



FACULDADE DE MEDICINA  
UNIVERSIDADE DE  
COIMBRA

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA – TRABALHO FINAL

ANA SALOMÉ DOS SANTOS LOUREIRO

***Os Efeitos da Cirurgia Bariátrica na Síndrome da Apneia Obstrutiva  
do Sono***

ARTIGO DE REVISÃO NARRATIVA

ÁREA CIENTÍFICA DE CIRURGIA GERAL

Trabalho realizado sob a orientação de:

JOSÉ GUILHERME TRALHÃO

ANDRÉ LÁZARO

MARÇO DE 2023



## ***Os Efeitos da Cirurgia Bariátrica na Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono***

### **The Effects of Bariatric Surgery on Obstructive Sleep Apnea Syndrome**

Artigo de Revisão

Ana Salomé dos Santos Loureiro[1]

[1] Faculdade de Medicina, Universidade de Coimbra, Portugal.

Correio eletrónico: [anasalomeloureiro@gmail.com](mailto:anasalomeloureiro@gmail.com)

André Lázaro[2]

[2] Assistente Convidado da Faculdade de Medicina da Universidade de Coimbra,  
Assistente Hospitalar Graduado de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e Universitário de  
Coimbra

José Guilherme Tralhão[3]

[3] Professor Catedrático da Faculdade Medicina da Universidade de Coimbra,  
Assistente Graduado Sénior de Cirurgia Geral do Centro Hospitalar e Universitário de  
Coimbra

Coimbra, março de 2023

## Índice

<a href="#">Resumo</a> .....	5
<a href="#">Abstract</a> .....	6
<a href="#">Palavras-chave</a> .....	6
<a href="#">Lista de Abreviaturas</a> .....	7
<a href="#">Introdução</a> .....	8
<a href="#">Metodologia</a> .....	12
<a href="#">Resultados</a> .....	13
<a href="#">Variação do IAH</a> .....	13
<a href="#">Alterações dos Questionários</a> .....	15
<a href="#">Tipos de Intervenções</a> .....	16
<a href="#">Discussão</a> .....	18
<a href="#">Agradecimentos</a> .....	25
<a href="#">Referências Bibliográficas</a> .....	26

## Resumo

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma doença respiratória caracterizada por episódios de colapso das vias aéreas superiores, com apneias e hipopneias transitórias, de predomínio noturno. Os doentes com SAOS apresentam sonolência diurna excessiva, devido à sua má qualidade do sono. O diagnóstico da doença é feito através da polissonografia, com um índice Apneia-Hipopneia (IAH) > 5 eventos/hora. O seu tratamento é feito pelo uso de Pressão Positiva Contínua na Via Aérea (CPAP), no entanto, acarreta efeitos adversos que dificultam a adesão à terapia. O seu maior fator de risco é a obesidade, nomeadamente a obesidade central, pelo que a perda ponderal é crítica na gestão destes doentes. Porém, apenas uma baixa percentagem dos doentes mantém este objetivo durante um longo período de tempo. Uma vez que a cirurgia bariátrica constitui um dos tratamentos mais eficazes para a obesidade e por ter impacto positivo nas comorbilidades associadas, torna-se uma boa opção terapêutica para a melhoria da SAOS. No entanto, o mecanismo pelo qual a cirurgia bariátrica melhora a SAOS ainda não está bem evidenciado. Este artigo de revisão tem como objetivo sumarizar os efeitos da cirurgia bariátrica e de que forma esta pode ajudar a aliviar ou curar a SAOS.

Em todos os artigos, a cirurgia bariátrica permitiu reduzir o índice de Massa Corporal e o IAH dos doentes, levando a melhoria da doença e resolução dos sintomas. Verificou-se que as intervenções com maior sucesso são aquelas que apresentam componente malabsortivo, como a Derivação Biliopancreática e o *Bypass* Gástrico. Contudo, nem todos os doentes conseguiram obter o mesmo grau de melhoria, sendo que uma percentagem significativa manteve doença residual. Foi possível identificar parâmetros metabólicos e anatómicos dos doentes que atuam como fatores predisponentes para a melhoria ou remissão da SAOS. As intervenções cirúrgicas permitiram também melhorar as comorbilidades dos doentes, o que teve impacto positivo na amenização da SAOS.

Em suma, a cirurgia bariátrica mostrou ser uma opção terapêutica valiosa e útil no tratamento da SAOS, por levar à resolução da obesidade e alívio dos sintomas associados a esta doença.

## Abstract

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a respiratory illness marked by episodes of upper airway collapse during sleep, with transitory apneas or hypopneas. Patients present themselves with excessive daytime sleepiness, resulting from their poor sleep quality. An apnea-hypopnea index (AHI) higher than 5 events per hour in an overnight polysomnography (PSG) is diagnostic of OSAS. Continuous positive airway pressure (CPAP) is its gold standard therapy, yet patient compliance is reduced by its adverse effects. OSAS biggest risk factor is obesity, mainly central obesity, and so it is recommended that patients lose weight to help in their management. Still, only a small percentage of individuals is able to maintain this objective in the long run. Seeing as bariatric surgery is effective in treating obesity, and since it has a positive effect in associated comorbidities, it is also a very successful option when dealing with OSAS. However, the mechanism by which bariatric surgery helps OSAS is still not fully understood. The objective of this review is to summarize the ways by which bariatric surgery can help to alleviate or lead to remission of OSAS.

In all papers, bariatric surgery significantly reduced the BMI and AHI of patients, which resulted in improvement of the disease and reduction of symptoms. The procedures with a malabsorptive component, like the biliopancreatic diversion and gastric bypass, lead to a higher effect. Nevertheless, not all patients were able to achieve remission, with a relevant percentage maintaining residual disease. It was possible to identify the metabolic and anatomical characteristics that led to the improvement of OSAS. Bariatric surgery was also effective in relieving the patient's comorbidities, which had a positive impact in their OSAS.

In short, bariatric surgery proved to be a valuable tool in the treatment of Obstructive Sleep Apnea, by improving patients' obesity and associated symptoms.

## Palavras-chave

Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; Cirurgia Bariátrica; Obesidade;

## Lista de Abreviaturas

SAOS – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

HTA – Hipertensão Arterial

DM– Diabetes Mellitus

IMC – Índice de massa corporal

PSG – Polissonografia

IAH – Índice Apneia-Hipopneia

ESS - *Epworth Sleepiness Scale*

PSQI - *Pittsburgh Sleep Quality Index*

RCT – *Randomized Controlled Trial*

CPAP - Pressão Positiva Contínua na Via Aérea

DMT2 – Diabetes Mellitus Tipo 2

CC – Circunferência cervical

BGYR - *Bypass Gastro-jejunal em Y de Roux*

GS – Gastrectomia *Sleeve*

DBP-SD - Derivação Biliopancreática com *Switch* Duodenal

REM – *Rapid eye movement*

HOMA-b - *Homeostatic Model Assessment*; Índice de resistência à insulina e função de células beta pancreáticas

HbA1c – Hemoglobina glicosilada

TMAO - N-óxido de trimetilamina

FMO3 – Flavina monoxigenase 3

PCR – Proteína C reativa

## Introdução

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é caracterizada pela obstrução completa ou parcial das vias aéreas superiores, provocando episódios recorrentes de apneias e hipopneias durante o sono[1]. Estes episódios conduzem a hipóxia intermitente, que pode levar a inflamação e stress oxidativo, bem como a alterações da pressão intratorácica, que causam tensão no miocárdio e nas paredes dos vasos intratorácicos. Todos estes fatores combinados resultam numa maior ativação simpática e propensão para doença cardiovascular [2].

Um dos principais sintomas é a sonolência diurna excessiva [3], sendo também possível identificar outros como fadiga, sono fragmentado, ronco audível, podendo levar ao desenvolvimento de arritmias, doença coronária, hipertensão arterial (HTA), diabetes mellitus [4] e, no seu extremo, morte súbita [5].

Na SAOS, verifica-se que, durante o sono, a gravidade e o relaxamento da língua fazem com que esta descaia posteriormente, juntamente com os tecidos moles circundantes, o que resulta na obstrução das vias respiratórias superiores. Por esta razão, os eventos respiratórios têm maior tendência para ocorrer, com maior gravidade, na posição supina [6,7]. De forma compensatória, o diafragma e os restantes músculos torácicos exercem maior força numa tentativa de desobstrução da via aérea e, conseqüentemente, a respiração é retomada com um sobressalto.

A obesidade piora todo este mecanismo, uma vez que está associada ao excesso de tecido adiposo, à diminuição da *compliance* da parede torácica e da capacidade funcional residual, ao aumento do grau de inflamação e a alterações hormonais que podem causar defeitos no controlo mecânico e neuronal da faringe [8]. Conseqüentemente, a obesidade é o maior fator de risco para a SAOS [9], particularmente a obesidade central, visto que cursa como aumento de tecido adiposo na região cervical, que por sua vez aumenta a obstrução da faringe [10]. O seu risco aumenta 1,14 vezes com o aumento de cada unidade do Índice de Massa Corporal (IMC) [11]. *Young et al* concluem que doentes do sexo masculino têm um risco 4 vezes superior de desenvolver alterações respiratórias do sono com o aumento de cada desvio padrão do IMC [12]. Paralelamente, verificou-se que um aumento de 10% do peso pode agravar o risco de progressão da SAOS para variantes mais severos em 6 vezes [13].

Estima-se que a incidência seja de 9 – 38% na população adulta [14], e que esteja em constante crescimento, devido ao aumento da incidência da obesidade. Este rápido aumento da obesidade parece coincidir com as crescentes anomalias da qualidade do sono ao longo

das últimas 3 décadas [15-17]. A sua prevalência na população obesa varia entre 35-94%, e alguns estudos afirmam que seja superior a 60% [18-20].

É possível identificar outros fatores de risco da SAOS como a idade, o sexo masculino [14, 21-23], anomalias estruturais das vias aéreas superiores (desvio do septo nasal, edema/aumento/hipertrofia das tonsilas e micrognatismo [9]), história familiar da doença, consumo de álcool e tabaco e uso de relaxantes musculares ou sedativos. Alguns fatores menos significativos incluem a presença de hipotireoidismo, insuficiência cardíaca, doença de refluxo gastroesofágico e doenças neuromusculares [5].

Tendo em conta a relação entre a obesidade e a SAOS, a vigilância da população obesa para a presença desta síndrome torna-se imperativa. Estudos do sono realizados em doentes candidatos a cirurgia bariátrica mostraram que mais de 60% dos indivíduos estão afetados, sendo que quase 90% desconheciam que tinham a doença antes de serem testados. Pensa-se que esta situação se deva ao facto de os doentes associarem os seus sintomas como sonolência e ronco à sua obesidade e não à presença da SAOS[24]. Sabendo que SAOS é gravemente subdiagnosticada nos doentes propostos para cirurgia bariátrica, é recomendado que o rastreio seja efetuado em todos os doentes, independentemente da presença de queixas ou sintomas do sono [25].

A polissonografia (PSG) é o *gold standard* no diagnóstico da SAOS [25]. Este exame determina a frequência e duração das apneias e hipopneias durante a noite, permitindo calcular o Índice Apneia-Hipopneia (IAH). Este índice quantifica o número de colapsos faríngeos, totais ou parciais, por cada hora de sono e permite estabelecer a gravidade da SAOS. O diagnóstico da doença é feito com um IAH  $\geq 5$  eventos por hora. Pode ser dividida em ligeira (IAH de 5-14.9 eventos por hora), moderada (15-29.9 eventos por hora) e grave ( $\geq 30$  eventos por hora) [18].

No entanto, a PSG nem sempre é utilizada nos doentes obesos para o rastreio da doença [26, 27]. Algumas das razões apontadas são a baixa disponibilidade nas instituições, o custo do exame e a má gestão temporal [24]. Por estes motivos, são usadas outras ferramentas de rastreio no contexto pré-operatório para identificar os doentes com a maior probabilidade de sofrer desta patologia [1]. O STOP-Bang é o mais utilizado, cujo acrónimo avalia a roncopatia (**S**noring), cansaço (**T**iredness), apneia observada (**O**bserved apnea), tensão arterial (**b**lood **P**ressure), IMC (**B**MI), idade (**A**ge), tamanho cervical (**N**eck size) e sexo (**G**ender). Uma pontuação de 4 ou mais pontos tem uma elevada sensibilidade na identificação de doentes com SAOS no pré-operatório. Existem outros instrumentos como o questionário de Berlim, que calcula a percentagem de doentes em risco para a SAOS; a *Epworth Sleepiness Scale*

(ESS), em que um score igual ou superior a 10 indica que o doente apresenta sonolência diurna excessiva; a *Checklist* da Sociedade Americana de Anestesiologistas; o *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) que varia entre 0 e 3, sendo o 0 indicativo de uma boa qualidade do sono [1]. Caso o uso destes questionários apoie a suspeita de uma SAOS severa, este diagnóstico deve ser confirmado com PSG [25].

O pilar do tratamento passa pela perda ponderal. Mesmo uma redução de menos de 5% do peso de base, através de modificações do estilo de vida dos doentes, provou-se suficiente para reduzir a progressão da SAOS [19]. Um ensaio clínico randomizado e controlado (*randomized controled trial* - RCT) relata uma redução do peso médio de 20kg, diminuição do IAH em 23 eventos e remissão em 17% dos doentes, após 7 semanas de consumo duma dieta hipocalórica [28]. Porém, as alterações do estilo de vida não são fáceis de manter a longo prazo e, portanto, não são o método mais eficaz no tratamento desta doença [19].

A Pressão Positiva Contínua na Via Aérea (CPAP) é considerada a terapia de eleição [29]. É usada como tratamento de primeira linha e recomendada em todos os doentes bariátricos com SAOS moderada ou severa. A CPAP reduz o IAH significativamente [24], melhora a sintomatologia e reduz o risco cardiovascular e pulmonar dos doentes a longo prazo [26]. Outra vantagem é a redução nos níveis sanguíneos de glicose, insulina e lípidos [10]. No entanto, vários estudos relatam a baixa taxa de cumprimento por parte dos doentes, sendo que cerca de 50% descontinuam a terapêutica após 3 meses [11]. Isto é justificado pelos efeitos adversos que causa, como irritação da pele, secura das vias aéreas, claustrofobia e desconforto geral [30]. Alguns autores também ponderam que esta descontinuação possa estar associada aos resultados pós-cirurgia bariátrica, visto que os doentes bariátricos pós-intervenção apresentam maiores taxas de abandono que outros doentes com SAOS. Com a melhoria dos sintomas, os doentes podem ter a sensação de que o CPAP já não tem efeito, e por isso decidem abandonar a terapia [21].

A cirurgia bariátrica constitui o último degrau terapêutico e é também o mais eficaz. Os seus efeitos podem ser resumidos segundo o acrónimo BRAVE: alterações do fluxo biliar (*Bile flow*), Redução do tamanho gástrico (*Reduction of gastric size*), reorganização anatómica (*Anatomical reorganization*), manipulação vagal (*Vagal manipulation*) e modulação de hormonas intestinais (*Enteric gut hormone modulation*) [31-33]. *Sarkhosh et al* demonstraram numa revisão sistemática, com dados de 13.900 doentes, uma melhoria ou mesmo resolução da SAOS após cirurgia bariátrica em 88.5% dos doentes [34]. Sabe-se que existe uma maior redução do IAH em doentes sujeitos a cirurgia bariátrica, do que aqueles com perda de peso não-cirúrgica [3, 5, 30, 35, 36] e também foi provado que a cirurgia bariátrica leva a uma perda

ponderal mais sustentável a longo prazo, nomeadamente após 10 anos [37], do que a prática de exercício e medidas dietéticas [11].

A SAOS frequentemente é acompanhada por outras comorbilidades, havendo relatos de 75% dos doentes com SAOS terem duas ou mais patologias associadas [19]. Relaciona-se significativamente com a HTA, esteatohepatite não alcoólica, dislipidémia e diabetes mellitus tipo 2 (DMT2), e a dislipidémia e o IMC funcionam como preditores significativos para a sua gravidade [27]. Também *Heinzer et al* mencionam que a presença de comorbilidades metabólicas se associam a um IAH mais elevado, apesar da ausência dessas patologias não diminuir a prevalência ou gravidade da SAOS [38]. A hipóxia intermitente associada à doença induz a produção de espécies reativas de oxigénio, levando a stress oxidativo e inflamação, que culminam no desenvolvimento de complicações cardiovasculares. A cirurgia bariátrica aumenta as saturações média e mínima de oxigénio dos doentes com SAOS, aliviando a hipóxia noturna e permitindo uma melhoria dos *outcomes* cardiovasculares dos doentes, prevenindo o desenvolvimento e/ou agravamento de outras comorbilidades [39].

Apesar de estar bem definido aquele que é o grande benefício das intervenções cirúrgicas no tratamento e prognóstico dos doentes com SAOS, ainda há muito por entender sobre o seu mecanismo de ação. O objetivo deste artigo de revisão será analisar a literatura mais recente sobre este tema, de modo a clarificar de que forma a cirurgia bariátrica pode influenciar a melhoria da SAOS.

## Metodologia

Foi efetuada uma pesquisa na base de dados *PubMed*, com as seguintes palavras-chave: “obesity surgery” e “obstructive sleep apnea”. Foram incluídas todas as publicações sob os formatos de Caso Clínico, Meta-análise, Revisão Sistemática, Protocolo e RCT; com doentes adultos (idade maior ou igual a 18 anos), doentes com obesidade com IMC  $\geq 35$  kg/m<sup>2</sup>, com SAOS, submetidos a cirurgia bariátrica; incluindo todas as diferentes intervenções cirúrgicas. Os critérios de exclusão foram data de publicação superior 10 anos e língua não inglesa. Desta pesquisa obtiveram-se 47 artigos e foi ainda utilizada bibliografia adicional com 40 artigos referenciados nos artigos previamente selecionados, dada a sua importância para a discussão do tema em causa (Fig. 1).

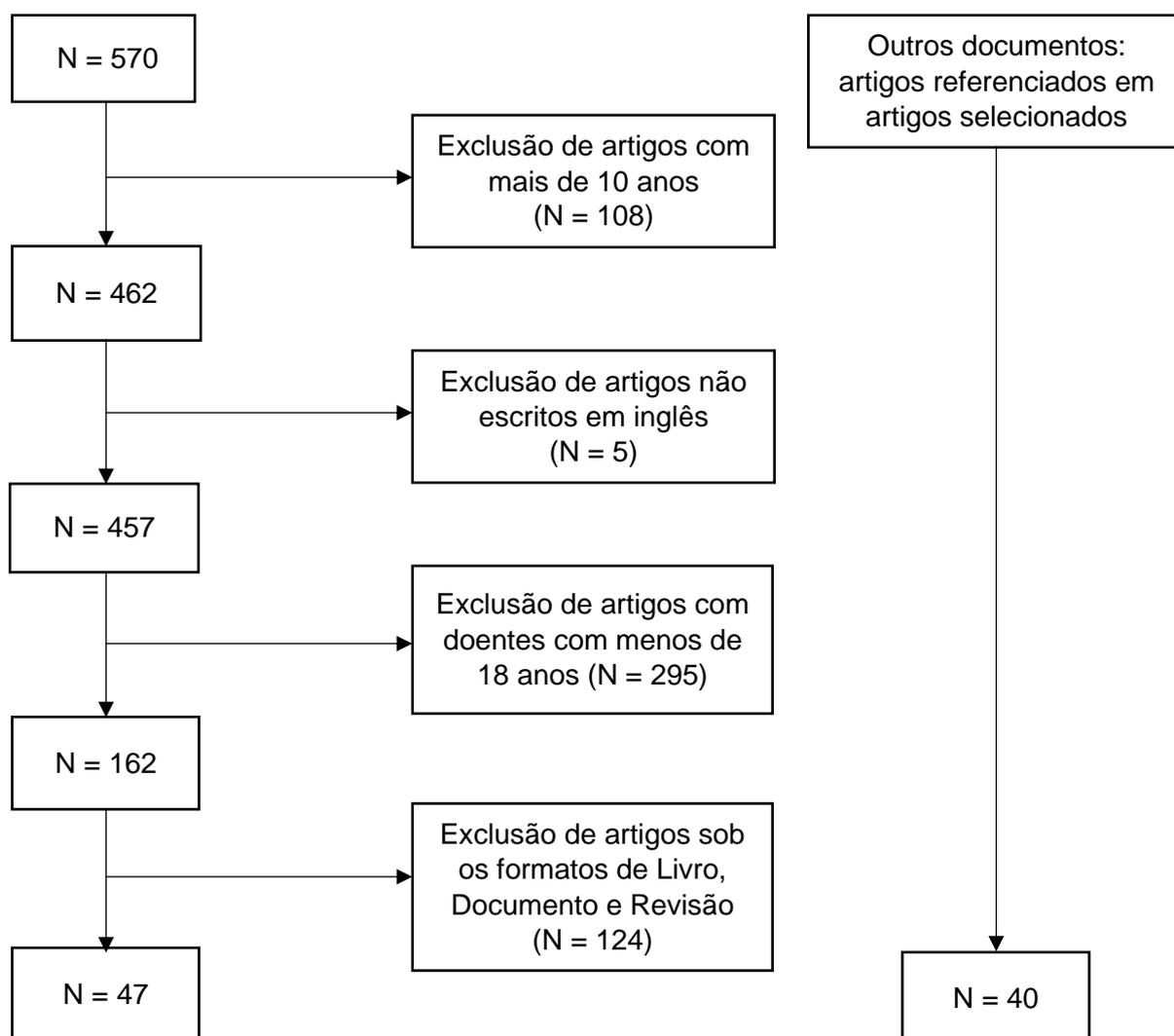


Figura 1 - Fluxograma do processo de seleção dos artigos. N - número de artigos

## Resultados

### **Varição do IAH**

Os doentes com indicação para cirurgia bariátrica são aqueles com idades entre os 18 e os 65 anos, inclusive; IMC  $\geq 40$  Kg/m<sup>2</sup> (mórbida), com ou sem comorbilidades ou IMC  $\geq 35$  Kg/m<sup>2</sup> e  $\leq 40$  Kg/m<sup>2</sup>, com presença de, pelo menos, uma comorbilidade (DM2; HTA; SAOS; dislipidemia; patologia osteoarticular); obesidade que não seja secundária a doença endócrina clássica; outros (insucesso dietas, sem patologia psiquiátrica, sem toxicod dependência) [40]. No entanto, quando falamos de SAOS, existem estudos que demonstram que, quer doentes com síndrome metabólico quer indivíduos “metabolicamente saudáveis”, beneficiam de igual modo da cirurgia bariátrica e portanto, esta abordagem pode ser considerada mesmo em doentes sem síndrome metabólico [14].

Após a cirurgia bariátrica, a perda ponderal pode atingir cerca de 50-70% do peso base, verificando-se a perda máxima cerca de 1 a 2 anos após a intervenção [41], com uma maior prevalência nos primeiros 6 meses [1, 3, 42]. Este facto é justificado pelo stress cirúrgico, diminuição do apetite e aumento da saciedade precoce neste período [1, 43-45]. A cirurgia bariátrica é benéfica, não só por induzir alterações físicas - redução do peso, IMC, circunferência cervical (CC), circunferência abdominal e massa gorda [19, 46, 47] - mas também por estar associada a modificações na via aérea - redução da área lingual e da úvula, e do comprimento da mesma [9]; redução de gordura faríngea; e aumento do diâmetro da via faríngea [48]. A perda de peso também reduz as pressões cervical, do diafragma e das vias aéreas superiores, levando a uma melhoria da capacidade funcional residual e atenuando o colapso das vias aéreas [30].

Adicionalmente, a cirurgia bariátrica melhora a SAOS por reduzir o IAH, sendo esta alteração mais eficaz em doentes cirúrgicos do que quando comparado com indivíduos sujeitos a medidas de mudança do estilo de vida [11]. Mesmo nos indivíduos sob terapia com CPAP, isto é, doentes com IAH inferiores a 10 no pré-operatório (devido à terapêutica eficaz), a cirurgia bariátrica mostrou-se capaz de produzir reduções estatisticamente relevantes no IAH pós-operatório [3]. Vários estudos relatam redução do IAH entre 5 a 34.5 eventos/hora, com melhoria da SAOS (definida pela redução do IAH abaixo dos 15 eventos/hora) em 27.9 a 79.5% dos doentes e remissão da doença (IAH menor que 5 eventos/hora) em 32.6 a 63.6% dos doentes (Tabela 1). Esta cura mantém-se a longo prazo, com relatos de remissão de 88.5% após 5 anos [47] e 75.6% após 6 anos [49]. Na Tabela 1 encontram-se resumidos os resultados.

**Tabela 1**–Variação dos valores de IAH e percentagens de remissão e melhoria da SAOS em doentes submetidos a cirurgia bariátrica

Estudo e ano de publicação	Nº de doentes	Cirurgia Bariátrica	$\Delta$ do IAH (eventos/hora)	% de Melhoria (IAH < 15)	% de Remissão (IAH < 5)
<i>Peterli R et al</i> (2013) [50]	110	BGYR	NA	65%	32 %
	107	GS	NA	46 %	51 %
<i>Zou J et al</i> (2015) [51]	44	BGYR	- 15.4	79.5 %	63.6%
<i>Del Genio G et al</i> (2016) [47]	36	GS	- 27	NA	80.6%
<i>Jiao X et al</i> (2016) [46]	39	BGYR	- 10	NA	NA
<i>Peromaa-Haavisto P et al</i> (2017) [19]	119	BGYR	- 17.9	28%	45%
<i>Sillo TO et al</i> (2018) [3]	47	BGYR ou GS	- 5	27.9%	32.6%
<i>Timmerman M et al</i> (2019) [52]	36	GS	- 34.5	72.2%	36%

BGYR - *B*ypass Gastro-jejunal em Y de Roux, GS - *G*astrectomia *S*leeve,  $\Delta$  – variação, NA – não avaliado

Existe alguma controvérsia sobre a relação da redução do IAH com a perda de peso. *Song et al* e *Raaff et al* relatam que, embora exista correlação entre os valores de IAH pré e pós-operatórios com as medidas de IMC pré e pós-operatórias [8, 26], a variação do IAH não está relacionada com a perda de peso, isto é, não foi possível quantificar a melhoria da SAOS pela redução do peso dos doentes [8, 11, 21, 50]. Evidenciou-se noutros estudos que isto também se aplica às comorbilidades associadas – a quantidade de peso perdida não é proporcional à melhoria de outras patologias como HTA e DM [54]. Por outro lado, *Zou et al* concluem que a variação do IAH se associa com o peso e circunferência abdominal pré-operatórios dos doentes [51] e *Jiao et al* referem que a variação do IAH está correlacionada com a variação do IMC [46]. *Wang et al* concluíram que a perda de peso através da cirurgia teve maior impacto na melhoria do IAH na posição não-supina, do que na posição supina [11]. Também numa análise individual de doentes num RCT [58], houve uma normalização do IAH não supino em 22% dos doentes, e uma normalização do IAH supino em 0% dos doentes. Esta evidência sugere que a posição corporal pode ter um papel importante na variação do IAH pré e pós-operatório e também aponta para a possível utilidade de uma terapia

modificadora da posição como tratamento adjuvante para aqueles doentes que, apesar de terem perdido peso, ainda padecem da SAOS [11].

Adicionalmente, a melhoria do IAH relaciona-se negativamente com a idade dos doentes [21] e existe evidência de que os doentes com menores valores iniciais de IAH têm maior hipótese de atingir a remissão da doença, e que os doentes com SAOS mais grave no pré-operatório são os que apresentaram maior melhoria do seu IAH pós-operatório [11]. A variação deste índice entre doentes com melhoria e doentes que atingem remissão da doença é idêntica [26, 51].

### **Alterações dos Questionários**

As ferramentas de rastreio também refletem a melhoria da SAOS após as intervenções bariátricas (Tabela 2). Vários estudos relatam redução dos sintomas, através da melhoria do STOP-Bang [1, 21, 42]; diminuição de doentes classificados como alto risco pelo Questionário de Berlim [17, 21]; melhoria da qualidade do sono [1, 21], tornando-o mais eficaz e reduzindo os despertares frequentes, tendo isto tradução no PSQI [21]; e alívio da sonolência diurna, que se reflete na melhoria do ESS [1, 19, 21, 52]. Existe correlação entre o IMC e a performance dos doentes nos questionários PSQI, STOP-Bang e ESS. Com a diminuição de cada 1 kg/m<sup>2</sup> no IMC, os scores diminuiram 0.32, 0.13, e 0.26, respetivamente [1].

Esta melhoria no ESS acontece apesar de a maioria dos doentes ainda apresentar SAOS residual, e teoriza-se que a redução da sonolência seja causada por melhoria de fatores metabólicos, como resistência à insulina e DM, e humorais/psicológicos [1, 14, 54-56]. *Pinto et al* relatam que o alívio dos sintomas depressivos dos doentes foi concomitante com a normalização dos seus ESS, sendo que os doentes sem melhoria da sua sonolência diurna excessiva eram aqueles com persistência de alterações humorais [17]. Em estudos prévios, foi possível concluir que o ESS não está relacionado com a presença nem gravidade de SAOS [52, 57], sendo os maiores contribuidores os sintomas depressivos, as alterações do sono relatadas pelo doente e a baixa qualidade de vida [57].

**Tabela 2**–Variação dos scores do ESS, STOP-Bang, PSQI e Questionário de Berlim em doentes submetidos a cirurgia bariátrica

Estudo e ano de publicação	Nº de doentes	Cirurgia Bariátrica	ESS (% de doentes c/ score ≥ 10 ou Δ score total)	STOP-Bang (% de doentes c/ score ≥ 4 ou Δ score total)	PSQI (Δ de score total)	Questionário de Berlim (Δ da % de doentes em risco)
<i>Dilektasli E et al</i> (2016) [1]	59	GS	42.3% → 1.9%	65.4% → 3.9%	9 → 3	NA
<i>Xu H et al</i> (2016) [10]	15 ♂	BGYR	7.7 → 3.4	NA	NA	NA
	20 ♀	BGYR	6.5 → 3			
<i>Peromaa-Haavisto P et al</i> (2017) [19]	119	BGYR	32% → 10%	NA	NA	NA
<i>Pinto TF et al</i> (2017) [17]	60	BGYR	30% → 3.33% 8.1 → 6	NA	6.4 → 4.1	68.3% → 5%
<i>Timmerman M et al</i> (2019) [52]	36	GS	7.2 → 3.3	NA	NA	NA
<i>Ghiasi F et al</i> (2020) [42]	58	GS ou BGYR	8.26 → 5.02	4.22 → 1.53	6.3 → 3.7	NA
<i>Nastalek P et al</i> (2021) [21]	44	GS ou BGYR	68.2% → 6.8% 12 → 5	6 → 3	NA	93.2% → 29%

BGYR - *Bypass* Gastro-jejunal em Y de Roux, GS - *Gastrectomia Sleeve*, Δ – variação, NA – não avaliado

## Tipos de Intervenções

A *Gastrectomia Sleeve* (GS) é a intervenção bariátrica mais frequentemente realizada a nível mundial (61.4%), seguida do *Bypass* Gastro-jejunal em Y de Roux (BGYR) (17%), cirurgia de revisão (15.4%), Balão Gástrico (2.0%), Banda Gástrica (1.1%), e Derivação Biliopancreática com *Switch* Duodenal (DBP-SD) (0.8%) [59].

Nem todos os procedimentos têm a mesma eficácia (Tabela 3). Cirurgias malabsortivas têm melhores resultados, como o Mini Bypass Gástrico (MGB; 93% de remissão de SAOS) ou DBP (82.3%). A banda gástrica tem o pior resultado (23% de remissão), especialmente quando comparada com o BGYR ou a GS, sendo que estes dois procedimentos apresentam resultados semelhantes.

**Tabela 3**–Taxas de remissão da SAOS com as diferentes intervenções cirúrgicas

Estudo e ano de publicação	Nº de doentes	Cirurgia Bariátrica	% de Remissão (IAH < 5)
<i>Carlin AM et al</i> (2013) [60]	2949	BGYR	66%
	2949	GS	57%
	2949	BGA	29%
<i>Sarkhosh K et al</i> (2013) [34]	5,430	BGYR	73%
	4,095	BGA	70.5%
	543	GS	72%
	246	DBP	82.3%
<i>Osland E et al</i> (2017) [61]	347	GS	65%
	348	BGYR	46%
<i>Wang FG et al</i> (2017) [62]	998	MBG	93%
	1864	GS	76%

BGYR - *Bypass* Gastro-jejunal em Y de Roux, GS - *Gastrectomia Sleeve*, BGA – Banda Gástrica Ajustável, DBP - Derivação Biliopancreática, MBG – *Mini Bypass* Gástrico

## Discussão

Apesar dos efeitos benéficos proporcionados pela cirurgia bariátrica, sabe-se que nem todos os doentes conseguem atingir a remissão da doença após a intervenção [6]. Numa meta-análise com análise de 12 estudos, *Greenburg et al* apontam que, apesar de existir uma diminuição significativa do IAH com a cirurgia bariátrica, o seu valor médio pós-operatório mantinha-se a 15.8 eventos/hora, o que corresponde a SAOS moderada [63]. Mesmo quando existe melhoria dos sintomas, uma quantidade significativa dos doentes mantém SAOS residual após a intervenção, o que significa que estes doentes ainda precisariam de terapia adicional [19].

Assim, seria interessante ter uma perceção de quais os fatores que influenciam a remissão da SAOS. *Raaff et al* aferiram que existiam alguns fatores comuns nos doentes com doença persistente (definida como IAH pós-operatório superior a 15 eventos/hora): idade maior ou igual a 50 anos; IAH pré-operatório maior ou superior a 30; perda ponderal inferior a 60% e presença de hipertensão arterial [26].

Adicionalmente, também as características anatómicas levaram a diferentes respostas no tratamento da SAOS. *Naughton et al* [64] e *Sutherland et al* [65] verificaram uma maior redução do IAH em doentes com menor comprimento da mandíbula *abinitio*. *Wang et al* mostraram que a perda de peso provocada pela cirurgia se relacionava significativamente com a redução da gordura da língua, e que estava associada a uma redução do IAH [66]. *Yanari et al* também comprovaram uma associação entre mudanças neste índice, a perda de peso e redução da área lingual e da úvula [9].

*Timmerman et al* relatam que a única variável relacionada com a remissão de SAOS foi a circunferência cervical [52]. Isto é apoiado por outros estudos em que se conclui que os efeitos da obesidade sob as alterações respiratórias são maioritariamente mediadas pela deposição de gordura no pescoço [67]. Apesar disto, outros estudos [68] reportam melhorias do IAH após 3 semanas da cirurgia, sem mudança significativa do IMC. Este facto determina que a remissão da doença não é dependente da perda ponderal, sugerindo que outros fatores independentes da perda de peso, são responsáveis por esta melhoria [52].

A função das células Beta pancreáticas parece ter influência no grau de melhoria da SAOS. Segundo *Itoh et al*, existe um conceito de “dominó metabólico”, sendo este normalmente constituídos por 4 peças. A obesidade constitui a primeira peça; a segunda serão as comorbilidades metabólicas, como DM2, HTA e dislipidémia; a terceira são as doenças órgão-alvo, como enfarte agudo do miocárdio, acidente vascular cerebral, doença

arterial periférica e doença renal crónica; e finalmente a última peça com as complicações fatais [69].

Alguns estudos clarificam que o défice de controlo glicémico está correlacionado com os valores de IAH no sono REM. A SAOS leva a hipóxia crónica intermitente o que poderá levar a um controlo ventilatório deficiente e stress oxidativo, implicados no desenvolvimento de DMT2 [9]. A má qualidade do sono, bem como a curta duração do mesmo, podem levar a um aumento de peso por alterarem vários parâmetros: regulação glucocorticoide, tolerância à glicose [30], taxa metabólica durante o sono, concentração de leptina e grelina, apetite, atividade do eixo hipotálamo-hipófise e concentração de péptidos intestinais [70]. Por outro lado, doentes obesos têm maior probabilidade de terem problemas de sono [71, 72], indicando uma associação recíproca entre alterações do sono e o aumento de peso. Num estudo feito por *Meslier et al*, de 595 doentes com suspeita de SAOS, 30.1% destes tinham DMT2 associada [73].

*Yanari et al* analisaram doentes com SAOS e DMT2 concomitantes, sendo estes submetidos a GS. Considerou-se a hipótese de que, se os doentes com melhoria da sua SAOS apresentassem melhor função das células beta, a SAOS teria um papel importante na recuperação desta função. Após um ano, a taxa de melhoria de SAOS foi 51,8% e observou-se que os doentes com IAH menor que 15 tinham um HOMA-b mais alto que os outros (o que significa que tinham fraca função das células beta) e tinham também um *disposition index* mais alto (que se traduz numa menor probabilidade de progressão para a DMT2). Foi possível comprovar que nestes doentes, a redução de IAH teve efeito metabólico significativo nas células beta, ou seja, os doentes com melhoria da sua SAOS eram aqueles com melhor função destas células. Adicionalmente, foi possível identificar que os doentes com melhoria da SAOS eram aqueles com maior IAH pré-operatório e menor hemoglobina glicosilada (HbA1c) pós-operatória [9].

Do mesmo modo, *Huang et al* testaram o perfil metabólico de doentes obesos com SAOS, submetidos a BGYR. Foi estudado o nível de péptido C, que também reflete a função das células beta das ilhas pancreáticas. Com o progressivo aumento da severidade da SAOS, esta função diminui gradualmente, mais uma vez apontando para a associação desta síndrome com a resistência à insulina e função das células beta. A intervenção cirúrgica resultou num aumento dos níveis de péptido C e os autores também concluíram que os doentes com um valor mais elevado de péptido C pré-operatório terão melhor função metabólica e também melhores resultados do que aqueles com níveis mais baixos [74].

Neste mesmo estudo foram analisados os níveis de valina e isoleucina, dois aminoácidos de cadeia ramificada que podem estar elevados em várias patologias, como resistência à insulina, diabetes, doença coronária e obesidade. O seu aumento é um biomarcador de déficit metabólico, que leva à acumulação de metabolitos tóxicos, causando disfunção mitocondrial das células beta das ilhas pancreáticas. Após cirurgia bariátrica, houve diminuição destes aminoácidos, correspondendo a melhoria da função mitocondrial das células beta. Isto levanta a hipótese de que a disfunção mitocondrial pode estar envolvida na patofisiologia da SAOS, sendo que, quando esta melhora, a função mitocondrial recupera [74].

Deste modo, a SAOS parece situar-se entre a primeira e segunda peça do domínio metabólico, por ser um fator preponderante na progressão deste ciclo vicioso entre a obesidade e SAOS, sendo que este poderá ser quebrado pela cirurgia bariátrica, pelo seu efeito metabólico [68]. Adicionalmente, *Huang et al* também observaram outras mudanças metabólicas que podem explicar a elevada eficácia da cirurgia bariátrica na SAOS. O ácido nervónico é um ácido gordo monossaturado de cadeia ultralonga que está negativamente associado à resistência à insulina e fatores de risco cardiovasculares. Sabe-se que existe um aumento na obesidade e que a perda ponderal está associada à sua diminuição. Após a intervenção, houve diminuição deste ácido, não sabendo se faz parte da fisiologia ou se é apenas consequência das melhorias metabólicas de BGYR. O N-óxido de trimetilamina (TMAO) reflete os níveis inflamatórios e está relacionada com alterações no microbioma intestinal, pelo que faz sentido que o seu valor esteja aumentado após a cirurgia bariátrica, devido ao encurtamento do intestino delgado e pela redução do metabolismo anaeróbio do microbioma. Por outro lado, a produção de TMAO depende da oxidação pela flavina monoxigenase 3 (FMO3). A correção da esteatose hepática após a cirurgia pode levar à resolução da função hepática e ativação de FMO3 [74]. Um estudo *in vitro* mostrou que a FMO3 é inibida pela insulina [75]. Assim, é possível que, após a sensibilidade à insulina seja corrigida, os níveis de insulina descem após a cirurgia, levando a um aumento da FMO3 e, consequentemente, TMAO. *Huang et al* também concluíram que níveis mais baixos de TMAO pré-operatórios tornavam a remissão de SAOS mais provável. Finalmente, o ácido hipúrico é sintetizado pelas mitocôndrias dos hepatócitos e a sua produção depende dos níveis de adenosina trifosfato, glicina, coenzima A. Os autores verificaram um aumento da glicina e alanina após a cirurgia, o que levou a um aumento dos níveis de ácido hipúrico. Isto é mais um indicador da recuperação da função mitocondrial após a cirurgia bariátrica e da sua associação com a melhoria da SAOS [74].

Todos estes perfis metabólicos foram acompanhados de melhoria dos parâmetros clínicos, pelo que este trabalho de revisão representa um elemento determinante na

compreensão do papel metabólico desta patologia. *Huang et al* combinaram os valores pré-operatórios da idade, IAH e níveis de jejum de péptido C e ácido hipúrico, que se mostraram altamente específicos e sensíveis para prever os efeitos de RYBG, e criaram uma equação que prevê a probabilidade de remissão da SAOS [74].

$$\ln \frac{p}{1-p} = \exp (9.876 - 0.194[age] - 0.064[IAH \text{ pré} - \text{operatório}] + 1.005[nivel \text{ de péptido C em jejum pré} - \text{operatório}] - 3.757[nivel \text{ de ácido hipúrico pré} - \text{operatório}])$$

**Equação 1:** p - probabilidade de atingir a remissão de SAOS

Pensa-se que as adipocitocinas possam estar relacionadas com a SAOS. A betatrofina é uma hormona encontrada no tecido hepático e adiposo, relacionada com o metabolismo lipídico e da glicose. Sabe-se que o nível sérico desta hormona tem tendência a diminuir após BGYR [76] e o seu aumento também já foi relatado em doentes com SAOS, quando comparado com doentes-controlo [77, 78]. Existem também evidências de que a concentração da hormona é influenciada pelo perfil lipídico, obesidade e DMT2. Quer em vivo como *in vitro*, a inibição desta hormona causa alterações fenotípicas dos adipócitos – aumento do conteúdo mitocondrial, adipócitos castanhos e marcadores específicos da génese das mitocôndrias [79]. Esta hormona regula a atividade da lipoproteína lípase nos tecidos cardíacos e musculares, e regula também a homeostasia da produção de energia. A supressão de betatrofina pode causar a ativação da lípase muscular e a mobilização de triglicéridos para os músculos para oxidação e produção de energia, com maior expressão de genes relacionados com a beta-oxidação [80, 81]. A hipóxia, implicada na SAOS, provoca uma diminuição na produção da lípase. Conclui-se que a diminuição dos níveis de betatrofina pode melhorar a função muscular das vias aéreas superiores, pelo aumento de produção energética, e impedir o colapso destes músculos, condicionando alívio da SAOS [8]. *Song et al* confirmaram que após cirurgia bariátrica, ocorreu diminuição dos níveis de betatrofina, estando esta variação relacionada com a variação do IAH [8].

Existem outras provas do aumento da libertação de adipocitocinas em doentes com SAOS. Os indivíduos com obesidade normalmente apresentam resistência à leptina, uma hormona derivada dos adipócitos. Nestes doentes, os níveis desta hormona encontram-se extremamente elevados e o mesmo acontece quando comparamos indivíduos com SAOS com controlos saudáveis [82]. As intervenções bariátricas foram eficazes na redução dos níveis de leptina, independentemente do IMC dos doentes [68, 83]. Outros indicadores inflamatórios, nomeadamente interleucina 6, TNF alfa e proteína C reativa (PCR) [56, 84] estão de igual forma, aumentados em doentes com SAOS. A cirurgia bariátrica tem sido eficaz

na redução da concentração de interleucina 6 e PCR, bem como da melhoria da resistência à insulina [9, 85].

A pré-albumina é um indicador de função hepática e de estados nutricional e inflamatório. Existe correlação entre os níveis de pré-albumina e o tecido adiposo visceral [86] e é sabido que a pré-albumina está diminuída em estados de malnutrição [87], pelo que podemos afirmar que indivíduos obesos vão ter níveis mais elevados desta proteína. O mesmo acontece nos estados inflamatórios, onde se observa um aumento da proteína. Num estudo por *Jiao et al*, os níveis de pré-albumina diminuíram significativamente após a cirurgia bariátrica, devido quer a perda de peso, quer ao alívio inflamatório causados pela BGYR. Neste estudo também se verificou uma correlação entre a redução do IAH e a variação dos níveis de pré-albumina, sendo possível formular uma equação para prever a alteração do IAH [46]:

$$\Delta \text{IAH prevista} = 0.105 \times \Delta \text{pré-albumina} + 1.509 \times \Delta \text{IMC} + 1.006$$

**Equação 2:**  $\Delta$  – variação (valores pós-operatórios – valores pré-operatórios)

Todos estes estudos apontam para a capacidade de a cirurgia bariátrica aliviar a SAOS, não só pelos efeitos dependentes da perda ponderal, mas também pelos efeitos metabólicos independentes do peso [25]. Na Tabela 4 estão resumidos os fatores predisponentes à melhoria ou remissão da doença encontrados nestes estudos.

**Tabela 4**–Fatores predisponentes à melhoria ou remissão da SAOS

Estudo e ano de publicação	Nº de doentes	Cirurgia Bariátrica	% de Melhoria (IAH < 15)	% de Remissão (IAH < 5)	Fatores predisponentes à melhoria/remissão dos doentes
<i>Raaff CA et al</i> (2016) [26]	205	BGYR	74.1%	NA	Melhoria nos doentes do sexo feminino, com menor idade, maior IAH pré-operatório e sem HTA
<i>Timmerman M et al</i> (2019) [52]	36	GS	72.2%	36%	Melhoria nos doentes com menor circunferência cervical pós-operatória
<i>Yanari Set al</i> (2022) [9]	56	GS	51.8%	NA	Melhoria nos doentes com maior IAH pré-operatório e menor HbA1c pós-operatório
<i>Huang W et al</i> (2021) [74]	37	BGYR	27%	45%	Remissão nos doentes com maior nível de péptido C em jejum, menor nível de TMAO, ác. hipúrico e IAH pré-operatórios e menor idade

BGYR - *Bypass* Gastro-jejunal em Y de Roux, GS - *Gastrectomia Sleeve*, NA – não avaliado

## Conclusão

A SAOS é uma das comorbilidades mais frequentes na população obesa [9, 26]. É caracterizada por apneias ou hipopneias transitórias durante o período noturno, causadas pelo colapso das vias aéreas, o que leva a um sono não reparador e conseqüentemente, à presença de sonolência diurna excessiva. O seu diagnóstico é feito através de PSG, pelo cálculo do IAH, e a sua terapêutica de eleição é o uso de CPAP. No entanto, a grande maioria dos doentes tem dificuldades no uso destes aparelhos, com taxas de descontinuação que podem chegar aos 50%. A SAOS apresenta uma forte relação com a obesidade, não só devido ao aumento da pressão exercida pelo tecido adiposo perifaríngeo, mas também pela diminuição da atividade neuromuscular neste local [61]. Assim, a perda de peso está indicada para estes doentes, com vários estudos a demonstrar que a perda de peso através da cirurgia bariátrica é mais benéfica do que a perda de peso não cirúrgica [30], ainda que estas intervenções também sejam úteis para o controlo desta doença.

A cirurgia bariátrica, para além de induzir perda de peso, redução do IMC e modificação da distribuição da gordura corporal, permite uma melhoria na qualidade do sono, na sonolência diurna e na qualidade de vida geral dos doentes [11, 17, 42]. É eficaz no alívio da gravidade da doença, por levar a redução do IAH, apesar de ainda não existir consenso sobre a influência que a diminuição do IMC tem sobre a melhoria deste índice [9, 52]. A cirurgia melhora o controlo da via aérea através de vários mecanismos: alterações das citocinas e adipocitocinas, melhoria da resistência à insulina, modificação da libertação de hormonas intestinais, e alteração do comportamento alimentar. Por este motivo, os procedimentos mais eficazes são aqueles com componentes malabsortivos, como a derivação biliopancreática [34]. A cirurgia bariátrica é útil, não só para a melhoria da SAOS, mas também para a resolução de outras comorbilidades associadas a esta doença, como a HTA, hiperglicémia e dislipidémia [31, 43, 47].

*Raaff et al* e *Timmerman et al* reportam que mesmo após a intervenção cirúrgica, uma percentagem dos doentes mantêm doença residual ou até variantes moderadas a severas da doença, apesar de reportarem melhoria dos seus sintomas [26, 52]. Parecem existir elementos não relacionados com o peso dos doentes a influenciar esta patologia. Por esta razão, é importante a identificação de certas características ou parâmetros dos doentes que permitam aferir a probabilidade de melhoria da SAOS. *Huang et al* concluíram que alguns índices pré-operatórios permitem prever a resolução da doença, como idade, IAH, péptido C em jejum, TMAO e ácido hipúrico [74]. *Raaff et al* identificaram que doentes com idade superior a 50, IAH superior a 30, perda de peso inferior a 60% e com hipertensão tinham maior

probabilidade de permanecerem com doença residual [26]. *Yanari et al* referem que os doentes com melhoria da SAOS eram aqueles com melhor função das células beta pancreáticas, maior IAH pré-operatório e menor HbA1c pós-operatório[9] e *Timmerman et al* concluíram que a CC pós-operatória estava associada com a melhoria da SAOS [52].

Devido à existência de doentes com permanência de SAOS no pós-operatório, é importante que todos os doentes sejam avaliados com recurso a provas de sono, nomeadamente a PSG, após a cirurgia, para que o CPAP não seja retirado de forma desadequada [52]. Os doentes com doença residual devem ser identificados, para que recebam a terapia mais adequada [11].

## Agradecimentos

É fundamental confessar que a realização deste trabalho não seria possível sem o enorme apoio e incentivo que tive ao longo da sua concepção, mas também ao longo dos 6 anos decurso, na qual estou eternamente grata.

Ao Dr. André Lázaro, agradeço a orientação na estruturação deste projeto, mas também pela disponibilidade, palavras sábias e apreciações durante a elaboração do mesmo. Agradeço por me ter estimulado e partilhado o gosto pela Cirurgia Geral, especialidade cirúrgica que me fascina e entusiasma.

Ao Professor Doutor José Guilherme Tralhão, agradeço a disponibilidade e prontidão que demonstrou durante a realização deste trabalho.

À Catarina e Sara, agradeço por terem tornado estes anos de curso muito mais felizes, sendo sempre um apoio nos momentos de maior fragilidade.

Ao Miguel, agradeço pela paciência e carinho que me deu durante este extenso processo e pela companhia nas longas horas de trabalho.

Finalmente aos meus pais, agradeço todo o amor e preocupação, bem como todo o apoio para que pudesse entrar neste curso que realmente me preenche e completa. Sem eles, o sonho de ser médica nunca se poderia ter tornado realidade.

## Referências Bibliográficas

1. Dilektasli E, Dilektasli AG. Laparoscopic Sleeve Gastrectomy Improves Excessive Daytime Sleepiness and Sleep Quality 6 Months Following Surgery: A Prospective Cohort Study. *Adv Ther.* 2016;33(5):774-85.
2. Bakker JP, Balachandran JS, Tecilazich F, Deyoung PN, Smales E, Veves A, et al. Pilot study of the effects of bariatric surgery and continuous positive airway pressure treatment on vascular function in obese subjects with obstructive sleep apnoea. *Intern Med J.* 2013;43(9):993-8.
3. Sillo TO, Lloyd-Owen S, White E, Abolghasemi-Malekabadi K, Lock-Pullan P, Ali M, et al. The impact of bariatric surgery on the resolution of obstructive sleep apnoea. *BMC Res Notes.* 2018;11(1):385.
4. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004;25(9):735-41.
5. Dong Z, Hong BY, Yu AM, Cathey J, Shariful Islam SM, Wang C. Weight loss surgery for obstructive sleep apnoea with obesity in adults: a systematic review and meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2018;8(8):e020876.
6. Kulkas A, Leppänen T, Sahlman J, Tiihonen P, Mervaala E, Kokkarinen J, et al. Weight loss alters severity of individual nocturnal respiratory events depending on sleeping position. *Physiol Meas.* 2014;35(10):2037-52.
7. Oksenberg A, Silverberg DS, Arons E, Radwan H. Positional vs nonpositional obstructive sleep apnea patients: anthropomorphic, nocturnal polysomnographic, and multiple sleep latency test data. *Chest.* 1997;112(3):629-39.
8. Song Z, Guo K, Huang W, Xu H, Liu Y, Guan J, et al. Decreased serum betatrophin may correlate with the improvement of obstructive sleep apnea after Roux-en-Y Gastric Bypass surgery. *Sci Rep.* 2021;11(1):1808.
9. Yanari S, Sasaki A, Umemura A, Ishigaki Y, Nikai H, Nishijima T, et al. Therapeutic effect of laparoscopic sleeve gastrectomy on obstructive sleep apnea and relationship of type 2 diabetes in Japanese patients with severe obesity. *J Diabetes Investig.* 2022;13(6):1073-85.
10. Xu H, Zhang P, Han X, Yu H, Di J, Zou J, et al. Sex Effect on Obesity Indices and Metabolic Outcomes in Patients with Obese Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes After Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery: a Preliminary Study. *Obes Surg.* 2016;26(11):2629-39.

11. Wong AM, Barnes HN, Joosten SA, Landry SA, Dabscheck E, Mansfield DR, et al. The effect of surgical weight loss on obstructive sleep apnoea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2018;42:85-99.
12. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-5.
13. Hariri K, Guevara D, Dong M, Kini SU, Herron DM, Fernandez-Ranvier G. Is bariatric surgery effective for co-morbidity resolution in the super-obese patients? *Surg Obes Relat Dis.* 2018;14(9):1261-8.
14. Chen Y, Chen L, Ye L, Jin J, Sun Y, Zhang L, et al. Association of Metabolic Syndrome With Prevalence of Obstructive Sleep Apnea and Remission After Sleeve Gastrectomy. *Front Physiol.* 2021;12:650260.
15. Lauderdale DS, Knutson KL, Rathouz PJ, Yan LL, Hulley SB, Liu K. Cross-sectional and longitudinal associations between objectively measured sleep duration and body mass index: the CARDIA Sleep Study. *Am J Epidemiol.* 2009;170(7):805-13.
16. Jean-Louis G, Williams NJ, Sarpong D, Pandey A, Youngstedt S, Zizi F, et al. Associations between inadequate sleep and obesity in the US adult population: analysis of the national health interview survey (1977-2009). *BMC Public Health.* 2014;14:290.
17. Pinto TF, de Bruin PFC, de Bruin VMS, Lopes PM, Lemos FN. Obesity, Hypersomnolence, and Quality of Sleep: the Impact of Bariatric Surgery. *Obes Surg.* 2017;27(7):1775-9.
18. de Raaff CAL, Gorter-Stam MAW, de Vries N, Sinha AC, Jaap Bonjer H, Chung F, et al. Perioperative management of obstructive sleep apnea in bariatric surgery: a consensus guideline. *Surg Obes Relat Dis.* 2017;13(7):1095-109.
19. Peromaa-Haavisto P, Tuomilehto H, Kossi J, Virtanen J, Luostarinen M, Pihlajamäki J, et al. Obstructive sleep apnea: the effect of bariatric surgery after 12 months. A prospective multicenter trial. *Sleep Med.* 2017;35:85-90.
20. Sareli AE, Cantor CR, Williams NN, Korus G, Raper SE, Pien G, et al. Obstructive sleep apnea in patients undergoing bariatric surgery--a tertiary center experience. *Obes Surg.* 2011;21(3):316-27.
21. Nastalek P, Polok K, Celejewska-Wojcik N, Kania A, Sladek K, Malczak P, et al. Impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea severity and continuous positive airway pressure therapy compliance-prospective observational study. *Sci Rep.* 2021;11(1):5003.
22. Al Lawati NM, Patel SR, Ayas NT. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51(4):285-93.

23. Gabbay IE, Lavie P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(2):453-60.
24. de Raaff CAL, de Vries N, van Wagenveld BA. Obstructive sleep apnea and bariatric surgical guidelines: summary and update. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2018;31(1):104-9.
25. Oh MW, Chen JL, Moon TS. Patients with sleep-disordered breathing for bariatric surgery. *Saudi J Anaesth*. 2022;16(3):299-305.
26. de Raaff CA, Coblijn UK, Ravesloot MJ, de Vries N, de Lange-de Klerk ES, van Wagenveld BA. Persistent moderate or severe obstructive sleep apnea after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass: which patients? *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(10):1866-72.
27. Kositanurit W, Muntham D, Udomsawaengsup S, Chirakalwasan N. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Sleep Breath*. 2018;22(1):251-6.
28. Johansson K, Neovius M, Lagerros YT, Harlid R, Rössner S, Granath F, et al. Effect of a very low energy diet on moderate and severe obstructive sleep apnoea in obese men: a randomised controlled trial. *Bmj*. 2009;339:b4609.
29. Ministério da Saúde. Norma 022/2011. Cuidados Respiratórios Domiciliários: Prescrição de Ventiloterapia e outros Equipamentos [documento na Internet]. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2011 [atualizado 2015; citado 2023 Março 27]. Disponível em: <https://normas.dgs.min-saude.pt/2011/09/28/cuidados-respiratorios-domiciliarios-prescricao-de-ventiloterapia-e-outros-equipamentos/>
30. Ashrafian H, Toma T, Rowland SP, Harling L, Tan A, Efthimiou E, et al. Bariatric Surgery or Non-Surgical Weight Loss for Obstructive Sleep Apnoea? A Systematic Review and Comparison of Meta-analyses. *Obes Surg*. 2015;25(7):1239-50.
31. Sin DD, Mayers I, Man GC, Pawluk L. Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a population-based study. *Chest*. 2002;121(2):430-5.
32. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):185-92.
33. Magro DO, Geloneze B, Delfini R, Pareja BC, Callejas F, Pareja JC. Long-term weight regain after gastric bypass: a 5-year prospective study. *Obes Surg*. 2008;18(6):648-51.
34. Sarkhosh K, Switzer NJ, El-Hadi M, Birch DW, Shi X, Karmali S. The impact of bariatric surgery on obstructive sleep apnea: a systematic review. *Obes Surg*. 2013;23(3):414-23.

35. Madsbad S, Dirksen C, Holst JJ. Mechanisms of changes in glucose metabolism and bodyweight after bariatric surgery. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2014;2(2):152-64.
36. Schauer PR, Bhatt DL, Kirwan JP, Wolski K, Aminian A, Brethauer SA, et al. Bariatric Surgery versus Intensive Medical Therapy for Diabetes - 5-Year Outcomes. *N Engl J Med.* 2017;376(7):641-51.
37. Sjöström L, Lindroos AK, Peltonen M, Torgerson J, Bouchard C, Carlsson B, et al. Lifestyle, diabetes, and cardiovascular risk factors 10 years after bariatric surgery. *N Engl J Med.* 2004;351(26):2683-93.
38. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-8.
39. Zhang Y, Wang W, Yang C, Shen J, Shi M, Wang B. Improvement in Nocturnal Hypoxemia in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea after Bariatric Surgery: a Meta-Analysis. *Obes Surg.* 2019;29(2):601-8.
40. Ministério da Saúde. Orientação 028/2012. Boas práticas na abordagem do doente com obesidade elegível para cirurgia bariátrica [documento na Internet]. Lisboa: Direção Geral de Saúde; 2012 [citado 2023 Março 27]. Disponível em: <http://nocs.pt/wp-content/uploads/2016/03/DGS-Orienta%C3%A7%C3%A3o-Boas-pr%C3%A1ticas-na-abordagem-do-doente-com-obesidade-eleg%C3%ADvel-para-cirurgia-bari%C3%A1trica.pdf>
41. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357(8):741-52.
42. Ghiasi F, Bagheri Ghaleh A, Salami, Amra B, Kalidari B, Hedayat A, et al. Effects of Laparoscopic Sleeve Gastrectomy and Roux-En-Y Gastric Bypass on the Improvement of Sleep Quality, Daytime Sleepiness, and Obstructive Sleep Apnea in a Six-Month Follow-up. *Tanaffos.* 2020;19(1):50-9.
43. Dixon AF, Dixon JB, O'Brien PE. Laparoscopic adjustable gastric banding induces prolonged satiety: a randomized blind crossover study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(2):813-9.
44. Poirier P, Cornier MA, Mazzone T, Stiles S, Cummings S, Klein S, et al. Bariatric surgery and cardiovascular risk factors: a scientific statement from the American Heart Association. *Circulation.* 2011;123(15):1683-701.
45. Franco JV, Ruiz PA, Palermo M, Gagner M. A review of studies comparing three laparoscopic procedures in bariatric surgery: sleeve gastrectomy, Roux-en-Y gastric bypass and adjustable gastric banding. *Obes Surg.* 2011;21(9):1458-68.

46. Jiao X, Zou J, Zhang P, Yu H, Di J, Han X, et al. Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome: Factors Associated with Postoperative Efficacy. *Obes Surg.* 2016;26(12):2924-30.
47. Del Genio G, Limongelli P, Del Genio F, Motta G, Docimo L, Testa D. Sleeve gastrectomy improves obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): 5 year longitudinal study. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(1):70-4.
48. Sutherland K, Lee RW, Phillips CL, Dungan G, Yee BJ, Magnussen JS, et al. Effect of weight loss on upper airway size and facial fat in men with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2011;66(9):797-803.
49. Casella G, Soricelli E, Giannotti D, Collalti M, Maselli R, Genco A, et al. Long-term results after laparoscopic sleeve gastrectomy in a large monocentric series. *Surg Obes Relat Dis.* 2016;12(4):757-62
50. Peterli R, Borbely Y, Kern B, Gass M, Peters T, Thurnheer M, et al. Early results of the Swiss Multicentre Bypass or Sleeve Study (SM-BOSS): a prospective randomized trial comparing laparoscopic sleeve gastrectomy and Roux-en-Y gastric bypass. *Ann Surg.* 2013;258(5):690-4; discussion 5.
51. Zou J, Zhang P, Yu H, Di J, Han X, Yin S, et al. Effect of Laparoscopic Roux-en-Y Gastric Bypass Surgery on Obstructive Sleep Apnea in a Chinese Population with Obesity and T2DM. *Obes Surg.* 2015;25(8):1446-53.
52. Timmerman M, Basille D, Basille-Fantinato A, Baud ME, Rebibo L, Andrejak C, et al. Short-Term Assessment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome Remission Rate after Sleeve Gastrectomy: a Cohort Study. *Obes Surg.* 2019;29(11):3690-7.
53. Guggino J, Tamisier R, Betry C, Coumes S, Arvieux C, Wion N, et al. Bariatric surgery short-term outcomes in patients with obstructive sleep apnoea: the Severe Obesity Outcome Network prospective cohort. *Int J Obes (Lond).* 2021;45(11):2388-95.
54. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Lotsikas A, Zachman K, Kales A, et al. Circadian interleukin-6 secretion and quantity and depth of sleep. *J Clin Endocrinol Metab.* 1999;84(8):2603-7.
55. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Kales A, Tyson K, Chrousos GP. Elevation of plasma cytokines in disorders of excessive daytime sleepiness: role of sleep disturbance and obesity. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997;82(5):1313-6.
56. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP, Pejovic S. Obesity and sleep disturbances: meaningful sub-typing of obesity. *Arch Physiol Biochem.* 2008;114(4):224-36.
57. Dixon JB, Dixon ME, Anderson ML, Schachter L, O'Brien P E. Daytime sleepiness in the obese: not as simple as obstructive sleep apnea. *Obesity (Silver Spring).* 2007;15(10):2504-11.

58. Joosten SA, Khoo JK, Edwards BA, Landry SA, Naughton MT, Dixon JB, et al. Improvement in Obstructive Sleep Apnea With Weight Loss is Dependent on Body Position During Sleep. *Sleep*. 2017;40(5).
59. English WJ, DeMaria EJ, Hutter MM, Kothari SN, Mattar SG, Brethauer SA, et al. American Society for Metabolic and Bariatric Surgery 2018 estimate of metabolic and bariatric procedures performed in the United States. *Surg Obes Relat Dis*. 2020;16(4):457-63.
60. Carlin AM, Zeni TM, English WJ, Hawasli AA, Genaw JA, Krause KR, et al. The comparative effectiveness of sleeve gastrectomy, gastric bypass, and adjustable gastric banding procedures for the treatment of morbid obesity. *Ann Surg*. 2013;257(5):791-7.
61. Osland E, Yunus RM, Khan S, Memon B, Memon MA. Changes in Non-Diabetic Comorbid Disease Status Following Laparoscopic Vertical Sleeve Gastrectomy (LVSG) Versus Laparoscopic Roux-En-Y Gastric Bypass (LRYGB) Procedures: a Systematic Review of Randomized Controlled Trials. *Obes Surg*. 2017;27(5):1208-21.
62. Wang FG, Yu ZP, Yan WM, Yan M, Song MM. Comparison of safety and effectiveness between laparoscopic mini-gastric bypass and laparoscopic sleeve gastrectomy: A meta-analysis and systematic review. *Medicine (Baltimore)*. 2017;96(50):e8924.
63. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122(6):535-42.
64. Naughton MT, Monteith BD, Manton DJ, Dever P, Schachter LM, O'Brien PE, et al. Shorter Mandibular Length is Associated with a Greater Fall in AHI with Weight Loss. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(4):451-6.
65. Sutherland K, Phillips CL, Yee BJ, Grunstein RR, Cistulli PA. Maxillomandibular Volume Influences the Relationship between Weight Loss and Improvement in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 2016;39(1):43-9.
66. Wang SH, Keenan BT, Wiemken A, Zang Y, Staley B, Sarwer DB, et al. Effect of Weight Loss on Upper Airway Anatomy and the Apnea-Hypopnea Index. The Importance of Tongue Fat. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(6):718-27.
67. Valencia-Flores M, Orea A, Herrera M, Santiago V, Rebollar V, Castaño VA, et al. Effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome, electrocardiogram, and pulmonary arterial pressure. *Obes Surg*. 2004;14(6):755-62.
68. Amin R, Simakajornboon N, Szczesniak R, Inge T. Early improvement in obstructive sleep apnea and increase in orexin levels after bariatric surgery in adolescents and young adults. *Surg Obes Relat Dis*. 2017;13(1):95-100.

69. Itoh H. Metabolic domino: new concept in lifestyle medicine. *Drugs Today (Barc)*. 2006;42 Suppl C:9-16.
70. Gonnissen HK, Hulshof T, Westerterp-Plantenga MS. Chronobiology, endocrinology, and energy- and food-reward homeostasis. *Obes Rev*. 2013;14(5):405-16.
71. Bidulescu A, Din-Dzietham R, Coverson DL, Chen Z, Meng YX, Buxbaum SG, et al. Interaction of sleep quality and psychosocial stress on obesity in African Americans: the Cardiovascular Health Epidemiology Study (CHES). *BMC Public Health*. 2010;10:581.
72. Toor P, Kim K, Buffington CK. Sleep quality and duration before and after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2012;22(6):890-5.
73. Meslier N, Gagnadoux F, Giraud P, Person C, Ouksel H, Urban T, et al. Impaired glucose-insulin metabolism in males with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2003;22(1):156-60.
74. Huang W, Zhong A, Xu H, Xu C, Wang A, Wang F, et al. Metabolomics Analysis on Obesity-Related Obstructive Sleep Apnea After Weight Loss Management: A Preliminary Study. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2021;12:761547.
75. Miao J, Ling AV, Manthena PV, Gearing ME, Graham MJ, Crooke RM, et al. Flavin-containing monooxygenase 3 as a potential player in diabetes-associated atherosclerosis. *Nat Commun*. 2015;6:6498.
76. Guo K, Yu H, Lu J, Bao Y, Chen H, Jia W. Decreased serum betatrophin levels correlate with improved fasting plasma glucose and insulin secretion capacity after Roux-en-Y gastric bypass in obese Chinese patients with type 2 diabetes: a 1-year follow-up. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(7):1343-8.
77. Sertogullarindan B, Komuroglu AU, Ucler R, Gunbatar H, Sunnetcioglu A, Cokluk E. Betatrophin association with serum triglyceride levels in obstructive sleep apnea patients. *Ann Thorac Med*. 2019;14(1):63-8.
78. Al-Terki A, Abu-Farha M, AlKhairi I, Cherian PT, Sriraman D, Shyamsundar A, et al. Increased Level of Angiopoietin Like Proteins 4 and 8 in People With Sleep Apnea. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:651.
79. Liao ZZ, Qi XY, Wang YD, Li JY, Gu QQ, Hu C, et al. Betatrophin knockdown induces beiging and mitochondria biogenesis of white adipocytes. *J Endocrinol*. 2020;245(1):93-100.
80. Luo M, Peng D. ANGPTL8: An Important Regulator in Metabolic Disorders. *Front Endocrinol (Lausanne)*. 2018;9:169.
81. Izumi R, Kusakabe T, Noguchi M, Iwakura H, Tanaka T, Miyazawa T, et al. CRISPR/Cas9-mediated Angptl8 knockout suppresses plasma triglyceride concentrations and adiposity in rats. *J Lipid Res*. 2018;59(9):1575-85.

82. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(3):580-6.
83. Eun YG, Kim MG, Kwon KH, Shin SY, Cho JS, Kim SW. Short-term effect of multilevel surgery on adipokines and pro-inflammatory cytokines in patients with obstructive sleep apnea. *Acta Otolaryngol*. 2010;130(12):1394-8.
84. Punjabi NM, Beamer BA. C-reactive protein is associated with sleep disordered breathing independent of adiposity. *Sleep*. 2007;30(1):29-34.
85. Kopp HP, Kopp CW, Festa A, Krzyzanowska K, Kriwanek S, Minar E, et al. Impact of weight loss on inflammatory proteins and their association with the insulin resistance syndrome in morbidly obese patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003;23(6):1042-7.
86. Molfino A, Heymsfield SB, Zhu F, Kotanko P, Levin NW, Dwyer T, et al. Prealbumin is associated with visceral fat mass in patients receiving hemodialysis. *J Ren Nutr*. 2013;23(6):406-10.
87. Chen D, Bao L, Lu SQ, Xu F. Serum albumin and prealbumin predict the poor outcome of traumatic brain injury. *PLoS One*. 2014;9(3):e93167.