



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR

Ciências da Saúde

# **Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Diabetes**

**Análise da correlação entre as patologias e relevância  
da ventilação não invasiva no controlo glicémico em  
pacientes diabéticos tipo 2**

**Artur José Amado Correia**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(ciclo de estudos integrado)

Orientador: Prof. Doutora Alcina Maria Tavares Barroso Vicente

Covilhã, maio de 2014

# Agradecimentos

O projeto intitulado “Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Diabetes” surge no âmbito da realização da dissertação de mestrado em Medicina, na Universidade da Beira Interior e contou com a colaboração e orientação da excelentíssima doutora Alcina Tavares, a quem muito agradeço pela sua cooperação e orientação incondicional.

De igual modo, encontro-me grato à Dra. Catarina Rito, ao Dr. Miguel Freitas e a todos os profissionais, amigos e familiares que se disponibilizaram, auxiliaram e tornaram possível a elaboração deste estudo.

# Resumo

**Introdução:** A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e a Diabetes *Mellitus* são duas patologias com importante prevalência e impacto na saúde comunitária. A partilha de fatores de risco e a fisiopatologia sugerem retroalimentação entre ambas. Neste estudo, objetivou-se esta interação, através da análise de uma população com diabetes tipo 2 sob ventilação não invasiva e avaliação da sua repercussão no controlo glicémico, considerando a variação da hemoglobina glicada A1c.

**Materiais e Métodos:** Trata-se de um estudo populacional, longitudinal, retrospectivo, descritivo e analítico. A população do estudo foi constituída por 41 pacientes com Diabetes *Mellitus* tipo 2, selecionados de um total de 133, com ventiloterapia iniciada entre 1 de abril de 2012 e 31 de março de 2014, no Hospital Sousa Martins. Procedeu-se à caracterização da população, avaliação da severidade da Apneia do Sono e quantificação da variação glicémica, após introdução da terapêutica ventilatória.

**Resultados:** A população do estudo foi constituída por 13 pacientes do sexo feminino e 28 do sexo masculino, com uma distribuição etária entre os 37-79 anos e média aproximada de  $64,2 \pm 9,5$ . Nesta amostra, observou-se uma prevalência elevada de Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono grave, traduzida pelo predomínio inicial de Índice de Apneia/Hipopneia  $\geq 30$  (n=34). O Auto-CPAP foi o ventilador mais utilizado. As mensurações pré-ventilatórias de hemoglobina glicada A1c revelaram um valor médio de  $7,48\% \pm 1,54\%$  (N=36). Dos 21 pacientes com registo deste parâmetro posterior à introdução de ventiloterapia e melhoria comprovada do Índice de Apneia/Hipopneia, verificou-se diminuição da hemoglobina glicada em 14. Assim, este decréscimo mostrou tendência a acompanhar a melhoria do Índice.

**Conclusão:** Neste estudo parece existir uma importante correlação entre estas patologias com tradução, desde logo, na prevalência de pacientes diabéticos tipo 2 (cerca de 31%), no total de doentes ventilados. Este resultado aproxima-se do anteriormente sugerido noutro estudo (40%) e é muito superior ao expectável, por extrapolação da taxa estimada de pacientes diabéticos, em Portugal (12,9%). No que respeita ao impacto da ventilação não invasiva no controlo glicémico, as limitações encontradas e a *fraca correlação* observada não permitem aferir sobre a existência de correlação na variação da hemoglobina glicada A1c com a diminuição do Índice de Apneia/hipopneia. Estudos posteriores com controlo dos fatores de enviesamento seriam úteis na análise desta hipótese. Recomenda-se a vigilância desta coexistência patológica para um diagnóstico precoce e melhoria da saúde populacional.

# Palavras-chave

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; Diabetes *Mellitus* tipo 2; Ventilação não invasiva; Índice de Apneia/Hipopneia; Hemoglobina Glicada A1c.

# Abstract

**Introduction:** Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Diabetes Mellitus are two diseases with significant prevalence and great impact on community health. Shared risk factors and pathophysiology suggest feedback between both. This study was directed to this interaction, through the analysis of a population with type 2 diabetes under non-invasive ventilation and assessment of its impact on glycemic control, by the Glycated Hemoglobin measurement.

**Materials and Methods:** This was a longitudinal retrospective descriptive and analytical population-based study. The studied population was composed by forty-one patients with type 2 Diabetes *Mellitus*, selected from a total of one hundred and thirty-three with ventilotherapy started between April 1 2012 and March 31 2014, at the Hospital Sousa Martins. The population was characterized, severity of sleep apnea was assessed and the glycemic variation, after ventilotherapy introduction, was quantified.

**Results:** The study population consisted of 13 females and 28 males, with an age distribution between 37-79 and a mean of  $64.2 \pm 9.5$  years. This group showed high prevalence of severe Sleep Apnea Obstructive Syndrome, translated in the initial predominance of Apnea/Hypopnea Index  $\geq 30$  (n=34). Auto-CPAP was the most used equipment. The pre-ventilotherapy glycated hemoglobin A1c showed a mean value of  $7.48\% \pm 1.54\%$  (N=36). From the 21 patients with post-ventilotherapy registry of this parameter and Apnea/Hypopnea Index improvement, there was decreased glycated hemoglobin in 14. Thus, this decline tended to follow the improvement of the Index.

**Conclusion:** In this study appears to be an important correlation between these pathologies. First, the prevalence of type 2 diabetic patients was about 31% of the total ventilated patients. This result is close to the previously suggested in another study (40%) and much higher than expected through the extrapolation of estimated diabetes rate, in Portugal (12.9%). In what regards to the impact of noninvasive ventilation in glycemic control, the found obstacles and weak level of correlation do not allow to prove the existence of a correlation between the variation of glycated hemoglobin A1c and the Apnea/Hypopnea Index decrease. Further studies with control of bias factors would be useful to analyze this hypothesis. It is recommended to supervise this pathological coexistence, in order to increase early diagnosis and improve public health.

# Keywords

Obstructive Sleep Apnea Syndrome; Type 2 Diabetes *Mellitus*; Non-invasive ventilation; Apnea-Hypopnea Index; Glycated Hemoglobin A1c.

# Índice

1.	Introdução	1
1.1.	Objetivos	2
2.	Materiais e Métodos	3
2.1.	Desenho do estudo	3
2.2.	Amostra populacional	3
2.3.	Procedimento	3
2.4.	Tratamento dos dados	5
2.4.1.	Análise estatística	5
3.	Resultados	6
3.1.	Caracterização inicial da população do estudo	6
3.1.1.	Distribuição da amostra por sexo	7
3.1.2.	Idade	7
3.1.3.	Perímetro cervical	7
3.1.4.	Tempo total de sono diário	8
3.1.5.	Índice de Massa Corporal	8
3.1.6.	Hemoglobina glicada A1c prévia à introdução da VNI	8
3.1.7.	Síndrome metabólico	9
3.1.8.	Hábitos tabágicos	9
3.1.9.	Hábitos etílicos	9
3.1.10.	Terapêutica antidiabética habitual	10
3.1.11.	Severidade da SAOS da população do estudo	10
3.1.12.	Terapêutica instituída para o tratamento da SAOS	11
3.2.	Caracterização da população do estudo, pós-VNI	11
3.2.1.	HbA1c posterior à introdução de VNI	11
3.2.2.	Alteração qualitativa de HbA1c, pós-VNI	12
3.2.3.	Alteração relativa dos parâmetros IAH e HbA1c, pós-VNI	13
4.	Discussão	16
4.1.	Conclusões finais e perspectivas futuras	19
5.	Bibliografia	20
6.	Anexos	24
	Anexo I	25

## Lista de Figuras

Figura 1 - Distribuição da população por sexo (N=41).

Figura 2 - Dispersão dos valores de perímetro cervical da população do estudo (N=27).

Figura 3 - Distribuição populacional por Índice de Massa Corporal (N=28).

Figura 4 - Prevalência de Síndrome Metabólico na população do estudo (N=41).

Figura 5 - Terapêutica antidiabética da população do estudo (N=37).

Figura 6 - Distribuição populacional por índice de IAH (N=41).

Figura 7 - Ventilação não invasiva prescrita, com detalhe do tipo de dispositivo (N=41).

Figura 8 - Dispersão populacional por alteração relativa dos parâmetros IAH e HbA1c e linha tendencial linear da evolução paramétrica, após introdução da VNI.

# Lista de Tabelas

Tabela 1- Fatores de risco para SAOS e Diabetes.

Tabela 2 - Caracterização da população diabética com diferenciação por IAH inicial.

Tabela 3 - HbA1c posterior à introdução de VNI, com distinção por grupo de IAH inicial.

Tabela 4 - Alteração qualitativa dos valores de HbA1c após introdução da VNI na população total e distinção por intervalos de IAH inicial.

Tabela 5 - Descritivos estatísticos de “variação IAH” e “variação HbA1c”.

Tabela 6 - Análise da correlação entre “variação IAH” e “variação HbA1c”, com o teste  $\rho$ -Spearman.

Tabela 7 - Correlação das variáveis “variação IAH” e “variação HbA1c”, usando o teste  $\rho$ -Pearson.

Tabela 8 - Teste de normalidade Shapiro-Wilk, das variáveis “variação IAH” e “variação HbA1c”.

# Lista de Acrónimos

SAOS - Síndrome da Apneia(/Hipopneia) Obstrutiva do Sono

SDE - Sonolência Diurna Excessiva

IAH - Índice de Apneia/Hipopneia

AOS - Apneia Obstrutiva do Sono

GH - Growth Hormone

DM - Diabetes *Mellitus*

VNI - Ventilação não invasiva

HbA1c - Hemoglobina Glicada A1c

IMC - Índice de Massa Corporal

ADA - American Diabetes Association

EASD - European Association for the Study of Diabetes

IDF - International Diabetes Federation

OMS - Organização Mundial de Saúde

DP - Desvio-Padrão

n - tamanho da amostra

N - tamanho da população

Auto-CPAP - Automatic-Continuous Positive Airway Pressure

CPAP - Continuous Positive Airway Pressure

BPAP - Bilevel Positive Airway Pressure

AASM - American Academy of Sleep Medicine

# 1. Introdução

A Diabetes *Mellitus* constitui uma causa alarmante de morbilidade mundial. A par desta patologia, a Síndrome da Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono tem vindo a aumentar a sua prevalência.<sup>1,2</sup>

Mundialmente, a Diabetes afeta cerca de 8,3% da população. Em Portugal, um dos países europeus com as taxas de prevalência mais elevadas, estima-se que ronde os 12,9% da população (20-79 anos).<sup>3</sup> A DM tipo 2 constitui, aproximadamente, 90% dos casos.<sup>4</sup>

Por sua vez, a SAOS, descrita primeiramente em 1976, é a segunda doença respiratória crónica com maior prevalência e o mais frequente distúrbio respiratório do sono. Atualmente, constitui um problema de Saúde Pública e é fundamental a ampliação do seu conhecimento.<sup>5,6</sup> Epidemiologicamente, estima-se que cerca de 1 a 5% dos adultos ocidentais possam apresentar SAOS com critérios para início de terapêutica. Considerando-se apenas o estudo polissonográfico, esta prevalência poderia ascender até cerca de 9% nas mulheres e 24% nos homens.<sup>5,6,7</sup>

A SAOS caracteriza-se por episódios repetidos de colapso da via aérea superior. Considera-se presente, quando num estudo do sono noturno, surge um número de episódios de apneia ou hipopneia  $\geq 5$  numa hora, acompanhado de sintomatologia sugestiva.<sup>2,5,7,8</sup>

A obstrução completa do fluxo aéreo basal ( $\geq 90\%$ ) de duração não inferior a 10 segundos caracteriza a apneia, enquanto a obstrução parcial ( $\geq 50\%$  e  $< 90\%$ ), com dessaturação arterial de pelo menos 4%, determina a hipopneia. Ocorrem alterações da estrutura do sono que condicionam o aparecimento de sintomatologia. A mais frequente consiste em: roncopatia, sonolência diurna excessiva, cefaleias matinais, alterações cognitivas e do humor, insónia e nictúria. A SDE é presumivelmente o sintoma mais preocupante que motiva o recurso às consultas.<sup>5,7,9,10,11</sup>

O exame *gold-standard* para diagnóstico e avaliação da severidade da SAOS é a polissonografia noturna em laboratório sob supervisão técnica.<sup>5,6,12</sup> O número de apneias e hipopneias no tempo total de sono definem o Índice de Apneia/Hipopneia, um dos melhores indicativos da severidade da doença.

Relativamente à terapêutica da SAOS, introduzida em 1981, a ventiloterapia com pressão positiva contínua na via aérea superior converteu-se gradualmente na primeira linha.<sup>2,5,7</sup>

Um número crescente de trabalhos mostra uma expressiva correlação entre Diabetes e SAOS, existindo, além da partilha de fatores de risco, incidência mais elevada de DM nos pacientes com SAOS e vice-versa.<sup>13</sup> Sugere-se que 50% dos pacientes com DM tipo 2 têm AOS e que 40% dos pacientes com AOS têm diabetes.<sup>6,8,10,14</sup>

A SAOS é predominantemente respiratória, mas os seus efeitos são sistêmicos. Distintos mecanismos foram propostos para a sua interferência com a DM tipo 2, nomeadamente:

- ∞ diminuição da insulina secretada e aumento relativo do glucagon;
- ∞ ativação do sistema nervoso simpático e eixo hipotálamo-hipófise-adrenal:
  - elevação das catecolaminas;
  - diminuição da secreção de GH;
- ∞ ativação de fatores pró-inflamatórios;
- ∞ diminuição da adiponectina;
- ∞ diminuição do cortisol;
- ∞ disfunção do metabolismo lipídico.

Conjuntamente com a fragmentação do sono e hipoxemia intermitente, os fatores acima referidos promovem a neoglicogénese, glicogenólise e resistência tecidual à ação insulínica, condicionando o aumento da glicemia capilar e o aparecimento da DM ou agravamento da pré-existente.<sup>5,6,7,15,16,17</sup>

Este estudo coloca como hipóteses:

1. A SAOS grave está associada a maior dificuldade no controlo glicémico, nos pacientes com DM tipo 2.
2. O tratamento da AOS com VNI tem repercussão no valor de HbA1c, dos pacientes com DM tipo 2.
3. Maior redução de IAH corresponde a maior diminuição de HbA1c.

## 1.1. Objetivos

1. Avaliar a severidade inicial da SAOS em pacientes com DM tipo 2 sob ventilação não invasiva;
2. Analisar a correlação da SAOS com a DM tipo 2;
3. Demonstrar a possível relevância da VNI no tratamento adjuvante da DM tipo 2, em pacientes com SAOS, através da repercussão na HbA1c.

## 2. Materiais e Métodos

### 2.1. Desenho do estudo

Trata-se de um estudo populacional, longitudinal, retrospectivo, descritivo e analítico.

Este trabalho foi realizado no Hospital Sousa Martins, após autorização da Comissão de Ética para a Saúde da ULS da Guarda.

### 2.2. Amostra populacional

Cento e trinta e três pacientes com diagnóstico de Apneia Obstrutiva do Sono, obtido por polissonografia ou poligrafia cardiorrespiratória, e ventilação não invasiva iniciada entre 1 de abril de 2012 e 31 de março de 2014, no Laboratório do Sono do Hospital Sousa Martins, constituíram a população-alvo desta investigação.

Os critérios definidos para inclusão na população do estudo foram: idade superior a 18 anos, ventiloterapia (CPAP, BPAP ou Auto-CPAP) com início no período acima descrito e antecedentes pessoais de Diabetes *Mellitus* tipo 2, com registo no processo clínico. Desta forma, um total de quarenta e uma pessoas foi selecionado do grupo inicial.

### 2.3. Procedimento

Com vista ao atingimento dos objetivos, procedeu-se ao estudo dos processos clínicos, com recolha de dados caracterizadores da população e sua evolução. Nesta recolha de informação, deu-se primazia aos fatores de risco das duas patologias e aos fatores com possível interferência na análise dos resultados, como exemplificado na tabela 1.

Tabela 1- Fatores de risco para SAOS e Diabetes.<sup>5,6,7,11,18</sup>

Fatores de Risco para o desenvolvimento das patologias	SAOS <sup>1,2,5,20</sup>	Diabetes mellitus <sup>12</sup>
	Obesidade (60-70% dos pacientes)	Excesso de peso (IMC $\geq$ 25) e Obesidade (IMC $\geq$ 30)
	Sexo masculino (risco 5-6 vezes superior)	Dislipidemia
	Idade	Idade $\geq$ 45 anos (europeus)
	Perímetro cervical (a deposição de gordura aumenta o risco de colapso das vias aéreas)	Hipertensão arterial
	Perímetro abdominal (aumento de 13-15cm eleva o risco cerca de 4 vezes)	Obesidade central ou visceral

Em adição, a relação entre SAOS e síndrome metabólica é reconhecida e denominada de **síndrome Z**.<sup>15,16,19</sup> Deste modo, procedeu-se, igualmente, à pesquisa dos critérios definidores de síndrome metabólica, segundo o *Third Report of the National Cholesterol Education Program*:

- “Obesidade central: circunferência da cintura  $\geq$ 102cm em homens e  $\geq$ 88cm em mulheres;
- Hipertrigliceridemia: triglicerídeos  $\geq$ 150mg/dL;
- HDL  $<$ 40 mg/dL em homens e  $<$ 50mg/dL em mulheres;
- Hipertensão arterial sistémica: pressão arterial  $\geq$ 130/85mmHg;
- Glicemia em jejum  $\geq$ 100mg/dL.”<sup>15</sup>

Para a avaliação da correlação da SAOS e DM tipo 2 e averiguação da possível relevância da ventiloterapia iniciada, no controlo da glicemia, valorizou-se a mensuração da HbA1c, na população do estudo. O uso deste parâmetro analítico no estudo da diabetes é apoiado pela ADA, EASD, IDF e OMS.<sup>4</sup> Segundo a norma nº033/2011 da DGS, a “hemoglobina glicada A1c (HbA1c) é determinada, por rotina, em todos os pacientes para avaliar o grau de controlo glicémico (*Nível de evidência C, grau de recomendação I*).” Em adição, cada vez mais, o seu uso é reconhecido “como instrumento de monitorização em programas de avaliação da qualidade dos cuidados prestados pelos profissionais de saúde na área da diabetes”.<sup>20</sup>

## 2.4. Tratamento dos dados

A análise da informação recolhida contou com o recurso aos programas Microsoft<sup>®</sup> Office Excel<sup>®</sup> 2007 e IBM SPSS<sup>®</sup> “Statistical Package for the Social Sciences”, versão 21.

### 2.4.1. Análise estatística

Visando o melhor estudo e correlação das patologias, procedeu-se, sempre que justificável, ao agrupamento dos pacientes por grupos de classificação da SAOS (intervalos de IAH), em conformidade com a proposta da AASM, em 1999<sup>2,5,6,9</sup>:

- Ligeira: “IAH  $\geq 5$  e  $< 15$ ”;
- Moderada: “IAH  $\geq 15$  e  $< 30$ ”;
- Grave: “IAH  $\geq 30$ ”.

Quando aplicável, os resultados descritivos são expostos pela sua Média  $\pm$  Desvio-Padrão.

Para avaliar a correlação entre a variação de IAH e de HbA1c recorreu-se aos testes  $\rho$ -Pearson e  $\rho$ -Spearman. A normalidade destas variáveis foi analisada com o teste de Shapiro-Wilk.

### 3. Resultados

#### 3.1. Caracterização inicial da população do estudo

Tabela 2 - Caracterização da população diabética com diferenciação por IAH inicial.

		IAH $\geq 5$ e $< 15$ (N=2)			IAH $\geq 15$ e $< 30$ (N=5)			IAH $\geq 30$ (N=34)			Total		
		Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N
Idade		66,5	2,1	2	66,6	9,3	5	63,7	9,9	34	64,2	9,5	41
Perímetro cervical		47,0		1	44,0	1,4	2	43,7	3,4	24	43,9	3,3	27
Tempo total de sono diário (horas)		11,0		1	8,3	0,4	2	8,3	1,6	23	8,40	1,6	26
IMC		49,8		1	35,0	2,3	2	36,3	5,0	25	36,7	5,4	28
HbA1c inicial		6,50%	0,57%	2	8,00%	0,47%	4	7,48%	1,65%	30	7,48%	1,54%	36
		n	%	N	n	%	N	n	%	N	n	%	N
Sexo feminino		2	100%	2	1	20,0%	5	10	29,4%	34	13	31,7%	41
Síndrome Metabólico		2	100%	2	4	80%	5	31	91%	34	37	90%	41
Hábitos tabágicos		0	0%	2	1	20%	5	4	12%	34	5	12%	41
Hábitos etílicos		0	0%	2	1	20%	5	16	47%	34	17	41%	41
Terapêutica anti-diabética	Não-insulinotratados	2	100%	2	1	25%	4	22	71%	31	25	68%	37
	Insulinotratados	0	0%	2	3	75%	4	9	29%	31	12	32%	37
VNI	Auto-CPAP	0	0%	2	4	80%	5	25	74%	34	29	71%	41
	BPAP	2	100%	2	0	0%	5	7	21%	34	9	22%	41
	CPAP	0	0%	2	1	20%	5	2	6%	34	3	7%	41

### 3.1.1. Distribuição da amostra por sexo

Da população em estudo, 13 pessoas (cerca de 30%) eram do sexo feminino e 28 (cerca de 70%) do masculino.

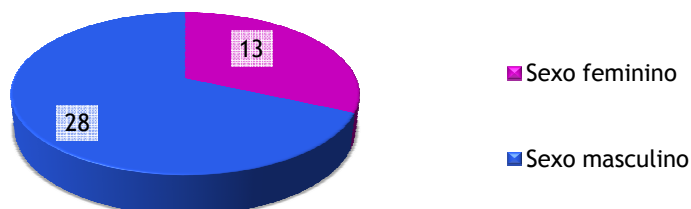


Figura 1 - Distribuição da população por sexo (N=41).

### 3.1.2. Idade

A amostra apresentou uma distribuição etária entre os 37-79 e média aproximada de  $64,2 \pm 9,5$  anos. Em comparação, a totalidade da população-alvo (N=133) apresenta uma média etária de  $58,8 \pm 10,3$  anos.

### 3.1.3. Perímetro cervical

A mensuração dos perímetros cervicais (N=27) deteve um valor médio  $43,9 \pm 3,3$  cm. A figura adjacente demonstra a predominância de valores superiores a 40 cm.

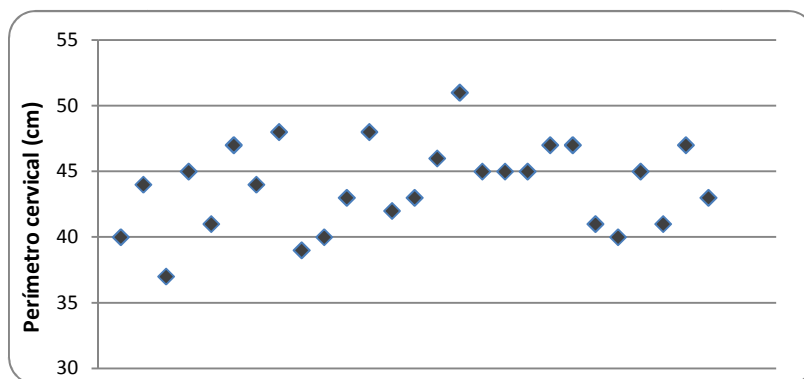


Figura 2 - Dispersão dos valores de perímetro cervical da população do estudo (N=27).

### 3.1.4. Tempo total de sono diário

Neste estudo, a população (N=26) revelou uma média de tempo total de sono de  $8,4 \pm 1,6$  horas por dia.

### 3.1.5. Índice de Massa Corporal

No que respeita ao IMC, esta população (N=28) revelou uma média de  $36,68 \pm 5,43$  kg/m<sup>2</sup>. A figura 2 ilustra a prevalência elevada de pacientes com obesidade, com predomínio da obesidade grau 2 ( $\geq 35$  e  $< 40$  kg/m<sup>2</sup>) (n=11).

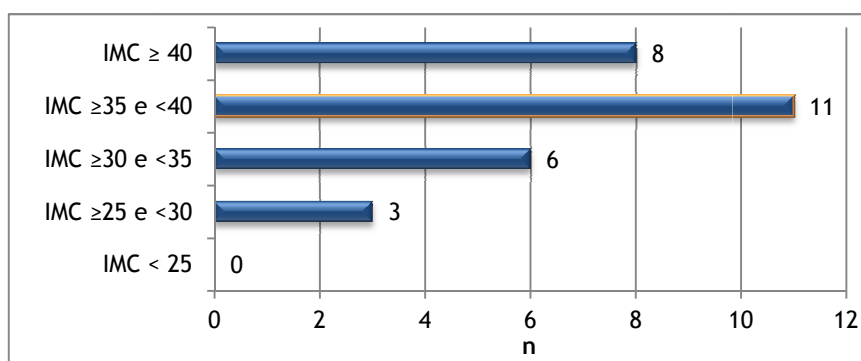


Figura 3 - Distribuição populacional por Índice de Massa Corporal (N=28).

### 3.1.6. Hemoglobina glicada A1c prévia à introdução da VNI

As aferições de HbA1c prévias, mais próximas à introdução da VNI, revelaram uma média de  $7,48\% \pm 1,54\%$  (N=36), equivalente a um valor médio de glicemias de  $168,0 \pm 2,5$ mg/dl.

Esta amostra de 36 pessoas demonstrou igualmente o predomínio de uma glicemia média mais elevada nos grupos de “IAH  $\geq 15$  e  $< 30$ ” e “IAH  $\geq 30$ ”, quando comparados com o “IAH  $\geq 5$  e  $< 15$ ”.

### 3.1.7. Síndrome metabólica

Nesta população (N=41), a presença de critérios definidores de síndrome metabólica revelou uma prevalência notável de 90%, perfazendo um total de 37 pacientes.

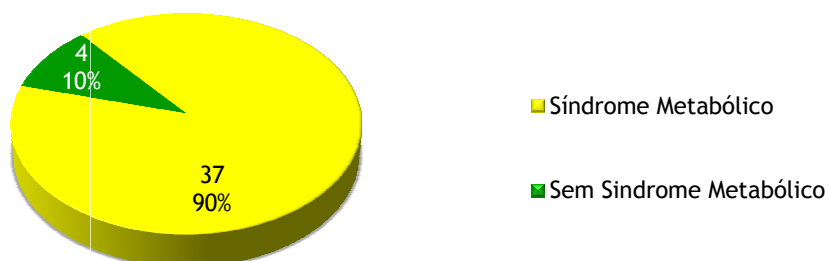


Figura 4 - Prevalência de Síndrome Metabólica na população do estudo (N=41).

### 3.1.8. Hábitos tabágicos

No que respeita aos hábitos tabágicos à data de introdução da VNI, do total de 41 pacientes em estudo, o tabagismo ativo foi evidenciado em 5 pacientes, enquanto a cessação prévia destes hábitos foi referida em 6 casos.

### 3.1.9. Hábitos etílicos

O consumo habitual de bebidas alcoólicas foi referido por 17 dos 41 pacientes, no momento de introdução da VNI. Destaque para a prevalência elevada deste hábito, no grupo “IAH  $\geq 30$ ”, que alcançava os 47%.

### 3.1.10. Terapêutica antidiabética habitual

Considerando a terapêutica para o controlo da diabetes, 25 pacientes referiram o uso exclusivo de antidiabéticos orais (não-insulinotratados), enquanto 12 se encontravam insulinotratados.

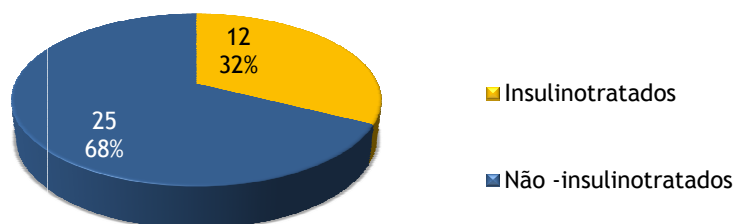


Figura 5 - Terapêutica antidiabética da população do estudo (N=37).

### 3.1.11. Severidade da SAOS da população do estudo

A população em estudo demonstrou uma gravidade de SAOS inicial muito elevada. O gráfico abaixo ilustra o predomínio do grupo “IAH  $\geq 30$ ” de 34 pacientes. Por sua vez, o grupo “IAH  $\geq 15$  e  $< 30$ ” foi constituído por 5 pacientes e o “IAH  $\geq 5$  e  $< 15$ ”, apenas, por 2.

Destaque, ainda, para um máximo de IAH registado de 87,3.

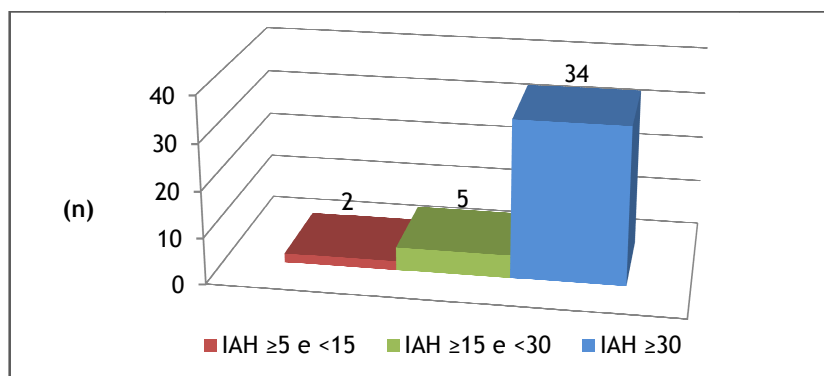


Figura 6 - Distribuição populacional por índice de IAH (N=41).

### 3.1.12. Terapêutica instituída para o tratamento da SAOS

Este estudo revelou que o Auto-CPAP foi o ventilador mais utilizado, verificando-se como opção de primeira linha em 29 utentes. Por sua vez, o BPAP foi prescrito em 9 casos e 3 doentes foram ventilados com CPAP.

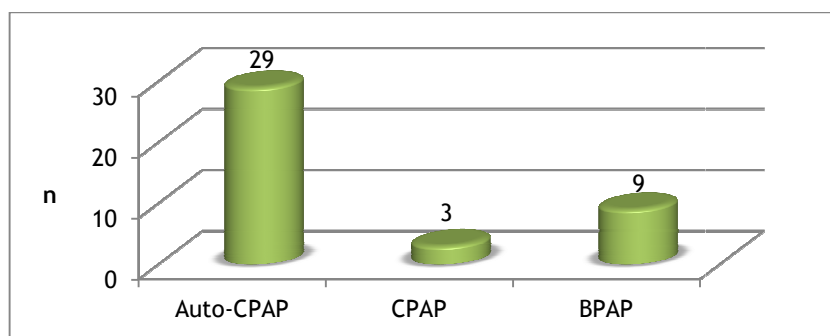


Figura 7 - Ventilação não invasiva prescrita, com detalhe do tipo de dispositivo (N=41).

## 3.2. Caracterização da população do estudo, pós-VNI

### 3.2.1. HbA1c posterior à introdução de VNI

Tabela 3 - HbA1c posterior à introdução de VNI, com distinção por grupo de IAH inicial.

	IAH $\geq 5$ e $< 15$ (N=0)			IAH $\geq 15$ e $< 30$ (N=3)			IAH $\geq 30$ (N=29)			Total		
	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N	Média	DP	N
HbA1c pós-VNI			0	8,3%		1	7,15%	1,50%	20	7,20%	1,49%	21

A HbA1c pós-VNI foi obtida em 21 pacientes, com uma média de  $7,20\% \pm 1,49\%$ . A média inicial dos mesmos indivíduos detinha-se em  $7,38\% \pm 1,56\%$ .

### 3.2.2. Alteração qualitativa de HbA1c, pós-VNI

Verificou-se a existência de 21 pacientes com registo de HbA1c pós-VNI e diminuição dos Índices de Apneia/Hipopneia mencionada na primeira consulta de seguimento.

Em detalhe, no momento da introdução da VNI, apenas 1 desses pacientes pertencia ao grupo “IAH  $\geq 15$  e  $< 30$ ” e apresentou melhoria da HbA1c. Os restantes 20 pertenciam ao grupo “IAH  $\geq 30$ ”, dos quais, 7 mantiveram ou manifestaram aumento do valor e 13 apresentaram diminuição da HbA1c.

Em suma, numa análise qualitativa, 14 dos 21 utentes (66,7%) apresentaram diminuição da HbA1c (tabela 4).

Tabela 4 - Alteração qualitativa dos valores de HbA1c após introdução da VNI na população total e distinção por intervalos de IAH inicial.

Total		Pacientes (n)	
Diminuição da HbA1c pós-VNI	Sim	14	66,7%
	Não	7	33,3%
	Total	21	100,0%
Intervalo de Confiança a 95% de p=64,3%			[46,5%; 86,8%]
IAH $\geq 15$ e $< 30$		Pacientes (n)	
Diminuição da HbA1c pós-VNI	Sim	1	100,0%
	Não	0	0,0%
	Total	1	100,0%
Intervalo de Confiança a 95% de p=64,3%			[100,0%]
IAH $\geq 30$		Pacientes (n)	
Diminuição da HbA1c pós-VNI	Sim	13	65,0%
	Não	7	35,0%
	Total	20	100,0%
Intervalo de Confiança a 95% de p=64,3%			[44,1%; 85,9%]

### 3.2.3. Alteração relativa dos parâmetros IAH e HbA1c, pós-VNI

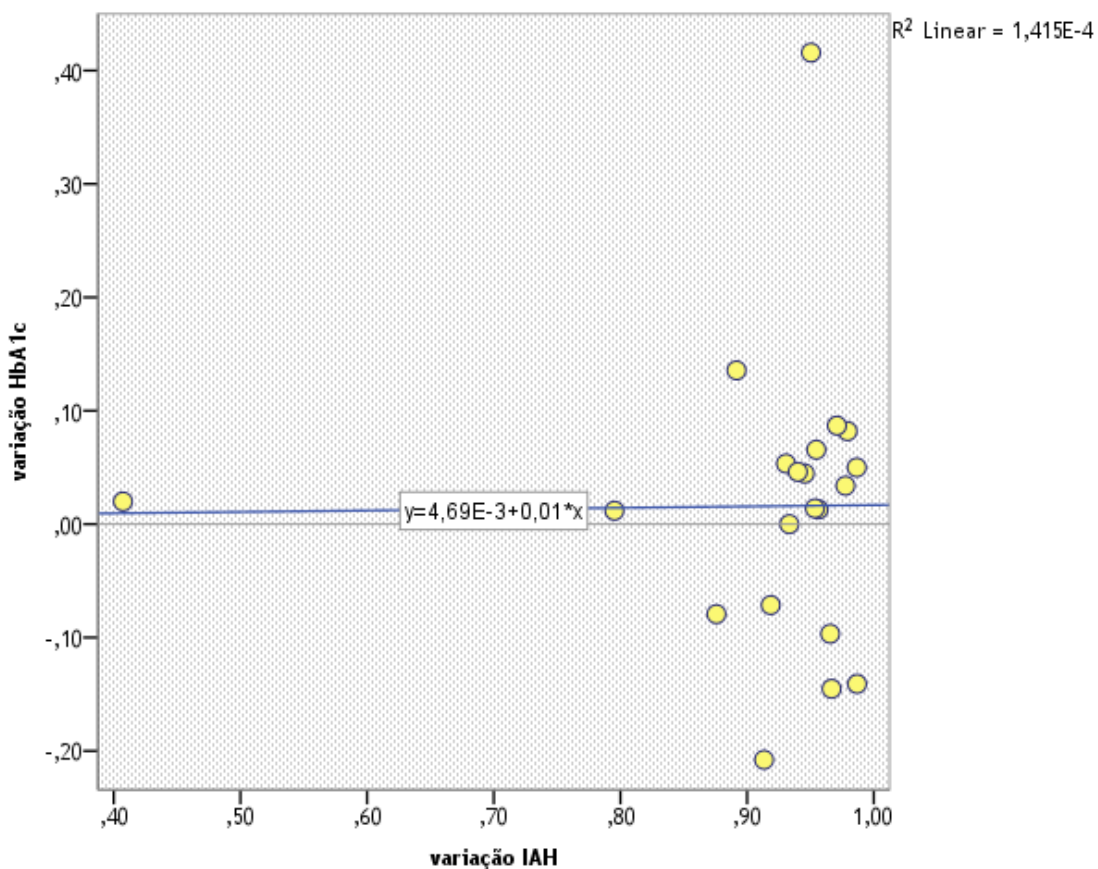


Figura 8 - Dispersão populacional por alteração relativa dos parâmetros IAH e HbA1c e linha tendencial linear da evolução paramétrica, após introdução da VNI.

Nota: A “variação IAH” foi calculada pela fórmula

$$\Delta IAH = \frac{IAH \text{ residual} - IAH \text{ inicial}}{IAH \text{ inicial}} \quad (1)$$

em que *IAH residual* corresponde ao valor de IAH apurado na primeira consulta de seguimento, após a introdução de VNI.

A “variação HbA1c” foi calculada com uso da expressão

$$\Delta HbA1c = \frac{HbA1c \text{ pósVNI} - HbA1c \text{ préVNI}}{HbA1c \text{ préVNI}} \quad (2).$$

Os valores da figura 8 estão representados no seu inverso (\*-1). Os valores positivos indicam diminuição dos valores de IAH e HbA1c, correspondendo a melhoria clínica.

Tabela 5 - Descritivos estatísticos de “variação IAH” e “variação HbA1c”.

		Estatística	Erro padrão	
variação IAH	Média	,9143	,02712	
	Intervalo de confiança a 95% para a média	Limite inferior	,8577	
		Limite superior	,9709	
	Mediana	,9504		
	Variação	,015		
	Desvio-padrão	,12430		
	Mínimo	,41		
	Máximo	,99		
variação HbA1c	Média	,0158	,02765	
	Intervalo de confiança a 95% para a média	Limite inferior	-,0419	
		Limite superior	,0735	
	Mediana	,0200		
	Variação	,016		
	Desvio-padrão	,12670		
	Mínimo	-,21		
	Máximo	,42		

Tabela 6 - Análise da correlação entre “variação IAH” e “variação HbA1c”, com o teste  $\rho$ -Spearman.

		variação HbA1c	
<i>Spearman's rho</i>	variação IAH	Coeficiente de correlação	,104
		Sig. (2-tailed)	,654
		N	21

Tabela 7 - Correlação das variáveis “variação IAH” e “variação HbA1c”, usando o teste  $\rho$ -Pearson.

		variação HbA1c
Variação IAH	Correlação de Pearson	,012
	Sig. (2-tailed)	,959
	N	21

Tabela 8 - Teste de normalidade Shapiro-Wilk, das variáveis “variação IAH” e “variação HbA1c”.

	Shapiro-Wilk		
	Estatística	df	Sig.
variação IAH	,516	21	
variação HbA1c	,872	21	,010

Como demonstra a figura 8, verificou-se uma diminuição relativa de IAH superior a 85% em 19 dos 21 pacientes na 1ª consulta de seguimento. A modificação relativa de HbA1c apresentou uma dispersão de resultados entre uma diminuição em 41,58% e uma elevação de 20,78% do valor previamente mensurado.

A linha de tendência linear mostrou uma tendência para a diminuição dos valores de HbA1c, tanto maior, quanto maior for a diminuição registada no IAH dos pacientes.

Em adição, efetuaram-se os testes  $\rho$ -Spearman e  $\rho$ -Pearson, que indicaram uma fraca correlação entre as duas variáveis em estudo. Face a estes resultados e tendo em conta a dimensão da população, realizou-se o teste de normalidade *Shapiro-Wilk*, que revelou não existir uma distribuição normal da amostra.

## 4. Discussão

Da caracterização da população com diabetes tipo 2, prévia à introdução de VNI, destaque para a média etária superior a 64 anos, que enfatiza não só, a idade como fator de risco, mas também, como possível indicador de que os pacientes são referenciados para o estudo do sono em estádios mais avançados da doença, como traduzido pelo elevado IAH inicial.

Relativamente à mensuração do perímetro cervical, reconhece-se, de estudos anteriores, que valores superiores a 40 cm potenciam o aparecimento de SAOS.<sup>23</sup> Efetivamente, a amostra deste estudo evidenciou uma clara predominância destes valores.

Em adição, esta análise corroborou a síndrome Z, verificando-se a presença de critérios de síndrome metabólica em 37 dos 41 pacientes analisados. Este facto vai de encontro ao presenciado em investigações prévias.<sup>15,16,19</sup>

Um estudo, realizado em Portugal Continental, demonstrou que a maioria das pessoas afirma dormir 6 ou mais horas, em dias úteis.<sup>21</sup> Neste estudo observou-se uma média diária de  $8,4 \pm 1,6$  horas de tempo total de sono (N=26).

Relativamente ao tratamento da SAOS e em consonância com o observado neste estudo, a motivação e a educação para o controlo dos fatores de risco e adoção de um estilo de vida mais saudável constituíram a abordagem primária, transversal a todos os pacientes com SAOS.<sup>5,6,10</sup> Não obstante, a Ventilação com Pressão Positiva constituiu a primeira linha terapêutica.<sup>2,5,7</sup> Este tratamento fundamenta-se na compensação da pressão negativa intraluminal, na inspiração, com a dilatação pneumática das vias aéreas superiores, evitando o seu colapso e obstrução. De igual modo, condiciona o relaxamento dos músculos dilatadores e a redução do edema e da congestão da mucosa faríngea.<sup>5</sup>

De acordo com a AASM (2006), verificou-se, a introdução da VNI, nos seguintes casos:

1.  $IAH \geq 5$  e  $< 15/h$  com sintomatologia de sonolência diurna excessiva, alterações cognitivas ou de humor, patologia cardiovascular ou situações igualmente imperiosas.
2.  $IAH \geq 15/h$ .<sup>5,22</sup>

Naturalmente, esta introdução terapêutica deverá ser feita de forma individualizada, em consonância com a clínica e as condições evidenciadas por cada paciente.

O mercado atual dispõe dos seguintes dispositivos de ventilação não invasiva com pressão positiva:

- *CPAP* - aplica uma pressão fixa/constante, necessita de aferição em laboratório;
- *BPAP* - administra dois níveis de pressão: IPAP (pressão mais elevada) para evitar o colapso da via aérea na inspiração e EPAP (pressão menor) para os casos de instabilidade inerente da faringe na expiração;
- *Auto-CPAP* - o aparelho faz a titulação automática da pressão eficaz.<sup>5,22</sup>

Neste estudo a Auto-CPAP foi o tratamento de eleição (em cerca de 70%), contrariando a frequente supremacia da CPAP evidenciada noutros estudos.<sup>2,5,7</sup>

Considerando os objetivos centrais deste trabalho, na avaliação da gravidade da SAOS em pacientes com diabetes tipo 2 (objetivo 1), fez-se uso do Índice de Apneia/Hipopneia. Estudos anteriores apontam que 25% dos pacientes com DM tipo 2 e SAOS têm  $IAH \geq 30$ .<sup>8</sup> Nesta população diabética evidenciou-se SAOS grave em 32 (dos 41) pacientes (cerca de 83%), bastante superior à prevalência expectável.

No segundo objetivo, pretendia-se analisar a correlação da SAOS com a DM tipo 2. Desde logo, a patologia diabética está reportada em 41 dos 133 pacientes ventilados no período de estudo (aproximadamente 31%). Torna-se evidente que esta percentagem se encontra bastante mais elevada do que a esperada, por extrapolação direta da prevalência estimada de pacientes diabéticos, em território nacional (12,9%).<sup>3</sup> No entanto, aproxima-se dos 40% sugeridos em estudos anteriores.<sup>14</sup> Em adição, no que diz respeito ao controlo glicémico, a análise de HbA1c's prévias à introdução de VNI, revelou uma média de  $7,48\% \pm 1,54\%$  (N=36), correspondendo a um valor médio de glicemias de  $168,0 \pm 2,5\text{mg/dl}$ . De acordo com o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes (2013), as pessoas diabéticas com consulta registada tiveram 6,9% de média de HbA1c. Ainda em relação a este objetivo, uma análise anterior demonstrou que uma severidade maior de AOS está associada a uma maior dificuldade de controlo da glicemia.<sup>13</sup> Efetivamente, neste estudo houve predomínio de uma glicemia média mais elevada nos grupos de "IAH  $\geq 15$  e  $< 30$ " (n=4) e "IAH  $\geq 30$ " (n=30), quando comparados com o "IAH  $\geq 5$  e  $< 15$ " (n=2). No entanto, este valor revelou-se máximo no grupo "IAH  $\geq 15$  e  $< 30$ ".

Na demonstração da possível relevância da VNI no tratamento adjuvante da diabetes tipo 2 em pacientes com SAOS, através da sua repercussão na HbA1c (Objetivo 3), apenas foi possível o conhecimento desta evolução em 21 pacientes. Os valores de HbA1c pós-VNI investigados corresponderam a pacientes cuja consulta de seguimento (efetuada até 31 de março de 2014) comprovou melhoria dos fenómenos de apneia/hipopneia (N=32). Estudos prévios em pacientes com SAOS, evidenciaram uma redução dos níveis de HbA1c, após tratamento com CPAP, um dos quais englobava 25 pacientes com DM tipo 2 descompensado

(HbA1c >7) e evidenciou melhoria do controle glicémico, com 3 meses de ventiloterapia.<sup>7,10,16</sup> Na presente análise, a média de HbA1c pós-VNI aferida situou-se em  $7,20\% \pm 1,49\%$ , traduzindo uma melhoria global, face aos resultados anteriores, que detinham uma média de  $7,38\% \pm 1,56\%$  no mesmo grupo de indivíduos (n=21). Numa perspetiva qualitativa, 14 pacientes apresentaram diminuição da HbA1c, 1 não apresentou qualquer alteração e 6 apresentaram aumento desta análise laboratorial. Tendencialmente (figura 8), a evolução geral da amostra foi a redução da HbA1c com a diminuição concomitante do IAH. No entanto, os testes  $\rho$ -Spearman e  $\rho$ -Pearson demonstraram uma *fraca correlação* entre as variáveis estudadas. Por sua vez, o teste de *Shapiro-Wilk* não revelou uma distribuição normal e por conseguinte, não se poderá concluir sobre a existência de correlação entre a variação dos dois parâmetros.

Não obstante, no decorrer deste estudo, foram diversas as limitações e obstáculos encontrados, com um importante impacto na obtenção de conclusões. Em primeiro lugar, o facto de os pacientes serem considerados diabéticos de acordo com o seu autorrelato e/ou registo prévio, pode implicar o sub-diagnóstico desta patologia. Em segundo lugar, um possível fator de enviesamento consiste no reconhecimento que os pacientes do estudo possam constituir casos de apneia meramente obstrutiva, mista ou de carácter predominantemente central, com distintas respostas fisiológicas à introdução da VNI. Em terceiro, uma limitação com muita significância reside na inexistência de registo da atividade física habitual e seu possível câmbio durante o tratamento com VNI. De igual modo, a ausência de um registo homogéneo das mudanças de estilo de vida, alimentação, hábitos consumptivos e de terapêutica, observada nas consultas de seguimento, dificulta a análise das variações registadas. Quarto lugar, de acordo com o Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes (2013), 79,9% dos pacientes diabéticos com consulta registada no Sistema Nacional de Saúde teve pedido de HbA1c, pelo que à partida, seria de esperar, a obtenção deste valor em equivalente percentagem anual.<sup>3</sup> No entanto, este facto não se verificou, interferindo na obtenção de dados homogéneos desta população. Mais ainda, os resultados analisados consistiram nos disponíveis à data de recolha e, por conseguinte, traduzem períodos sob o efeito da ventiloterapia heterogéneos. Por último, a aceitação e adesão são dos principais obstáculos à eficácia da VNI.<sup>2,5</sup> Estes fatores poderão oscilar durante a terapêutica e, de forma inevitável, refletirem-se nas variações de HbA1c e IAH descritas.

## 4.1. Conclusões finais e perspectivas futuras

Em suma, este trabalho verificou uma elevada prevalência de obesidade e corroborou a existência do “síndrome Z”, pelo que os pacientes deverão ser encorajados à adoção de um estilo de vida mais saudável e controlo do seu peso.

O tratamento com ventilação não invasiva com pressão positiva é recomendado como terapia inicial para pacientes com diagnóstico de Apneia Obstrutiva do Sono.<sup>2</sup> A sua eficácia está comprovada e o seu contributo na melhoria da qualidade de vida dos pacientes é recompensador.

Estima-se que a Apneia Obstrutiva do Sono esteja subdiagnosticada e que a maioria dos pacientes com DM tipo 2 não são investigados.<sup>8</sup> A Federação Internacional de Diabetes reconhece a importância da interação entre as duas patologias, pelo que é recomendável uma maior **consciencialização** dos profissionais de saúde e a vigilância na **prática clínica** para o rastreio e diagnóstico precoce da AOS, no caso da diabetes e vice-versa.<sup>6,10</sup> O controlo da AOS pode constituir um fator de risco modificável para o desenvolvimento de diabetes tipo 2.<sup>1</sup>

Indubitavelmente, seria proveitoso a elaboração de estudos prospetivos, controlados face aos fatores de enviesamento, que testem a hipótese de que o desenvolvimento/prevenção de diabetes tipo 2 e suas complicações beneficiariam dum tratamento efetivo da AOS subjacente.<sup>1,15</sup> Para tal, poderia ser útil a determinação do valor de HbA1c no momento introdutório da VNI e, aproximadamente, 120 dias depois, revelando-se, de forma mais eficiente e precisa, qual a significância desta introdução no controlo glicémico.

Essencialmente, o conhecimento da prevalência e interação destas patologias é importante, a fim de aperfeiçoar o planeamento das medidas de Saúde Pública, auxiliar a prestação de cuidados e proporcionar uma melhor qualidade de vida à população.

## 5. Bibliografia

1. Pamidi S, Aronsohn RS, Tasali E. Obstructive sleep apnea: Role in the risk and severity of diabetes. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;24(5):703-15.
2. Qaseem A, Holty J-EC, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P. Management of Obstructive Sleep Apnea in Adults: A Clinical Practice Guideline From the American College of Physicians. *Annals of Internal Medicine*. 2013;159(7):471-83.
3. Gardete Correia L, Boavida JM, Fragoso de Almeida JP, Massano Cardoso S, Dores J, Sequeira Duarte J, et al. Diabetes: Factos e Números 2013 - Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; Novembro 2013.
4. NORMA DA DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE n.º 002/2011 - Diagnóstico e Classificação da Diabetes Mellitus. Lisboa: Direcção-Geral\_da\_Saúde, 14/01/2011. 10 p. 002/2011.
5. Almeida AB, Lopes C, Martins CT, Barreto C, Fragoso E, Teixeira E, et al. *Pneumologia Clínica - Medicina: Temas Actuais: Atral Cipan, Editor e Autores; 2010.*
6. Shaw JE, Punjabi NM, Wilding JP, Alberti KGMM, Zimmet PZ. Sleep-disordered breathing and type 2 diabetes: A report from the International Diabetes Federation Taskforce on Epidemiology and Prevention. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2008;81(1):2-12.
7. Carneiro G, Ribeiro Filho FF, Togeiro SM, Tufik S, Zanella MT. Interações entre síndrome da apnéia obstrutiva do sono e resistência à insulina. *Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia*. 2007;51:1035-40.
8. Giorelli P, Ribas Filho D. DISTÚRBIOS DO SONO: CAUSA OU CONSEQUÊNCIA DA OBESIDADE? *International Journal of Nutrology*. 2012;5(3):101-2.
9. Lloberes P, Durán-Cantolla J, Martínez-García MÁ, Marín JM, Ferrer A, Corral J, et al. Diagnóstico y tratamiento del síndrome de apneas-hipopneas del sueño; *Archivos de Bronconeumología*. 2011;47(03):143-56.

10. Shaw J. Apnea obstrutiva del sueño y diabetes tipo 2: el consenso de la FID. *DiabetesVoice*. 2008 Dezembro:29-32.
11. Sleep apnea, sleepiness, and driving risk. American Thoracic Society. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 1994;150(5):1463-73.
12. Cardoso AP, Almeida A, Silva AM. Avaliação da função respiratória na Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 1996;II(4-5):237-50.
13. Aronsohn RS, Whitmore H, Van Cauter E, Tasali E. Impact of Untreated Obstructive Sleep Apnea on Glucose Control in Type 2 Diabetes. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2010;181(5):507-13.
14. Federation ID. *IDF Diabetes Atlas*. Brussels, Belgium: International Diabetes Federation; 2013. Available from: <http://www.idf.org/diabetesatlas>, consultado a 7 de Abril de 2014.
15. Carneiro G, Fontes FH, Togeiro SMGP. Consequências metabólicas na SAOS não tratada. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36:43-6.
16. Sökücü SN, Karasulu L, Dalar L, Özdemir C, Seyhan EC, Aydın Ş, et al. Efecto de la hipoxia sobre el metabolismo de la glucosa en pacientes no diabéticos con síndrome de apnea obstructiva del sueño. *Archivos de Bronconeumología*. 2013;49(08):321-5.
17. Torrella Marcet M. DESATURACIÓN CÍCLICA NOCTURNA DE OXIHEMOGLOBINA Y CARACTERIZACIÓN METABÓLICA DE UNA POBLACIÓN CON DIABETES TIPO 2 Y MAL CONTROL GLICÉMICO. *Archivos de Bronconeumología*. 2013;49(Esp. Congreso):274-5.
18. Candeias AC, Boavida JM, Correia LG, Pereira M, Almeida M, Duarte R. Programa Nacional de Prevenção e Controlo da Diabetes. In: Ministério\_da\_Saúde., Direcção\_Geral\_da\_Saúde., Direcção\_de\_Serviços\_de\_Cuidados\_de\_Saúde, editors. Lisboa: Direcção\_Geral\_da\_Saúde; 2008. p. XXIV p.
19. Jiménez I, Moragón EM, Rodilla E, Torres I, Pascual JM, Saura A. PREDICTORES DE SÍNDROME DE APNEA DEL SUEÑO (SAS) EN HOMBRES Y MUJERES CON SÍNDROME METABÓLICO (SM). *Archivos de Bronconeumología*. 2013;49(Esp. Congreso):287.

20. NORMA DA DIRECÇÃO-GERAL DA SAÚDE n.º 033/2011 - Prescrição e Determinação da Hemoglobina Glicada A1c. Lisboa: Direcção-Geral da Saúde, 06/12/2012. 10 p. 033/2011.
21. Paixão E, Branco MJ, Contreiras T. Uma observação sobre a prevalência de perturbações do sono, em Portugal Continental. Lisboa: ONSA, Instituto Nacional de Saúde Dr. Ricardo Jorge, Ministério da Saúde, Janeiro 2006. 33p
22. Valença J. Síndrome de apneia do sono - ventilação com pressão positiva. Revista Portuguesa de Pneumologia. 2002;VIII(1):65-77.
23. Carvalho V. Síndrome de Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono [Tese de Mestrado]. Covilhã: Universidade da Beira Interior; 2011.
24. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. American Journal of Medicine, The. 2009;122(12):1122-7.
25. Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, Young T. Association of Sleep Apnea and Type II Diabetes. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. 2005;172(12):1590-5.
26. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and the development of type 2 diabetes: the Circulatory Risk in Communities Study (CIRCS). Diabetologia. 2010;53(3):481-8.
27. Forgiarini Junior LA, Kretzmann NA, Porawski M, Dias AS, Marroni NAP. Estresse oxidativo e alterações estruturais pulmonares no diabetes mellitus experimental. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2009;35:788-91.
28. Aurora RN, Punjabi NM. Obstructive sleep apnoea and type 2 diabetes mellitus: a bidirectional association. The Lancet Respiratory Medicine. 2013;1(4):329-38.
29. Gardete Correia L, Boavida JM, Fragoso de Almeida JP, Massano Cardoso S, Dores J, Sequeira Duarte J, et al. Diabetes: Factos e Números 2012 – Relatório Anual do Observatório Nacional da Diabetes. Lisboa: Sociedade Portuguesa de Diabetologia; 2013 Fevereiro.
30. Paiva T, Penzel T. Centro de Medicina do Sono: Manual Prático. Lousã: LIDEL - edições técnicas, Lda.; Janeiro de 2011.

31. Rente P, Pimentel T. A Patologia do Sono. Lousã: LIDEL, Edições Técnicas, Lda.; Janeiro de 2004.
32. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *New England Journal of Medicine*. 1993;328(17):1230-5.
33. Longo D, Kasper D, Jameson J, Fauci A, Hauser S, Loscalzo J. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. United States of America: McGraw-Hill; 2012.

## 6. Anexos

Anexo I - Documento de autorização do conselho de administração da ULS da Guarda.

## Anexo I



Ex.<sup>ma</sup>(a). Senhor(a)  
Artur José Amado Correia

Sua referência                      Sua comunicação de                      Nossa referência

**ASSUNTO: Realização de um estudo sobre “Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Diabetes”.**

Em referência ao assunto mencionado em epígrafe e conforme solicitado por V.Exa., vimos informar que, de acordo com o parecer da Comissão de Ética para a Saúde da ULS da Guarda, nada temos a opor ao desenvolvimento do projecto e que o mesmo se encontra autorizado.

Com os melhores cumprimentos.

Diretor Clínico dos Cuidados de Saúde Primários

(Dr. Luis Gil Barreiros)

LGB/IM



Av. Rainha D. Amélia, 6300-858 Guarda    Tel. 271 210 840    Fax 271 223 104, [secadm@ulsguarda.min-saude.pt](mailto:secadm@ulsguarda.min-saude.pt)