



UNIVERSIDADE FEDERAL DE CAMPINA GRANDE  
CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
UNIDADE ACADÊMICA DE MEDICINA

ÉMYLLE MEIRA LIMA DE CARVALHO  
JOSÉ SATURNINO DE ALBUQUERQUE SEGUNDO

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO  
ALCOÓLICA EM PORTADORES DE SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO  
SONO E A INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NESSE CONTEXTO**

CAMPINA GRANDE

2018

ÉMYLLE MEIRA LIMA DE CARVALHO  
JOSÉ SATURNINO DE ALBUQUERQUE SEGUNDO

**ESTUDO DA PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO  
ALCOÓLICA EM PORTADORES DE SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO  
SONO E A INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NESSE CONTEXTO**

Trabalho de Conclusão de Curso elaborado como requisito parcial para a obtenção do título de Médico(a), apresentado ao curso de graduação em Medicina do Centro de Ciências Biológicas e da Saúde da Universidade Federal de Campina Grande (Campus I).

Orientadora: Prof<sup>ª</sup>. Me. Valéria Wanderley Pinto Brandão Marquis.

CAMPINA GRANDE

2018

**Ficha Catalográfica elaborada pela Biblioteca Setorial do HUAC - UFCG**

C331e

Carvalho, Émylle Meira Lima de.

Estudo da prevalência de Doença Hepática Gordurosa não Alcoólica em portadores de Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono e a influência da Obesidade nesse contexto / Émylle Meira Lima de Carvalho, José Saturnino de Albuquerque Segundo – Campina Grande, 2018.

33f.

Monografia (Graduação em Medicina) - Universidade Federal de Campina Grande, Centro de Ciências Biológicas e da Saúde, Unidade Acadêmica de Ciências Médicas, Curso de Medicina, Campina Grande, 2018.

Orientadora: Valéria Wanderley Pinto Brandão Marquis, Me.

1.Apnéia Obstrutiva do Sono. 2.Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. 3.Obesidade. I.Albuquerque Segundo, José Saturnino de. II.Título.



UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
CAMPINA GRANDE

ANEXO VI

Ata da Defesa do Trabalho de Conclusão de Curso (TCC)

As 14:30 horas do dia 01/08/18, nas dependências do Hospital Universitário Alcides Carneiro, da Universidade Federal de Campina Grande, Paraíba, realizou-se a defesa do TCC intitulado:

Estudo de Prevalência de Doenças Hepáticas Gordurosa não-alcoólicas em portadores de Síndrome de Apnéia Obstrutiva do Sono e a influência da obesidade nesse contexto.

de autoria do(s) aluno(s):

Emylle Maria Luíz de Carvalho  
José Saturnino de Albuquerque Segundo  
sendo orientados por:  
Valéria Wanderley Pinto Brandão Marques

E Co orientador:

\_\_\_\_\_

Estiveram presentes, os seguintes componentes da Banca Examinadora:

Ino Marques Beserra Junior  
Cláudio Dantas Gadelha Mourão

Iniciados os trabalhos, o Presidente da Banca Examinadora, Professor(a) Orientador(a) sorteou o aluno:

Emylle Maria Luíz de Carvalho  
passando a palavra ao mesmo para iniciar a apresentação, que teve 30 minutos para fazê-lo. A apresentação durou 20 minutos, após a qual foi iniciada a discussão e arguição pela Banca Examinadora. A seguir, os discentes retiraram-se da sala para que fosse atribuída a nota. Como resultado, a Banca resolveu APROVAR o trabalho, conferindo a nota final de 9,4. Não havendo mais nada a tratar, deu-se por encerrada a sessão e lavrada a presente ata que vai assinada por quem de direito.

Campina Grande, 01/08/18.

Orientador

Marques

Titular 1

Ino Marques Beserra Junior

Titular 2

Cláudio Dantas Gadelha Mourão

Suplente

\_\_\_\_\_

## AGRADECIMENTOS

Olhamos para cima e tudo o que vemos é o Teu amor nos segurando. É com essa certeza que chegamos até aqui e que seguiremos confiantes nos Teus planos, Senhor. Bem sabemos que tudo podes e que nenhum dos Teus propósitos pode ser impedido. Obrigado por tantas bênçãos em nossas vidas.

Aos nossos pais, amores, familiares e amigos que torceram por nós: esta conquista é para vocês. Nos detalhes dos nossos dias e ao nosso lado, em nossas batalhas, vocês foram essenciais. Na distância de uns, que tanto dói e dá saudade, e na proximidade de outros, que tanto conforta e nos faz felizes, podemos dizer que guardamos verdades e não estivemos, nem nunca estaremos, sós.

Não poderíamos deixar de expressar o nosso reconhecimento e admiração à nossa orientadora Prof<sup>a</sup>. Me. Valéria Marquis, responsável por guiar a nossa trajetória em todas as etapas desta pesquisa, com empenho e dedicação inerentes ao seu profissionalismo. A nossa gratidão àquela que soube transmitir seus conhecimentos e experiências, apoiando-nos em nossas dificuldades. Agradecemos pelos incentivos e cobranças, ambos extremamente necessários ao nosso crescimento.

Aos amigos e funcionários do Hospital Universitário Alcides Carneiro, aos pacientes e suas famílias, que tanto nos ensinaram ao longo desses anos, e, em especial, aos professores que nos sensibilizaram diante do sofrimento humano: muito obrigado.

Tudo, por fim, é motivo de agradecimento.

Aquilo que somos, ou pretendemos ser,  
devemos a anjos: nossas mães.

*“A tarefa não é tanto ver aquilo que ninguém viu, mas pensar o que ninguém ainda pensou sobre aquilo que todo mundo vê.”*

(SCHOPENHAUER, 2010)

## RESUMO

Estudos recentes da literatura evidenciam uma estreita correlação entre a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) e a Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA). A epidemia mundial de obesidade, fator de risco importante para ambas, dificulta a interpretação das hipóteses de relação causa-efeito entre elas. Com o avanço das pesquisas, alguns desfechos demonstraram a possibilidade da SAOS como fator de risco independente para lesão hepática. Esta pesquisa teve como objetivo estudar a prevalência de DHGNA em portadores de SAOS e verificar a influência da obesidade nesse contexto. Trata-se de um estudo epidemiológico observacional, transversal, predominantemente descritivo e retrospectivo, realizado no período de fevereiro a julho de 2018. Explorou-se o banco de dados de 167 pacientes, encaminhados, entre novembro de 2015 e dezembro de 2016, ao ambulatório de referência em medicina do sono, no Hospital Universitário Alcides Carneiro – Paraíba. A avaliação de cada participante incluiu: Questionário de Berlim como critério de seleção, monitorização por polissonografia tipo III, coleta de sangue periférico para exames laboratoriais e realização de ultrassonografia hepática. O índice de apneia e hipopneia categorizou a gravidade da SAOS, e os achados de imagem classificaram a da DHGNA. Dentre os 167 indivíduos, 98 (58,7%) apresentaram DHGNA, sendo 43 (43,9%) obesos e 55 (56,1%) não obesos. Houve forte correlação entre esses subgrupos e a prevalência de DHGNA, com  $p < 0,001$  em ambas as análises. A média de idade foi de 52,51 anos ( $\pm 11,66$  DP), com 57 (58,2%) pacientes do sexo feminino e 41 (41,8%) do sexo masculino. O índice de massa corporal (IMC) teve uma média de  $30,47 \text{ kg/m}^2$  ( $\pm 3,93$  DP). O índice de apneia e hipopneia dos obesos foi de  $18$  ( $\pm 16,4$  DP) eventos/hora e dos não obesos de  $13,2$  ( $\pm 10,8$  DP), com  $p = 0,26$ . Não houve associação entre IMC alterado e gravidade da SAOS e da DHGNA. Nesse cenário, o conhecimento do excesso de peso enquanto elemento determinante, porém reversível, é fundamental. Por outro lado, nesta amostra, houve maior prevalência de pacientes com DHGNA não obesos, considerada alta quando comparada a outros estudos que utilizaram os mesmos métodos diagnósticos. Portanto, uma associação entre SAOS e DHGNA, principalmente quando independente da obesidade, deve envolver mecanismos diferentes ainda desconhecidos. A compreensão da relação entre essas patologias possibilita ampliar as estratégias no atendimento em saúde para a melhoria da atenção à população.

**Palavras-chave:** Apneia Obstrutiva do Sono. Hepatopatia Gordurosa não Alcoólica. Obesidade.

## ABSTRACT

Recent literature studies show a close correlation between obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). The worldwide epidemic of obesity, an important risk factor for both, makes it difficult to interpret the hypotheses of cause and effect relationship between them. As the research progresses, some outcomes have demonstrated the possibility of OSAS as an independent risk factor for liver injury. This study aimed to study the prevalence of NAFLD in OSAS carriers and to verify the influence of obesity in this context. This is an observational, cross-sectional, predominantly descriptive and retrospective epidemiological study conducted in the period from February to July, 2018. It was explored the database of 167 patients, referred from November 2015 to December 2016, to the reference outpatient clinic in sleep medicine at Hospital Universitário Alcides Carneiro – Paraíba. The evaluation of each participant includes: Berlin Questionnaire as a selection criterion, monitoring by type III polysomnography, peripheral blood collection for laboratory tests and performance of hepatic ultrasound. The apnea and hypopnea index categorized the severity of OSAS, and the imaging findings classified the severity of NAFLD. Among the 167 individuals, 98 (58.7%) were NAFLD, being that 43 (43.9%) of them were obese and 55 (56.1%) were non-obese. There was a strong correlation between these subgroups and the prevalence of NAFLD, with  $p < 0.001$  in both analyzes. The mean age was 52.51 years ( $\pm 11.66$  SD), with 57 (58.2%) female patients and 41 (41.8%) male patients. The body mass index (BMI) had an average of 30.47 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 3.93$  SD). The apnea and hypopnea index of the obese was 18 ( $\pm 16.4$  SD) events/hour and the non-obese index was 13.2 ( $\pm 10.8$  SD), with  $p = 0.26$ . There was no association between altered BMI and the severity of OSAS and NAFLD. In this scenario, the knowledge of overweight as a determining but reversible element is fundamental. On the other hand, in this sample, there was a higher prevalence of non-obese patients with NAFLD, considered high when compared to other studies that used the same diagnostic methods. Therefore, an association between OSAS and NAFLD, especially when independent of obesity, should involve different mechanisms that are still unknown. The understanding of the relationship between these pathologies makes it possible to expand the strategies in health care to improve regard for the population.

**Keywords:** Sleep Apnea, Obstructive. Non-alcoholic Fatty Liver Disease. Obesity.

## LISTA DE SIGLAS

AG	Ácidos graxos
ALT	Alanina aminotransferase
AST	Aspartato aminotransferase
BD	Bilirrubina direta
BI	Bilirrubina indireta
BT	Bilirrubina total
CA	Circunferência abdominal
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CC	Circunferência cervical
CEP	Código de Ética em Pesquisa
CT	Colesterol total
DHGNA	Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica
DM2	Diabetes <i>mellitus</i> tipo 2
EHNA	Esteato-hepatite Não Alcoólica
ESE	Escala de Sonolência de <i>Epworth</i>
FA	Fosfatase alcalina
GGT	Gama glutamil transferase
HDL	<i>High density lipoprotein</i> (lipoproteína de alta densidade)
HI	Hipóxia intermitente
HIF	<i>Hypoxia-inducible factor</i> (fator indutível por hipóxia)
HUAC	Hospital Universitário Alcides Carneiro
IAH	Índice de apneia e hipopneia
IMC	Índice de massa corporal
LDL	<i>Low density lipoprotein</i> (lipoproteína de baixa densidade)

PSG	Polissonografia
QB	Questionário de Berlim
RI	Resistência à insulina
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SED	Sonolência excessiva diurna
SM	Síndrome Metabólica
SUS	Sistema Único de Saúde
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TG	Triglicérides
UFCG	Universidade Federal de Campina Grande
USG	Ultrassonografia
VAS	Vias aéreas superiores

## **LISTA DE TABELAS**

- TABELA 1** – Prevalência de DHGNA em portadores de SAOS de acordo com o IMC .....21
- TABELA 2** – Estratificação dos pacientes pela gravidade da SAOS e da DHGNA.....22
- TABELA 3** – Resultados laboratoriais em pacientes com DHGNA de acordo com o IMC ...22

## SUMÁRIO

<b>1 INTRODUÇÃO .....</b>	<b>12</b>
<b>2 JUSTIFICATIVA .....</b>	<b>14</b>
<b>3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....</b>	<b>15</b>
3.1 SAOS E OBESIDADE .....	16
3.2 DHGNA E OBESIDADE.....	17
3.3 SAOS E DHGNA .....	18
3.4 SAOS, DHGNA E OBESIDADE.....	18
<b>4 OBJETIVOS .....</b>	<b>19</b>
4.1 OBJETIVO GERAL .....	19
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	19
<b>5 METODOLOGIA.....</b>	<b>20</b>
<b>6 RESULTADOS .....</b>	<b>21</b>
<b>7 DISCUSSÃO .....</b>	<b>25</b>
<b>8 CONCLUSÕES.....</b>	<b>29</b>
<b>9 CONSIDERAÇÕES FINAIS.....</b>	<b>30</b>
<b>REFERÊNCIAS .....</b>	<b>31</b>
<b>ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP.....</b>	<b>33</b>

## 1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma condição heterogênea que envolve uma maioria (70% a 80%) de pacientes ainda não diagnosticados. Caracteriza-se por episódios repetidos de fechamento completo (apneia) ou parcial (hipopneia) das vias aéreas superiores (VAS), detectados em um exame de polissonografia (PSG) por meio da medição do número total de eventos por hora – o índice de apneia e hipopneia (IAH), neste caso, maior ou igual a cinco (AHMED; BYRNE, 2010; DRAGER et al., 2013). Aqueles que se apresentam sintomáticos podem ter ronco pesado, sonolência excessiva diurna (SED) e fadiga, além de outras manifestações resultantes do sono perturbado durante a noite (CATERSON et al., 2004).

A Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica (DHGNA), por sua vez, é a causa mais comum de hepatopatia crônica da atualidade (PULIXI et al., 2014) e, possivelmente, aumentará nos próximos anos devido a uma maior expectativa de vida da população mundial e do controle de causas anteriormente prevalentes, como as hepatites B e C (LAZO; CLARK, 2008). A DHGNA engloba vários estágios evolutivos: esteatose simples, esteato-hepatite não alcoólica (EHNA), fibrose significativa, cirrose hepática até carcinoma hepatocelular (FOTBOLCU; ZORLU, 2016; TARANTINO; CITRO; FINELLI, 2014).

Ambas são patologias multifatoriais com mecanismos subjacentes comuns, como resistência à insulina (RI) e hiperlipidemia. De forma ainda mais importante, a obesidade parece ser o principal fator de risco independente correlacionado, principalmente o acúmulo de gordura visceral, não permitindo, portanto, avaliar com clareza se a SAOS e a DHGNA possuem relação causal entre si. Estudos que acreditam nessa premissa encontraram na hipóxia intermitente (HI) crônica da SAOS a melhor explicação para a sua influência no aumento da prevalência de DHGNA, mesmo na ausência de obesidade (FRIJA-ORVOËN, 2016; YU et al., 2015).

Apesar de ser elemento de confusão, a obesidade, classicamente definida por um índice de massa corporal (IMC)  $\geq 30$  kg/m<sup>2</sup>, alerta para um aumento conjunto da morbimortalidade na SAOS e na DHGNA, principalmente por eventos cardiovasculares (CATERSON et al., 2004). Por isso, as duas são hoje adicionadas como fenótipos clínicos da Síndrome Metabólica (SM) (SOOKOIAN; PIROLA, 2013).

A literatura ainda tenta relacionar a elevação sérica das enzimas aminotransferases, enquanto marcador substituto de dano no fígado, com a DHGNA e investigar se há relação com a sua progressão para EHNA, especialmente em obesos (PULIXI et al., 2014; SOOKOIAN; PIROLA, 2013). Igualmente, estudos apontam níveis aumentados de transaminases em pacientes com SAOS e associam a alanina aminotransferase como medida de gravidade com o IAH, todavia independente do IMC (KALLWITZ et al., 2007; YU et al., 2015).

Diante do exposto, percebe-se que a SAOS está incorporada na desregulação metabólica. Parece sensato, após seu diagnóstico, investigar doença metabólica e também pesquisar SAOS em pacientes com DHGNA e diabetes *mellitus* tipo 2 (DM2), já que há evidências de sua atuação na RI (FRIJA-ORVOËN, 2016).

## 2 JUSTIFICATIVA

A elaboração deste estudo fundamenta-se, inicialmente, na necessidade de ampliação do entendimento sobre o tema proposto, uma vez que a correlação entre SAOS, DHGNA e obesidade ainda não foi bem compreendida (BYRNE et al., 2012). Diversos mecanismos fisiopatológicos parecem interligá-las, gerando dúvidas acerca do efeito de causalidade questionado por muitas revisões (TARANTINO; CITRO; FINELLI, 2014). São justamente as dúvidas que impulsionam a investigação com a finalidade de aprimorar a prática clínica.

Na realização desta pesquisa científica, o benefício foi mútuo: os graduandos envolvidos adquiriram experiência e qualificação, ao averiguar as hipotéticas relações de causa-efeito e se dedicarem ao entendimento e descrição de suas variáveis; os profissionais de saúde, por sua vez, ao interpretarem os dados obtidos da amostra, poderão intervir com o conhecimento gerado nos atendimentos em saúde para a melhoria da atenção à população; e a Medicina, assim, avança no aspecto científico e enquanto profissão.

### 3 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

Com a epidemia de obesidade, observa-se aumento da prevalência de SAOS em todo o mundo. Nos países ocidentais, ela está presente entre 2% e 4% dos adultos (HASAN et al., 2012). Apesar dos avanços clínicos e científicos, persiste como uma condição subdiagnosticada. Sintomas tradicionais, como a hipersonolência, podem não estar presentes em um número significativo de pacientes (DRAGER et al., 2013). Aconselha-se abordagem para o diagnóstico em duas etapas: avaliação da probabilidade pré-teste por meio do Questionário de Berlim (QB) e uma segunda avaliação com PSG nos pacientes classificados por esse como alto risco (MUSSO et al., 2013).

Estudo realizado em 159 pacientes para avaliar o risco de SAOS pelos questionários de triagem demonstrou que 1/3 dos indivíduos avaliados era positivo para o QB sozinho, sendo considerados de alto risco para SAOS, entretanto, assintomáticos para SED pela Escala de Sonolência de *Epworth* (ESE) (PULIXI et al., 2014). Percebe-se, assim, que é importante buscar outras características clínicas sugeridas pela literatura, como anormalidades noturnas de pressão arterial e hipertensão arterial sistêmica de difícil controle (DRAGER et al., 2013).

Do outro lado da análise encontra-se a DHGNA, também enfoque na atualidade por conta da obesidade enquanto fator de risco mundialmente importante (FOTBOLCU; ZORLU, 2016). Ela é definida pelo acúmulo de lipídios, principalmente na forma de triglicerídeos, correspondendo a mais de 5% do peso normal do fígado, segundo a *American Association for the Study of Liver Diseases*, em indivíduos que não ingerem quantidades significativas de álcool (< 20 g de etanol/dia ou 14 unidades/semana), com sorologia negativa para hepatite viral, doença autoimune e na ausência de outras causas para doença hepática (LAZO; CLARK, 2008). Nos países ocidentais, a prevalência geral varia entre 20% e 50% (FOTBOLCU; ZORLU, 2016).

Respeitando esses critérios, a suspeição clássica é pela elevação das transaminases séricas e o diagnóstico estabelecido por ultrassonografia (USG) (AHMED; BYRNE, 2010; CATERSON et al., 2004). O padrão-ouro para confirmação é a biópsia hepática, no entanto, ela possui uma série de desvantagens, como alto custo, dor no local de procedimento, amostra insuficiente e erro de interpretação operador-dependente, além de ser uma técnica muito invasiva (FOTBOLCU; ZORLU, 2016; LAZO; CLARK, 2008). Sendo assim, deve ser reservada para pacientes com esteatose hepática por USG com fator de risco para EHNA ou enzimas elevadas sem diagnóstico definitivo (HASAN et al., 2012; TANNÉ et al., 2005).

### 3.1 SAOS E OBESIDADE

A SAOS está presente em 4% e 2% dos homens e mulheres de meia-idade, respectivamente, segundo o *Wisconsin Sleep Cohort Study* (AHMED; BYRNE, 2010). A prevalência de obesidade em pacientes com SAOS é de 50% a 70% e a de SAOS em obesos graves pode alcançar 90%. A predominância no sexo masculino relaciona-se com a diferença da distribuição do tecido adiposo entre os gêneros. A gordura visceral, aferida pela circunferência abdominal, é significativamente maior nesses pacientes e possui correlação com um aumento do IAH – modelo esse de obesidade mais característico do sexo masculino (androide), quando comparado com o sexo feminino (ginecoide). A obesidade atua contribuindo para o colapso das VAS, ao ampliar as estruturas de tecidos moles, dentro e ao redor das vias, levando à diminuição da permeabilidade faríngea, considerada o mecanismo patogênico mais relevante da SAOS nesse contexto. Além desse efeito direto, a gordura visceral participa indiretamente reduzindo os volumes pulmonares (a massa abdominal empurra o diafragma para cima) e diminuindo as forças de tração traqueal longitudinais e a tensão da parede faríngea, responsáveis por descomprimir as VAS (CATERSON et al., 2004; DRAGER et al., 2013; LURIE, 2011).

O sono insuficiente ou de má qualidade leva também a alterações que contribuem para um comportamento alimentar desregulado. Ocorre diminuição do hormônio da saciedade (leptina) e aumento do hormônio estimulante da fome (grelina), culminando em uma ingesta alimentar 42% maior, principalmente noturna e composta por carboidratos. Esse consumo excessivo de alimentos, associado a um gasto energético reduzido, traduzido por menos atividades durante o dia, são os principais fatores que perpetuam o ciclo do balanço energético positivo no paciente obeso (FRIJA-ORVOËN, 2016; MARKWALD et al., 2013).

Entretanto, a SAOS não pode ser considerada unicamente um epifenômeno da obesidade (AHMED; BYRNE, 2010; DRAGER et al., 2013). A patogênese da síndrome explica a fisiopatologia em comum. O fenômeno de dessaturação-reoxigenação leva ao estresse oxidativo e à conseqüente produção e secreção de citocinas inflamatórias (LURIE, 2011; HASAN et al., 2012). Ademais, a HI promove a ativação simpática que pode culminar com RI, mesmo em pacientes sem obesidade, representando uma fonte adicional de estresse oxidativo (TARANTINO; CITRO; FINELLI, 2014). De forma simultânea, a SAOS e a obesidade podem acelerar a morte dos adipócitos e agravar a RI (AHMED; BYRNE, 2010).

### 3.2 DHGNA E OBESIDADE

A obesidade leva à RI que, por sua vez, conduz à DHGNA. Ou seja, obesidade e RI são os dois principais fatores de risco modificáveis da doença hepática crônica mais comum nos dias de hoje. Existe, nessa situação, uma relação bidirecional, em que a DHGNA responde como mediadora precoce de doenças sistêmicas, como DM2, dislipidemia e a própria obesidade. O tipo primário da doença, inclusive, é encontrado em pacientes com essas condições e supõe-se que a sua causa seja justamente a RI (FOTBOLCU; ZORLU, 2016; LAZO; CLARK, 2008). Estudos demonstram que entre os pacientes com DHGNA, 90% estão com sobrepeso e 50% estão obesos (POPESCU et al., 2016). A primeira metanálise sobre o assunto incluiu 21 estudos de coorte (381.655 participantes) e detectou que a obesidade conduziu de forma independente a um risco 3,5 vezes maior de desenvolver a doença ( $p < 0,001$ ) (LI et al., 2016).

A RI leva à hiperglicemia e hiperinsulinemia reativa, estimulando ácidos graxos (AG) livres no tecido adiposo e seus metabólitos (diacilgliceróis e ceramida) a fluírem pelo fígado, resultando em lipotoxicidade nos hepatócitos. O excesso de lipídios ingeridos causa acúmulo de espécies reativas de oxigênio, estresse oxidativo e inflamação crônica (BAIDAL; LAVINE, 2016; QURESHI; ABRAMS, 2016). Em pacientes com DHGNA relacionados à obesidade, a concentração de leptina secretada pelo tecido adiposo é elevada, porém há uma alta resistência do fígado à sua ação anti-esteatótica, anulando seus valores. Já os níveis de adiponectina (produzida por adipócitos e relacionada à sensibilidade à insulina) encontram-se diminuídos, aumentando a RI (TARANTINO; CITRO; FINELLI, 2014).

Embora bastante relacionado, o excesso de peso não é necessário para o desenvolvimento da doença hepatocelular, a exemplo do resultado do *National Health and Nutrition Examination Survey III*, que detectou esteatose hepática em 7,4% dos adultos magros. O oposto também é verdade, quando nem todos os obesos apresentam RI, considerada fator de risco primário. Esses pacientes são capazes de regular a disfunção das organelas e compensar a sobrecarga lipídica por meio das várias vias envolvidas no metabolismo (BAIDAL; LAVINE, 2016). Ademais, alguns indivíduos sem obesidade geral (avaliada pelo IMC), mas com obesidade central (aferida pela circunferência abdominal) podem desenvolvê-la, como demonstram estudos de maior correlação com tecido adiposo visceral do que com gordura subcutânea. De qualquer maneira, ambas são fatores de risco sinérgicos para a DHGNA (PANG, 2015).

### 3.3 SAOS E DHGNA

O entendimento da patogênese da SAOS é necessário para pressupor formas de correspondência entre ela e a DHGNA. Os episódios de HI durante o sono associam-se a diversas alterações na homeostase biológica: ativação do sistema nervoso simpático via quimiorreceptores do corpo carotídeo, que, por sua vez, acarretam lipólise do tecido adiposo. Os AG livres podem causar esteatose e inflamação dos órgãos. Ocorre ainda ativação dos fatores induzíveis por hipóxia (HIF-1 e HIF-2), responsáveis pela diminuição do metabolismo lipídico no fígado, aumento da síntese de gordura hepática, inflamação e fibrose. A produção de citocinas inflamatórias leva ao estresse oxidativo (FOTBOLCU; ZORLU, 2016).

Várias evidências consideram o estado de inflamação de baixo grau o fator mais importante na manutenção dessas duas doenças (TARANTINO; CITRO; FINELLI, 2014). Seguindo o mesmo raciocínio, na patogênese da DHGNA, explicada pela hipótese dos “dois golpes”, a HI seria o “segundo golpe” (estresse oxidativo), participando da progressão para EHNA e fibrose, além de aumentar a RI que contribui para o “primeiro golpe” (esteatose hepática). Em resumo, a HI exacerba a disfunção metabólica da obesidade, aumenta a RI e a DHGNA (DRAGER et al., 2013).

### 3.4 SAOS, DHGNA E OBESIDADE

Existem relações complexas e muitos fatores que afetam essas doenças. Pacientes com SAOS têm geralmente aumento do peso e frequentemente apresentam características clínicas da SM. Assumindo uma configuração similar, a DHGNA é considerada manifestação hepática da SM ligada à RI. O aumento de gordura visceral aumenta o risco de esteatose hepática, não só em indivíduos obesos, mas principalmente neles, e contribui para o desenvolvimento e/ou piora de EHNA, SAOS, hiperlipidemia e doença arterial coronariana (FOTBOLCU; ZORLU, 2016; TARANTINO; CITRO; FINELLI, 2014). Evidências consistentes sugerem que a SAOS é um potencial fator para exacerbação de DHGNA, especialmente na obesidade (DRAGER et al., 2013). Profissionais de saúde que atendem pacientes com SAOS ou DHGNA devem avaliá-los já pensando que uma condição possa conduzir à outra, sobretudo se houver excesso de peso (MUSSO et al., 2013).

## 4 OBJETIVOS

### 4.1 OBJETIVO GERAL

Estudar a prevalência de Doença Hepática Gordurosa Não Alcoólica em portadores de Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono, encaminhados ao ambulatório de referência em medicina do sono do Hospital Universitário Alcides Carneiro – Paraíba, e verificar a influência da obesidade nesse contexto.

### 4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Descrever a prevalência de DHGNA em portadores de SAOS e agrupá-los em pacientes obesos e não obesos;
- b) Determinar o perfil biológico (faixa etária e sexo) e antropométrico (medidas das circunferências abdominal, cervical e índice de massa corporal) dos portadores de SAOS com DHGNA;
- c) Avaliar o papel da obesidade entre os grupos de pacientes estratificados pela gravidade da SAOS e da DHGNA;
- d) Analisar os resultados laboratoriais de acordo com a presença de DHGNA nos subgrupos de pacientes obesos e não obesos.

## 5 METODOLOGIA

Desenvolveu-se um estudo epidemiológico observacional, transversal, predominantemente descritivo e retrospectivo, no período de fevereiro a julho de 2018, explorando banco de dados de 167 indivíduos, previamente coletados e armazenados sob sigilo e responsabilidade da pesquisadora principal deste trabalho. O protocolo desse estudo e a dispensa do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram aprovados pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Universitário Alcides Carneiro (HUAC), vinculado à Universidade Federal de Campina Grande (UFCG), com Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) 89238518.5.0000.5182, parecer 2.671.042 (Anexo A).

A pesquisa geradora dos dados, previamente realizada e aprovada, utilizou a seguinte metodologia: inicialmente, houve recepção e acolhimento dos pacientes encaminhados ao ambulatório de medicina do sono do HUAC, após preenchimento do QB com escore preditor de alto risco para SAOS (critério de seleção). Prosseguiu-se, então, com definição da amostra, segundo os critérios de inclusão e exclusão antes definidos, com participação voluntária e informada, ratificada pela assinatura do TCLE. Houve marcação e realização de PSG tipo III com o aparelho *ApneaLink™ Plus – ResMed* para confirmação diagnóstica, baseada no IAH e na ESE, e para classificação da severidade da SAOS em leve, moderada ou grave. Antes do exame, realizou-se anamnese, exame físico direcionado e avaliação antropométrica com medidas das circunferências abdominal (CA), cervical (CC) e IMC de cada voluntário. Na manhã subsequente, prosseguiu-se com a coleta de exames laboratoriais (glicemia de jejum, perfil lipídico e função hepática) e posterior encaminhamento para a realização de USG hepática com o aparelho *LOGIQ P6® – GE Healthcare* para diagnóstico e classificação da DHGNA em leve, moderada ou acentuada ou graus I, II ou III, respectivamente. Por fim, cada paciente retornou ao ambulatório de medicina do sono para recebimento e discussão dos resultados individuais, além de orientações sobre as formas de conduta e tratamento, se necessário, adequados a cada caso.

Os dados, compilados em um banco no programa Microsoft® Excel® versão 2010, foram analisados por meio do software SPSS versão 17.0 para realização dos cálculos. Considerou-se estatisticamente significativos os resultados que alcançaram um nível descritivo de 5% ( $p < 0,05$ ) e um intervalo de confiança de 95%, apresentados em análise descritiva por meio de frequências absolutas (n) e relativas (%).

## 6 RESULTADOS

Dentre os 167 indivíduos que compõem o banco de dados estudado por esta pesquisa, 98 (58,7%) apresentaram DHGNA, sendo 43 (43,9%) obesos e 55 (56,1%) não obesos, com faixa etária de 28 a 74 anos de idade e uma média de idade de 52,51 anos ( $\pm 11,66$  DP). Desses, 57 (58,2%) eram do sexo feminino e 41 (41,8%) do sexo masculino. Houve forte correlação entre esses subgrupos e a prevalência de DHGNA, com  $p < 0,001$  em ambas as análises (Tabela 1).

**TABELA 1** – Prevalência de DHGNA em portadores de SAOS de acordo com o IMC

DHGNA	OBESIDADE		TOTAL N (%)	P
	SIM N (%)	NÃO N (%)		
SIM	43 (43,9)	55 (56,1)	98 (100)	0,000
NÃO	11 (15,9)	58 (84,1)	69 (100)	

FORNTE: Os autores (2018)

Foram obtidas as CA e CC de 88 voluntários, sendo 52 mulheres e 36 homens. Houve alteração na CA ( $\geq 88$  cm) de todas as mulheres da amostra (59,1%) e na CC ( $\geq 38$  cm) de 21 (23,9%) delas, estando 31 (35,2%) com os valores dentro da normalidade ( $< 38$  cm). No grupo dos homens, 32 (36,4%) apresentaram CA alterada ( $\geq 102$  cm), estando apenas 4 (4,5%) com os valores dentro da normalidade ( $< 102$  cm), e 16 (18,2%) apresentaram CC alterada ( $\geq 43$  cm), em oposição aos 20 (22,7%) com valores aceitáveis ( $< 43$  cm). O IMC variou de 18 a 41,8 kg/m<sup>2</sup>, com média de 30,47 kg/m<sup>2</sup> ( $\pm 3,93$  DP), com: 10,8% da amostra tendo um peso normal; 56% sobrepeso ou pré-obesidade; 22,9% obesidade grau I; 9% obesidade grau II e 1,2% obesidade grau III.

Em relação à estratificação pela gravidade das patologias estudadas: 7 (33,3%) obesos com SAOS leve tinham DHGNA grau I, 11 (52,4%) grau II e 3 (14,3%) grau III; 6 (35,3%) obesos com SAOS moderada tinham DHGNA grau I, 7 (41,2%) grau II e 4 (23,5%) grau III; nenhum obeso com SAOS grave tinha DHGNA grau I, 3 (60,0%) tinham grau II e 2 (40,0%) grau III. A tabela 2 mostra, de maneira semelhante, a divisão dos pacientes não obesos.

Constatou-se que, para a amostra estudada, não houve associação entre a obesidade e a gravidade da SAOS e da DHGNA, com  $p = 0,482$  para os obesos e  $p = 0,073$  para os não obesos.

**TABELA 2** – Estratificação dos pacientes pela gravidade da SAOS e da DHGNA

GRAVIDADE DA SAOS	IMC	DHGNA	DHGNA	DHGNA	TOTAL
		GRAU I	GRAU II	GRAU III	
		N (%)	N (%)	N (%)	N (%)
LEVE	OBESO	7 (33,3)	11 (52,4)	3 (14,3)	21 (100)
	NÃO OBESO	26 (65,0)	13 (32,5)	1 (2,5)	40 (100)
MODERADA	OBESO	6 (35,3)	7 (41,2)	4 (23,5)	17 (100)
	NÃO OBESO	3 (33,3)	5 (55,6)	1 (11,1)	9 (100)
GRAVE	OBESO	0 (0,0)	3 (60,0)	2 (40,0)	5 (100)
	NÃO OBESO	1 (16,7)	5 (83,3)	0 (0,0)	6 (100)

FONTE: Os autores (2018)

Em relação aos exames laboratoriais solicitados (glicemia de jejum, perfil lipídico e função hepática), a análise realizada de acordo com a presença de DHGNA e obesidade revelou que só ocorreu diferença estatisticamente significativa no HDL (do inglês *high density lipoprotein*, uma fração do colesterol total), na bilirrubina direta (BD) e na albumina, quando comparados os resultados dos pacientes obesos e não obesos, com valor de  $p$  (0,034),  $p$  (0,041) e  $p$  (0,015), respectivamente. Os demais não alcançaram  $p < 0,05$  (Tabela 3).

**TABELA 3** – Resultados laboratoriais em pacientes com DHGNA de acordo com o IMC

(continua)

EXAME	IMC	VALOR	P
		$\mu (\pm DP)$	
GJ	OBESO	101,10 ( $\pm$ 24,22)	0,812
	NÃO OBESO	99,76 ( $\pm$ 28,72)	

**TABELA 3** – Resultados laboratoriais em pacientes com DHGNA de acordo com o IMC

(continuação)

EXAME	IMC	VALOR	P
		$\mu$ ( $\pm$ DP)	
CT	OBESO	202,95 ( $\pm$ 38,27)	0,258
	NÃO OBESO	212,96 ( $\pm$ 44,46)	
HDL	OBESO	45,95 ( $\pm$ 8,96)	0,034
	NÃO OBESO	52,61 ( $\pm$ 18,67)	
LDL	OBESO	117,50 ( $\pm$ 34,95)	0,689
	NÃO OBESO	120,86 ( $\pm$ 44,64)	
TG	OBESO	199,67 ( $\pm$ 106,70)	0,595
	NÃO OBESO	213,25 ( $\pm$ 137,49)	
AST	OBESO	28,49 ( $\pm$ 16,70)	0,331
	NÃO OBESO	25,87 ( $\pm$ 9,51)	
ALT	OBESO	35,79 ( $\pm$ 27,61)	0,248
	NÃO OBESO	30,69 ( $\pm$ 15,32)	
FA	OBESO	168,10 ( $\pm$ 72,35)	0,430
	NÃO OBESO	157,22 ( $\pm$ 62,69)	
GGT	OBESO	46,44 ( $\pm$ 31,11)	0,634
	NÃO OBESO	42,46 ( $\pm$ 47,00)	
BT	OBESO	0,73 ( $\pm$ 0,90)	0,080
	NÃO OBESO	0,50 ( $\pm$ 0,23)	

TABELA 3 – Resultados laboratoriais em pacientes com DHGNA de acordo com o IMC

(continuação)

EXAME	IMC	VALOR $\mu (\pm DP)$	P
<b>BD</b>	OBESO	0,27 ( $\pm 0,29$ )	0,041
	NÃO OBESO	0,19 ( $\pm 0,72$ )	
<b>BI</b>	OBESO	0,46 ( $\pm 0,63$ )	0,125
	NÃO OBESO	0,32 ( $\pm 0,17$ )	
<b>PT</b>	OBESO	6,70 ( $\pm 1,26$ )	0,423
	NÃO OBESO	6,86 ( $\pm 0,61$ )	
<b>ALBUMINA</b>	OBESO	5,40 ( $\pm 0,57$ )	0,015
	NÃO OBESO	5,06 ( $\pm 0,70$ )	
<b>GLOBULINA</b>	OBESO	1,51 ( $\pm 0,73$ )	0,127
	NÃO OBESO	1,75 ( $\pm 0,77$ )	

FONTE: Os autores (2018)

(conclusão)

## LEGENDA:

GJ – Glicemia de jejum

CT – Colesterol total

HDL – *High density lipoprotein* (lipoproteína de alta densidade)LDL – *Low density lipoprotein* (lipoproteína de baixa densidade)

TG – Triglicerídeos

AST – Aspartato aminotransferase

ALT – Alanina aminotransferase

FA – Fosfatase alcalina

GGT – Gama glutamyl transferase

BT – Bilirrubina total

BD – Bilirrubina direta

BI – Bilirrubina indireta

PT – Proteínas totais

## 7 DISCUSSÃO

Nesta pesquisa, estudou-se a prevalência de DHGNA em portadores de SAOS e verificou-se a influência da obesidade nesse contexto. Constatou-se uma elevada prevalência de pacientes com DHGNA, especialmente de não obesos, considerada alta quando comparada a outros estudos, como o de Lazo e Clark, que descrevem a DHGNA, diagnosticada pelo mesmo método, como uma condição presente em 20% da população geral adulta (LAZO; CLARK, 2008). Evidenciou-se também uma frequência significativa, porém menor, de pacientes obesos com esteatose hepática, apontando, como demonstra a literatura, o excesso de peso como um dos fatores de risco ambientais modificáveis mais relevantes da DHGNA. Por outro lado, sugere-se que a SAOS pode ser uma causa de lesão hepática, por consequência da hipóxia, por meio de várias vias ainda não elucidadas. Assim, uma associação entre SAOS e DHGNA, principalmente quando independente da obesidade, deve envolver mecanismos diferentes. Nitidamente, esses pacientes podem apresentar fenótipos comuns, como a obesidade e a resistência à insulina, agravando ainda mais essa correlação.

Em um estudo semelhante, Byrne e colaboradores revisaram a história de 73 pacientes encaminhados a um laboratório de sono hospitalar, por ambulatórios da mesma instituição, por suspeita de SAOS – aqui, entretanto, considerada presente quando o IAH > 10, diferente desta pesquisa. Daqueles, 53 foram incluídos, sendo 58% dos pacientes obesos. Os autores não encontraram diferença significativa na frequência de transaminases das coortes obesas e não obesas, à semelhança do resultado desta amostra. Concluíram, igualmente, que a SAOS pode ser um fator de risco para esteatose hepática, independente de um IMC elevado. Tanné e outros também evidenciaram essa premissa, além da falta de correlação entre os níveis de aminotransferases e o grau de DHGNA, explicada pela flutuação de seus níveis em resposta a vários fatores (BYRNE et al., 2012).

Em relação aos grupos de pacientes (categorias obeso e não obeso) estratificados pela classificação da SAOS e da DHGNA, verificou-se ausência de associação entre a obesidade e a gravidade dessas patologias. Nesta amostra, nenhum obeso foi diagnosticado com SAOS grave, diferindo bastante do resultado de uma revisão de 218 registros médicos, em que 93 (43%) obesos mórbidos tinham SAOS moderada/grave (WEINGARTEN et al., 2012) e do programa de pesquisa de obesidade em pacientes candidatos à cirurgia bariátrica do *Geisinger Center for Weight Management*, em que 20% (74/362) tinham IAH  $\geq$  30 (BENOTTI et al., 2016). Ambos utilizaram a biópsia hepática para o diagnóstico da DHGNA.

A divergência entre este estudo e os demais pode ser explicada pelo uso da ultrassonografia hepática em detrimento do exame histopatológico, considerado padrão-ouro na detecção e classificação da DHGNA, apesar disso, um método invasivo e com desvantagens consideráveis, não aplicável aos objetivos aqui propostos. A ultrassonografia hepática tem a vantagem de ser segura, de fácil acesso e menor custo, sendo especialmente indicada para o rastreamento de DHGNA em estudos epidemiológicos (LI, L. et al., 2016). Ademais, optou-se por incluir indivíduos com vários graus de obesidade, justamente com o propósito de não restringir a análise ao grupo dos obesos mórbidos, uma vez que a SAOS e a DHGNA estão presentes em 80% dos pacientes cirúrgicos bariátricos, uma população já bastante explorada pela literatura no estudo de possíveis associações entre elas (WEINGARTEN et al., 2012).

Ainda sobre o dissenso do método diagnóstico para DHGNA, um estudo retrospectivo no Hospital Condado de Emergência de Craiova, na Romênia, selecionou 75 pacientes de 248 casos de doença hepática gordurosa, com registro de ultrassonografia abdominal, e realizou biópsias hepáticas durante procedimentos cirúrgicos para vários diagnósticos, utilizando o critério de exclusão para aqueles considerados bebedores de álcool em quantidade considerável ( $\geq 30$  g de etanol/dia), valor um pouco acima do utilizado por esta pesquisa como ponto de corte. Encontrou-se 19 pacientes com esteatose leve, 49 com esteatose moderada e 7 com esteatose grave pela USG, e 21 pacientes com esteatose leve, 46 moderadas e 8 graves pela biópsia hepática, resultados semelhantes, embora reconhecidas as diferenças entre os métodos. Concluíram, assim, que a USG é útil no diagnóstico de DHGNA, apesar de não distinguir entre esteatose e esteato-hepatite ou identificar a presença ou a gravidade de fibrose (POPESCU, Mihaela et al., 2016).

Nesta casuística, a média de idade dos voluntários com SAOS e DHGNA assemelhou-se à encontrada (46,2 anos) pelo programa de pesquisa de obesidade em pacientes candidatos à cirurgia bariátrica do *Geisinger Center for Weight Management*. Katz e outros encontraram que a incidência de SAOS atinge picos na faixa etária de 50 a 60 anos, mas em indivíduos com um IMC elevado tende a manter-se entre 40 e 50 anos, o que corresponde aos dados encontrados (MODENA et al., 2017). A predominância de mulheres também foi relatada em estudo por Benotti e colaboradores, seguindo o que evidencia a literatura sobre a associação do sexo feminino com a obesidade, com a maior procura dos serviços de saúde e com uma histologia do fígado mais agressiva, sem clara distinção de causa e efeito, contrariando, assim, a proporção de SAOS de 2:1 na prevalência do sexo masculino (FOTBOLCU; ZORLU, 2016; AHMED; BYRNE, 2010).

Sobre a avaliação antropométrica, encontrou-se alteração na CA de todas as mulheres e na maioria dos homens, ao contrário da CC, cujos valores em sua maioria permaneceram dentro da normalidade, tanto para o sexo feminino quanto para o sexo masculino nesta amostra. Um recente estudo, igualmente observacional, transversal e descritivo, coletou informações de pacientes obesos, adultos, de ambos os sexos, participantes do programa de cirurgia bariátrica no Hospital das Clínicas – Unicamp. Os participantes, à semelhança da metodologia aqui proposta, responderam ao QB e foram submetidos à avaliação antropométrica. Detectou-se que variações mínimas na CA, CC e IMC podem alterar o risco de desenvolver SAOS, corroborando o que dizem outras pesquisas. Apesar dos resultados encontrados, desde 1990 os pesquisadores atribuem à CC, em comparação com as demais medidas, o melhor preditor clínico para o desenvolvimento e gravidade da SAOS (MODENA et al., 2017). Como já dito anteriormente, a prevalência e a gravidade da SAOS em pacientes com sobrepeso e obesidade demonstram maior dependência com a distribuição de gordura do que com o nível de gordura total (TARANTINO; CITRO; FINELLI, 2014).

A análise dos resultados laboratoriais realizados pelos portadores de SAOS com DHGNA só demonstrou significância estatística nos resultados do HDL, BD e albumina. O estudo das alterações dos exames solicitados com a associação dessas doenças ainda é escasso na literatura. Na Unidade de Sono do Hospital *Saint-Antoine*, 128 pacientes com SAOS foram incluídos em um estudo cujo objetivo foi o de avaliar prospectivamente a prevalência de DHGNA, tipos e mecanismos das lesões hepáticas. De forma similar a esta pesquisa, também realizaram investigações laboratoriais com ALT, AST e GGT, entretanto, obtendo ALT e GGT significativamente maiores em pacientes com IAH  $\geq 50$  eventos/hora. Esse achado esteve associado a IMC elevado ( $p = 0,004$ ) e SAOS grave ( $p = 0,02$ ). A diferença pode ser explicada pelo grande número de voluntários com SAOS grave (27%) e resistência à insulina (35%) na amostra, que provavelmente está envolvida na patogênese da lesão hepática, bem como a hipóxia direta (TANNÉ et al., 2005). Pulixi e outros também correlacionaram os níveis de ALT ( $p = 0,002$ ) com indícios de danos no fígado em participantes cuja maior prevalência era do sexo masculino (75%), mas ressaltaram que é considerado um biomarcador insuficiente da gravidade da DHGNA, pois casos de EHNA sem testes hepáticos anormais já foram relatados (PULIXI et al., 2014). Considerando apenas a DHGNA, estudos mostram que um baixo HDL é a característica metabólica adicional mais comum observada nessa população (QURESHI; ABRAMS, 2016).

Esta pesquisa é um importante meio para alertar sobre características relacionadas à frequência das patologias abordadas e guiar decisões no planejamento da saúde. Os pontos fortes do presente trabalho envolvem o fato de ser um estudo baseado nos usuários do Sistema Único de Saúde (SUS) do HUAC, população-alvo dos profissionais de saúde da UFCG, e no uso de uma avaliação sistemática dos participantes com testes de PSG tipo III e USG hepática. Além disso, como mencionado, avaliou-se a presença de esteatose hepática em obesos não mórbidos, ao contrário da maioria das pesquisas que selecionam um IMC > 40 kg/m<sup>2</sup> de candidatos à cirurgia bariátrica como amostra. Contudo, nesse modelo, houve algumas limitações: a natureza retrospectiva e a impossibilidade de determinar causalidade com convicção, devido ao design de observação transversal adotado; a vulnerabilidade do estudo, principalmente, ao viés de seleção, uma vez que a amostra selecionada foi de conveniência – apenas portadores de SAOS encaminhados ao ambulatório de referência em medicina do sono do HUAC – de maneira oposta à aleatoriedade; a ausência de um grupo controle para comparação; a falta da biópsia hepática enquanto exame padrão-ouro para detecção e classificação da DHGNA.

## 8 CONCLUSÕES

- Nesta amostra, constatou-se uma elevada prevalência de DHGNA em portadores de SAOS e uma influência, ainda que parcial, da obesidade como fator de risco para esteatose hepática;
- Houve maior prevalência de portadores de SAOS com DHGNA não obesos, quando comparados aos obesos;
- Nesta casuísta, predominaram pacientes de meia-idade, do sexo feminino, com alteração na CA de todas elas e na CA da maioria dos homens. A aferição da CC permaneceu, na maior parte dos pacientes, de ambos os sexos, com os valores dentro da normalidade. A maioria dos voluntários possuía IMC entre sobrepeso e obesidade grau I;
- Não houve associação entre IMC alterado e a gravidade da SAOS e da DHGNA;
- As alterações laboratoriais dos pacientes com DHGNA foram inespecíficas, à exceção do baixo HDL. Não houve diferença estatisticamente significativa na frequência de transaminases dos grupos obesos e não obesos.

## 9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

O foco deste estudo foi estudar a prevalência de DHGNA, entre os pacientes com SAOS encaminhados ao HUAC, e verificá-la entre os grupos dos obesos e dos não obesos, buscando correlacioná-la ou não com o excesso de peso. Demonstrou-se que pacientes com apneia do sono, como já esperado, podem estar em risco de desenvolver esteatose hepática, possivelmente como resultado da obesidade. Entretanto, curiosamente, vários dados deste e de outros estudos na literatura sugerem também que a SAOS pode ser um fator de risco isolado para lesão hepática, tanto pelo comprometimento da homeostase da glicose, levando ao aumento da resistência à insulina, quanto pela hipóxia intra-hepática provocando hepatite isquêmica. A sobreposição entre essas entidades não é ainda completamente compreendida.

Os resultados encontrados sustentam a associação entre obesidade e DHGNA em portadores de SAOS e acredita-se que possa existir também uma correlação independente do IMC, por isso, foram apresentados como base para futuras análises que possam avaliar se essa é uma relação universal em diferentes populações, etnias e graus de obesidade. São necessários ainda grandes estudos prospectivos para revelar os mecanismos subjacentes que interligam essas doenças e esclarecer o papel independente da SAOS na patogênese da DHGNA. Além disso, o tema persiste como um desafio na prática clínica, em um cenário em que faltam métodos diagnósticos viáveis que sejam econômicos, no caso da SAOS, e não invasivos, no caso da DHGNA, para que sejam feitas recomendações, baseadas em evidências, para triagem dessas doenças, principalmente em indivíduos obesos. Por enquanto, a terapia-alvo atualmente disponível para a DHGNA continua sendo a perda de peso por reeducação alimentar e o incentivo ao exercício de moderada intensidade. Estudos clínicos randomizados serão essenciais para definir qual o real impacto do tratamento da SAOS nos resultados metabólicos encontrados e estabelecer qual a terapêutica mais adequada a ser adotada, a fim de prevenir ou retardar o desenvolvimento da DHGNA.

## REFERÊNCIAS

AHMED, Mohamed H.; BYRNE, Christopher D. Obstructive sleep apnea syndrome and fatty liver: Association or causal link? **World Journal Of Gastroenterology**, [S.l.], v. 16, n. 34, p.4243-4252, 14 set. 2010.

BAIDAL, Jennifer A. Woo; LAVINE, Joel E. The intersection of nonalcoholic fatty liver disease and obesity. **Science translational medicine**, [S.l.], v. 8, n. 323, p. 323, 27 jan. 2016.

BYRNE, Thomas J. et al. Evidence for liver injury in the setting of obstructive sleep apnea. **Ann Hepatol**, [S.l.], v. 11, n. 2, p. 228-231, mar. 2012.

CATERSON, Ian D. et al. Prevention Conference VII: Obesity, a Worldwide Epidemic Related to Heart Disease and Stroke: Group III: worldwide comorbidities of obesity. **Circulation**, [S.l.], v. 110, n. 18, p.476-483, 18 out. 2004.

DRAGER, Luciano F. et al. Obstructive Sleep Apnea. **Journal Of The American College Of Cardiology**, [S.l.], v. 62, n. 7, p.569-576, ago. 2013.

FOTBOLCU, Hakan; ZORLU, Elçin. Nonalcoholic fatty liver disease as a multi-systemic disease. **World Journal Of Gastroenterology**, [S.l.], v. 22, n. 16, p.4079-4090, 28 abr. 2016.

FRIJA-ORVOËN, Elisabeth. Syndrome d'apnées obstructives du sommeil: complications métaboliques. **Revue Des Maladies Respiratoires**, [S.l.], v. 33, n. 6, p.474-483, jun. 2016.

HASAN, Ashfaq et al. Correlation of clinical profiles with obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. **Sleep and Breathing**, [S.l.], v. 16, n. 1, p.111-116, 27 jan. 2011.

KALLWITZ, Eric R. et al. Liver Enzymes and Histology in Obese Patients With Obstructive Sleep Apnea. **Journal Of Clinical Gastroenterology**, [S.l.], v. 41, n. 10, p.918-921, nov. 2007.

LAZO, Mariana; CLARK, Jeanne M. The Epidemiology of Nonalcoholic Fatty Liver Disease: A Global Perspective. **Seminars In Liver Disease**, [S.l.], v. 28, n. 04, p.339-350, 27 out. 2008.

LI, L. et al. Obesity is an independent risk factor for non-alcoholic fatty liver disease: evidence from a meta-analysis of 21 cohort studies. **Obesity Reviews**, [S.l.], v. 17, n. 6, p.510-519, 28 mar. 2016.

LURIE, Alain. Metabolic disorders associated with obstructive sleep apnea in adults. In: LURIE, Alain. **Obstructive Sleep Apnea in Adults: Relationship with Cardiovascular and Metabolic Disorders**. [S.l.]: Karger Publishers, Cap. 3, p. 67-138, 2011.

MARKWALD, Rachel R. et al. Impact of insufficient sleep on total daily energy expenditure, food intake, and weight gain. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [S.l.], v. 110, n. 14, p. 5695-5700, 11 mar. 2013.

MODENA, Débora Aparecida Oliveira et al. Obstructive sleep apnea syndrome among obese individuals: A cross-sectional study. **Revista da Associação Médica Brasileira**, [S.l.], v. 63, n. 10, p.862-868, out. 2017.

MUSSO, G. et al. Association of obstructive sleep apnea with the presence and severity of non-alcoholic fatty liver disease. A systematic review and meta-analysis. **Obesity Reviews**, [S.l.], v. 14, n. 5, p.417-431, 6 fev. 2013.

POPESCU, Mihaela et al. Non-alcoholic fatty liver disease-clinical and histopathological aspects. **Rom. J. Morphol. Embryol**, [S.l.], v. 57, n. 4, p. 1295-1302, 10 dez. 2016.

PULIXI, Edoardo Alessandro et al. Risk of obstructive sleep apnea with daytime sleepiness is associated with liver damage in non-morbidly obese patients with nonalcoholic fatty liver disease. **PLoS One**, [S.l.], v. 9, n. 4, p. e96349, 24 apr. 2014.

QURESHI, K.; ABRAMS, G. A. Prevalence of biopsy-proven non-alcoholic fatty liver disease in severely obese subjects without metabolic syndrome. **Clinical obesity**, [S.l.], v. 6, n. 2, p. 117-123, 8 fev. 2016.

SCHOPENHAUER, Arthur. **Sobre a filosofia e seu método**. São Paulo: Hedra, 2010.

SOOKOIAN, Silvia; PIROLA, Carlos J. Obstructive Sleep Apnea Is Associated with Fatty Liver and Abnormal Liver Enzymes: a Meta-analysis. **Obesity Surgery**, [S.l.], v. 23, n. 11, p.1815-1825, 7 jun. 2013.

TANNÉ, Florence et al. Chronic liver injury during obstructive sleep apnea. **Hepatology**, [S.l.], v. 41, n. 6, p.1290-1296, jun. 2005.

TARANTINO, Giovanni; CITRO, Vincenzo; FINELLI, Carmine. What non-alcoholic fatty liver disease has got to do with obstructive sleep apnea syndrome and viceversa. **J Gastrointestin Liver Dis**, [S.l.], v. 23, n. 3, p. 291-299, set. 2014.

**ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

<p>UFCG - HOSPITAL UNIVERSITÁRIO ALCIDES CARNEIRO DA UNIVERSIDADE</p> 
<b>PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP</b>
<b>DADOS DO PROJETO DE PESQUISA</b>
<b>Título da Pesquisa:</b> A INFLUÊNCIA DA OBESIDADE NA PREVALÊNCIA DE DOENÇA HEPÁTICA GORDUROSA NÃO ALCOÓLICA EM PORTADORES DE SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO
<b>Pesquisador:</b> Valéria Wanderley Pinto Brandão Marquis
<b>Área Temática:</b>
<b>Versão:</b> 1
<b>CAAE:</b> 89238518.5.0000.5182
<b>Instituição Proponente:</b> Hospital Universitário Alcides Carneiro - Campina Grande/PB
<b>Patrocinador Principal:</b> Financiamento Próprio
<b>DADOS DO PARECER</b>
<b>Número do Parecer:</b> 2.671.042

FONTE: Endereço eletrônico da Plataforma Brasil (2018)