



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Apneia obstrutiva do sono, resistência à insulina e disglícemia em obesos**

**Lara Freire Bezerril Soares**

Salvador (Bahia)  
Março, 2017

**FICHA CATALOGRÁFICA** (elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz:  
Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Soares, Lara Freire Bezerril

F866

Apneia obstrutiva do sono, resistência à insulina e disglícemia em obesos /  
Lara Freire Bezerril Soares. (Salvador, Bahia): LFB, Soares, 2016

VIII + 23 fl.

Monografia, como exigência parcial e obrigatória para conclusão do Curso de Medicina da Faculdade de Medicina da Bahia (FMB), da Universidade Federal da Bahia (UFBA)

Professor orientador: Carla Hilário da Cunha Daltro

Palavras chaves: 1. Apneia obstrutiva do sono; 2. Obesidade; 3. Disglícemia; 4. Resistência à insulina; 5. Diabetes tipo 2. I. Daltro, Carla Hilário da Cunha. II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU:



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**  
**FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA**  
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



## **Monografia**

# **Apneia obstrutiva do sono, resistência à insulina e disglucemia em obesos**

**Lara Freire Bezerril Soares**

Professor orientador: **Carla Hilário da Cunha Daltro**  
Coorientador: **Regina Terse Trindade Ramos**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2016.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

Salvador (Bahia)  
Março, 2017

**Monografia:** *Apneia obstrutiva do sono, resistência à insulina e disglícemia em obesos*, de **Lara Freire Bezerril Soares**.

Professor orientador: **Carla Hilário da Cunha Daltro**

Coorientador: **Regina Terse Trindade Ramos**

### **COMISSÃO REVISORA**

- **Carla Hilário da Cunha Daltro** (Professora orientadora), Professora do Departamento de Ciências da Nutrição da Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia.
- **Francisco Hora de Oliveira Fontes**, Professor do Departamento de Medicina interna e Apoio diagnóstico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.
- **Marcus Miranda Lessa**, Professor do Departamento de Cirurgia experimental e Especialidades cirúrgicas da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

**TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO:** Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IX Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 2017.

*“Se as coisas são inatingíveis... Ora!*

*Não é motivo para não querê-lás!*

*Que tristes os caminhos, se não fora a presença distante das estrelas!”*

**(Mário Quintana)**

Aos meus pais, **Fátima e Genart**,  
fontes de todo amor e inspiração.

## **EQUIPE**

- Lara Freire Bezerril Soares, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA. Correio-e: larafreirebs@gmail.com;
- Carla Hilário da Cunha Daltro, Escola de Nutrição/UFBA; e
- Regina Terse Trindade Ramos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA.

## **INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES**

### **UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA**

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)
- Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia (ENUFBA)

### **NÚCLEO DE TRATAMENTO E CIRURGIA DA OBESIDADE (NTCO)**

## **FONTES DE FINANCIAMENTO**

|                   |
|-------------------|
| Recursos próprios |
|-------------------|

## AGRADECIMENTOS

- ◆ À minha professora orientadora, Carla Hilário da Cunha Daltro, pela presença constante e enriquecedora e por ser um exemplo de competência, comprometimento e dedicação.
- ◆ À minha professora coorientadora, Regina Terse Trindade Ramos, por ser tão atenciosa e por contribuir de forma cuidadosa com o trabalho.
- ◆ Ao professor Francisco Hora, membro da comissão revisora, pelas contribuições enriquecedoras e pelo incentivo inspirador.
- ◆ Ao professor Marcus Miranda, membro da comissão revisora, pela atenção e cuidado ao corrigir o trabalho.



## SUMÁRIO

|   |           |
|---|-----------|
| <b>LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS</b>                                   | <b>2</b>  |
| <b>I. RESUMO</b>  | <b>3</b>  |
| <b>II. OBJETIVOS</b>  | <b>4</b>  |
| <b>III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA</b>                                       | <b>4</b>  |
| III.I. A apneia obstrutiva do sono                                      |           |
| III.I.I. Etiologia e fatores de risco                                   |           |
| III.I.II. Manifestações clínicas  |           |
| III.I.III. Fisiopatologia   |           |
| III.II. A Diabetes Mellitus   |           |
| III.II.I. Definição   |           |
| III.II.II. Histórico natural da doença                                  |           |
| III.III. Associação entre apneia obstrutiva do sono e diabetes mellitus |           |
| <b>IV. METODOLOGIA</b>  | <b>7</b>  |
| <b>V. RESULTADOS</b>  | <b>10</b> |
| <b>VI. DISCUSSÃO</b>  | <b>13</b> |
| <b>VII. CONCLUSÕES</b>  | <b>16</b> |
| <b>VIII. SUMMARY</b>  | <b>17</b> |
| <b>IX. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>                                   | <b>18</b> |
| <b>X. ANEXOS</b>  | <b>22</b> |
| X.I. ANEXO 1: Parecer do CEP  |           |

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AOS: Apneia obstrutiva do sono

CPAP: Continuous positive airway pressure

DM2: Diabetes melitus tipo 2

HbA1c: Hemoglobina glicada

HOMA-IR: Homeostasis model assessment - Insuline resistance

IAH: Índice de apneia e hipopneia

IMC: Índice de massa corpórea

NTCO: Núcleo de tratamento e cirurgia da obesidade

## I. RESUMO

**Fundamentação teórica:** Apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição caracterizada por episódios de apneia e hipopneia repetidas durante o sono, cursando, usualmente, com queda na saturação de oxihemoglobina, microdespertares, e conseqüentemente sonolência diurna. A obesidade é o principal fator causal em adultos. Já está bem estabelecida a associação entre apneia do sono e doenças cardiovasculares e, nos últimos anos, tem surgido evidências da associação entre esta condição e resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2. **Objetivo:** Investigar se existe associação entre AOS e resistência à insulina e disglícemia em obesos. **Metodologia:** Estudo tipo corte transversal, tendo como variável de exposição a apneia do sono e de desfecho a disglícemia e a resistência periférica à insulina. A amostra foi constituída pelos pacientes atendidos no Núcleo de Tratamento e Cirurgia da Obesidade (NTCO) no período entre 2007 e 2008. A presença de apneia do sono foi investigada pela polissonografia noturna e o desfecho pela história clínica, glicemia de jejum e pelo *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR). **Resultados:** Foram estudados 365 pacientes, dentre os quais AOS foi diagnosticada em 265 (72,6%) e disglícemia em 128 (35,1%). O índice HOMA-IR apresentou valores entre 0,6 e 50,2 com mediana de 4,7 (2,8 – 6,9). Quando comparados os pacientes com e sem disglícemia, foi observado que o primeiro grupo era mais velho, tinha IAH maior e havia predomínio do sexo masculino. Contudo, após análise multivariada, a associação só se manteve estatisticamente significativa com a idade e o sexo masculino. Ao comparar os pacientes com HOMA-IR > 4,3 e pacientes com HOMA-IR < 4,3, o primeiro grupo apresentava percentual maior de indivíduos do sexo masculino, IAH e IMC maiores, além de níveis menores de saturação mínima de O<sub>2</sub>. Após a análise multivariada, permanece associação com a idade e o IAH. **Conclusões:** A disglícemia em obesos está associada à idade, mas não a AOS. A resistência à insulina em obesos está associada, também à idade, e ao IAH. A correlação entre as variáveis estudadas mostrou associação positiva e significativa entre o HOMA-IR e o índice de apneia e hipopneia ( $r_s=0,273$ ;  $p<0,001$ ), e negativa e significativa entre o HOMA-IR e a saturação mínima de O<sub>2</sub> ( $r_s= -0,208$ ;  $p<0,001$ ).

**Palavras-chave:** 1. Apneia obstrutiva do sono; 2. Obesidade; 3. Disglícemia; 4. Resistência à insulina; 5. Diabetes tipo 2.

## II. OBJETIVOS

### Principal:

Investigar se existe associação entre apneia obstrutiva do sono, resistência insulínica e disglícemia em obesos.

### Secundário:

Testar se existe correlação entre o HOMA-IR e o índice de apneia e hipopneia e saturação mínima de O<sub>2</sub>.

## III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

### **I. Apneia Obstrutiva do Sono**

Apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição comum, caracterizada por episódios repetitivos de obstrução parcial (hipopneia) ou total (apneia) das vias aéreas superiores durante o período do sono<sup>1,2</sup>. O colapso das vias respiratórias que ocorre nessa disfunção resulta em um quadro de obstrução do fluxo aéreo, queda na saturação de oxihemoglobina e fragmentação do sono, podendo manifestar-se, clinicamente, com sonolência diurna<sup>3,4,5</sup>. Um estudo recente, realizado por Briançon-Marjollet et al.<sup>6</sup>, aponta os hábitos de vida modernos como uma das causas de sono prejudicado e afirma que a AOS acomete cerca de 4-15% da população mundial.

Embora os mecanismos subjacentes da AOS ainda não tenham sido completamente elucidados, evidências de estudos atuais têm sugerido que a inflamação desempenha um papel fundamental na patogênese dessa condição<sup>7</sup>. Apesar de ainda haver dúvidas com relação à sua fisiopatologia, os fatores de risco que predisõem ao desenvolvimento da AOS já são assaz conhecidos, sendo eles o excesso de peso corporal, sexo masculino, idade avançada, circunferência do pescoço aumentada, índice de massa corporal (IMC) elevado, pressão arterial elevada, dentre outros<sup>1,8</sup>.

As mudanças na arquitetura do sono de pacientes que sofrem com AOS são responsáveis pelo surgimento da principal queixa dessa condição, a sonolência diurna excessiva, que pode resultar em comprometimento na qualidade de vida, na performance cognitiva e em funções sociais<sup>5,9</sup>. Estudos recentes, como os publicados por Sun et al<sup>9</sup> e por Briançon-Marjollet et al<sup>6</sup>, vêm demonstrando que

essa condição está relacionada com problemas ainda mais graves, como risco aumentado de desenvolver intolerância à glicose, resistência à insulina e diabetes mellitus tipo 2, bem como uma maior propensão a sofrer doenças cardiovasculares e síndrome metabólica.

A fisiopatologia da AOS resulta de uma interação entre fatores anatômicos, fisiológicos, neuromusculares, dentre outros<sup>1,10</sup>. De uma forma geral, a condição pode ser explicada como um colapso da faringe durante o sono, provocando, assim, oclusão das vias aéreas superiores<sup>11</sup>. Os eventos obstrutivos provocam uma asfixia progressiva que estimula, cada vez mais, a realização de esforços respiratórios contra a via aérea em colapso, normalmente, até que haja o despertar<sup>2</sup>.

## **II. Diabetes Mellitus**

Diabetes mellitus (DM) é uma doença de alta prevalência, que compartilha com os distúrbios respiratórios do sono uma série de fatores de risco, incluindo idade avançada e obesidade<sup>11</sup>. DM tipo 2 é a forma mais comum da doença, ocorrendo em cerca de 90% a 95% de todos os casos. Esses pacientes apresentam um quadro de resistência à insulina associado a uma deficiência relativa desse hormônio, dentre outros aspectos fisiopatológicos<sup>12</sup>. Há, provavelmente, muitas causas para este tipo de diabetes, embora a fisiopatologia específica ainda não tenha sido completamente esclarecida. A maioria dos pacientes portadores de DM tipo 2 apresenta excesso de peso, sendo esta a causa da resistência insulínica apresentada<sup>13</sup>.

A história natural da diabetes mellitus tipo 2 é marcada por uma deterioração gradual de tolerância à glicose ao longo do tempo, progredindo de resistência à insulina, a glicemia de jejum alterada ou tolerância à glicose diminuída, e, finalmente, a diabetes mellitus tipo 2<sup>14</sup>. Acredita-se que a resistência à insulina seja um componente chave para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares e distúrbios metabólicos<sup>15</sup>.

## **III. Associação entre apneia obstrutiva do sono e diabetes mellitus**

Estudos recentes têm buscado identificar uma associação independente entre AOS e diabetes mellitus ou resistência à insulina. O artigo publicado por Martínez-Ceron et al<sup>16</sup>, por exemplo, defende a ideia de que AOS pode alterar o metabolismo da glicose, evoluindo de aumento da resistência à insulina até um quadro de intolerância a glicose, culminando com o desenvolvimento de DM tipo 2. Corroborando com essa ideia, o estudo realizado por Briançon-Marjollet et al<sup>6</sup> não só acredita que um sono prejudicado contribui para o aumento da prevalência de obesidade e diabetes mellitus tipo 2, como também propõe uma análise que comprove uma associação independente entre essas condições.

Inicialmente, a possível associação entre AOS e DM tipo 2 seria explicada pela hipóxia intermitente e fragmentação do sono como sendo os responsáveis por eventos como alterações nas

atividades nervosas simpáticas, estresse oxidativo, modificações nas atividades do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal, inflamação sistêmica e alterações nos hormônios reguladores do apetite<sup>12,16</sup>. Mais especificamente, o quadro de apneia pode provocar a dessaturação de oxigênio, condição que aumenta os níveis de catecolaminas e cortisol, de mediadores como o TNF-alfa e a IL-6, e também de fatores derivados de adipócitos - como a leptina e resistina -, contrarreguladores da insulina que atuam aumentando a resistência periférica à esse hormônio<sup>12,17</sup>.

Diversos resultados já foram e estão sendo publicados defendendo a existência dessa associação. Foi demonstrado que AOS está associada não só a um aumento no risco de desenvolvimento de DM tipo 2 e resistência a insulina, mas também a uma piora no controle glicêmico em pacientes já portadores da doença<sup>18</sup>. Outros estudos, como o publicado por Obaseki et al<sup>19</sup>, vêm demonstrando uma associação independente entre AOS e doenças cardiovasculares e metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2. Pallayova et al<sup>20</sup> e Moon et al<sup>12</sup> sustentam a mesma ideia e ainda exploram a progressão de possíveis complicações. Resultados encontrados por Martínez-Ceron et al<sup>16</sup> e Seetho<sup>21</sup> propõem, ainda, uma outra linha de análise, na qual a associação é testada através dos efeitos do tratamento de AOS com o uso do CPAP (*Continuous positive airway pressure*) no metabolismo da glicose. Esses estudos concluíram que o uso adequado do CPAP pode provocar uma redução na resistência à insulina em pacientes com AOS mais severa; mas que apesar de significativa, a magnitude do efeito desse aparelho no controle glicêmico ainda é limitada.

Apesar disso, existem ainda muitos estudos que questionam a existência de uma associação independente dessas variáveis. Muitos autores acreditam que a resistência à insulina é consequência da obesidade e não do quadro de apneia obstrutiva do sono, como Stoohs et al<sup>22</sup>. Outros acreditam haver a associação e até expõem dados de maior prevalência de diabetes mellitus tipo 2 em indivíduos com AOS, mas não estabelecem uma relação causal entre as duas condições, como o estudo realizado pela University Wisconsin Medical School<sup>23</sup>. As publicações acerca do tema ainda apresentam muitas dúvidas e lacunas quanto à comprovação da associação entre AOS e resistência à insulina e diabetes mellitus. Este trabalho objetiva avaliar a existência dessa associação em obesos, no intuito de permitir uma melhor abordagem e intervenção nesses pacientes.

## **IV. METODOLOGIA**

### **IV.I. Desenho do estudo**

Corte transversal.

### **IV.II. População de referência**

Pacientes obesos atendidos no Núcleo de Tratamento e Cirurgia da Obesidade (NTCO).

### **IV.III. Características da população em estudo**

Foram avaliados pacientes obesos encaminhados à cirurgia bariátrica.

### **IV.IV. Procedimento**

#### **IV.IV.I. Critérios de inclusão**

- Indivíduos com IMC = 40 ou  $>32 \text{ kg/m}^2$  com comorbidades, encaminhados à cirurgia bariátrica no NTCO no período de 2007 a 2008.

#### **IV.IV.II. Critérios de exclusão**

- Indivíduos com informações incompletas no banco de dados.

### **IV.V. Definição da amostra**

Pacientes obesos encaminhados à cirurgia bariátrica no período de 2007 a 2008. Os dados foram oriundos de banco de dados pré-existente confeccionado com 365 pacientes atendidos consecutivamente no NTCO no período referido. Merece ressaltar que todos os indivíduos foram atendidos pelo mesmo médico e pela equipe de nutricionistas que compõem o NTCO. Esse banco foi construído com o intuito de caracterizar a população atendida neste centro, contudo, sem pergunta de pesquisa específica definida na época da coleta.

### **IV.VI. Técnica e instrumentos realizados**

#### **IV.VI.I. Variáveis a serem estudadas:**

Variáveis demográficas: Nome, idade (em anos completos), gênero, ocupação, diagnóstico prévio de doenças crônicas (como hipertensão arterial, diabetes mellitus ou outras).

Variáveis referentes aos dados laboratoriais: Colesterol total e frações e triglicérides; glicemia em jejum e insulina sérica. A resistência à insulina foi avaliada através do HOMA IR = insulina de jejum ( $\int \text{U/ml}$ ) x glicemia de jejum (mg/dL) x 0,056/22,5 (Hanson et al., 2000). Foi englobado sob o título de disglycemia todo tipo de alterações de tolerância à glicose: glicemia de jejum alterada ( $\geq 100 \text{ mg/dl}$  e  $< 126 \text{ mg/dl}$ ), intolerância à glicose (glicemia entre 140-199 mg/dl 2h após uma sobrecarga

de 75 g de glicose), e diabetes mellitus tipo 2. De acordo com os critérios da American Diabetes Association, o diagnóstico de diabetes tipo 2 pode ser dado através de quatro formas:

- Glicemia de jejum  $\geq 126$  mg/dL (7.0 mmol/L);
- 2h-Glicemia  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L) após teste oral de tolerância à glicose (TOTG) (75-g);
- Hemoglobina glicada (HbA1c)  $\geq 6.5\%$  (48 mmol/mol);
- Glicemia  $\geq 200$  mg/dL (11.1 mmol/L).

Variáveis referentes ao exame clínico: IMC, circunferência de cintura e pescoço. O IMC foi calculado dividindo o peso (kg) pelo quadrado da altura (m). A circunferência abdominal foi mensurada com fita métrica (cm) na menor porção entre a última costela e a crista ilíaca anterossuperior. A circunferência do pescoço foi medida ao nível da cartilagem crico-tireoídea.

Variáveis referentes ao exame polissonográfico: As polissonografias foram conduzidas durante toda a noite, em sono espontâneo, sem nenhuma sedação ou privação do sono. Foram registrados: eletroencefalograma (eletrodos C3, C4, O1, O2), oculograma, eletromiograma (eletrodos nas regiões mentoniana, submentoniana e membros inferiores), eletrocardiograma, fluxo aéreo (termistor nasal e bucal), esforço respiratório (cinta torácica e abdominal), ronco (microfone no queixo) e posição do corpo (sensor na cinta torácica). A saturação da oxihemoglobina foi medida através da oximetria de pulso (Consenso Brasileiro de Ronco e Apnéia do Sono, 2001). O Índice de apneia e hipopneia (IAH) foi obtido através de exame polissonográfico, dividindo o total de eventos respiratórios pelas horas de sono (American Academy of Sleep Medicine Task Force, 1999). Os pacientes foram classificados de acordo com o IAH em:

- sem apneia - menos de 5,0;
- apneia leve - entre 5,0 e 14,9;
- apneia moderada - entre 15,0 e 30,0;
- apneia grave - mais de 30,0 eventos/hora de sono.

#### **IV.VII. Análise de dados**

Foi utilizado o programa estatístico SPSS for Windows® para tabulação e análise dos dados.

Os resultados das variáveis contínuas foram apresentados sob a forma de média e desvio padrão ou da mediana e intervalo interquartilico quando a variável não apresentasse distribuição normal. As variáveis categóricas foram expressas por frequência absoluta e relativa. Para considerar uma variável como tendo distribuição normal, foram utilizados os seguintes parâmetros: média,



mediana, moda, desvio padrão, simetria e achatamento da curva, histograma, Q-Q e P-P plots e teste de Kolmogorov-Smirnov para normalidade.

Para a análise das variáveis contínuas nos dois grupos (com e sem disglícemia), foi utilizado o teste t para amostras independentes ou Mann-Whitney de acordo com a distribuição da variável. Para estudo das variáveis categóricas, foram utilizados Qui-quadrado de Pearson. Foi realizada análise multivariada para testar confundimento, fazendo parte do modelo aquelas variáveis cujo valor de  $p < 0,20$  na análise bivariada (idade, sexo, IAH, saturação mínima de  $O_2$  e IMC).

Todos os testes foram bicaudais e só aplicados após verificação das premissas para sua utilização. Foram considerados como estatisticamente significantes valores de  $p < 0,05$ .

## V. RESULTADOS

A amostra foi constituída por 365 pacientes, cujas idades variaram entre 18 e 68 anos, com média (DP) de 38,2 (11,0) anos, o IMC de 32,5 a 70,5 com média (DP) de 41,5 (4,9) kg/m<sup>2</sup>, sendo 252 (69,0%) do sexo feminino. Foram observados valores de IAH entre 0,0 e 131,4 eventos/hora de sono, com mediana (IIQ) de 10,1 (4,1 – 25,2), classificando 265 (72,6%) dos pacientes como portadores de AOS. A saturação mínima de oxigênio foi, em média, 80,7% (9,8%). Quanto a avaliação da tolerância à glicose, 44 (12,1%) pacientes tinham diagnóstico prévio de diabetes enquanto 128 (35,1%) apresentavam disglicemia. O índice HOMA-IR apresentou valores entre 0,6 e 50,2 com mediana de 4,7 (2,8 – 6,9) (Tabela 1).

Tabela 1: Características clínicas e demográficas dos 365 obesos avaliados.

| <b>Características</b>                | <b>N</b> | <b>Resultados</b> |
|---------------------------------------|----------|-------------------|
| Idade em anos*                        | 363      | 38,2 (11,0)       |
| Sexo feminino n (%)                   | 365      | 252 (69,0)        |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) *            | 363      | 41,5 (4,9)        |
| Circunferência cervical (cm) *        | 223      | 40,0 (4,3)        |
| Tabagismo n (%)                       | 362      |                   |
| Sim                                   |          | 30 (8,3)          |
| Não                                   |          | 235 (64,9)        |
| Ex-tabagista                          |          | 97 (26,8)         |
| Ingestão de álcool n(%)               | 321      | 145 (45,2)        |
| História de hipertensão n(%)          | 363      | 160 (44,1)        |
| Diabetes n (%)                        | 365      | 44 (12,1)         |
| Disglicemia n (%)                     | 365      | 128 (35,1)        |
| HOMA-IR <sup>†</sup>                  | 360      | 4,3 (2,7 – 6,4)   |
| Apneia do sono n (%)                  | 365      |                   |
| Sem apneia                            |          | 100 (27,4)        |
| Leve                                  |          | 122 (33,4)        |
| Moderada                              |          | 64 (17,5)         |
| Grave                                 |          | 79 (21,6)         |
| Saturação mínima de O <sub>2</sub> %* | 309      | 80,7% (9,8)       |

\*Dados expressos em média (desvio padrão)

† Dados expressos em mediana (intervalo interquartilico)

A tabela 2 mostra a comparação dos pacientes de acordo com a tolerância à glicose e observa-se que aqueles com disglícemia são mais velhos, apresentam IAH maior e há predomínio do sexo masculino. Contudo, após análise multivariada, a única associação que permanece é a da disglícemia com a idade e com o sexo masculino.

Tabela 2: Características dos pacientes de acordo com a tolerância à glicose.

| Variáveis                               | Disglícemia        |                    | p                | p ajustado       |
|---|--------------------|--------------------|------------------|------------------|
|   | SIM (128 - 60,8%)  | NÃO (237 - 39,2%)  |                  |                  |
| Idade (anos)                            | 43,2 (11,0)        | 35,5 (10,0)        | <b>&lt;0,001</b> | <b>&lt;0,001</b> |
| Sexo masculino n (%)                    | 48 (37,5%)         | 80 (62,5%)         | <b>0,047</b>     | <b>0,015</b>     |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>(2)</sup> | 40,7 (38,4 – 44,5) | 40,2 (37,8 – 43,8) | 0,183            | 0,127            |
| IAH (ev/h)                              | 14,9 (5,0 – 35,0)  | 9,0 (3,7 – 18,8)   | <b>0,003</b>     | 0,754            |
| Saturação mínima de O <sub>2</sub>      | 81,0 (73,0 – 87,0) | 84,0 (75,0 – 88,0) | 0,058            | -                |
| AOS n (%)                               |                    |                    |                  |                  |
| Sem apneia                              | 31 (24,2)          | 69 (29,1)          |                  |                  |
| Leve                                    | 33 (25,8)          | 89 (37,6)          | <b>0,018</b>     |                  |
| Moderada                                | 28 (21,9)          | 36 (15,2)          |                  |                  |
| Grave                                   | 36 (28,1)          | 43 (18,1)          |                  |                  |

\* Variáveis do modelo de regressão: idade, sexo, IAH, saturação mínima de O<sub>2</sub> e IMC.

Para testar a associação entre AOS e resistência à insulina, os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a mediana do HOMA-IR (Md = 4,3), após exclusão daqueles com diagnóstico prévio de diabetes mellitus. A tabela 3 mostra que quando comparados, o grupo com HOMA-IR > 4,3 apresentava percentual maior de indivíduos do sexo masculino, IAH e IMC maiores, além de níveis menores de saturação mínima de O<sub>2</sub>. Após a análise multivariada, permanece associação com a idade e o IAH.

Tabela 3: Características clínicas e demográficas dos pacientes de acordo com os níveis de HOMA-IR.

| Variáveis                               | HOMA-IR          |                   | p                | p ajustado   |
|---|------------------|-------------------|------------------|--------------|
|   | ≤ 4,3            | > 4,3             |                  |              |
|   | 161 (50,2%)      | 160 (49,8%)       |                  |              |
| Idade (anos)                            | 37,6 (10,9)      | 36,0 (10,1)       | 0,157            | <b>0,026</b> |
| Sexo masculino n (%)                    | 35 (21,7%)       | 61 (38,1%)        | <b>0,001</b>     | 0,275        |
| IMC (kg/m <sup>2</sup> ) <sup>(2)</sup> | 40,8 (4,0)       | 42,1 (5,4)        | <b>0,016</b>     | 0,165        |
| IAH (ev/h)                              | 7,0 (3,1 – 13,6) | 13,7 (5,0 – 34,0) | <b>&lt;0,001</b> | <b>0,009</b> |
| Saturação mínima O <sub>2</sub> < 86%   | 76 (56,%)        | 95 (69,9%)        | <b>0,021</b>     | 0,346        |
| AOS n (%)                               |                  |                   |                  |              |
| Sem apneia                              | 52 (32,3)        | 39 (24,4)         |                  |              |
| Leve                                    | 70 (43,5)        | 45 (28,1)         | <b>0,018</b>     |              |
| Moderada                                | 21 (13,0)        | 30 (18,8)         |                  |              |
| Grave                                   | 18 (11,2)        | 46 (28,8)         |                  |              |

\*A para as variáveis: idade, sexo, IMC, log +IAH e saturação mínima de O<sub>2</sub><86%.

A análise da correlação entre as variáveis estudadas mostrou correlação positiva e significativa entre o HOMA-IR e o índice de apneia e hipopneia ( $r_s=0,256$ ;  $p<0,001$ ), e negativa e significativa entre o HOMA-IR e a saturação mínima de O<sub>2</sub> ( $r_s= -0,196$ ;  $p=0,001$ ).

## VI. DISCUSSÃO

O trabalho em questão visa verificar se existe associação entre apneia obstrutiva do sono, resistência à insulina e disglícemia em obesos. Através da realização de uma análise de regressão multivariada, obteve-se o resultado já descrito de uma associação apenas entre as variáveis disglícemia e idade. Após esse resultado, torna-se viável responder com segurança a pergunta de pesquisa estabelecida por esse estudo: não foi possível confirmar a existência, de fato, de uma associação entre AOS e resistência à insulina e disglícemia.

Evidências coletadas durante as duas últimas décadas ratificam os resultados apresentados pelo trabalho em questão, discordando que a interação entre as variáveis exista<sup>29</sup>. Chian-Lin et al<sup>29</sup> afirma que, embora a associação entre apnéia do sono e diabetes tenha sido demonstrada em vários estudos transversais<sup>23,30</sup>, apenas alguns estudos longitudinais evidenciaram uma relação temporal clara entre essas variáveis<sup>23,31,32</sup>. No entanto, estes estudos têm várias limitações, tais como pequeno tamanho da amostra e curta duração do seguimento; portanto, seus achados são inconsistentes<sup>23,31,32,29</sup>. Outros trabalhos afirmam, ainda, que faltam estudos prospectivos e populacionais bem controlados em relação aos fatores de confusão<sup>33</sup>.

Há, no entanto, alguns estudiosos que discordam dos resultados apresentados nesse trabalho, apontando a existência de uma associação entre AOS e resistência à insulina e diabetes tipo 2<sup>24</sup>. Diversos estudos recentemente publicados reforçam essa ideia, afirmando, ainda, que a associação existe independente de fatores confundidores, como a obesidade<sup>24,25,26,27,28</sup>. O trabalho publicado por Nagayoshi et al<sup>24</sup>, que utilizou uma amostra de mais de 1.400 pacientes, corrigiu as análises dos resultados obtidos - restringido-as para pacientes obesos-, e mostrou evidências de permanência da associação<sup>24</sup>. Há, ainda, dados de estudos de coorte, que não só provam que a associação existe, mas defendem a ideia de umnexo causal entre os eventos AOS e disglícemia<sup>27</sup>. Defendendo essa teoria, alguns autores e sociedades nacionais propõem a implementação de programas de rastreamento para AOS nos pacientes portadores de DM 2<sup>24,26</sup>.

A existência da associação entre as variáveis do estudo já foi testada na literatura de diversas formas. Uma delas é através da eficácia do tratamento de AOS com o CPAP no controle de manifestações sistêmicas, como a resistência à insulina, controle glicêmico, dentre outras. As informações, no entanto, ainda são muito controversas. Parte do desafio na interpretação dos dados disponíveis deve-se ao amplo leque de limitações metodológicas dos estudos<sup>23</sup>. Os tamanhos de amostra relativamente limitados, a baixa aderência ao tratamento e a duração do tratamento são algumas das muitas armadilhas nos dados relacionados às essas informações<sup>24</sup>.

Segundo Mei Lam et al<sup>27</sup>, os dados sobre os efeitos do tratamento com CPAP no controle glicêmico de pacientes diabéticos são questionáveis e insuficientes<sup>34,35</sup>. Os resultados obtidos nesse estudo mostram que não houve redução dos valores de hemoglobina glicada (HbA1c) nos pacientes portadores DM2 e AOS moderada e grave que fizeram uso de CPAP por três meses. Alguns estudiosos concordam com essa ideia e outros chegam a questionar o papel da AOS na patogênese da diabetes<sup>24,28</sup>.

Por outro lado, há diversos trabalhos que afirmam que o benefício do CPAP em pacientes diabéticos já está comprovado e, mais ainda, reduz mortalidade<sup>36</sup>. Babu et al<sup>37</sup> estudaram 25 pacientes com DM2 descompensada e apnéia do sono, e observaram que houve controle da diabetes após 3 meses de tratamento com CPAP, corroborando com a ideia de que essa medida terapêutica resulta em significativa redução dos níveis de HbA1c e em uma melhora no controle glicêmico de pacientes diabéticos, apresentada por diversos outros trabalhos<sup>28,37,38,39,40</sup>.

Uma variedade grande de estudos clínicos e populacionais<sup>41,42</sup> já comprovaram que a apneia do sono produz efeitos sistêmicos que podem resultar em alterações metabólicas, como o desenvolvimento de resistência à insulina e de DM 2<sup>25,26,33</sup>. O mecanismo fisiopatológico através do qual se dá a associação entre essas variáveis ainda não foi completamente elucidado<sup>25,33</sup>. No entanto, diversas hipóteses já foram levantadas na tentativa de explicar esse mecanismo, dentre elas a hipóxia intermitente, fragmentação do sono e instalação de um quadro generalizado de inflamação sistêmica<sup>26,28</sup>.

O trabalho publicado por Ryan, S.<sup>25</sup> destaca o quadro de hipóxia intermitente presente nos pacientes que sofrem de AOS, definindo-o como "a marca registrada" desses indivíduos. Esse estudo aponta, ainda, que esse comprometimento na oxigenação seria um dos principais responsáveis pela patogênese da resistência à insulina e da diabetes tipo 2 nesses pacientes, o que aconteceria devido à uma disfunção das células  $\beta$  pancreáticas e à uma diminuição da sensibilidade à insulina nos seus órgãos alvo - fígado, músculo esquelético e tecido adiposo<sup>25</sup>.

Corroborando com a ideia apresentada por Ryan, S., outros estudos apontam a hipóxia intermitente - seguida de episódios de dessaturação -, bem como a fragmentação do sono, como responsáveis por provocar alterações sistêmicas nos pacientes portadores de AOS<sup>28,43</sup>. Mecanismos como hipercitoquinemia, disfunção dos eixos somatotrófico e corticotrófico, e a ativação do sistema nervoso simpático também são citados por outros trabalhos<sup>33,43</sup>.

Apesar de o estudo ter sido realizado com uma amostra expressiva, há algumas limitações. A metodologia do trabalho - corte transversal - permite a análise da população estudada como um recorte de um determinado momento, em um dado ponto no tempo, não sendo capaz, portanto, de provar causalidade entre as variáveis. Outra limitação apresentada pelo estudo é o fato de a amostra

ser constituída apenas por pacientes obesos; logo, os resultados não podem ser aplicados para a população em geral.

## VII. CONCLUSÕES

1. Na amostra estudada, os pacientes disglcêmicos mostraram-se predominantemente do sexo masculino, com valores de IAH mais elevados e com idade maior. Entretanto, após realização da análise multivariada, a única associação que se manteve estatisticamente significativa foi da disglicemia com a idade. A disglicemia em obesos não está associada a AOS.

2. Comparando os grupos com HOMA-IR  $> 4,3$  e HOMA-IR  $< 4,3$ , vimos que o primeiro apresentava percentual maior de indivíduos do sexo masculino, IAH e IMC maiores, além de níveis menores de saturação mínima de O<sub>2</sub>. Após a análise multivariada, permaneceu a associação do HOMA-IR com a idade e o IAH.

3. A correlação entre as variáveis estudadas mostrou associação positiva e significativa entre o HOMA-IR e o índice de apneia e hipopneia, e negativa e significativa entre o HOMA-IR e a saturação mínima de O<sub>2</sub>.



## VIII. SUMMARY

**Theoretical substantiation:** Obstructive sleep apnea (OSA) is a condition featured by episodes of repeatedly apnea and hipoapnea during sleep, usually progressing, with oxihemoglobin saturation decay, micro awakenings and consequential day somnolence. In adults, obesity is the main causal factor. The association between sleeping apnea and cardiovascular diseases is well established. In recent years evidences that this condition is associated with insulin resistance and diabetes mellitus type 2 (DM 2) has come to light. **Objective:** Verify if there is a connection between sleeping obstructive apnea, insulin resistance and dysglycemia in obese people. **Methodology:** Observational transversal section study, considering as exposing variable the sleep apnea and, as closure variable, dysglycemia (any glicose tolerance alteration type) and peripheral insulin resistance. The reference population is constituted of patients from the Nucleus of Obesity's Treatment and Surgery (NOTS). The sample was constituted by patients elected for bariatric surgery between 2007 and 2008. The presence of apnea was investigated through nocturnal polisomnography, and the closure through clinical history, fasting glucose and *Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance* (HOMA-IR). **Results:** 365 patients were studied, of whom OSA was diagnosed in 265 (72.6%) and dysglycemia in 128 (35.1%). The HOMA-IR index presented values between 0.6 and 50.2 with a median of 4.7 (2.8 - 6.9). When comparing the patients with no dysglycemia, it was observed that the first group was older and had a higher prevalence of male patients. However, after multivariate analysis, the association that remained statistically significant was among age and male patients. When comparing patients with HOMA-IR > 4.3 and patients with HOMA-IR < 4.3, the first group had a higher percentage of male subjects, AHI and BMI, as well as lower levels of minimal O<sub>2</sub> saturation. After multivariate analysis, association with age and AHI remains. **Conclusions:** Dysglycemia in obese patients is associated with age, but not with OSA. Insulin resistance in obese patients is also associated with age, and with IAH. The correlation analysis between the studied variables provided a positive and significant correlation between HOMA-IR and the apnea and hypopnea index ( $r_s = 0.273$ ,  $p < 0.001$ ), and negative and significant between HOMA-IR and minimal O<sub>2</sub> saturation ( $r_s = 0.208$ ,  $p < 0.001$ ).

## XI. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Haddad F, Bittencourt L. Diretrizes: Recomendações para o diagnóstico e tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono no adulto. 1ª ed. São Paulo (SP): Estação Brasil; 2013.
2. Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. *Therapeutic Advances in Chronic Disease*. 2015 Sep; 6(5): 273–285.
3. Epstein L, et al. Clinical Guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009; 5(3):263-276.
4. Guven SF, Turkkani MH, Ciftci B, Ciftci TU, et al. The relationship between high-sensitivity C-reactive protein levels and the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012; 16: 217-221.
5. Zhang P, et al. The prevalence and characteristics of obstructive sleep apnea in hospitalized patients with type 2 diabetes in China. *Journal of Sleep Research*. 2016 Mar; 25, 39-46.
6. Briançon-Marjollet A, Weiszenstein M, Henri M, Thomas A, Godin-Ribuot D, Polak J. The impact of sleep disorders on glucose metabolism: endocrine and molecular mechanisms. *Diabetology & Metabolic Syndrome*. 2015; 7: 25.
7. Carpagnano GE, Spanevello A, Sabato R, Depalo A, et al. Systemic and airway inflammation in sleep apnea and obesity: the role of ICAM-1 and IL-8. *Translational Research*. 2010; 155: 35-43.
8. Decleva D, et al. Relation between body mass index and obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014; 18: 1–2.
9. Sun L, Liu JY, Li LR. Serum YKL-40 levels are associated with type 2 diabetes mellitus in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Genetics and Molecular Research*. 2015; 14 (3): 8919-8925.
10. Palombini, L. Fisiopatologia dos distúrbios respiratórios do sono. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010; 36(supl.2): S1-S61.
11. Vale J, et al. Obstructive sleep apnea and diabetes mellitus. *Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition)*. 2015 Mar-Apr; 21: 55-60.
12. Moon K, Punjabi N, Aurora N. Obstructive sleep apnea and type 2 diabetes in older adults. *Clinics in Geriatric Medicine*. 2015 Feb; 31: 139-147.
13. Suplicy H, Fiorin D. Diabetes Mellitus tipo 2. *Moreira Journal*. 2012; v. 69, n. 12.

14. Punjabi N, Polotsky V. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *Journal of Applied Physiology*. 2005; 99: 1998-2007.
15. Makino S, et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels, and insulin resistance. *Clinical Endocrinology*. 2006; 64: 12-19.
16. Martínez-Ceron E, Fernández-Navarro I, Garcia-Rio F. Effects of continuous positive airway pressure treatment on glucose metabolism in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Reviews*. 2016 Feb; 25: 121-130.
17. Al-Delaimy W, et al. Snoring as a risk factor for type II diabetes mellitus: a prospective study. *American Journal of Epidemiology*. 2002; 155: 5.
18. Koren D, O'Sullivan K, Mokhlesi B. Metabolic and glycemic sequelae of sleep disturbances in children and adults. *Pediatric Type 2 Diabetes*. 2015 Jan; 15:526.
19. Obaseki D, et al. Prevalence and predictors of obstructive sleep apnea syndrome in a sample of patients with type 2 diabetes mellitus in Nigeria. *Nigerian Medical Journal*. 2014 Jan-Feb; 55(1): 24–28.
20. Pallayova M, Banerjee D, Taheri S. Novel insights into metabolic sequelae of obstructive sleep apnoea: A link between hypoxic stress and chronic diabetes complications. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2014 May; 104: 197-205.
21. Seetho, et al. Sleep-disordered breathing, type 2 diabetes and the metabolic syndrome. *Chronic Respiratory Disease*. 2014 Nov; 11: 257-275.
22. Strollo P, Rogers R. Obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine*. 1996; 334: 99–104.
23. Reichmuth, K. et al. Association of sleep apnea and type II diabetes – A population-based study. *American Journal of respiratory and critical care medicine*. 2005; 172: 1590.
24. Nagayoshi M, et al. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. *Sleep Medicine*. 2016; 25:156-161.
25. Silke R. Adipose Tissue Inflammation by Intermittent Hypoxia: Mechanistic link between obstructive sleep apnoea and metabolic dysfunction. *The Journal of Physiology*. 2016.
26. Walia H, Mehra R. Identification of optimal obstructive sleep apnea screening approaches in the diabetic population. *Sleep Medicine*. 2016; 26:77-78.
27. Mei Lam J, et al. CPAP therapy for patients with sleep apnea and type 2 diabetes mellitus improves control of blood pressure. *Sleep and Breathing*. 2016.

28. Chen L, et al. Continuous positive airway pressure and diabetes risk in sleep apnea patients: A systemic review and meta-analysis. *European Journal of Internal Medicine*. 2016.
29. Liu CL, Wu CS. Assessing Whether the Association Between Sleep Apnea and Diabetes is Bidirectional. *Canadian Journal of diabetes*. 2016.
30. Punjabi NM, Sorkin JD, Katznel LI, et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 ;165:677–82.
31. Marshall NS, Wong KK, Phillips CL, et al. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study? *J Clin Sleep Med*. 2009 ;5:15–20.
32. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes: The Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). *Diabetologia*. 2010 ;53:481–8.
33. Carneiro G, Hora F, Togeiro S. Consequências metabólicas na SAOS não tratada. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010.
34. Hassaballa HA, Tulaimat A, Herdegen JJ, Mokhlesi B. The effect of continuous positive airway pressure on glucose control in diabetic patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2005; 9:176–180
35. Martínez-Cerón E, et al. Effect of CPAP on glycemic control in patients with obstructive sleep apnea and type 2 diabetes: A randomized clinical trial. *Am J Resp Crit Care*. 2016.
36. Plíhalová A, Westlake K, Polák J. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus. *Vnitřní Lekarství*. 2016; 62(Suppl 4):79-84.
37. Babu AR, et al. Type 2 diabetes, glycemic control, and continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med*. 2005 ;165:447–52.
38. Steiropoulos P, Papanas N, Bouros D, Maltezos E. Obstructive sleep apnea aggravates glycemic control across the continuum of glucose homeostasis. *Am J Respir Crit Care Med* 2010;182:286.
39. Schahin SP, Nechanitzky T, Dittel C, Fuchs FS, Hahn EG, Konturek PC, et al. Long-term improvement of insulin sensitivity during CPAP therapy in the obstructive sleep apnoea syndrome. *Med Sci Monit* 2008;14:CR117–21.
40. Yang D, Liu Z, Yang H. The impact of effective continuous positive airway pressure on homeostasis model assessment insulin resistance in non-diabetic patients with moderate to severe obstructive sleep apnea. *Diabetes Metab Res Rev* 2012;28: 499–504.

41. Ip MS, et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(5):670-6.

42. Punjabi NM, et al. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol.* 2004; 160(6):521-30.

43. Carneiro G, et al. Interações entre síndrome da apnéia obstrutiva do sono e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia.* 2007.

## X. ANEXO 1

ESCOLA DE NUTRIÇÃO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA/ ENUFBA



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Apneia obstrutiva do sono, resistência à insulina e disglícemia em obesos graves

**Pesquisador:** CARLA HILARIO DA CUNHA DALTRO

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 54709916.6.0000.5023

**Instituição Proponente:** Escola de Nutrição da Universidade Federal da Bahia/ ENUFBA

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.534.545

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de um estudo transversal com dados secundários a partir de banco de dados já utilizado anteriormente em protocolo aprovado por este comitê.

#### Objetivo da Pesquisa:

Testar se existe associação entre apneia obstrutiva do sono, resistência insulínica e disglícemia em obesos graves.

#### Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Pelos dados já terem sido coletados e terem sido gerado por equipe especializada no acompanhamento dos pacientes em questão, a pesquisa não apresenta risco para o paciente. Os pesquisadores se comprometem com o sigilo dos dados individuais dos participantes da pesquisa.

Os benefícios previstos pela pesquisa estão no aumento do conhecimento sobre essa possível associação.

#### Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é pertinente investigando situações clínicas prevalentes e amplamente disseminadas na população brasileira.

#### Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Todos os termos de apresentação obrigatória estão presentes.

**Endereço:** Av. Araújo Pinho nº 32

**Bairro:** Canela

**CEP:** 40.110-150

**UF:** BA

**Município:** SALVADOR

**Telefone:** (71)3283-7704

**Fax:** (71)3283-7710

**E-mail:** cepnut@ufba.br

ESCOLA DE NUTRIÇÃO DA  
UNIVERSIDADE FEDERAL DA  
BAHIA/ ENUFBA



Continuação do Parecer: 1.534.545

O cronograma apesar de presente se encontra desatualizado.

**Recomendações:**

Recomendamos a atualização do cronograma.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

O trabalho é pertinente e trará grandes contribuições para o conhecimento sobre condições metabólicas da população em questão.

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Colegiado acompanha Parecer do Relator

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

| Tipo Documento                             | Arquivo  | Postagem               | Autor                         | Situação |
|--|--|------------------------|-------------------------------|----------|
| Informações Básicas do Projeto             | PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_670268.pdf   | 14/03/2016<br>14:02:39 |                               | Aceito   |
| Declaração de Instituição e Infraestrutura | Declaracao_de_instituicao_e_infraestrutura.doc | 14/03/2016<br>13:50:32 | CARLA HILARIO DA CUNHA DALTRO | Aceito   |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador  | Projeto.pdf                                    | 13/03/2016<br>22:43:09 | CARLA HILARIO DA CUNHA DALTRO | Aceito   |
| Folha de Rosto                             | Folhaderosto.pdf                               | 13/03/2016<br>22:35:59 | CARLA HILARIO DA CUNHA DALTRO | Aceito   |

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SALVADOR, 07 de Maio de 2016

Assinado por:  
Vilson Caetano de Sousa Júnior  
(Coordenador)

Endereço: Av. Araújo Pinho nº 32  
Bairro: Canela CEP: 40.110-150  
UF: BA Município: SALVADOR  
Telefone: (71)3283-7704 Fax: (71)3283-7710 E-mail: cepnut@ufba.br