Muito Boa
□Boa
□Regular
□Pobre
□Muito Pobre

9.6 Anexo F. Escala de Sonolência de Epworth

Escala de sonolência de EPWORTH (ESS-BR)

Nome: _____

Data: _____ Idade (anos) _____

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.

0 = nunca cochilaria

1 = pequena probabilidade de cochilar

2 = probabilidade média de cochilar

3 = grande probabilidade de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

Obrigado por sua cooperação

10. REFERÊNCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. Amy S. Jordan, PhD, David G. McSharry M. Adult obstructive sleep apnoea syndrome. Lancet. 2014;22:736–47.
2. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: A prospective cohort study. PLoS Med. 2009;6(8):e1000132.
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep med. 2010;11(5):441–6.
4. Phillips BG, Hisel TM, Kato M, Pesek C a, Dyken ME, Narkiewicz K, et al. Recent weight gain in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea. J Hypertens. 1999;17(9):1297–300.
5. Loube DI, Loube AA, Erman MK. Continuous positive airway pressure treatment results in weight loss in obese and overweight patients with obstructive sleep apnea. J Am Diet Assoc. 1997;97(8):896–7.
6. Drager LF, Brunoni a. R, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Bensenor IM, Lotufo P a. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. Thorax. 2015;70(3):258–64.
7. Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, et al. Changes in energy metabolism after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194(6):729–38.
8. Quan SF, Budhiraja R, Clarke DP, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Nichols DA, et al. Impact of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on weight in obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2013;9(10):989–93.
9. 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;328(17):1230–5.
10. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Jr., Quan SF; The AASM manual for

the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester, IL. Am Acad Sleep Med. 2007.

11. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea? The rational clinical examination systematic review. JAMA - J Am Med Assoc. 2013;310(7):731–41.
12. Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. Chest. 2000;118(2):372–9.
13. Terry Young; James Skatrud; Paul E. Peppard. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. JAMA. 2004;291(16):2013–6.
14. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. Am J Epidemiol. 2013;177(9):1006–14.
15. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: Effects of gender. Am J Respir Crit Care Med. 2001;163(3 I):608–13.
16. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, Sánchez-Armengol Á, Botebol-Benhamou G, Polo-Padillo J, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: A clinical study of 1166 patients. Respir Med. 2004;98(10):984–9.
17. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. J Am Med Assoc. 2000;284(23):3015–21.
18. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: The Sleep Heart Health Study. Arch Intern Med. 2005;165(20):2408–13.
19. Flemons WW, Buysse D, Redline S, Oack A, Strohl K, Wheatley J, et al. Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. Sleep. 1999;22(5):667–89.
20. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Collins B, Basta M, et al. Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations.

Eur J Clin Invest. 2008;38(8):585–95.

21. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Weber RP, Arvanite M, Stine A, Lux L, Harris RP. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force. JAMA. 2017;317(4):415–33.
22. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. Cochrane Database Syst Rev. 2006;(1):CD001106.
23. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. J Clin Sleep Med. 2009;5(3):263–76.
24. Genta PR, Schorr F, Eckert DJ, Gebrim E, Kayamori F, Moriya HT, et al. Upper airway collapsibility is associated with obesity and hyoid position. Sleep. 2014;37(10):1673–8.
25. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168(5):522–30.
26. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: Mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. Respirology. 2012;17(1):32–42.
27. Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, Jones K, Grima M, Lambert G, et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. JAMA. 2012;308(11):1142–9.
28. Beebe DW, Miller N, Kirk S, Daniels SR, Amin R. The association between obstructive sleep apnea and dietary choices among obese individuals during middle to late childhood. Sleep Med. 2011;12(8):797–9.
29. Grunstein RR, Stenlöf K, Hedner J SL. Impact of obstructive sleep apnea and sleepiness on metabolic and cardiovascular risk factors in the Swedish Obese Subjects (SOS) Study. Int J Obes Relat Metab Disord. 1995;19(6):410–8.
30. Janney CA, Kilbourne AM, Germain A, Lai Z, Hoerster KD, Goodrich DE,

et al. The Influence of Sleep Disordered Breathing on Weight Loss in a National Weight Management Program. Sleep. 2016;39(1):59–65.

31. Simpson L, McArdle N, Eastwood PR2, Ward KL, Cooper MN, Wilson AC, Hillman DR, Palmer LJ MS. Physical Inactivity Is Associated with Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnea. J Clin Sleep Med. 2015;11(10)

32. Chin K, Shimizu K, Nakamura T, Narai N, Masuzaki H, Ogawa Y, et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. Circulation. 1999;100(7):706–12.

33. Hoyos CM, Murugan SM, Melehan KL, Yee BJ, Phillips CL, Killick R, et al. Dose-dependent effects of continuous positive airway pressure for sleep apnea on weight or metabolic function: Individual patient-level clinical trial meta-analysis. J Sleep Res. 2019;28(5):e12788.

34. Münzer T, Hegglin A, Stannek T, Schoch OD, Korte W, Büche D, et al. Effects of long-term continuous positive airway pressure on body composition and IGF1. Eur J Endocrinol. 2010;162(4):695–704.

35. Shechter A, Airo M, Valentin J, Dugas NC, Abdalla M, St-Onge M-P, et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Body Composition in Individuals with Obstructive Sleep Apnea: A Non-Randomized, Matched Before-After Study. J Clin Med. 2019;8(8):1195.

36. Katz ES, Moore RH, Rosen CL, Mitchell RB, Amin R, Arens R, et al. Growth After Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea: An RCT. Pediatrics. 2014;134(2):282–9.

37. Lewis TL, Johnson RF, Choi J, Mitchell RB. Weight gain after adenotonsillectomy: A case control study. Otolaryngol Head Neck Surg. 2015;152(4):734–9.

38. Wang ZM, Pierson RN, Heymsfield SB. The five-level model: a new approach to organizing body-composition research. Am J Clin Nutr. 1992;56(1):19–28.

39. Sheng HP, Huggins RA. A review of body composition studies with emphasis on total body water and fat. Am J Clin Nutr. 1979;32(3):630–47.

40. Lohman TG. Skinfolds and Body Density and Their Relation to Body

Fatness : A Review. Hum Biol. 1981;53(2):181–225.

41. Reseland JE, Anderssen SA, Solvoll K, Hjermann I, Urdal P, Holme I, et al. Effect of long-term changes in diet and exercise on plasma leptin. Am J Clin Nutr. 2001;73(2):240–5.

42. Sinha MK, Sturis J, Ohannesian J, Magosin S, Caro F, Stephens T, et al. Ultradian Oscillations of Leptin Secretion in Humans. Biochem Biophys Res Commun. 1996;228(3):733–8.

43. Maugeri D, Bonanno MR, Speciale S, Santangelo A, Lentini A, Russo MS, et al. The leptin , a new hormone of adipose tissue : clinical findings and perspectives in geriatrics. Arch Gerontol Geriatr. 2002;34(1):47–54.

44. Friedman JM, Halaas JL. Leptin and the regulation of body weight in mammals. Nature. 1998;395(6704):763–70.

45. Considine RV, Sinha MK, Heiman ML, Kriauciunas A, Stephens TW, Nyce MR, Ohannesian JP, Marco CC, McKee LJ, Bauer TL et al. Serum immunoreactive-leptin concentrations in normal-weight and obese humans. N Engl J Med. 1996;334(5):292–5.

46. M. Maffei, J. Halaas, E. Ravussin, R.E. Pratley, G.H. Lee, Y. Zhang, H. Fei, S. Kim, R. Lallone, S. Ranganathan, P.A. Kern, J.M. Friedman. Leptin levels in human and rodent: Measurement of plasma leptin and ob RNA in obese and weight-reduced subjects. Nat Med. 1995;11(11):1155–61.

47. Caro JF, Kolaczynski JW, Nyce MR, Ohannesian JP, Opentanova I, Goldman WH, et al. Decreased cerebrospinal-fluid / serum leptin ratio in obesity : a possible mechanism for leptin resistance. Lancet. 1996;348(9021):159–61.

48. Schwartz MW, Woods SC, Porte D, Seeley RJ, Baskin DG. Central nervous system control of food intake. Nature. 2000;404:661–71.

49. Bednarek MA, Feighner SD, Pong SS, McKee KK, Hreniuk DL, Silva MV, Warren VA, Howard AD, Van Der Ploeg LH HJ. Structure-function studies on the new growth hormone-releasing peptide, ghrelin: minimal sequence of ghrelin necessary for activation of growth hormone secretagogue receptor 1a. J Med Chem. 2000;43(23):4370–6.

50. Kojima M, Hosoda H, Date Y. Ghrelin is a growth-hormone- releasing

acylated peptide from stomach. Nature. 1999;402(6762):656–60.

51. Cowley MA, Smith RG, Diano S, Tscho M, Pronchuk N, Grove KL, et al. The Distribution and Mechanism of Action of Ghrelin in the CNS Demonstrates a Novel Hypothalamic Circuit Regulating Energy Homeostasis. Neuron. 2003;37(4):649–61.
52. Aart J van der Lely, Matthias Tschöp, Mark L Heiman EG. Biological, Physiological, Pathophysiological, and Pharmacological Aspects of Ghrelin. Endocr Rev. 2004;25(3):426–57.
53. Masuda Y, Tanaka T, Inomata N, Ohnuma N, Tanaka S, Itoh Z, et al. Ghrelin Stimulates Gastric Acid Secretion and Motility in Rats. Biochem Biophys Res Commun. 2000;276(3):905–8.
54. Tschöp M, Smiley DL, Heiman ML. Ghrelin induces adiposity in rodents. Nature. 2000;407(6806):908–13.
55. K Takaya , H Ariyasu, N Kanamoto, H Iwakura, A Yoshimoto, M Harada, K Mori, Y Komatsu, T Usui, A Shimatsu, Y Ogawa, K Hosoda, T Akamizu, M Kojima, K Kangawa, K NakaoK Takaya 1, H Ariyasu, N Kanamoto, H Iwakura, A Yoshimoto, M Harada, K Mori, Y Komatsu, T KN. Ghrelin Strongly Stimulates Growth Hormone Release in Humans. J Clin Endocrinol Metab. 2000;85(12):4908–11.
56. Geliebter A, Gluck ME, Hashim SA. Plasma Ghrelin Concentrations Are Lower in Binge-Eating Disorder. J Nutr. 2005;135(5):1326–30.
57. Matthias Tschöp, Christian Weyer, P. Antonio Tataranni, Viswanath Devanarayan, Eric Ravussin, Mark L. Heiman. Circulating Ghrelin Levels Are Decreased in Human Obesity. Diabetes. 2001;50(4):707–9.
58. Rosická M, Kršek M, Jarkovská Z, Marek J, Schreiber V. Ghrelin - A new endogenous growth hormone secretagogue. Physiol Res. 2002;51(5):435–41.
59. Jones JI; Clemmons DR. Insulin-like Growth Factors and Their Binding Proteins: Biological Actions. Endocr Rev. 1995;16(1):3–34.
60. Galli G, Pinchera A, Piaggi P, Fierabracci P, Giannetti M, Querci G, et al. Serum insulin-like growth factor-1 concentrations are reduced in severely obese women and raise after weight loss induced by laparoscopic adjustable gastric banding. Obes Surg. 2012;22(8):1276–80.

61. Ursavas A, Karadag M, Ilcol YO, Ercan I, Burgazlioglu B, Coskun F, et al. Low level of IGF-1 in obesity may be related to obstructive sleep apnea syndrome. Lung. 2007;185(5):309–14.
62. Shechter A. ffects of continuous positive airway pressure on energy balance regulation: a systematic review. Eur Respir J. 2016;48(6):1640–57.
63. Chen X, Niu X, Xiao Y, Dong J, Lu M, Kong W. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Leptin Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea : A Meta-analysis. Otolaryngol Head Neck Surg. 2014;152(4):610–8.
64. Hoyos CM, Killick R, Keenan DM, Baxter RC, Veldhuis JD, Liu PY. Continuous positive airway pressure increases pulsatile growth hormone secretion and circulating insulin-like growth factor-1 in a time-dependent manner in men with obstructive sleep apnea: a randomized sham-controlled study. Sleep. 2014;37(4):733–41.
65. Mysliwiec V, O'Reilly B, Roth BJ. Weight gain with CPAP: A complication of treatment?. J Clin Sleep Med. 2014;10(3):347.
66. Schofield WN. Predicting Basal Metabolic Rate, New Standards and Review of Previous Work. Hum Nutr Clin Nutr. 1985;39(Suppl 1):5–41.
67. Fekete K, Boutou AK, Pitsiou G, Chavouzis N, Pataka A, Athanasiou I, et al. Resting energy expenditure in OSAS: the impact of a single CPAP application. Sleep Breath. 2016;20(1),121-8.
68. Stenlöf K, Grunstein R, Hedner J SL. Energy expenditure in obstructive sleep apnea: effects of treatment with continuous positive airway pressure. Am J Physiol. 1996;271:1036–43.
69. West SD, Kohler M, Nicoll DJ, Stradling JR. The effect of continuous positive airway pressure treatment on physical activity in patients with obstructive sleep apnoea: A randomised controlled trial. Sleep Med. 2009;10(9):1056–8.
70. Leithner C, Frass M, Pacher R, Hartter E, Pesl H WW. Mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure decreases release of alpha-atrial natriuretic peptide. Crit Care Med. 1987;15(5):484–8.
71. Annat G, Viale JP, Bui Xuan B, Hadj Aissa O, Benzoni D, Vincent M,

Gharib C MJ. Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins. Anesthesiology. 1983;58(2):136–41.

72. Priebe, H. J., Heimann, J. C., & Hedley-Whyte J. Mechanisms of renal dysfunction during positive end-expiratory pressure ventilation. J Appl Physiol. 1981;50(3):643–9.

73. Sugerman HJ. Effects of increased intra-abdominal pressure in severe obesity. Surg Clin North Am. 2001;81(5):1063–75.

74. Doty JM, Saggi BH, Blocher CR, Fakhry I, Gehr T, Sica D, et al. Effects of increased renal parenchymal pressure on renal function. J Trauma - Inj Infect Crit Care. 2000;48(5):874–7.

75. Drury DR, Henry JP GJ. The effects of continuous pressure breathing on kidney function. J Clin InvestInvest. 1947;26(5):945–51.

76. Hajduk I, Strollo P, Jasani R. Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome--a retrospective study. Sleep. 2003;26(1):61–4.

77. Haylen BT, De Ridder D, Freeman RM, Swift SE, Berghmans B, Lee J, et al. An International Urogynecological Association (IUGA)/International Continence Society (ICS) joint report on the terminology for female pelvic floor dysfunction. Int Urogynecol J. 2010;21(1):5–26.

78. Tikkinen KAO, Johnson TM, Tammela TLJ, Sintonen H, Haukka J, Huhtala H, et al. Nocturia Frequency, Bother, and Quality of Life: How Often Is Too Often? A Population-Based Study in Finland. Eur Urol. 2010;57(3):488–96.

79. Bosch JLHR, Weiss JP. The prevalence and causes of nocturia. J Urol [Internet]. 2013;189(1 Suppl):S86-92.

80. Tikkinen KAO, Tammela TLJ, Huhtala H, Auvinen A. Is nocturia equally common among men and women? A population based study in Finland. J Urol. 2006;175(2):596–600.

81. Hoshiyama F, Hirayama A, Tanaka M, Taniguchi M, Ohi M, Momose H, et al. The impact of obstructive sleep apnea syndrome on nocturnal urine production in older men with nocturia. Urology. 2014;84(4):892–6.

82. J Krieger, L Laks, I Wilcox, RR Grunstein, LJ Costas, JG McDougall, CE

Sullivan. Atrial natriuretic peptide release during sleep in patients with obstructive sleep apnoea before and during treatment with nasal continuous positive airway pressure. Clin Sci. 1989;77(4):407–11.

83. Maeda T, Fukunaga K, Nagata H, Haraguchi M, Kikuchi E, Miyajima A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome should be considered as a cause of nocturia in younger patients without other voiding symptoms. Can Urol Assoc J. 2016;10(7–8):E241–5.

84. Miyazato M, Tohyama K, Touyama M, Nakamura H, Oshiro T, Ueda S, et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure on Nocturnal Urine Production in Patients With Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Neurourol Urodyn. 2015;36(2):376–9.

85. Kohler M, Stoewhas A-C, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW, et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure Therapy Withdrawal in Patients with Obstructive Sleep Apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184(10):1192–9.

86. Schwarz EI, Stradling JR, Kohler M. Physiological consequences of CPAP therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnoea — an opportunity for an efficient experimental model. J Thorac Dis. 2018;10(Suppl 1):24–32.

87. Grunstein RR, Stewart DA, Lloyd H, Akinci M, Cheng N, Sullivan CE. Acute withdrawal of nasal CPAP in obstructive sleep apnea does not cause a rise in stress hormones. Sleep. 1996;19(10):774–82.

88. Chris D. Turnbull, Ioannis Akoumianakis, Charalambos Antoniades, John R. Stradling. Overnight urinary isoprostanes as a marker of oxidative stress in obstructive sleep apnoea. Eur Respir J. 2017;49(2):1601787.

89. Richard B. Berry, Rita Brooks, Charlene Gamaldo, Susan M. Harding, Robin M. Lloyd, Stuart F. Quan, Matthew T. Troester BVV. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.4. Am Acad Sleep Med. 2017;13(5)::665–666.

90. Buchholz AC, Bartok C, Schoeller DA. The validity of bioelectrical impedance models in clinical populations. Nutr Clin Pract. 2004;19(5):433–46.

91. Lukaski HC. Biological indexes considered in the derivation of the bioelectrical impedance analysis. Am J Clin Nutr. 1996;64(3 suppl.):397S-404S.
92. Kyle UG, Bosaeus I, De Lorenzo AD, Deurenberg P, Elia M, Gómez JM, et al. Bioelectrical impedance analysis - Part I: Review of principles and methods. Clin Nutr. 2004;23(5):1226–43.
93. Baumgartner RN, chumlea WC, roche AF. Bioelectric impedance phase angle and body composition. Am J Clin Nutr. 1988;48(1):16–23.
94. Lorenzo ADE, Andreoli A, Matthie J, Withers P. Predicting body cell mass with bioimpedance by using theoretical methods : a technological review. J Appl Physiol. 1997;82(5):1542–58.
95. Cheuvront SN, Carter R, Sawka MN. Fluid Balance and Endurance Exercise Performance. Curr Sports Med Rep. 2003;2(4):202–8.
96. Hannan WJ, Cowen SJ, Plester CE, Fearon KCH, De Beau A. Comparison of bio-impedance spectroscopy and multi-frequency bio-impedance analysis for the assessment of extracellular and total body water in surgical patients. Clin Sci. 1995;89(6):651–8.
97. Branson RD, Johannigman JA. The measurement of energy expenditure. Nutr Clin Pract. 2004;19(6):622–36.
98. Ferrannini E. The theoretical bases of indirect calorimetry: A review. Metabolism. 1988;37(3):287–301.
99. Simonson DC, DeFronzo RA. Indirect calorimetry: Methodological and interpretative problems. Am J Physiol - Endocrinol Metab. 1990;258(3 Pt 1):E399-412.
100. Food and Agriculture Organization, World Health Organization, United nations University. Energy and protein requeriments. report of a joint FAO/OMS/UNU Expert Consultation. 1985.
101. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR Jr, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR Jr LA. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sport Exerc. 2000;32(9):498–504.
102. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and

potassium. J Hum Hypertens. 2002;16(2):97–103.

103. Ou Q, Chen B, Loffler KA, Luo Y, Zhang X, Chen R, et al. The Effects of Long-term CPAP on Weight Change in Patients With Comorbid OSA and Cardiovascular Disease: Data From the SAVE Trial. Chest. 2019;155(4):720–9.
104. Hemmer M, Viquerat CE, Suter PM VM. Urinary antidiuretic hormone excretion during mechanical ventilation and weaning in man. Anesthesiology. 1980;52(5):395–400.
105. Smith IE SJ. CPAP causing peripheral oedema: Uncommon but not unknown. Sleep Med. 2007;9(1):author reply 101.
106. Choy DSJ, Jacobson M, Chervin R. Dependent edema and ascites associated with CPAP/BiPAP treatment of sleep apnea. Sleep Med. 2006;7(7):594.
107. Smith I SJ. Peripheral oedema as a complication of cpap therapy for OSA. J Sleep Res. 2000;9(Suppl.1):177.
108. Krieger J, Sforza E, Delanoe C PC. Decrease in haematocrit with continuous positive airway pressure treatment in obstructive sleep apnoea patients. Eur Respir J. 1992;5(2):228–33.
109. Baccelli G, Pacenti P, Terrani S, Checchini M, Riglietti G, Prestipino F, et al. Scintigraphic recording of blood volume shifts. J Nucl Med. 1995;36(11):2022–31.
110. Berg HE, Tedner B, Tesch PA. Changes in lower limb muscle cross-sectional area and tissue fluid volume after transition from standing to supine. Acta Physiol Scand. 1993;148(4):379–85.
111. Jurado-Gamez B, Martin-Malo A, Alvarez-Lara MA, Muñoz L, Cosano A, Aljama P. Sleep disorders are underdiagnosed in patients on maintenance hemodialysis. Nephron - Clin Pract. 2006;105(1):c35-42.
112. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Prevalence and Physiological Predictors of Sleep Apnea in Patients With Heart Failure and Systolic Dysfunction. J Card Fail. 2009;15(4):279–85.
113. Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su MC, Smith S, Newton GE, et al. Nocturnal rostral fluid shift: A unifying concept for the pathogenesis

of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. Circulation. 2010;121(14):1598–605.

114. Ding N, Lin W, Zhang XL, Ding WX, Gu B, Ni BQ, et al. Overnight fluid shifts in subjects with and without obstructive sleep apnea. J Thorac Dis. 2014;6(12):1736–41.

115. Dos Santos EM, Brito DJ de A, Calado IL, França AKT, Lages JS, Monteiro Junior F das C, et al. Sodium excretion and associated factors in urine samples of African descendants in Alcântara, Brazil: a population based study. Ren Fail. 2018;40(1):22–9.

116. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. a Simple Method for Estimating 24 H Urinary Sodium and Potassium Excretion From Second Morning Voiding Urine Specimen in Adults. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1993;20(1):7–14.

Apêndice

Artigo enviado para publicação na revista Blue Journal.

American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine/AJRCCM

Weight gain induced by continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea is mediated by fluid accumulation

Journal:	*American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*
Manuscript ID	Draft
Manuscript Type:	OC - Original Contribution
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Herculano, Sara; Heart Institute (InCor), Hospital das Clinicas, University of São Paulo School of Medicine, Pulmonary Division Grad, Gustavo; Heart Institute (InCor), Hospital das Clinicas, University of São Paulo School of Medicine, Pulmonary Division Drager, Luciano; Heart Institute (InCor) University of São Paulo Medical School, Brazil, Hypertension Unit Albuquerque, André; Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School, Pulmonary Division de Melo, Camila; Universidade Federal de Lavras Departamento de Nutrição Lorenzi-Filho, Geraldo; School of Medicine, University of São Paulo, Sleep Laboratory Genta, Pedro; Heart Institute (InCor), Hospital das Clinicas, University of São Paulo School of Medicine, Pulmonary Division;
Subject Category:	15.09 Sleep Disordered Breathing: Outcomes < SLEEP
Keywords:	

SCHOLARONE™ Manuscripts

Weight gain induced by continuous positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea is mediated by fluid accumulation

Running title: Fluid accumulation induced by CPAP

Sara Herculano[1]; Gustavo F. Grad[1]; Luciano F. Drager[2]; André L. P. de Albuquerque[1]; Camila M. Melo[3]; Geraldo Lorenzi-Filho[1]; Pedro R. Genta[1]

[1]Laboratorio do Sono, LIM 63, Pulmonary Division, Heart Institute (InCor), Hospital das Clínicas HCFMUSP, Universidade de Sao Paulo, Sao Paulo, SP, BR.
[2]Hypertension Unit, Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, SP, BR.
[3]Department of Nutrition, Federal University of Lavras, Lavras, MG, BR.

Corresponding author:
Pedro R. Genta, MD, ATSF
Sleep laboratory, Heart Institute
Avenida Doutor Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 8th floor - CEP 05403-900 – São Paulo – Brazil
Email: prgenta@usp.br
Tel: +55(11) 2661-5486 Fax: +55(11) 2661-5695

Author contributions:
SH is the guarantor of the content of manuscript, including the data and analysis.
SH and PRG had full access to all of the data in the study and takes responsibility for the integrity of the data and the accuracy of the data analysis, including and especially any adverse effects. SH, GFG, LFD, ALPA, CMM, GLF and PRG contributed substantially to the study design, data analysis and interpretation, and the writing of the manuscript.

Impact of study findings: This study addresses the mechanisms of CPAP-associated weight gain among patients with obstructive sleep apnea. By showing that fluid accounts for weight gained in the first week of CPAP, we reassure that CPAP does not have an adverse metabolic impact.

This study was supported by CNPq (National Council of Scientific and Technological Development) (408332/2016-6). Drs. Genta (313348/2017-0) and Herculano (141825/2016-2) were also supported by CNPq.

Subject Category: 15.9 Sleep Disordered Breathing: Outcomes

Manuscript word count: 2567

This article has an online data supplement, which is accessible from this issue's table of content online at www.atsjournals.org

Abstract:

Rationale: Treatment of obstructive sleep apnea (OSA) with continuous positive airway pressure (CPAP) is associated with weight gain. Invasive positive pressure ventilation may cause fluid accumulation. **Objectives:** To test the hypothesis that weight gain induced by CPAP occurs within one week and is due to inhibition of nocturia and fluid accumulation. **Methods:** Moderate-severe OSA patients with good adherence to CPAP were randomized and crossed-over to one week of CPAP or CPAP withdrawal. Patients were admitted to the hospital in the morning of the seventh day of each intervention and remained for 24 hours under controlled conditions with measurements of fluid intake and urinary volume. Patients were evaluated by five measurements of body weight, waist, neck and leg circumference, bioelectrical impedance (8AM-1PM-6PM-10PM-8AM), overnight polysomnography (under the assigned condition) and morning determination of basal metabolic rate, B-type natriuretic peptide, and urinary osmolality, sodium and creatinine. **Measurements and Main Results:** Twenty-two patients, aged 62±5ys, body-mass index of 31±5Kg/m^2 and apnea-hypopnea index of 52±33 events/h were studied. The mean difference of weight between CPAP and CPAP withdrawal was +0.414±0.647Kg (P=0.008). Overnight urinary volume was lower during CPAP as compared to CPAP withdrawal: mean difference -145±305 mL (P=0.036). In contrast, there were no differences in calorie intake, total energy expenditure, basal metabolic rate, B-type natriuretic peptide, sodium excretion and urinary osmolality. Weight change correlated with the change in extracellular body water (R=0.590; P=0.004). **Conclusions:** Weight gain during CPAP occurs after one-week and can be explained by inhibition of nocturia and fluid accumulation.

Clinical Trial Registration: ClinicalTrials.gov No.: NCT03567317

Keywords: Continuous positive airway pressure, weight gain; fluid accumulation

Word count: 247

Introduction:

Obstructive sleep apnea (OSA) treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) was long thought to induce weight loss (1, 2). CPAP could promote a decrease in daytime sleepiness and increase in physical activity. However, this hypothesis was refuted (3–5). Recent studies have consistently shown the opposite, treatment of OSA with CPAP is associated with weight gain (6–13). CPAP-associated weight gain has been extensively investigated. The current hypothesis include reduction in basal metabolic rate (BMR) due to the resolution of OSA (13), increase in caloric intake (13), or increase in lean body-mass (11, 12, 14) that could be due to an increase in insulin-like growth factor-1 (12). Lean body-mass includes muscles, connective tissue and bone. However, the vast majority of lean body mass (70%) is composed by water (15). Therefore, fluid accumulation is a potential explanation for the observed increase in body weight associated with the treatment of OSA with CPAP. If CPAP induced a positive energy balance, one would expect a progressive weight gain over time. In contrast, there is recent evidence from a large randomized trial (SAVE study) that weight gain is dissipated after an average of 3.8 years of CPAP use (16).

Fluid accumulation is a well-known effect of positive pressure ventilation, particularly when associated with positive end-expiratory pressure (17, 18). Decreased preload and cardiac output associated with higher positive end-expiratory pressure levels may result in activation of the renin-angiotensin-aldosterone system, stimulation of antidiuretic hormone release, and decrease of atrial natriuretic peptide, resulting in fluid accumulation (17, 19). Among patients with OSA treated with CPAP, the reversal of OSA-associated nocturia

(20, 21) is another potential mechanism of fluid accumulation. Interestingly enough, a case series and a case report have described acute fluid accumulation after the start of OSA treatment with CPAP (22, 23). We hypothesized in the present study that CPAP-associated weight gain occurs within one week, is of the same order of magnitude of previous longer-term studies (3 to 6 months) and is explained by inhibition of nocturia and fluid accumulation. In order to test this hypothesis, we used the CPAP withdrawal paradigm, that has been applied as a model to study the adverse effects of OSA reversed by CPAP treatment (24). The major advantage of this model is to optimize the effects of CPAP by selecting patients well adapted to CPAP, with a high adherence. In addition, we used a short-term protocol (one week) that reduces the impact of confounding factors other than fluid, such as changes in energy balance, fat and muscle mass.

Methods:

See detailed methods in the online supplement.

Subjects: Patients with moderate or severe OSA under treatment with CPAP were considered to participate. Exclusion criteria included patients with chronic kidney disease or using diuretics. The study was approved by the Hospital das Clínicas ethics committee. Written informed consent was obtained from all participants.

Protocol Design: The protocol consisted of two 24h study visits: during CPAP treatment (CPAP visit) and after CPAP withdrawal for 1 week (CPAP withdrawal visit). Patients were randomized to begin the study during CPAP treatment or after CPAP withdrawal. Study visits and procedures are

summarized in Figure 1. Fluid intake and urinary volume were measured during the 24hs.

Body composition: A direct segmental multi-frequency bioelectrical impedance analyzer (InBody S10, Biospace, Seoul, South Korea) was used for body composition determinations.

Basal metabolic rate: Indirect calorimetry using Vmax® Encore metabolic cart (Carefusion Inc., Yorba Linda, CA) was used for basal metabolic rate (BMR) determinations.

Laboratory exams: Urine and blood samples were collected in the morning after polysomnography. Osmolality, sodium and creatinine were analyzed in the urine. B-type natriuretic peptide (BNP) and hematocrit were measured from blood samples.

Polysomnography: Full polysomnography was performed with and without CPAP, according to the study visit. The patient´s therapeutic CPAP level was used at the CPAP night.

Physical activity and food diary: Total energy expenditure was calculated using BMR of each individual and energy expended during physical activities performed during the day, assessed through a physical activity diary. Food diaries were completed on the same days of the physical activity diaries.

Statistical analysis: Analyses were performed using IBM SPSS Statistics Version 25. Continuous variables obtained once during CPAP and once during CPAP withdrawal periods were compared using paired Student´s t-test. A general linear model was used for repeated measures analysis. Post-hoc analysis (Bonferroni) was used for intergroup comparisons. Correlation analysis (Pearson) was used to test for associations between changes in

weight and 24h urinary volume, overnight urinary volume, extracellular body water, BMR, energy expenditure and calorie consumption during CPAP and CPAP withdrawal.

Results:

A total of 124 OSA patients under treatment with CPAP were screened for the study, but 100 were excluded for several reasons (Figure 2). Twenty-four patients were randomized to start with CPAP (n=12) or after one week of CPAP withdrawal (n=12). Two patients were randomized to start the protocol during CPAP withdrawal but did not return for the CPAP evaluations and were excluded. The final study population included 22 patients. Patient characteristics are described in Table 1. The order of randomization (CPAP or CPAP withdrawal) did not affect the results.

Anthropometric measurements and fluid balance:

Body weight during CPAP treatment was higher as compared to CPAP withdrawal in all 5 measurements along the 24hs (Figure 3A). The mean difference of weight between CPAP and CPAP withdrawal period was 0.414 ± 0.647 (p=0.008). Waist circumference, neck circumference and leg circumference of both legs (right and left) remained unchanged during the 5 measurements of each step protocol (E-Figure 1).

Twenty-four-hour urinary volume tended to be higher during CPAP withdrawal as compared to CPAP (P=0.09) (Table 2). CPAP lead to a higher urinary volume from 6 to 10PM but to a lower overnight urinary volume as compared to CPAP withdrawal (Figure 4). There was no significant difference between 24h fluid intake during CPAP and CPAP withdrawal (P=0.875). The number of nocturia episodes during the period with and without CPAP also remained

unchanged (P=0.317). No significant correlations were observed between changes in weight and 24h urinary volume or overnight urinary volume.

Calorie consumption and energy expenditure:

The higher body weight during CPAP as compared to CPAP withdrawal could not be explained by calorie consumption, BMR or energy expenditure, which remained unchanged (Table 2). No significant correlations were observed between changes in weight and calorie consumption, BMR or energy consumption.

Body composition analysis:

No significant differences in fat mass (Figure 3C) and lean body mass (Figure 3D) were observed between CPAP and CPAP withdrawal. A trend to a higher extracellular body water during CPAP as compared to CPAP withdrawal was observed (P=0.100) (Figure 3B). A positive correlation between the change (measurements performed during CPAP minus during CPAP withdrawal) in extracellular water and weight was observed (R=0.590; P=0.004) (Figure 5).

Laboratory analysis:

No differences were observed in serum BNP, hematocrit and 24h urinary sodium excretion and urine osmolality during CPAP and CPAP withdrawal (Table 2).

Discussion:

This study provides strong evidence that the weight gain associated with the treatment of OSA with CPAP is due to fluid accumulation. Firstly, weight gain occurred after one week of CPAP and could not be explained by the level of physical activity, calorie intake, water intake as well as BMR, all of which remained stable. Secondly, the magnitude of weight change in this acute

study was remarkably similar to a meta-analysis of previous longer-term studies (0.41 vs 0.42Kg, respectively) (7). Thirdly, we showed a positive correlation between change in weight and extracellular body water. Finally, we showed that CPAP induces a decrease in overnight urinary volume that helps to explain the mechanism of fluid accumulation.

Patients with severe OSA frequently report nocturia that is thought to be caused by the repetitive surges of exaggerated negative intrathoracic pressure, leading to intermittent increase in preload, BNP release and natriuresis (25, 26). Conversely, previous observations and the present study have shown that OSA treatment with CPAP reduces overnight urinary volume (21, 26, 27). In line with other studies, we did not find reduction in BNP levels associated with the treatment of OSA with CPAP (21, 28). Therefore, the mainstream hypothesis that the effects of OSA treatment on nocturia is due to abolition of obstructive respiratory events and return of preload to normal values is not supported by changes in BNP levels. The alternative hypothesis raised by the present study is that positive airway pressure reduces preload well below normal values. In contrast to the effects of intermittent and variable increase of preload caused by obstructive events (and reversed by treatment), CPAP reduces preload continuously throughout the night. This hypothesis is supported by the evidence that mechanical ventilation with positive pressure reduces preload and urinary volume and may lead to fluid accumulation (17, 18). In our study, we found a positive correlation between changes in weight and extracellular fluid volume and a marginally significant increase in extracellular body water during CPAP as compared to the CPAP withdrawal period, supporting the hypothesis that weight gain is due to fluid accumulation

(Figure 5). Positive pressure may induce antidiuretic hormone release and may explain CPAP-associated decrease in overnight urinary volume (19). Unfortunately, antidiuretic hormone was not measured in the present study, and therefore this hypothesis could not be tested. We did not observe a reduction in 24h urinary volume during CPAP as compared to CPAP withdrawal. The similar 24h urinary volume between CPAP and CPAP withdrawal can be explained by the novel observation that patients on CPAP change the circadian pattern of diuresis, with a significant increase in urinary output from 6 to 10PM (Figure 4). The unchanged 24h urinary volume between CPAP and CPAP withdrawal groups and the similar 24h sodium excretion indicates that patients had already reached a steady state after one week of CPAP. Had this not been the case, weight gain would be progressive over time. The observation that the magnitude of weight gain in our study is remarkably similar to that observed in the APPLES study and in a meta-analysis (7, 8) is in line with the hypothesis that the patients had already reached a steady state after one week of CPAP. We therefore showed that overnight inhibition of diuresis during CPAP use, fluid accumulation and weight gain occur within the first week of CPAP. Decreased overnight urinary volume is counterbalanced by the novel finding of the present study of a shift in the circadian pattern of diuresis, with a significant increase in diuresis from 6 to 10PM among patients on CPAP (Figure 4).

Several studies have suggested that the effects of OSA treatment with CPAP on weight is due to changes in energy balance that would lead to an increase in fat mass or lean body-mass (9, 11, 12, 14). However, the results are conflicting. In an observational study, Tachikawa et al showed that CPAP-

associated weight gain was associated with increased caloric intake as well as an average reduction of 75 Kcal in BMR (13). In contrast, our randomized study is in line with 2 other studies that also showed no significant changes in BMR associated with the treatment of OSA with CPAP (10, 29). A reduction of 75 Kcal in BMR (13) would be able to explain the gain of only ~60gr of weight, making this hypothesis very unlikely to explain our results. An alternative hypothesis was the observation of an increase in calorie intake. However, that study lacked a control group, and it is not clear why patients treated with CPAP would increase calorie intake (30). No significant changes in body composition was reported when the whole group of patients treated with CPAP was analyzed (13). The authors argued that among patients that gained weight, there was an increase in both fat and lean body mass (13). In contrast to these findings, calorie intake and body composition remained stable in our study. Moreover, a recent patient-level meta-analysis showed no effect of CPAP on fat accumulation (9). Increase in lean body-mass in association with weight gain induced by CPAP has been more consistently reported in 3 previous studies that used sensitive methods of body composition measurements using dual energy X-ray absorptiometry or air displacement plethysmography (11, 12, 14). In addition, one of the studies suggested an increase in insulin-like growth factor-1 as a potential mechanism for the observed increase in lean body-mass (12). It must be stressed that the vast majority of lean body-mass is composed of water (70%), and not muscles or bone (15). In contrast to the studies reported above, we did not find a significant increase in lean body-mass. The most likely explanation for the lack of increase in lean body-mass observed in our study is the reduced accuracy of bioelectrical impedance to

detect small variations. Several other arguments speak against a change in energy balance associated with the treatment of OSA with CPAP. Firstly, two independent studies showed that weight gain is associated with the time of nightly exposure to positive pressure, as evaluated by CPAP adherence (8, 9). However, no association between weight gain and treatment duration (ranging from 1 to 6 months) has been reported. Secondly, although the large studies have reported an average weight gain similar to what has been observed in our study (7, 8), at an individual level, changes of weight were variable and ranged from 0.35 to 7Kg (6–10, 12, 13, 22, 23). We argue that fluid accumulation better accommodates the discrepancies in weight gain across previous studies. Interestingly, and in accordance to our hypothesis, one case report and a case-series showing the largest weight gain (4.5 to 7Kg) were associated with high levels of CPAP (16cmH_2O) and peripheral edema. Fluid accumulation and edema resolved with the reduction of CPAP level or CPAP withdrawal (22, 23). Finally, one would expect a progressive weight gain if the use of CPAP led to a change in energy balance. In contrast, recent evidence from the SAVE study suggest that the effects of CPAP on weight are dissipated over time (16). No significant weight gain after an average of 3.8 years of CPAP (16) was reported. These observations are reassuring because they clearly show that CPAP does not promote a positive energy balance and progressive weight gain.

Our study has some strengths and limitations. Strengths included the use of a strict 24h protocol controlling food and water intake, physical activity, urinary volume, weight and body composition measurements. In our study, 24h sodium excretion was estimated from a morning spot urine.

However, this method has been used by several investigators (31–33). The present study used bioelectrical impedance that is an indirect method for body lean and fat mass analysis and is less accurate than other methods such as dual-energy x-ray absorptiometry. However, bioelectrical impedance is particularly helpful to quantify body fluid volumes and does not use radiation. Finally, we did not determine antidiuretic hormone, which is a plausible mechanism for CPAP-associated fluid accumulation.

In conclusion, CPAP-associated weight gain occurs within the first week of CPAP use and can be explained by fluid accumulation due to reversal of nocturia. Patients reach an early steady state because of an anticipated increase in diuresis that occurs before bedtime. Our study provides evidence against a negative metabolic impact promoted by CPAP during OSA treatment.

References:

1. Redenius R, Murphy C, O'Neill E, Al-Hamwi M, Zallek SN. Does CPAP lead to change in BMI? J Clin Sleep Med. 2008;4:205–209.
2. Loube DI, Loube AA, Erman MK. Continuous positive airway pressure treatment results in weight loss in obese and overweight patients with obstructive sleep apnea. J Am Diet Assoc. 1997;97:896–897.
3. West SD, Kohler M, Nicoll DJ, Stradling JR. The effect of continuous positive airway pressure treatment on physical activity in patients with obstructive sleep apnoea: A randomised controlled trial. Sleep Med. 2009;10:1056–8.
4. Batool-Anwar S, Goodwin JL, Drescher AA, Baldwin CM, Simon RD, Smith TW, Quan SF. Impact of CPAP on activity patterns and diet in patients with Obstructive Sleep Apnea (OSA). J Clin Sleep Med. 2014;10:465–472.
5. Diamanti C, Manali E, Ginieri-Coccossis M, Vougas K, Cholidou K, Markozannes E, Bakakos P, Liappas I, Alchanatis M. Depression, physical activity, energy consumption, and quality of life in OSA patients before and after CPAP treatment. Sleep Breath. 2013;17:1159–1168.
6. Brown MA, Goodwin JL, Silva GE, Behari A, Newman AB, Punjabi NM, Resnick HE, Robbins JA, Quan SF. The Impact of Sleep-Disordered Breathing on Body Mass Index (BMI): The Sleep Heart Health Study (SHHS). Southwest J Pulm Crit Care. 2011;3:159–168.
7. Drager LF, Brunoni a. R, Jenner R, Lorenzi-Filho G, Bensenor IM, Lotufo P a. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. Thorax.

2015;70:258–64.

8. Quan SF, Budhiraja R, Clarke DP, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Nichols DA, Simon RD, Smith TW, Walsh JK, Kushida CA. Impact of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on weight in obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med. 2013;9:989–93.
9. Hoyos CM, Murugan SM, Melehan KL, Yee BJ, Phillips CL, Killick R, Cayanan EA, Wong KK, Liu PY, Grunstein RR, Marshall NS. Dose-dependent effects of continuous positive airway pressure for sleep apnea on weight or metabolic function: Individual patient-level clinical trial meta-analysis. J Sleep Res. 2019;28:e12788.
10. Stenlöf K, Grunstein R, Hedner J SL. Energy expenditure in obstructive sleep apnea: effects of treatment with continuous positive airway pressure. Am J Physiol. 1996;271:1036–43.
11. Shechter A, Airo M, Valentin J, Dugas NC, Abdalla M, St-Onge M-P, Louh IK. Effects of continuous positive airway pressure on body composition in Individuals with obstructive sleep apnea: A non-randomized, matched before-after study. J Clin Med. 2019;8:1195.
12. Münzer T, Hegglin A, Stannek T, Schoch OD, Korte W, Büche D, Schmid C, Hürny C. Effects of long-term continuous positive airway pressure on body composition and IGF1. Eur J Endocrinol. 2010;162:695–704.
13. Tachikawa R, Ikeda K, Minami T, Matsumoto T, Hamada S, Murase K, Tanizawa K, Inouchi M, Oga T, Akamizu T, Mishima M, Chin K. Changes in energy metabolism after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2016;194:729–738.
14. Hoyos CM, Killick R, Yee BJ, Phillips CL, Grunstein RR, Liu PY.

Cardiometabolic changes after continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: A randomised sham-controlled study. Thorax. 2012;67:1081–1089.

15. Sheng HP, Huggins RA. A review of body composition studies with emphasis on total body water and fat. Am J Clin Nutr. 1979;32:630–647.

16. Ou Q, Chen B, Loffler KA, Luo Y, Zhang X, Chen R, Wang Q, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Hlavac M, McArdle N, Mukherjee S, Mediano O, Barbe F, Anderson CS, McEvoy RD, Woodman RJ. The effects of long-term CPAP on weight change in patients with comorbid OSA and cardiovascular disease: Data from the SAVE trial. Chest. 2019;155:720–729.

17. Leithner C, Frass M, Pacher R, Hartter E, Pesl H WW. Mechanical ventilation with positive end-expiratory pressure decreases release of alpha-atrial natriuretic peptide. Crit Care Med. 1987;15:484–8.

18. Annat G, Viale JP, Bui Xuan B, Hadj Aissa O, Benzoni D, Vincent M, Gharib C MJ. Effect of PEEP ventilation on renal function, plasma renin, aldosterone, neurophysins and urinary ADH, and prostaglandins. Anesthesiology. 1983;58:136–41.

19. Hemmer M, Viquerat CE, Suter PM VM. Urinary antidiuretic hormone excretion during mechanical ventilation and weaning in man. Anesthesiology. 1980;52:395–400.

20. Maeda T, Fukunaga K, Nagata H, Haraguchi M, Kikuchi E, Miyajima A, Yamasawa W, Shirahama R, Narita M, Betsuyaku T, Asano K, Oya M. Obstructive sleep apnea syndrome should be considered as a cause of nocturia in younger patients without other voiding symptoms. Can Urol

Assoc J. 2016;10:e241–e245.

21. Miyazato M, Tohyama K, Touyama M, Nakamura H, Oshiro T, Ueda S, Saito S. Effect of continuous positive airway pressure on nocturnal urine production in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Neurourol Urodyn. 2015;36:376–379.

22. Choy DSJ, Jacobson M, Chervin R. Dependent edema and ascites associated with CPAP/BiPAP treatment of sleep apnea. Sleep Med. 2006;7:594.

23. Smith I SJ. Peripheral oedema as a complication of cpap therapy for OSA. J Sleep Res. 2000;9:177.

24. Kohler M, Stoewhas A-C, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW, Stradling JR. Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med. 2011;184:1192–9.

25. Hajduk I, Strollo P, Jasani R. Prevalence and predictors of nocturia in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome--a retrospective study. Sleep. 2003;26:61–4.

26. Hoshiyama F, Hirayama A, Tanaka M, Taniguchi M, Ohi M, Momose H, Nakamura T, Ogawa S, Torimoto K, Tanaka N, Fujimoto K. The impact of obstructive sleep apnea syndrome on nocturnal urine production in older men with nocturia. Urology. 2014;84:892–6.

27. Miyauchi Y, Okazoe H, Okujyo M, Inada F, Kakehi T, Kikuchi H, Ichikawa H, Arakawa Y, Mori Y, Kakehi Y. Effect of the continuous positive airway pressure on the nocturnal urine volume or night-time frequency in patients with obstructive sleep apnea syndrome. Urology. 2015;85:333–

336.

28. Colish J, Walker JR, Elmayergi N, Almutairi S, Alharbi F, Lytwyn M, Francis A, Bohonis S, Zeglinski M, Kirkpatrick IDC, Sharma S, Jassal DS. Obstructive sleep apnea: Effects of continuous positive airway pressure on cardiac remodeling as assessed by cardiac biomarkers, echocardiography, and cardiac MRI. Chest. 2012;141:674–681.

29. Ryan CF, Love LL, Buckley PA. Energy expenditure in obstructive sleep apnea. Sleep. 1995;18:180–187.

30. Melo C, Genta PR. Continuous positive airway pressure and weight gain: do we know the mechanisms? Am J Respir Crit Care Med. 2016;194:915.

31. Dos Santos EM, Brito DJ de A, Calado IL, França AKT, Lages JS, Monteiro Junior F das C, Dos Santos AM, Salgado Filho N. Sodium excretion and associated factors in urine samples of African descendants in Alcântara, Brazil: a population based study. Ren Fail. 2018;40:22–29.

32. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium. J Hum Hypertens. 2002;16:97–103.

33. Kawasaki T, Itoh K, Uezono K, Sasaki H. A simple method for estimating 24 h urinary sodium and potassium excretion from second morning voiding urine specimen in adults. Clin Exp Pharmacol Physiol. 1993;20:7–14.

Table 1. Baseline characteristics

Characteristics	All Participants (n=22)
Age, ys	62 ± 5
Males, %	11 (50)
Weight, Kg	86.66 ± 21.43
Body-mass index, Kg/m²	31.4 + 5.1
Waist circumference, cm	109 ± 16
Neck circumference, cm	41 ± 5
CPAP compliance, h	5.4 ± 1.0
CPAP, cmH_2O	9.9 ± 1.1
Hypertension, %	13 (59)
Diabetes, %	8 (36)

Definition of abbreviations: CPAP = continuous positive airway pressure. Data is shown as mean ± standard deviation

Table 2. Obstructive sleep apnea severity, fluid and energy balance and laboratory parameters during CPAP treatment and after one week of CPAP withdrawal.

Variables (n=22)	CPAP	CPAP withdrawal	Mean difference	*P*
Apnea-hypopnea index, events/h	8.8 ± 11.0	52.1 ± 32.9	-43.3 ± 30.5	<0.010
24h water intake, mL	1,156 ± 440	1,158 ± 428	-2 ± 53	0.875
24h urinary volume, mL	2,041 ± 633	2,203 ± 647	-160 ± 434	0.099
Fluid balance, mL	852 ± 703	1,005 ± 658	152 ± 454	0.14
Nocturia, number of episodes	0 [0-1]	0 [0-1]	-	0.317
BMR, KCal/day	1,317 ± 313	1,354 ± 404	-36 ± 339	0.618
Calorie intake, KCal/day	1,757 ± 325	1,751 ± 368	5.7 ± 291	0.929
Energy expenditure, KCal/day	1,932 ± 584	2,030 ± 620	-98 ± 535	0.411
Laboratory parameters				
BNP, pg/mL	35.1 ± 39.6	38.4 ± 50.7	-3.2 ± 26.5	0.59
Hematocrit, %	43.4 ± 3.9	43.7 ± 3.4	-0.3 ± 2.1	0.499
Urinary Na^+ excretion, mEq/day	181 ± 25	187 ± 26	-6 ± 29	0.316
Urinary osmolality, mOsm/kg	545 ±157	498 ±167	47 ±197	0.274

Definition of abbreviations: BMR = basal metabolic rate; BNP = B-type natriuretic peptide; CPAP = continuous positive airway pressure; Na^+ = sodium. Data is shown as mean ± standard deviation or median [1st-3rd quartile].

Figure Legends:

Figure 1: Patients were randomized to continue to use CPAP or stop CPAP for 7 days (A). After 7 days of randomization, patients stayed in the sleep lab for 24 hs. Patients underwent the procedures listed on Panel B that included bioelectrical impedance analysis, weight and urinary volume measurements, polysomnography, indirect calorimetry, hematocrit, serum B-type natriuretic peptide, fractional excretion of sodium and urinary osmolality. After the initial 24h visit, all patients switched to the next step and stopped or resumed CPAP for 7 days. The 24h protocol listed in panel B was then repeated. CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; BIA: Bioelectrical Impedance Analysis.

Figure 2. Flowchart of the study. CPAP: Continuous Positive Airway Pressure

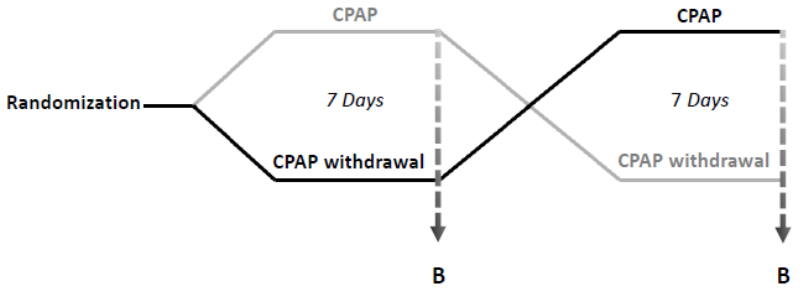
Figure 3: Twenty-four-hour determinations of body weight and body composition using bioelectric impedance during CPAP and CPAP withdrawal (A) Body weight (B) Extracellular body water (C) Fat mass (D) Lean body-mass. *P<0.05

Figure 4: Urinary volume according to 4 periods over 24hs. *P<0.05

Figure 5: Association between the change (CPAP minus CPAP withdrawal) in extracellular body water and weight.

Figure 1

A



B

8AM	1PM	6PM	10PM	8AM
BIA Weight	BIA Urinary volume Weight	BIA Urinary volume Weight	BIA Urinary volume Weight Polysomnography	BIA Urinary volume Weight Indirect calorimetry Laboratory exams

Figure 2

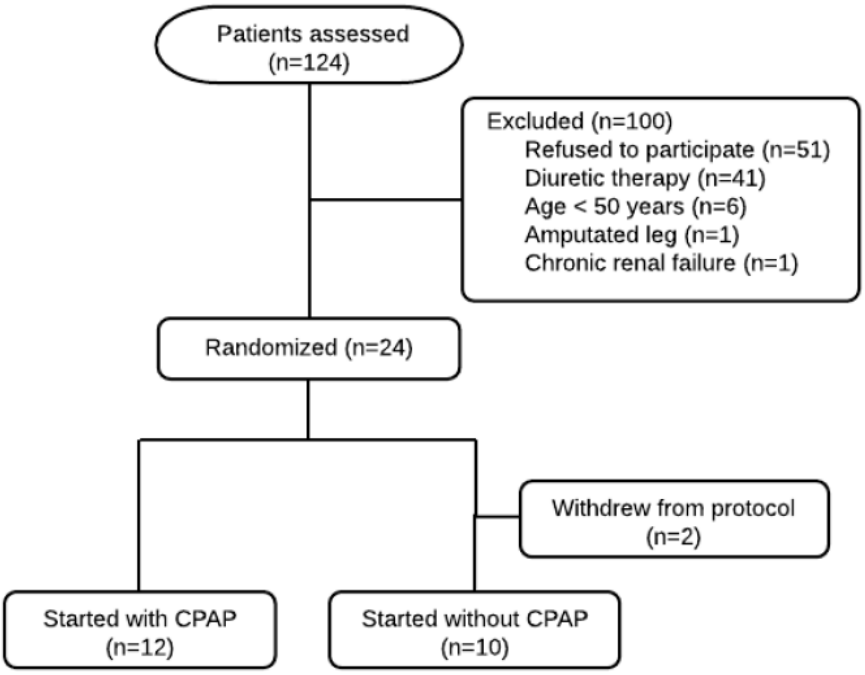


Figure 3

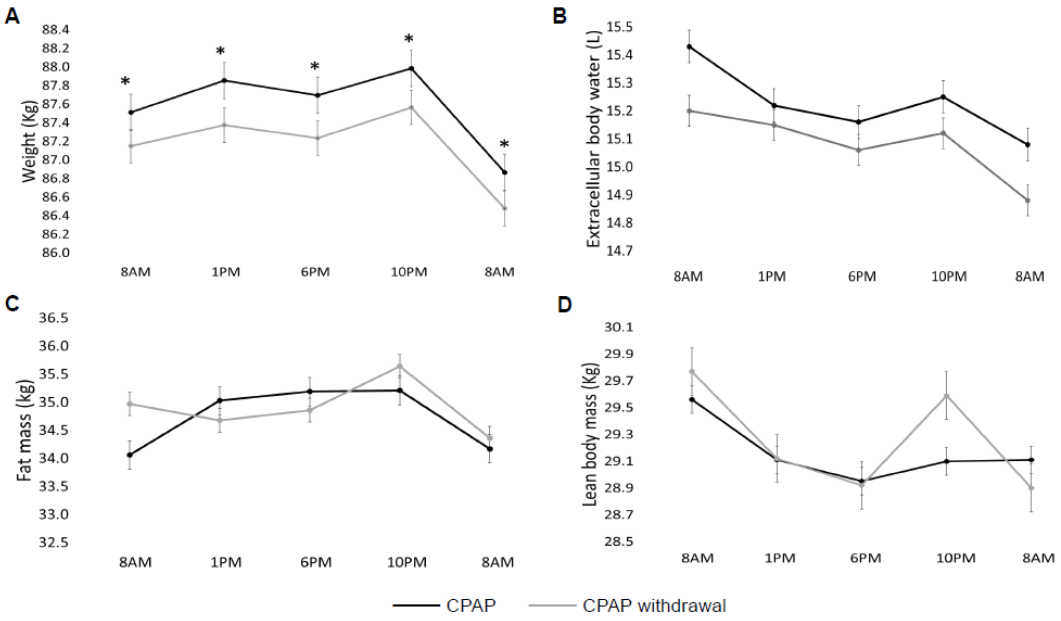


Figure 4

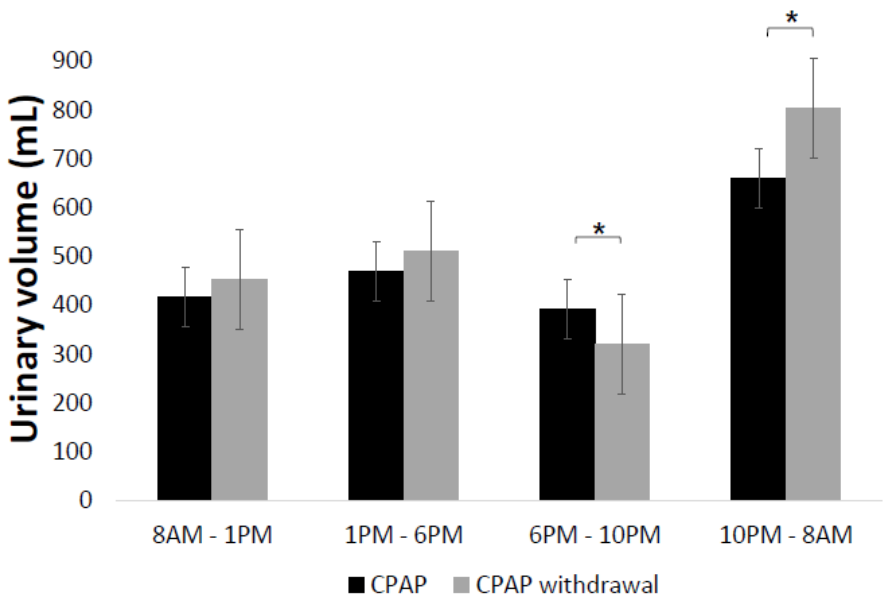
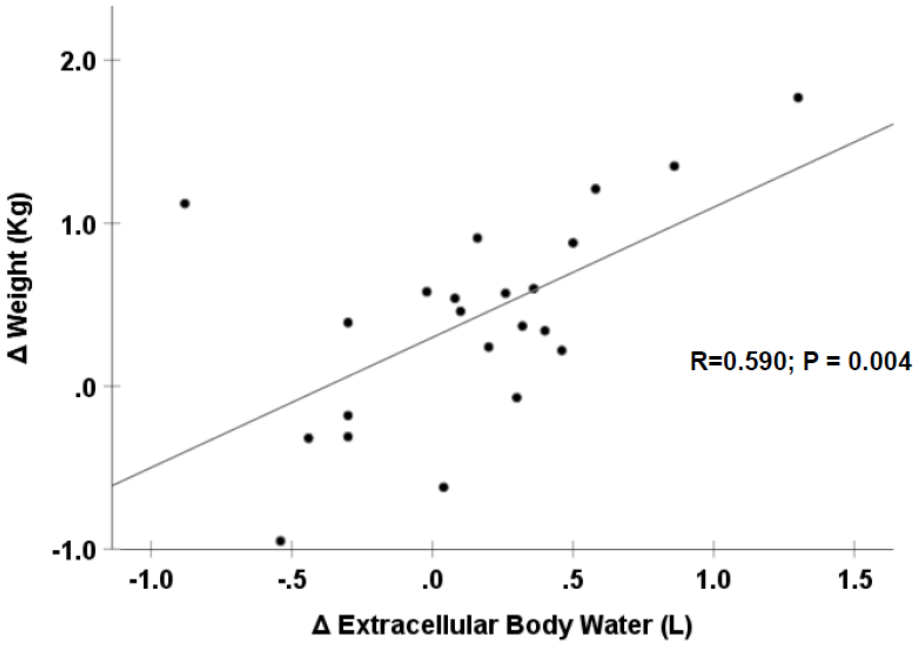


Figure 5


2.0
1.0
.0
-1.0
Δ Weight (Kg)
-1.0
-.5
.0
.5
1.0
1.5
Δ Extracellular Body Water (L)
R=0.590; P = 0.004

The Role of Fluid Accumulation in Acute Weight Gain During CPAP Treatment in Patients with Obstructive Sleep Apnea

Sara Herculano[1]; Gustavo F. Grad[1]; Luciano F. Drager[2]; André L. P. de Albuquerque[1]; Camila Maria de Melo[3]; Geraldo Lorenzi-Filho[1]; Pedro R. Genta[1]

Online Data Supplement

Methods:

Subjects: Patients were recruited from October 2016 until March 2019. Patients with moderate or severe OSA, aged between 50 and 80 years under treatment with CPAP for at least 6 months were considered to participate. Subjects should have an average CPAP compliance of at least 4 hours per night during the last month. Patients were excluded from the study if they had a previous diagnosis of congestive heart failure, chronic kidney disease (serum creatinine > 2mg/dl), liver disease, poorly compensated diabetes, urinary incontinence, were unable to undergo the study procedures or were under diuretic therapy.

Protocol Design: During each condition, each patient spent 24 hours in the sleep lab and observed a one-week interval between assessments. For the CPAP withdrawal assessments, CPAP was discontinued for one week. If the patient was randomized to start the study after CPAP withdrawal, CPAP was restarted for one week before reassessments. If the patient was randomized to start with CPAP, therapy with CPAP was withdrawn after the initial assessments for one week before reassessments. Assessments during each 24h visit consisted of body weight, neck waist, and leg circumference measurements and

bioelectrical impedance analysis performed at 8AM, 1PM, 6PM, 10PM and 8AM in the following morning. Polysomnography was performed with or without CPAP according to study visit randomization. Basal metabolic rate was determined and urine and blood samples were drawn in the morning after polysomnography. Fluid intake and urinary volume were measured during the 24hs.

Anthropometric measurements: Weight and height were measured with patients wearing only a hospital gown (20g), in orthostatic position on a scale/stadiometer accurate to 0.01Kg (Caumaq, Cachoeira do Sul, Brazil). Neck, waist, and leg circumferences were measured with the patient in orthostatic position using a flexible graduated tape measure. Neck circumference was measured at the level of the cricothyroid membrane. Waist circumference was determined midway between the inferior margin of the last rib and the crest of the ilium, in a horizontal plane with the patient in orthostatic position at the end of a normal expiration. Leg circumference was measured in both legs at the maximum calf circumference in a plane perpendicular to the long axis of the calf.

Food and fluid intake: Patients received meals according to the hospital menu with a total 24h calorie of 2310 Kcal. Fluid was restricted to a maximum of 2 liters during 24h. Fluid intake and urinary volume were measured between each period of study evaluations (8AM-1PM, 1PM-6PM, 6PM-10PM, 10PM-8AM).

Body composition: A direct segmental multi-frequency bioelectrical impedance analyzer (InBody S10, Biospace, Seoul, South Korea) was used for body composition determinations. Resistance of the arms, trunk and legs were

measured using 8 electrodes (thumbs, middle fingers and ankles). Bioelectrical impedance analysis was performed after 15 minutes in the supine position.

Basal metabolic rate: Indirect calorimetry using Vmax® Encore metabolic cart (Carefusion Inc., Yorba Linda, CA) was used for basal metabolic rate determinations. After 15 minutes in the supine position, oxygen and carbon dioxide consumption were continuously measured for the following 15 minutes through a face mask while patients remained immobile and awake, in a room with temperature between 23ºC and 27ºC. Patients fasted for 8hs before basal metabolic rate analysis and laboratory exams.

Laboratory exams: Urine and blood samples were collected in the morning after polysomnography at both study visits. Osmolality, sodium and creatinine were analyzed in the urine. B-type natriuretic peptide and hematocrit were measured from blood samples. Osmolality was determined using cryoscopic analysis. Sodium was analyzed using an ion-selective electrode method. Creatinine concentration was determined by an automated colorimetric method. Hematocrit was determined using an automated electronic counter. B-type natriuretic peptide was determined using a chemiluminescence immunoassay. Twenty-four hour urinary sodium excretion was estimated using the equation proposed by Tanaka et al which uses spot urinary sodium and creatinine (1).

Polysomnography: An Alice 5 system (Philips Respironics, Murrysville, PA) was used, with the following electrophysiological parameters: electroencephalogram (6 channels), electrooculogram (2 channels), submental and anterior tibial electromyogram, snore sensor, pressure cannula airflow and thermistor (or CPAP), chest and abdominal bands (inductance plethysmography), electrocardiogram, position sensor and pulse oximeter. Polysomnography was

read by an investigator according to the criteria of the American Academy of Sleep Medicine (2).

Physical activity and food diary: Participants were asked to complete a physical activity diary for three non-consecutive days, including a weekend day during one week before each study visit. Physical activities performed during the day were described at 15-minute intervals, along with an effort perception scale with intensity ranging from 1 (very light intensity) to 9 (intense activities). Activities were classified according to their metabolic equivalents to calculate total energy expenditure. In summary, total energy expenditure was calculated the sum of the time expended in each activity multiplied by basal metabolic rate and the metabolic equivalents for the described activity (3, 4). Patients recorded all food and beverages consumed during each day. Energy intake was calculated using the DietSmart® software version 10.2.7 (Smartdata, Mococa, SP, Brazil).

Statistical analysis: Data are expressed as mean ± standard deviation (SD) for normally distributed variables, and median (interquartile range) for non-normally distributed variables. Normal distribution was tested using the Shapiro-Wilk test. Wilcoxon signed-rank test was used to compare the number of nocturia episodes. Variables were compared according to the order the patient entered the study to test for the influence of the randomization using unpaired Student´s t- test.

Sample size calculation was performed using preliminary data from 12 patients. Considering a significance level of 0.05, power of 80%, a minimal detectable difference of 0.5kg and the standard deviation of the difference (0.70Kg) of weight, 18 patients were calculated. In order to account for drop-outs or incomplete data, we increased the number of patients to 24 subjects.

References:

E1. Tanaka T, Okamura T, Miura K, Kadowaki T, Ueshima H, Nakagawa H. A simple method to estimate populational 24-h urinary sodium and potassium. J Hum Hypertens 2002;16:97–103.

E2. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, Troester MT, Vaughn BV. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Version 2.4. American Academy of Sleep Medicine, 2017.

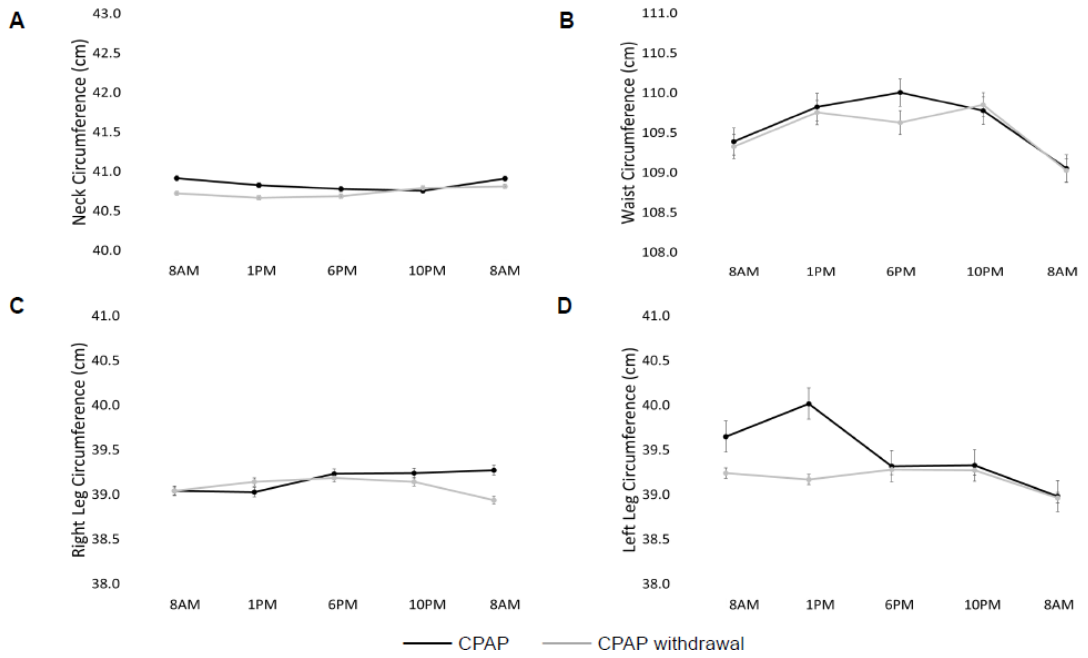
E3. Food and Agriculture Organization, World Health Organization, United Nations University. Energy and protein requeriments. report of a joint FAO/OMS/UNU Expert Consultation; 1985.

E4. Ainsworth BE, Haskell WL, Whitt MC, Irwin ML, Swartz AM, Strath SJ, O'Brien WL, Bassett DR Jr, Schmitz KH, Emplaincourt PO, Jacobs DR Jr LA. Compendium of physical activities: an update of activity codes and MET intensities. Med Sci Sport Exerc 2000;32:498–504.

Figure Legend:

E-figure 1. Twenty-four-hour determinations of neck (A), waist (B), right (C) and left leg (D) circumferences.

E-figure 1


A
Neck Circumference (cm)
43.0
42.5
42.0
41.5
41.0
40.5
40.0
8AM
1PM
6PM
10PM
8AM
B
Waist Circumference (cm)
111.0
110.5
110.0
109.5
109.0
108.5
108.0
8AM
1PM
6PM
10PM
8AM
C
Right Leg Circumference (cm)
41.0
40.5
40.0
39.5
39.0
38.5
38.0
8AM
1PM
6PM
10PM
8AM
D
Left Leg Circumference (cm)
41.0
40.5
40.0
39.5
39.0
38.5
38.0
8AM
1PM
6PM
10PM
8AM
CPAP
CPAP withdrawal