



**LUIZ GUSTAVO DOS SANTOS**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICO NAS  
ALTERAÇÕES IMUNOMETABÓLICAS,  
ANTROPOMÉTRICAS E DE QUALIDADE DO SONO EM  
INDIVÍDUOS COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (AOS)**

**LAVRAS - MG  
2023**

**LUIZ GUSTAVO DOS SANTOS**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICOS NAS ALTERAÇÕES  
IMUNOMETABÓLICAS, ANTROPOMÉTRICAS E DE QUALIDADE DO SONO EM  
INDIVÍDUOS COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (AOS)**

Dissertação de mestrado apresentada a Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do programa de Pós Graduação em Nutrição e Saúde, área de concentração Nutrição e Saúde para obtenção do título de Mestre.

Profa. Dra. Camila Maria de Melo  
Orientadora

Profa. Dra. Andrezza Fernanda Santiago  
Coorientadora

**LAVRAS - MG  
2023**

**Ficha catalográfica elaborada pelo Sistema de Geração de Ficha Catalográfica da Biblioteca  
Universitária da UFLA, com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).**

Santos, Luiz Gustavo dos.

Efeito da suplementação de probiótico nas  
alterações imunometabólicos, antropométricas e de qualidade de  
sono em indivíduos com apneia obstrutiva do sono (AOS) / Luiz  
Gustavo dos Santos. - 2023.

71 p.: il.

Orientador(a): Camila Maria de Melo.

Coorientador(a): Andrezza Fernanda Santiago.

Dissertação (mestrado acadêmico) - Universidade Federal de  
Lavras, 2023.

Bibliografia.

1. Inflamação. 2. Apneia Obstrutiva do Sono. 3.  
Imunomodulação. I. de Melo, Camila Maria. II. Santiago, Andrezza  
Fernanda. III. Título.

**LUIZ GUSTAVO DOS SANTOS**

**EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DE PROBIÓTICO NAS ALTERAÇÕES  
IMUNOMETABÓLICAS, ANTROPOMÉTRICAS E DE QUALIDADE DO SONO EM  
INDIVÍDUOS COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (AOS)**

**EFFECT OF PROBIOTIC SUPPLEMENTATION ON IMMUNOMETABOLIC,  
ANTHROPOMETRIC, AND SLEEP QUALITY CHANGES IN INDIVIDUALS WITH  
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA (OSA)**

Dissertação de mestrado apresentada a Universidade Federal de Lavras, como parte das exigências do programa de Pós Graduação em Nutrição e Saúde, área de concentração Nutrição e Saúde para obtenção do título de Mestre.

APROVADO em 27 de janeiro de 2023.

Dra. Mariana Araújo Vieira do Carmo – UNIVERSIDADE FEDERAL DE LAVRAS  
Dr.º. Marcus Vinicius Lúcio dos Santos - CENTRO UNIVERSITÁRIO SÃO CAMILO

Profa. Dra. Camila Maria de Melo  
Orientadora

Profa. Dra. Andrezza Fernanda Santiago  
Coorientadora

**LAVRAS - MG  
2023**

A minha mãe Claudineia, com cuja fé, ternura e amor ensinou-me  
a trilhar minhas conquistas.

A meus avós, in memoriam, que me ensinaram o sentido da  
palavra saudade.

A meu pai pelo apoio.

A todos os seres de luz que passaram por minha vida e que, de  
alguma forma, contribuíram para que eu me tornasse quem sou.

Dedico

## AGRADECIMENTOS

Agradeço, primeiramente, a Deus por nos abençoar com a centelha do conhecimento.

Às professoras Dra Camila Maria de Melo e Dra Andrezza Fernanda Santiago pela paciência, dedicação e orientações.

A meus amigos, principalmente, a Laudiceia, Eduardo, Mario, Allan, Vladmir, Paula e todos que, de alguma forma, participaram dessa caminhada.

A meus familiares, principalmente, Ana e Denis pelo apoio.

Aos membros da banca Profa. Dra. Mariana Araújo, Profa. Dra. Ana Claudia, Profa. Dra. Juciane de Abreu e Prof. Dr. Marcus Vinicius.

À Universidade Federal de Lavras (UFLA) e ao Programa de Pós-Graduação em Nutrição e Saúde (PPGNS) pela oportunidade desta pós-graduação.

Aos participantes deste projeto.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – 88887.488541/2020-00 e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais – FAPEMIG - APQ01748-21.

Meu sincero agradecimento!

## RESUMO

Apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma afecção que pode interromper o fluxo de ar levando a hipoxia e hipercapnia. Esta condição desencadeia comorbidades como hiperlipidemia, resistência insulínica, diabetes e aumento na permeabilidade intestinal. Atualmente, afeta cerca de 98 milhões de brasileiros, tendo o *Countinuous Airway Pressure* (CPAP) como tratamento padrão ouro. No entanto, tem limitações. Em vista disso, esse trabalho teve o objetivo de avaliar o impacto da suplementação de *Lactococcus lactis* (LLa61) em parâmetros antropométricos e de composição corporal, imunometabólicos, de qualidade de vida, sono e sonolência diurna em indivíduos com AOS em uso de CPAP. Para tanto, 25 indivíduos, adultos, de ambos os sexos em uso do CPAP foram selecionados para participar do estudo. Este trabalho trata-se de um ensaio clínico prospectivo, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo em dois tempos de 12 semanas de duração cada. O Grupo Probiótico recebeu o microrganismo *Lactococcus lactis* (LLa61) a uma concentração de  $2 \times 10^{9,1}$  UFC enquanto que o grupo placebo recebeu excipiente inerte celulose. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFLA (4.383.855) e pela plataforma de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (RBR-9f4f5dc). Antes e após o período de intervenção foram realizadas as seguintes avaliações: antropométricas, composição corporal e bioquímicas, além de avaliações subjetivas: de consumo alimentar, qualidade de vida, qualidade do sono e sonolência. Como resultados não houveram mudanças significativas por efeito da suplementação de probióticos nas avaliações antropométricas (ANT) e de composição corporal (CP), qualidade de vida (QV), sono (QS), bem como nas variáveis laboratoriais (LAB), contudo foi possível identificar modificações nos hábitos alimentares dos participantes, com aumento no consumo calórico, proteínas e das vitaminas niacina e riboflavina apenas no grupo suplementado com probiótico ao final da intervenção VET (GPro TI=1.554,02Kcal/ TII=1.683,40Kcal vs GPla TI=1.522,31Kcal/ TII=1.380,90Kcal) ( $p=0,014$ ); PTN (GPro TI=69,94g/ TII=77,65g vs GPla TI=67,84g/ TII=58,61g) ( $p=0,017$ ); Gordura total (GPro TI=54,12g/ TII=56,66g vs GPla TI=56,05g/ TII 45,68g) ( $p=0,009$ ); Riboflavina (GPro TI=0,85mg/ TII=0,49mg vs GPla TI=1,07mg/ TII=0,40mg) ( $p=0,019$ ) e Niacina (GPro TI=15,89mg/ TII=19mg vs GPla TI=14,08mg/ TII=10,48mg) ( $p=0,017$ ). Não foram observadas alterações por efeito da suplementação na qualidade de vida e sono, no entanto, pode-se observar menor latência de sono para o GPro (TI=39,20min $\pm$ 56,80/ TII=26,50min $\pm$ 23,88) vs GPla (40,50min $\pm$ 62,57/ TII=33,50min $\pm$ 17,13) ( $p=0,072$ ). Por fim, para análises bioquímicas também não apresentaram diferenças significativas para a intervenção proposta. Conclusão: A suplementação com cepa probiótica de *Lactococcus lactis* (LLa61) não demonstrou eficácia na modulação dos parâmetros imunometabólicos, antropométricos, de qualidade de vida e sono em indivíduos com AOS em tratamento com CPAP. No entanto, são necessárias mais investigações em humanos que busquem por marcadores inflamatórios específicos, bem como de integridade de mucosa para garantir o resultado observado no presente estudo.

Palavras-chave: Inflamação. AOS. Imunomodulação.

## ABSTRACT

Obstructive sleep apnea (OSA) is a condition that can disrupt airflow leading to hypoxia and hypercapnia. This condition triggers comorbidities such as hyperlipidemia, insulin resistance, diabetes, and increased intestinal permeability. Currently, it affects about 98 million Brazilians, with Continuous Airway Pressure (CPAP) as the gold standard treatment. However, it has limitations. Because of this, this study aimed to evaluate the impact of *Lactococcus lactis* (LLa61) supplementation on anthropometric, body composition, immunometabolic, quality of life, sleep, and daytime sleepiness parameters in individuals with OSA using CPAP. Therefore, 25 individuals, adults, of both genders, using CPAP were selected to participate in the study. This work is a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial in two stages of 12 weeks each. The Probiotic Group received the microorganism *Lactococcus lactis* (LLa61) at a concentration of  $2 \times 10^9$  CFU while the placebo group received the inert cellulose excipient. The study was approved by the UFLA Research Ethics Committee (4,383,855) and by the Brazilian Clinical Trials Registry platform (RBR-9f4f5dc). Before and after the intervention period, the following estimates were made: anthropometric, body composition, and biochemical, in addition to subjective estimates: food consumption, quality of life, quality of sleep, and sleepiness. As a result, there were no significant changes due to the effect of probiotic supplementation on anthropometric estimates (ANT) and body composition (CP), quality of life (QL), sleep (QS), as well as laboratory variables (LAB), however, it was possible to identify changes in the eating habits of the participants, with an increase in caloric intake, proteins, and vitamins niacin and riboflavin only in the group supplemented with probiotics at the end of the VET intervention (GPro TI=1,554.02Kcal/ TII=1,683.40Kcal vs GPla TI =1,522.31Kcal/ TII=1,380.90Kcal) ( $p=0.014$ ); PTN (GPro TI=69.94g/ TII=77.65g vs GPla TI=67.84g/ TII=58.61g) ( $p=0.017$ ); Total fat (GPro TI=54.12g/ TII=56.66g vs GPla TI=56.05g/ TII 45.68g) ( $p=0.009$ ); Riboflavin (GPro TI=0.85mg/ TII=0.49mg vs GPla TI=1.07mg/ TII=0.40mg) ( $p=0.019$ ) and Niacin (GPro TI=15.89mg/ TII=19mg vs GPla TI= 14.08mg/ TII=10.48mg) ( $p=0.017$ ). No changes were observed due to the effect of supplementation on quality of life and sleep, however, a lower sleep latency can be observed for the GPro (TI=39.20min $\pm$ 56.80/ TII=26.50min $\pm$ 23.88) vs GPla (40.50min $\pm$ 62.57/ TII=33.50min $\pm$ 17.13) ( $p=0.072$ ). Finally, biochemical analyzes also did not show significant differences for the proposed intervention. Conclusion: Supplementation with a probiotic strain of *Lactococcus lactis* (LLa61) was not effective in modulating immunometabolic, anthropometric, quality of life, and sleep parameters in individuals with OSA undergoing CPAP treatment. However, further investigations in humans are needed to look for specific inflammatory markers, as well as mucosal integrity, to guarantee the result observed in the present study.

Key words: Inflammation. OSA. Immunomodulation.

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1 - CLASSIFICAÇÃO DA CONDIÇÃO CLÍNICA .....	14
TABELA 2 - CARACTERIZAÇÃO SOCIODEMOGRÁFICA NA LINHA DE BASE, SEGUNDO A CONDIÇÃO DE INTERVENÇÃO: GERAL, LACTOCOCCUS LACTIS (LLA61) OU PLACEBO. ....	32
TABELA 3 - CARACTERIZAÇÃO CLÍNICA DE LINHA DE BASE DE CONDIÇÕES RELACIONADAS A AOS ENTRE OS PARTICIPANTES SEGUNDO A CONDIÇÃO DE INTERVENÇÃO: GERAL, LACTOCOCCUS LACTIS (LLA61) OU PLACEBO .....	33
TABELA 4 - CARACTERÍSTICAS ANTROPOMÉTRICAS E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL NA LINHA DE BASE DOS PARTICIPANTES SEGUNDO A CONDIÇÃO DE INTERVENÇÃO: GERAL, LACTOCOCCUS LACTIS (LLA61) OU PLACEBO .....	35
TABELA 5 - EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DA CEPA LACTOCOCCUS LACTIS (LLA61) EM PARÂMETROS ANTROPOMÉTRICOS E DE COMPOSIÇÃO CORPORAL.....	37
TABELA 6 - CONSUMO ALIMENTAR MÉDIO SEGUNDO A CONDIÇÃO DE INTERVENÇÃO: LACTOCOCCUS LACTIS (LLA61) OU PLACEBO .....	39
TABELA 7 - EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DA CEPA LACTOCOCCUS LACTIS (LLA61) SOBRE A QUALIDADE DE VIDA E DE SONO MEDIDAS PELOS QUESTIONÁRIOS WHOQOL-BREF, PSQI E ESS .....	41
TABELA 8 - EFEITO DA SUPLEMENTAÇÃO DA CEPA LACTOCOCCUS LACTIS (LLA61) EM PARÂMETROS LABORATORIAIS .....	43

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOS	Apneia obstrutiva do sono
CPAP	Continuous Airway Positive Pressure
GRAS	Generally Recognized as Safe
HDL	Lipoproteína de alta densidade
HI	Hipóxia intermitente
IAH	Índice Apneia/Hipopneia
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
LPS	Lipopolissacarídeo
PO2	Pressão parcial de Oxigênio
PSQI-BR	Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh versão em português do Brasil
RNS	Compostos Reativos de Nitrogênio
ROS	Compostos Reativos de Oxigênio
SDE	sonolência diurna excessiva
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMB	Taxa Metabólica Basal
GPro	Grupo Probiótico
GPla	Grupo Placebo

## SUMÁRIO

1.	INTRODUÇÃO .....	11
2.	REVISÃO DA LITERATURA .....	13
2.1.	Apneia obstrutiva do sono (AOS) .....	13
2.2.	Fisiopatologia da aos .....	14
2.3.	Microbiota intestinal.....	17
2.4.	<i>LACTOCOCCUS lactis</i> e os benefícios observados .....	20
3.	OBJETIVO GERAL .....	21
4.	OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	21
5.	MÉTODOS .....	22
5.1.	Desenho do estudo e amostra .....	22
5.2.	Avaliação antropométrica e de composição corporal.....	24
5.3.	Avaliação do consumo alimentar.....	26
5.4.	Avaliação subjetiva da qualidade do sono e sonolência diurna.....	27
5.5.	Avaliação da qualidade de vida .....	27
5.6.	Avaliação do perfil socioeconômico .....	28
5.7.	Coleta de sangue e dosagens bioquímicas .....	28
5.8.	Análise estatística .....	30
6.	RESULTADOS .....	31
6.1.	Caracterização na linha de base .....	31
6.2.	Antropometria e composição corporal no período de intervenção.....	36
6.3.	Consumo alimentar.....	38
6.4.	Qualidade de vida, sono e sonolência diurna.....	40
6.5.	Avaliações bioquímicas .....	42
7.	DISCUSSÃO .....	44
8.	CONCLUSÃO .....	49
9.	CRONOGRAMA DE EXECUÇÃO .....	50
	REFERÊNCIAS .....	51
	Apêndice a – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (tcle).....	57
	Apêndice b – Cartilhas de orientação nutricional.....	59
	Apêndice b – Cartilhas de orientação nutricional.....	60
	Apêndice c – Ficha de anamnese.....	62
	Apêndice d – Questionário Socioeconômico.....	65
	Anexo b - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-br).....	68
	Anexo c - Escala de Sonolência de Epworth (ESS-br).....	70

## 1. INTRODUÇÃO

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é uma afecção respiratória caracterizada por alterações recorrentes no fluxo de ar de modo a reduzi-lo (hipopneia) ou interrompê-lo (apneia) durante o sono, resultando em fragmentação do sono. Evolui de modo crônico-progessivo e generalizado, associando-se a pior qualidade do sono devido aos despertares frequentes e diversas comorbidades devido às condições de hipoxia e hipercapnia (ECKELI, 2014; MANCINI; ALOE; TAVARES, 2000; VEASEY; ROSEN, 2019).

Tal afecção acomete cerca de 936 milhões de adultos (formas leve a severa) e 425 milhões (forma moderada a severa) ao redor do planeta com maiores prevalências entre China, Estados Unidos, Brasil e Índia, principalmente, entre homens (VEASEY; ROSEN, 2019). No Brasil, estima-se que mais de 98 milhões de pessoas entre 30 e 69 anos possuam tal diagnóstico (BENJAFIELD *et al.*, 2019). A AOS está associada a maior risco para diversas alterações metabólicas como hipertensão, hiperlipidemia (elevação do LDL-colesterol e colesterol total), resistência insulínica, diabetes, queda da HDL, obesidade além de já ter sido considerada fator de risco para demência e Alzheimer (BARIL *et al.*, 2018; LÉVY *et al.*, 2015; VEASEY; ROSEN, 2019).

Atualmente, o tratamento se dá por (i) intervenções comportamentais, (ii) dispositivos médicos e (iii) procedimentos cirúrgicos. O CPAP é a terapia primária para todos os graus de severidade da AOS, apresentando resultados positivos para o índice apneia-hipopneia (IAH) quando há adesão  $\geq 4$  horas/ noite e 5 noites/ semana (GOTTLIEB; PUNJABI, 2020). No entanto, apesar de sua eficácia, o nível de adesão é baixo (LORENZI-FILHO; ALMEIDA; STROLLO, 2017), sendo influenciado por fatores sociodemográficos, efeitos colaterais, fatores psicológicos e severidade da doença (MEHRTASH; BAKKER; AYAS, 2019).

Apesar do evidente poder de resolução do CPAP sobre a doença, não há consenso em relação à eficácia sobre as demais comorbidades. A literatura sugere que não é possível condicionar o uso do equipamento à menor risco cardiovascular (YU *et al.*, 2017), melhor controle glicêmico (REUTRAKUL; MOKHLESI, 2017), bem como pode não tratar as demais consequências da AOS (BOCK *et al.*, 2021).

Faz-se necessário destacar que efeitos negativos também podem ser observados, dentre eles o ganho de peso e redução da Taxa Metabólica Basal (TMB) (ARO *et al.*, 2021; DE MELO; GENTA, 2016; DRAGER *et al.*, 2015).

É importante destacar que a AOS é diretamente associada a obesidade, sendo que ambas contribuem com o desenvolvimento de comorbidades (PACK; GISLASON, 2009). A relação entre AOS e o desenvolvimento e agravamento de comorbidades pode ser explicada pelo efeito cascata do estresse oxidativo induzido pela hipóxia intermitente (LI et al., 2020). Tal condição leva a redução das taxas de oxigênio sanguíneo que, por sua vez, gera lesões em razão do fluxo de espécies reativas de oxigênio (LÉVY et al., 2015). Em vista desse ambiente, alterações a nível celular, enzimático e até de organelas podem ser identificadas. A exemplo, menciona-se lesão em células  $\beta$ -pancreáticas (TAHRANI et al., 2010), alterações no sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (LÉVY et al., 2015; MANCINI; ALOE; TAVARES, 2000) e lesão em nível mitocondrial (VALKO et al., 2007).

Para além disso, a hipóxia intermitente associada à fragmentação do sono impacta a integridade da mucosa intestinal. Badran & Mashaqi & Gozal (2020) e Mashaqi & Gozal (2019) evidenciam que flutuações da pressão parcial de oxigênio provocam alterações no padrão colônico da mucosa intestinal, bem como lesões em células colônicas com redução da produção de muco e piora na função de barreira. Marcadores plasmáticos de isquemia intestinal como a Proteína Transportadora de Ácido Graxo (I-FABP) e do D-Ácido Lático (D-LA) foram, recentemente, associados à AOS. (LI et al., 2020)

Assim sendo, pode-se especular que o influxo de lipopolissacarídeos (LPS) e compostos metabólicos bacterianos devido a lesões de barreira intestinal contribuam com ativações do sistema imunológico e inflamação em indivíduos apneicos (BADRAN; MASHAQI; GOZAL, 2020; LI et al., 2020; MASHAQI; GOZAL, 2019).

Em vista disso, é importante que sejam estimuladas intervenções aos pacientes com AOS que visem não somente melhora na gravidade da doença, mas que também contribuam com a melhoria nas comorbidades associadas e risco cardiovascular. Mudanças do estilo de vida, com redução de massa corporal, melhora de hábitos alimentares e prática de exercícios-físicos ainda são pouco estimulados por profissionais que tratam esses pacientes. Nesse contexto, considerando a aplicação terapêutica de probióticos na melhora de marcadores inflamatórios e nas condições de saúde em geral (BURCELIN, 2016), temos como hipótese que a suplementação com probióticos pode contribuir com a redução de marcadores inflamatórios, metabólicos, antropométricos e de composição corporal. Desse modo, contribuindo com a melhora do quadro clínico de indivíduos com AOS tratados com CPAP. Portanto, esse trabalho teve como objetivo testar um protocolo de suplementação de bactérias probióticas da espécie *Lactococcus lactis* (LLA61) e avaliar sua capacidade de modulação de parâmetros

antropométricos, imunológicos, em pacientes diagnosticados com AOS e que fazem uso de CPAP.

## 2. REVISÃO DA LITERATURA

### 2.1. Apneia Obstrutiva do Sono (AOS)

Apneia Obstrutiva do Sono é caracterizada pelo colapso das vias aéreas superiores, resultando em períodos de redução ou interrupção na ventilação com consequente hipóxia, hipercapnia e despertares durante o sono (VEASEY; ROSEN, 2019). Trata-se de uma condição crônica, progressiva, incapacitante, com alta mortalidade e morbidade cardiovascular que pode ocasionar alterações anatômicas, funcionais, neurológicas, metabólicas e pressóricas (LÉVY et al., 2015; MANCINI; ALOE; TAVARES, 2000).

Tem como principais sintomas: ronco alto e irregular, sonolência diurna, aumento da fadiga (sedentários), nocturia, engasgo, respiração ofegante durante o sono, boca seca ao acordar, dores de cabeça matinais, orofaringe edemaciada, aumento da circunferência do pescoço - homens >43,2cm e mulheres >38,1cm (VEASEY; ROSEN, 2019) e despertares noturnos frequentes (WENNER; CHEEMA; AYAS, 2009).

Segundo a Organização Mundial de Saúde (OMS) em 2007 mais de 100 milhões de pessoas ao redor do mundo eram afetadas pela doença. Posteriormente, dados que se basearam nessa pesquisa atualizaram tal estimativa para cerca de 936 milhões (BENJAFIELD et al., 2019). O Brasil está entre as nações com o maior número de indivíduos diagnosticados com AOS, chegando aos 98.118.248 milhões, dos quais 49,7% apresentam Índice Apopineia-Hipopineia (IAH)  $\geq 5/h$  e 26% com IAH  $\geq 15/h$  (BENJAFIELD et al., 2019). Nesse sentido, há de se destacar que, dentre os diagnosticados com AOS, mais de 40% possui Índice de Massa Corporal (IMC)  $>30\text{kg/m}^2$  e 60% síndrome metabólica (VEASEY; ROSEN, 2019).

Ainda no contexto epidemiológico, segundo o Estudo Epidemiológico do Sono de São Paulo que envolveu cerca de 1.101 indivíduos identificou que um a cada três moradores de São Paulo atendem aos critérios para AOS sendo sua prevalência estimada maior entre homens, aumentando para ambos os sexos com a idade e na presença de excesso de peso e obesidade (TUFIK et al., 2010). Para Veasey & Rosen, (2019), cerca de 3% dos portadores são mulheres e 10% homens entre 30 e 49 anos; já para aqueles entre 50 e 70 anos a prevalência observada fica entre 9% e 17%, respectivamente.

Seu diagnóstico é realizado através de polissonografia durante toda a noite por duas noites consecutivas sendo que apenas os dados da segunda noite são avaliados (MOSER et al., 2009). Posteriormente, os indivíduos são diagnosticados e categorizados de acordo com a severidade da Sonolência Diurna Excessiva (SDE), o IAH e/ou a faixa de dessaturação de oxigênio observado no monitoramento noturno (LÉVY et al., 2015). Essa classificação pode ser observada conforme dados apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Classificação da condição clínica

	Classificação	Severidade		
		Grau	Nº de eventos/hora	
APNEIA	Redução fluxo de ar ( $\geq 90\%$ ) Duração de 10 segundos	Leve	5 a 15	
HIPOPNEIA	A (propósito clínicos)	Redução fluxo de ar ( $\geq 30\%$ ) Queda de saturação ( $\geq 4\%$ ) Duração de 10 segundos	Moderada	16 a 30
	B (investigação)	Redução fluxo de ar ( $\geq 50\%$ ) Queda de saturação ( $\geq 3\%$ ) Duração de 10 segundos	Severa	$\geq 30$

Fonte: Adaptado de Grigg-damberger (2012) e Veasey & Rosen (2019).

A distinção entre Apneia e Hipopneia tem relação com o nível de interrupção do fluxo de ar, a saber: apneia se dá pela interrupção do fluxo de ar quase completa ( $>90\%$ ) e hipopneia pela redução do fluxo ( $>30\%$ ) com conseqüente redução da saturação da oxiemoglobina em cerca de 3% (VEASEY; ROSEN, 2019).

Seu tratamento primário se dá por (i) intervenções comportamentais (perda de peso, prática de atividade física e restrição na posição de dormir), (ii) dispositivos médicos (CPAP e reposicionamento mandibular) e (iii) Procedimentos cirúrgicos (uvulopalatofaringoplastia, avanço maxilomandibular, traqueostomia e estimulação do nervo hipoglossal). O CPAP é a terapia primária para todos os graus de severidade da AOS, apresentando resultados positivos quando há adesão  $\geq 4$  horas/noite e 5 noites/semana (GOTTLIEB; PUNJABI, 2020).

## 2.2. Fisiopatologia da AOS

AOS é uma condição clínica que inicia e se desenvolve de forma complexa, portanto, ainda hoje, suas correlações de causa e conseqüência não se encontram completamente

compreendidas. Contudo, a obesidade tem sido, recorrentemente, identificada como o fator de risco mais importante para seu desenvolvimento (VEASEY; ROSEN, 2019).

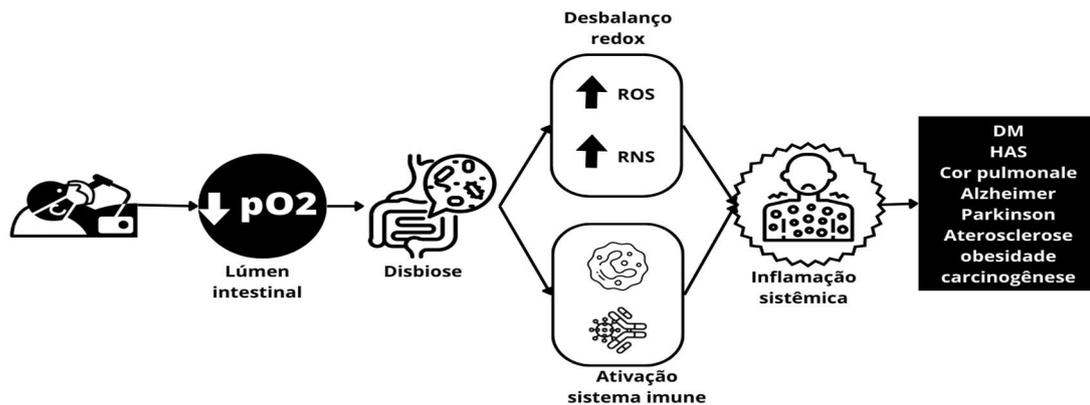
Tendo em vista sua fisiopatologia multifatorial que inclui redução nas dimensões das vias aéreas superiores, temos alterações anatômicas e funcionais com consequente redução da compensação neuromuscular e falta de reflexo de proteção da faringe (LÉVY et al., 2015). Gerando, portanto, o quadro respiratório característico e frequente em pacientes com essa condição.

A literatura específica tem atrelado à AOS o desenvolvimento de diversas alterações e comorbidades. Constatam dentre as alterações: desregulação glicêmica (independente de obesidade), resistência insulínica, disfunção das células beta-pancreáticas e inflamação sistêmica (independente de obesidade).

Sua alteração fisiológica causada pela condição respiratória tem possíveis correlações com o desenvolvimento de comorbidades e alterações fisiológicas. Dentre as comorbidades é importante destacar Diabetes Mellitus, alterações cardiovasculares, Cor pulmonale, Hipertensão Arterial, Alzheimer, Parkinson, Aterosclerose, Obesidade e Câncer. Já dentre as alterações fisiológicas encontram-se prejuízos no eixo cérebro-intestino, disbiose e *leaky gut* (quadro associado à alteração da permeabilidade intestinal) (BADRAN; MASHAQI; GOZAL, 2020; KONO et al., 2007; MANCINI; ALOE; TAVARES, 2000; MASHAQI; GOZAL, 2019; VEASEY; ROSEN, 2019).

Desse modo, as comorbidades observadas estão associadas à condição de desbalanço redox ocasionada pelo desequilíbrio de espécies reativas de oxigênio (ROS) e nitrogênio (RNS), que, por sua vez, correlaciona-se ao quadro de inflamação crônica (LAVIE, 2015). É válido destacar ainda que, segundo a revisão elaborada por Archontogeorgis et al. (2014), outros marcadores inflamatórios, entre eles: PCR, TNF-alfa, IL-6 podem encontrar-se aumentados nesse grupo. A figura 1 demonstra de forma esquemática a relação estabelecida entre AOS e o processo inflamatório sistêmico que, por sua vez, tem possível relação com as doenças supramencionadas.

Figura 1- Esquema representativo da fisiopatologia da AOS



Fonte: adaptado de BADRAN; MASHAQI; GOZAL, 2020; KONO et al., 2007; MANCINI; ALOE; TAVARES, 2000; MASHAQI; GOZAL, 2019; VEASEY; ROSEN, 2019. Legenda: ROS, Reactive Oxygen Species; RNS, Reactive Nitrogen Species; DM, Diabetes Mellitus; HAS, Hipertensão Arterial Sistêmica;

Grande parte das condições clínicas supra relatadas podem ser explicadas pela redução das taxas de oxigênio, pois profundos episódios de hipóxia intermitente seguidos de rápida oxigenação sanguínea podem ser considerados análogos à Isquemia e Reperusão (I/R), resultando em injúrias devido ao fluxo de espécies reativas de oxigênio (ROS) (LAVIE, 2015).

Em primeiro lugar, é válido ressaltar que estudos *in vitro*, *in vivo* e em humanos demonstram que a hipóxia intermitente aumenta a morte das células  $\beta$ -pancreáticas (TAHRANI et al., 2010) o que, por sua vez, tem relação direta com metabolismo de carboidratos. Concomitante a isso o aumento do tônus simpático serve como mediador chave para a deterioração da homeostase de glicose e insulina sanguíneas, fato que fornece-nos indícios do mecanismo de progressão do diabetes nesse grupo (LÉVY et al., 2015).

Em segundo lugar, o IAH que também se relaciona à I/R deve ser considerado o indicador mais eficiente para analisar o grau de severidade da doença, além disso, é capaz de prever parâmetros de síndrome metabólica como é o caso de hipertensão arterial sistêmica (KONO et al., 2007). Essas alterações cardiovasculares podem ser justificadas pela redução do sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona e pela redução da expressão de Óxido Nítrico Sintase endotelial – eNOX (LÉVY et al., 2015; MANCINI; ALOE; TAVARES, 2000). Nessa condição, esse grupo apresenta índices mais elevados de morbidade cardiovascular por isquemia coronariana, falhas crônicas cardíacas, arritmia e infarto quando comparados a população em geral (LAVIE, 2015).

Por fim, os quadros de baixa saturação de oxigênio sanguíneo seguido de elevação, desencadeiam a produção de espécies reativas na mitocôndria. Entre eles, o radical superóxido

(O<sub>2</sub><sup>-</sup>), que é o primeiro a se formar e tem sido relacionado à fisiopatologia de uma variedade de doenças, inclusive o câncer (VALKO et al., 2007).

### 2.3. Microbiota intestinal

A microbiota compreende todos os microrganismos vivos presentes em um ambiente definido (BERG et al., 2020). Considerando o trato gastrointestinal (TGI) de mamíferos, temos uma complexa comunidade dominada por microrganismos (MO) anaeróbicos obrigatórios coabitando e interagindo entre si e com seu hospedeiro, designada de microbiota intestinal (ALBENBERG et al., 2014; SANCHEZ-RODRIGUEZ et al., 2020). Tais organismos têm funções chave na regulação da digestão, como: extração, síntese, absorção de nutrientes e metabolitos além de influenciar o balanço energético (RINNINELLA et al., 2019; SANZ et al., 2015).

Para além das funções mencionadas, certos representantes de tal comunidade são capazes de modular características da fisiologia do hospedeiro como é o caso da (i) manutenção da barreira epitelial, (ii) inibição da adesão de patógenos à superfície intestinal, (iii) modulação e maturação do sistema imune, (iv) degradação de polissacarídeos, e (v) produção de diferentes metabólitos como vitaminas e Ácidos Graxos de Cadeia Curta (AGCC) (SÁNCHEZ et al., 2017). Em vista disso, têm-se buscado melhor compreender a relação MO/Hospedeiro e seus mecanismos de ação.

No que tange o padrão bacteriano colônico de indivíduos adultos saudáveis é possível constatar a presença de filos dominantes, sendo eles: Firmicutes, Bacteroidetes, Actinobacteria, Proteobacteria, Fusobacteria (RINNINELLA et al., 2019) e Verrucomicrobia (MASHAQI; GOZAL, 2019). Destes Bacteroidetes (gram-negativos) e Firmicutes (gram-positivos) são mais de 90% (MASHAQI; GOZAL, 2019).

Em geral, a composição da microbiota apresenta certa estabilidade, contudo, pode sofrer oscilações em sua homeostase, quadro conhecido como disbiose. Ao passo que o desbalanço entre bactérias comensais e patogênicas (disbiose) se estabelece há também certa desregulação de antígenos microbianos e metabolitos. O aumento na concentração do filo Firmicutes (gram-positivos) em relação ao filo Bacteroidetes (gram-negativos), expressa pela relação Firmicutes/Bacteroidetes (BADRAN; MASHAQI; GOZAL, 2020; MASHAQI; GOZAL, 2019) sinaliza um quadro disbiótico.

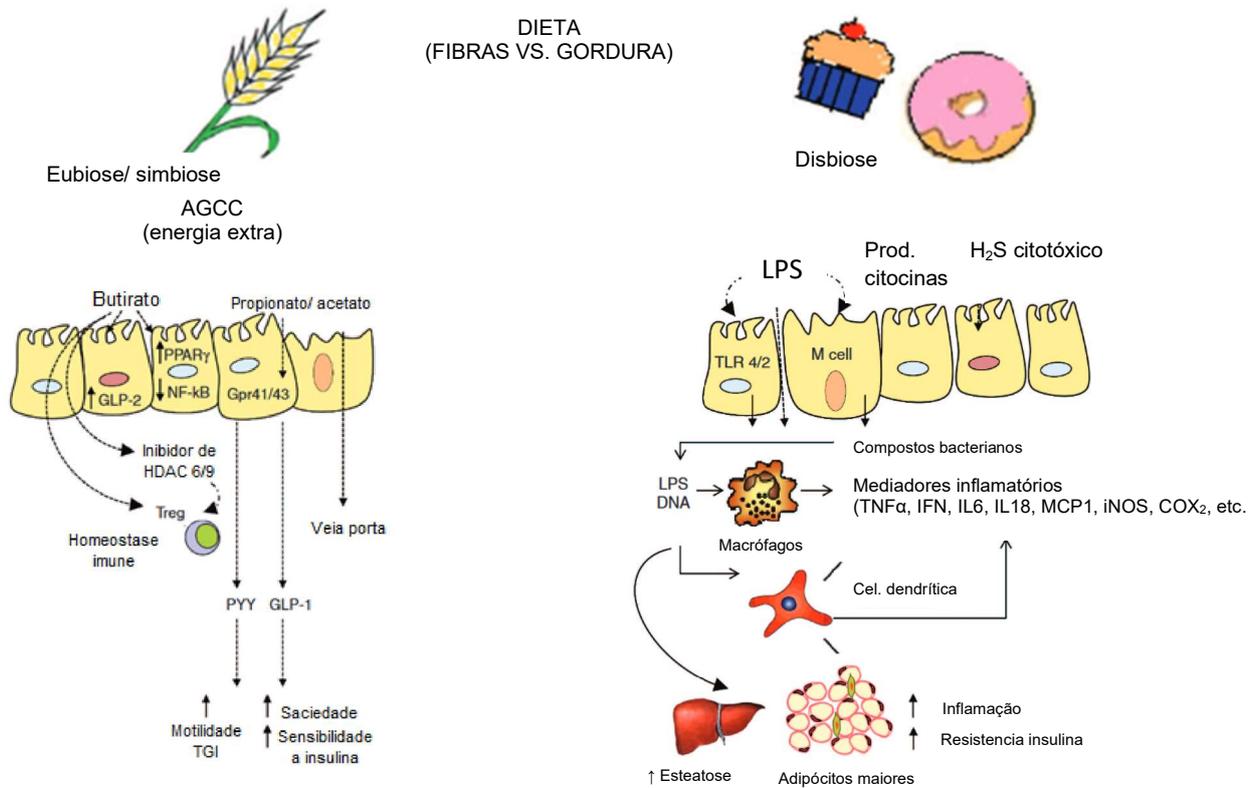
Tais oscilações podem ocorrer por mudanças na dieta, quadros de inflamação intestinal e, mais recentemente, identifica-se que por alterações na Pressão Parcial de Oxigênio (pO<sub>2</sub>)

(ALBENBERG et al., 2014; DURGAN et al., 2016). A queda da  $pO_2$  no lúmen, mesmo após o restabelecimento da normoxia nos tecidos do hospedeiro, sustenta a ideia de que a microbiota residente é responsável, em certa medida, pelo consumo de  $O_2$  (ALBENBERG et al., 2014).

Visto isso, podemos inferir que a condição clínica provocada pela dessaturação, a qual desemboca numa condição similar ao quadro de I/R, associada à fragmentação do sono tem impacto direto tanto na composição colônica como na integridade da mucosa intestinal. O mecanismo que elucida a condição é apresentado por Burcelin (2016) ao afirmar que o maior impacto observado em modelos animais para o desenvolvimento de doenças metabólicas tem origem na translocação de lipopolissacarídeo (componentes de membrana bacteriana) e de bactérias inteiras.

Sanz et al. (2015) corrobora tal mecanismo, conforme ilustrado Figura 2, ao citar que, à medida em que o ambiente se direciona para disbiose, em função dos mecanismos anteriormente citados, desponta condição favorável ao crescimento de bactérias patogênicas capazes de induzir efeitos pro-inflamatórios. Isso se dá através de componentes bacterianos com capacidade de interação com sistema imune inato, produção de citocinas inflamatórias, atração de células inflamatórias e translocação de produtos bacterianos que levam a inflamação em tecidos periféricos.

Figura 2 - Principais mecanismos de ação da microbiota e metabolitos na obesidade e associados a disfunções metabólicas



Fonte: adaptado de (SANZ et al., 2015); Legenda: AGCC, Ácidos graxos de cadeia curta; GLP, peptídeo semelhante ao glucagon; Treg, célula T regulatória; PYY, peptídeo YY; TLR, receptores Toll-like; TNF $\alpha$ , fator de necrose tumoral alfa; IFN, interferon; IL, interleucina; MCP, ; iNOS, óxido nítrico sintase induzível; COX, ciclooxigenase.

De acordo com as constatações de Camilleri (2019), em modelos animais de doenças, existem três pilares relacionados. O primeiro deles é o fenótipo, o segundo são mudanças na barreira intestinal e, por fim uma microbiota alterada. Os dois últimos pontos são de maior interesse ao escopo deste trabalho, pois estão de certo modo interligados.

Nesse contexto, atribui-se às mudanças na microbiota intestinal alterações também na composição da camada de muco (CAMILLERI, 2019) que, por sua vez, a torna menos eficiente. Além disso, temos que a estimulação do sistema imune pela ação de receptores Toll-like levando a produção de citocinas pro-inflamatórias. Tal fato garante maior influxo de componentes imunológicos para a defesa local como também de componentes bacterianos.(SANZ et al., 2015) Portanto, metabolitos microbianos, como os lipopolissacarídeos (LPS) produzidos pelo aumento de *Prevotella* e *Klebsiella*,

por exemplo, podem induzir um estado de inflamação de baixo grau local e sistêmico (BADRAN; MASHAQI; GOZAL, 2020; MASHAQI; GOZAL, 2019).

Os LPS se deslocam do intestino para a circulação sistêmica estimulando a produção de mediadores inflamatórios como Interleucina 6 (IL-6) e Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF-alfa) que estão relacionados à algumas comorbidades (MASHAQI; GOZAL, 2019). Para além do exposto, a disbiose intestinal produz metabolitos específicos capazes de cruzar a barreira hematoencefálica estimulando, concomitantemente, os sistemas nervoso autonômico e o imunológico e participar do processo de neuroinflamação (MASHAQI; GOZAL, 2019).

Por fim, ainda no contexto de alterações do padrão colônico é preciso destacar que em condições de privação de sono, desalinhamento do ciclo circadiano, bem como do quadro de hipóxia intermitente associado aos eventos de apneia e hipopneia parecem causar flutuação na pressão parcial de oxigênio ( $\text{PaO}_2$ ) no lúmen o que, por sua vez, leva às modificações aqui descritas (BADRAN; MASHAQI; GOZAL, 2020).

#### 2.4. *Lactococcus Lactis* e os benefícios observados

Os efeitos terapêuticos provenientes da suplementação de probióticos, segundo a literatura, podem ser observados com doses variáveis de  $10^6$  a  $10^9$  Unidades Formadoras de Colônia (UFC) por dia. Boa parte dos estudos com suplementação de probióticos preconizam a utilização na dose de 5 bilhões de UFC por dia ( $5 \times 10^9$  UFC/dia) por, pelo menos, 5 dias (NOGUEIRA, 2011 apud COEURET, GUEGUEN, VERNOUX, 2004).

*Lactococcus lactis* (*L. lactis*) é um importante representante das bactérias do ácido láctico (bactérias que fermentam carboidratos a ácido láctico) (KHEMARIYA et al., 2017 apud Roissart, 1994), identificados como *Generally Recognized as Safe* ou GRAS (KIMOTO et al., 2004). Classificadas como gram-positivas, catalase negativa, sem motilidade, não esporulantes, heterofermentativas e têm sido utilizadas pela indústria de alimentos como cultura starter (bactérias capazes de modular o ambiente de modo favorável ao crescimento de outras cepas) (KHEMARIYA et al., 2017).

Na atualidade, tal cepa tem recebido finalidades clínicas. Dentre elas, por meio de estudos in vivo, pode-se destacar função positiva sobre efeitos deletérios observados no padrão alimentar ocidental, como é o caso da resistência insulínica, elevação de lipídeos séricos etc. Deve-se, portanto, considerar seus efeitos sobre doenças crônicas, como: diabetes, dislipidemia, doença hepática não alcoólica e doenças cardiovasculares tendo

em vista sua ação sobre parâmetros metabólicos, bem como na deposição de lipídios hepáticos (NAUDIN et al., 2020).

A administração oral de *Lactococcus lactis* FC foi capaz de reduzir a produção de citocinas inflamatórias, enquanto que *L. lactis* KC24 foi capaz de aliviar condições patológicas do estresse oxidativo (LUERCE et al., 2014 apud Nishitani Y. et al., 2009; LEE et al., 2015 apud Forsyth et al., 2009; It et al., 2008) como, por exemplo, na redução da produção de ROS (HOFFMANN; KLENIEWSKA; PAWLICZAK, 2021).

Luerce et al. (2014) em seus estudos in vivo e in vitro utilizando 3 variantes, a saber: *Lactococcus lactis subsp. lactis* NCDO 2118, *L. lactis subsp. Lactis* IL1403 e *L. lactis subsp. cremosis* MG1363, obteve resultados que indicaram ação anti-inflamatória para a estirpe *L. lactis* NCDO 2118 por meio da modulação de citocinas colônicas, bem como da expansão de células T regulatórias (T-reg) e células dendríticas anti-inflamatórias. A administração oral de outra estirpe, o *L. lactis* NZ9000 também foi capaz de aumentar a expressão de IgA, MUC-2 e claudina-1 e, portanto, promove uma morfologia intestinal saudável (CERVANTES-GARCÍA et al., 2020).

Por fim, é interessante destacar que Rodríguez-Figueroa et al. (2013), pode comprovar em modelo animal que a administração de leite fermentado por cepas de *L. lactis* teve resultado similar ao grupo Captopril (fármaco inibidor da enzima conversora da angiotensina I) ao considerar a pressão arterial sistólica, demonstrando, portanto, capacidade anti-hipertensiva, bem como hipolipemiante.

### 3. OBJETIVO GERAL

Avaliar o impacto da suplementação da cepa probiótica *Lactococcus lactis* (LLA61) em parâmetros antropométricos, imunometabólicos e de qualidade de vida em indivíduos diagnosticados com AOS em uso de CPAP.

### 4. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a qualidade de vida, sono e sonolência diurna dos pacientes com AOS em intervenção com *Lactococcus lactis* (LLA61);
- Avaliar o consumo alimentar dos pacientes com AOS em intervenção com *Lactococcus lactis* (LLA61).

## 5. MÉTODOS

### 5.1. Desenho do estudo e amostra

O presente trabalho trata de um estudo clínico randomizado, duplo-cego controlado por placebo. Foram realizadas avaliações referentes a consumo alimentar, questionário de qualidade do sono e de vida, sonolência diurna, laboratoriais, antropométricas e de composição corporal nos momentos inicial e final do período de intervenção.

O condicionamento para participação no projeto se deu por: (i) Critérios de inclusão: a- ter idade  $\geq 30$  anos, b- aceitar as condições do Termo de Consentimento Livre Esclarecido (TCLE) (Apêndice A), c- ser capaz de seguir o protocolo do estudo e apresentar diagnóstico clínico por meio de polissonografia de Apneia Obstrutiva do Sono por polissonografia. (ii) Critério de não inclusão: a- uso de grandes doses de probióticos comerciais consumidos nos últimos 6 meses (maior ou igual a  $10^8$  UFC ou organismos por dia) - inclui comprimidos, cápsulas, pastilhas, gomas de mascar ou pós nos quais o probiótico é componente primário. Nessa condição, deve ser descontinuado e evitado por um mês antes do início do estudo. Componentes dietéticos comuns, como: bebidas fermentadas, leites, iogurtes, alimentos não se aplicam.

Após o contato inicial, aqueles que consentiram em cumprir os protocolos para participação passaram pelas avaliações de linha de base. Em seguida, foi executado processo de randomização, realizado por pesquisador que não manteve contato com os participantes, através do software Microsoft Excel, 2016. Para o balanceamento entre os grupos foram utilizadas as variáveis gênero, idade e taxa de adesão ao protocolo de uso do CPAP.

Cada participante, considerando seu respectivo grupo, recebeu 30 cápsulas para cada mês de seguimento, totalizando 180 cápsulas considerando todo período. O GPro recebeu o probiótico, fornecido pela empresa COANA IMPORTAÇÃO E EXPORTAÇÃO LTDA., na concentração de  $2 \times 10^{9,1}$  UFC/cápsula/dia do probiótico *Lactococcus lactis* (LLA61), enquanto o placebo recebeu cápsulas preenchidas com o excipiente inerte celulose.

Os participantes de ambos os grupos receberam, concomitantemente, orientações nutricionais. Para tanto, foram distribuídas 3 cartilhas construídas segundo os 10 passos para alimentação saudável do Guia Alimentar para a população brasileira de 2014 e podem ser consultadas junto ao Apêndice B. Para verificar a adesão os usuários eram questionados em todas as consultas clínicas sobre o cumprimento das metas estipuladas em cada cartilha. Para além disso, eram questionados a respeito do quadro de saúde geral para que pudessemos acompanhar mudanças as quais influenciassem os resultados.

As consultas clínicas foram realizadas no Ambulatório Médico da Universidade Federal de Lavras (AME-UFLA) onde se procedeu as coletas, bem como a entrega das cápsulas. O Fluxograma de execução do projeto pode ser consultado na Figura 3.

Todos foram instruídos a consumir uma cápsula ao dia, manter o nível de atividade física ou outros fatores de estilo de vida ao longo do período de intervenção. Para evitar quaisquer vieses de consumo as cápsulas tinham a mesma forma, cor e cheiro para uso oral com periodicidade de entrega mensal e orientação sobre a forma de uso.

Nos meses de janeiro e fevereiro de 2022 foram realizadas as avaliações do primeiro segmento de intervenção (TI) após período de suplementação de 12 semanas. Imediatamente ao final da TI, procedeu-se intervalo (*washout*) transcorrendo cinco semanas e cinco dias, período superior ao que vem sendo utilizado junto da literatura. Na sequência, foi iniciado o segundo segmento (TII), onde o grupo controle do segmento inicial foi submetido a suplementação com probióticos.

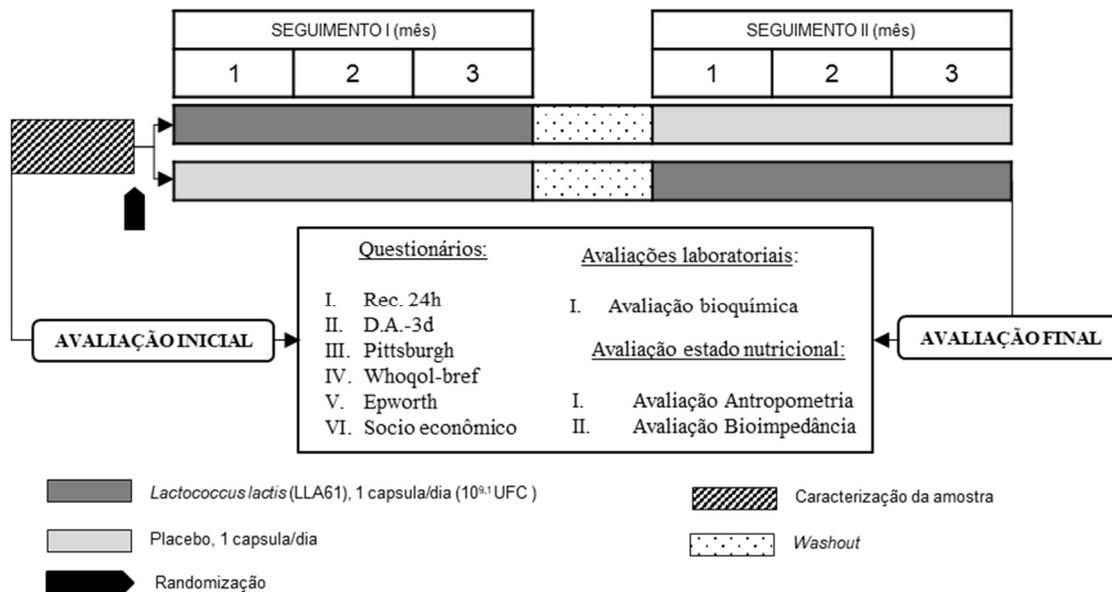
A empresa BP Farmácia de Manipulação LTDA realizou o processo de encapsulação, utilizando cápsulas vegetais e monitorando temperatura e umidade do ambiente. Para o GPro, o conteúdo da cápsula foi composto pela cepa *Lactococcus lactis* (LLA61) mais excipiente inerte (celulose), já aquelas fornecidas ao GPLa continham apenas excipiente inerte (celulose). Ambas apresentaram mesmas características sensoriais.

A coleta e processamento laboratorial foi realizada no laboratório Jose Alair Couto Laboratório de Análises Clínicas LTDA, no município de Lavras-MG, seguindo protocolo de coleta do mesmo.

Esse estudo contou com financiamento da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (88887.488541/2020-00), bem como da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de Minas Gerais (APQ01748-21). O mesmo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UFLA e, posteriormente, pela plataforma de Registro

Brasileiro de Ensaios Clínicos (ReBEC), respectivamente, sob os números de registro (4.383.855) e (RBR-9F4F5DC) conforme demonstra o Anexo A.

Figure 1 - Fluxograma de execução do projeto



## 5.2. Avaliação antropométrica e de composição corporal

Para obtenção das medidas antropométricas os pacientes foram avaliados no período inicial e final do tempo I (*washout*) e no período de finalização do tempo II, conforme demonstra Figura 3. Todas as avaliações foram realizadas em duplicata por avaliador treinado seguindo os procedimentos recomendados no Manual de Referência para Padronização de Medidas Antropométricas (LOHMAN; ROACHE; MARTORELL, 1992).

As medidas antropométricas coletadas, foram: peso (kg), altura (m), Circunferência da Cintura (CC), Circunferência do Quadril (CQ), Circunferência do Pescoço (CPe), após a coleta transcorreu-se os cálculos da razão cintura-estatura (RCE), razão cintura-quadril e Índice de Massa Corporal (IMC).

Os pacientes foram pesados em posição ereta, com roupas leves e descalços, em balança digital portátil (Dasshaus 115645), capacidade para 180 kg. A altura foi verificada através de Estadiômetro portátil (Alturaexata) com plataforma metálica e régua com resolução de 1 mm e altura máxima de 2,13 m. Os participantes foram mantidos em posição ereta, com os pés e pernas paralelos e o peso distribuído em ambos os pés com

os quatro pontos (calcanhares, panturrilhas, glúteos e escápulas) apoiados na superfície do estadiômetro e a cabeça posicionada no plano de Frankfurt.

Para coleta da CC foi utilizado o ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca com os indivíduos eretos, com a região da cintura livre de roupas e pés afastados. A leitura foi realizada no momento da expiração. A obesidade abdominal foi definida conforme os pontos de corte estabelecidos pela (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000).

Para a razão cintura-estatura (equação 1) foram adotados os pontos de corte indicados por (UNAL et al., 2019), o qual indica risco aumentado para AOS a uma relação  $>0,595$  para mulheres (sensibilidade 78%, especificidade 78%) e  $>0,575$  (sensibilidade 76%, especificidade 67%) para homens.

$$RCE = \frac{CC (cm)}{ESTATURA (cm)} \quad (1)$$

Para a razão cintura-quadril (equação 2) foi adotado os pontos de corte indicados pela (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 2000), o qual indica acúmulo de adiposidade abdominal a uma relação  $>1,0$  para homens e  $>0,85$  para mulheres.

$$RCQ = \frac{CC (cm)}{CQ (cm)} \quad (2)$$

A Cpe foi medida com o auxílio de fita métrica inelástica, os participantes ficaram eretos, com a cabeça posicionada no plano horizontal de Frankfurt. A borda superior da fita métrica foi colocada logo abaixo da proeminência da laringe e aplicada perpendicularmente ao longo do eixo do pescoço (LUSTOSA et al., 2016; TÔRRES; COSTA; FALTIN JR., 2006). Tendo em vista que uma Cpe  $>40,6$  cm é tida como característica clínica preditiva para AOS (DAVIES; ALI; STRADLING, 1992; SEMELKA, 2016).

Para o cálculo do IMC será utilizada a equação (3) sendo que sua classificação se dará segundo pontos de corte da WHO (2000) para adultos e idosos.

$$IMC = PESO/ALTURA^2 \quad (3)$$

Por fim, realizou-se a impedância corporal por meio de aparelho de Bioimpedância Elétrica (Biodynamics 360e, versão 8.01) por membro da equipe treinado. Para a realização do teste foram utilizados dois eletrodos tanto no pé como na mão direita do indivíduo. O equipamento emite uma corrente elétrica de baixa intensidade (800  $\mu$ A) que percorre todo corpo, medindo a resistência oferecida pelos tecidos. Tal resistência tem alternância de acordo com o tecido em questão, pois o tecido muscular apresenta grande quantidade de água e eletrólitos. Tal característica garante melhor condução para a musculatura em relação ao tecido adiposo. Para a realização da avaliação de impedância corporal, os pacientes receberam, por meio virtual e telefônico, as seguintes orientações de preparo: (i) não realizar atividades físicas nas 24 horas anteriores ao teste, (ii) urinar, pelo menos, 30 min. antes do teste, (iii) não consumir bebidas alcoólicas nas 48 horas anteriores ao teste e (iv) jejum de 4 horas.

### 5.3. Avaliação do consumo alimentar

Para identificação do consumo alimentar foram aplicados o recordatório alimentar de 24 horas (R24h), bem como Diário Alimentar de 3 dias (DA-3d). Os R24h foram aplicados no período de avaliação inicial da amostra e a cada mês durante todo o período de seguimento. Para os D.A.-3d os pesquisadores entregaram e orientaram seu preenchimento de forma mensal durante o período de seguimento, conforme demonstra Figura 1.

Para análise dos dados tanto do REC24h como para o D.A.-3d utilizou-se as medidas caseiras informadas pelo pacientes que, por sua vez, foram convertidas a gramas segundo (CASTRO et al., 2013). A ingestão calórica e de macronutrientes e micronutrientes foi avaliada no *software* Diet Smart®. Para identificar mudanças no hábito alimentar utilizou-se duas ferramentas de modo concomitante. A primeira foi o recordatório de 24h, a segunda o diário alimentar de 3 dias aplicando o *Multiple Pass Method* (MPM) (STEINFELDT; ANAND; MURAYI, 2013). Para o processamento do banco de dados de consumo utilizamos o método estatístico *Multiple Source Method* (MSM, [s. d.]).

#### 5.4. Avaliação subjetiva da qualidade do sono e sonolência diurna

Foram utilizados instrumentos para medidas subjetivas da qualidade do sono, dentre eles foram selecionados o questionário *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI-BR). A versão dos questionários aplicados foi traduzida e adaptada para o idioma português do Brasil (BERTOLAZI; ALEGRE, 2008).

O Anexo B apresenta o PSQI-BR, questionário que avalia a qualidade do sono no período de um mês anterior à aplicação. O questionário consiste em 19 questões de autoavaliação, categorizadas em 7 componentes que pontuam de 0 a 3; C1: qualidade subjetiva do sono, C2: latência de sono, C3: duração do sono, C4: eficiência do sono habitual, C5: distúrbios do sono, C6: uso de medicação para dormir e C7: disfunção diurna (BERTOLAZI; ALEGRE, 2008). As últimas perguntas são usadas apenas para informação clínica. A soma dos pontos desses 7 componentes gera uma pontuação global a qual fica entre 0 a 21, de modo que pontuação mais alta indica pior qualidade de sono (BERTOLAZI; ALEGRE, 2008).

O Anexo C apresenta a *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), questionário autoadministrado e que se refere a possibilidade de cochilar em oito situações cotidianas. O indivíduo utiliza uma escala de 0 (zero) a 3 (três), onde 0 corresponde a nenhuma e 3 a grande probabilidade de cochilar (BERTOLAZI; ALEGRE, 2008). Utilizando uma pontuação total > 10 como ponto de corte, é possível identificar indivíduos com grande possibilidade de sonolência diurna excessiva. Quando a pontuação é maior que 16 indica sonolência grave (BERTOLAZI; ALEGRE, 2008). Nesse contexto a correlação ( $r=0.592$ ;  $P<0,001$ ) com IAH foi estatisticamente significativa, ou seja, quanto maior os resultados no IAH, maior o resultado do ESS (BERTOLAZI; ALEGRE., 2008 APUD ESCOBAR-CORDOBA F, ESLAVA-SCHMALBACH J., 2005; BACKHAUS J, JUNGHAMS K ET AL., 2002).

#### 5.5. Avaliação da qualidade de vida

As informações sobre qualidade de vida foram obtidas por meio do questionário *World Health Organization Quality of Life* (WHOQOL-BrREF). Este instrumento corresponde a versão adaptada e traduzida para o português em sua versão reduzida do WHOQOL-100. Sua construção se dá por meio de 26 questões de modo que 24 representam as facetas provenientes do WHOQOL-100 e 2 avaliam a qualidade de vida

geral. Desta maneira, o instrumento avalia a qualidade de vida por meio de domínios, sendo eles: (i) físico, (ii) Psicológico, (iii) Relações sociais, (iv) Meio Ambiente. Para além disso, duas questões avaliam a qualidade de vida geral e percepção de saúde (SANTOS, 2016).

#### 5.6. Avaliação do perfil socioeconômico

Durante a linha de base foram levantados dados que compreendem o perfil socioeconômico dos participantes para posterior correlação entre o estado clínico e nível de educação/ econômico o qual pode ser consultado no Apêndice D.

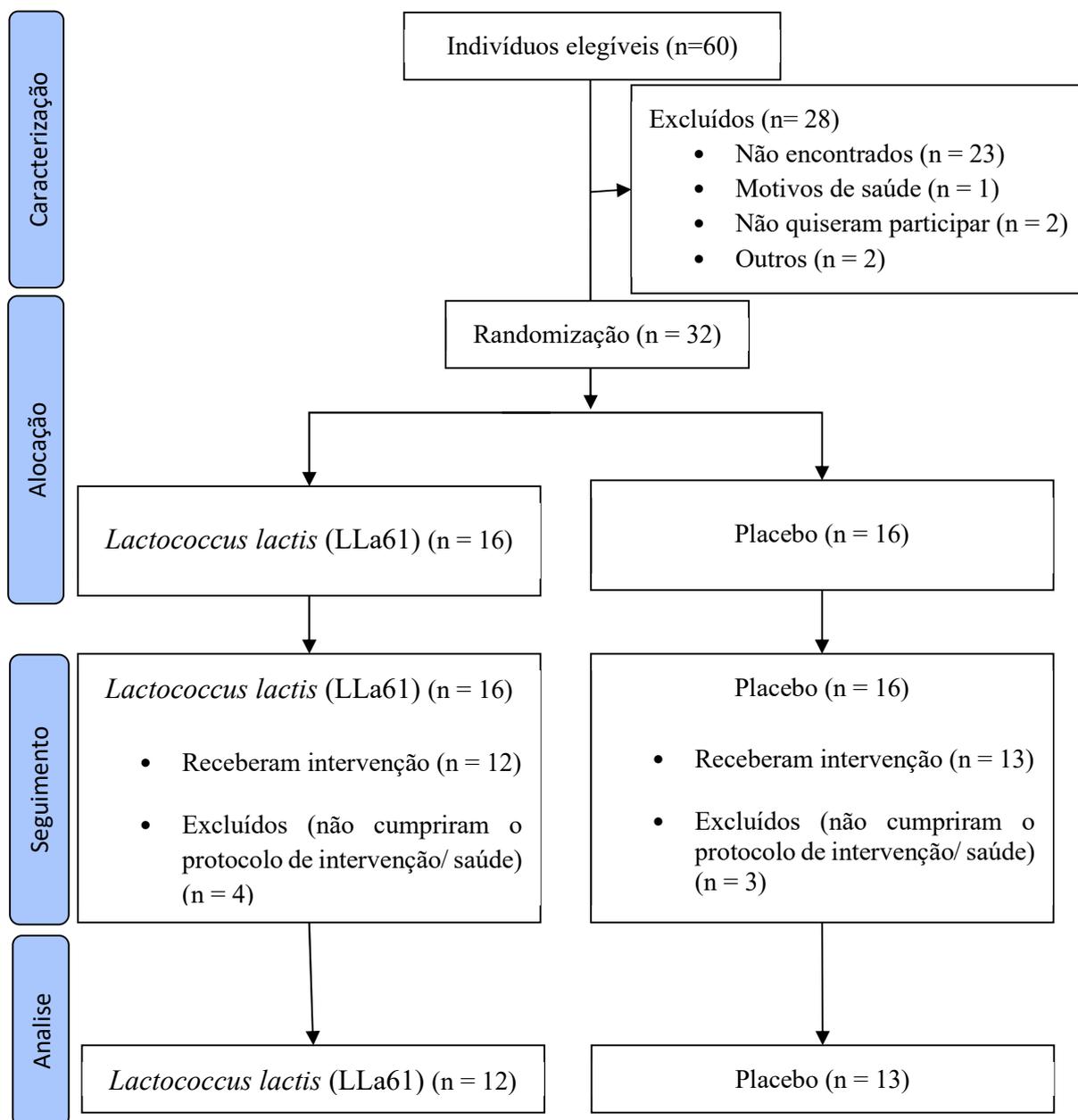
#### 5.7. Coleta de sangue e dosagens bioquímicas

As coletas e processamento das amostras de sangue foram realizadas em laboratório de Análises Clínicas no município de Lavras-MG. Para as coletas os pacientes foram orientados a respeitar os protocolos conforme solicitado pelo laboratório sendo que, todos os exames, foram agendados para o período da manhã.

O protocolo de preparo para as coletas foi enviado por meio digital, bem como informado ao próprio usuário através de ligação telefônica na semana das coletas.

As coletas se processaram em 3 momentos diferentes durante o período de seguimento. O primeiro momento foi realizado ao início da Tempo I, antes do início do protocolo de suplementação. No segundo momento, as coletas foram processadas ao final do tempo I que marca o fim da primeira etapa de suplementação 12 semanas após o início do protocolo. Por fim, o terceiro momento se deu ao final do tempo II que, por sua vez, marca o período imediatamente após o fim da suplementação, conforme pode ser observado na Figura 3.

Figura 3 - Diagrama de alocação dos participantes



Foram investigados marcadores sanguíneos que sinalizem o estado clínico do paciente, visando a checagem e elaboração de protocolo para acompanhamento e eficácia do tratamento. Para tanto, foram investigados biomarcadores capazes de identificar alterações imunometabólicas relacionadas a AOS, são eles: PCR, HbA1c (LI et al., 2020). Além destes, serão avaliados parâmetros bioquímicos de rotina (Hemograma completo, Colesterol Total e frações, TGO, TGP, Glicemia Jejum e insulina para controle do estado de saúde e risco metabólico.

Posteriormente, foi avaliado o perfil inflamatório do paciente por meio da concentração da Proteína c-Reativa (PCR), pois tal biomarcador apresenta correlação positiva ao IAH e IMC (KOSACKA; KORZENIEWSKA; JANKOWSKA, 2013). Segundo meta-análise, tal marcador encontra-se aumentado em pacientes AOS quando comparados ao controle (ARCHONTOGEOGRIS et al., 2014). Outro biomarcador que deve ser evidenciado é a Hemoglobina glicada (HbA1c), pois de forma similar foi identificada correlação positiva com a severidade da doença (ARCHONTOGEOGRIS et al., 2014).

#### 5.8. Análise estatística

Para avaliar a normalidade dos dados numéricos foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov (K-S). Para comparação entre os grupos e tempo de intervenção foi realizado um teste de Anova de medidas repetidas por meio do General linear model (GLM). Para avaliar as diferenças entre as médias nos tempos utilizou-se post-hoc com correção de Bonferroni.

Para comparação entre os diferentes tempos (tempo I = TI e tempo II = TII) de suplementação do grupo amostral foi utilizado teste t pareado ou teste de Mann-Whitney para variáveis que não apresentaram distribuição normal. Para correção de perdas amostrais foi utilizado a *intention-to-treat*.

O *software* de análise estatística foi o Jamovi (versão 2.3), com nível de significância adotado para todos os testes estatísticos de 5% ( $p < 0,05$ ). Para os testes das variáveis categóricas foi utilizado o teste de qui-quadrado com nível de significância adotado de 5% ( $p < 0,05$ ).

## 6. RESULTADOS

### 6.1. Caracterização na linha de base

O grupo amostral foi composto por pacientes em tratamento para AOS com CPAP atendidos pelo Programa de Oxigenoterapia vinculado a Atenção Básica em Saúde do Município de Lavras-MG. A população cadastrada a época de implantação compreendia 60 pacientes (29 mulheres e 31 homens), os quais foram contactados por telefone e aqueles que demonstraram interesse foi agendado encontro presencial. Destes, 32 demonstraram interesse e tinham compatibilidade com os critérios de inclusão. Para ambos os grupos houveram as seguintes perdas de seguimento: GPro (n=4) e GPla (n=3). A alocação dos pacientes pode ser consultada junto da Figura 3.

Foram incluídos, inicialmente, 32 pacientes de ambos os sexos, sendo randomizados e alocados entre os grupos *Lactococcus lactis* (LLA61) e Placebo.

Tendo em vista as perdas de seguimento, 25 participantes cumpriram todos os protocolos da linha de base e foram submetidos a intervenção. Portanto, o grupo amostral é composto por 25 indivíduos de ambos os sexos com maior prevalência entre os indivíduos do sexo masculino 64% (n = 16). A idade dos participantes variou entre 29 e 85 anos. Ao considerar o nível de escolaridade foi possível identificar que 68% (n = 17) frequentaram a escola entre 0 e 9 anos, conforme pode ser consultado na Tabela 2.

Tabela 2 - Caracterização sociodemográfica na linha de base, segundo a condição de intervenção: Geral, *Lactococcus lactis* (LLA61) ou Placebo.

	Geral (n = 25)	LLA61 (n = 12)	Placebo (n = 13)	Valor-P
Homem/ Mulher	16 / 9	7 / 5	9 / 4	
Idade (anos)	60 (29;85)	58 (29;85)	60 (52;70)	0,840
Cor autodeclarada % (n)				1,000
Branco/Amarelo	36 (9)	33,30 (4)	38,50 (5)	
Preto/Parda	64 (16)	66,70 (8)	61,50 (8)	
Escolaridade % (n)				0,097
≤9 anos	68,0 (17)	50,0 (6)	84,6 (11)	
>9 anos	32,0 (8)	50,0 (6)	15,4 (2)	

Legenda: valores expressos em mediana (min.; máx.) ou % (n).

As características clínicas dos participantes são de extrema importância para correlacionar o quadro do indivíduo à progressão da doença e, até mesmo, à homogeneidade do grupo amostral.

Dentre as principais características clínicas observadas é importante destacar que 48% (n = 12) declararam ter alterações no humor e 48% (n = 12) fazem consumo de álcool. Já para as comorbidades 24% (n = 6) tem diagnóstico de Diabetes, 80% (n = 20) apresentavam hipertensão. Por fim, quanto ao uso de medicações, 92% (n = 23) fazem uso de algum tipo de medicação. Os resultados para caracterização clínica podem ser consultados na Tabela 3. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos estudados.

Tabela 3 - Caracterização clínica de linha de base de condições relacionadas a AOS entre os participantes segundo a condição de intervenção: Geral, *Lactococcus lactis* (LLA61) ou Placebo

	Geral (n = 25)	LLA61 (n = 12)	Placebo (n = 13)	p
	% (n)	% (n)	% (n)	
Características clínicas				
Alteração de humor	48,00 (12)	58,30 (7)	38,5 (5)	0,434
Cirurgias recentes	8,00 (2)	8,30 (1)	7,70 (1)	1,000
HAS	80,00 (20)	75,00 (9)	84,60 (11)	0,645
DM	24,00 (6)	50,00 (6)	38,50 (5)	0,695
Infarto	4,00 (1)	0,00 (0)	7,70 (1)	1,000
Menopausa	28,00 (7)	25,00 (3)	30,80 (4)	1,000
Dores de cabeça	24,00 (6)	33,30 (4)	15,40 (2)	0,378
Problemas de tireoide	8,00 (2)	16,70 (2)	0,00 (0)	0,220
Consumo de álcool	48,00 (12)	50,00 (6)	46,20 (6)	1,000
Fumante	8,00 (2)	8,30 (1)	7,70 (1)	1,000
Desmaios recorrentes	4,00 (1)	8,30 (1)	0,00 (0)	0,480
Problemas neurológicos	20,00 (5)	25,00 (3)	15,40 (2)	0,645
Problemas respiratórios	36,00 (9)	41,70 (5)	30,80 (4)	0,688
Quedas recorrentes	20,00 (5)	16,70 (2)	23,10 (3)	1,000
Traumatismo craniano	12,00 (3)	8,30 (1)	15,40 (2)	1,000
Uso de medicamento	92,00 (23)	83,30 (10)	100,00 (13)	0,220

Legenda: \*p < 0,05 comparado grupos pelo teste de Qui-quadrado; Valores expressos em % (n).

Todos os pacientes avaliados no início da intervenção tiveram medidas antropométricas e de composição corporal realizadas. Não foram identificadas diferenças estatísticas entre medidas antropométricas e de composição corporal na linha de base do estudo.

É válido destacar que os valores observados para as variáveis que marcam as medidas de posição central (mediana) para IMC indicam que ambos os grupos apresentam Obesidade grau I. Em vista da avaliação da Cpe pode-se observar que 75% (n = 9) do GPro e 77% (n = 10) do GPLa apresentam resultados acima do ponto de corte ideal (Cpe <40,6 cm). Para a CC também é possível identificar que ambos os grupos apresentavam risco substancialmente elevado para complicações metabólicas associadas à obesidade.

Em relação à RCE ambos os grupos se apresentam em risco para AOS quando considerado ponto de corte em função do gênero (RCE masc.= >0,575; fem. >0,595). Por fim, considerando a RCQ ambos os grupos apresentam excesso de gordura abdominal segundo ponto de corte assumido (RCQ: masc.= >1,0; fem.= >0,85). Os dados coletados podem ser observados na Tabela 4.

Tabela 4 - Características antropométricas e de composição corporal na linha de base dos participantes segundo a condição de intervenção: Geral, *Lactococcus lactis* (LLA61) ou Placebo

Variáveis	LLA61(n = 12)		Placebo (n = 13)		p
	Mediana	P25; P75	Mediana	P25; P75	
<b>Antropometria</b>					
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	31,76	(29,04; 38,32)	32,11	(30,03; 34,72)	0,894
Peso (Kg)	93,10	(75,35; 103,67)	90,00	(79,45; 98,85)	0,689
CPe (cm)	43,75	(39,70; 47,75)	43,50	(40,00; 46,90)	0,769
CQ geral (cm)	104,75	(102,62; 116,62)	108,00	(102,50; 112,00)	0,852
CC geral (cm)	110,55	(100,02; 115,87)	108,50	(100,00; 117,15)	0,728
RCE	0,65	(0,59; 0,70)	0,64	(0,59;0,68)	0,810
RCQ	0,96	(0,93; 1,05)	1,01	(0,91;1,07)	0,437
<b>Composição corporal</b>					
Gordura (%)	34,05	(29,15; 41,35)	33,90	(29,40; 38,65)	0,810
Gordura (kg)	30,60	(24,43; 41,55)	30,60	(24,05; 32,40)	0,728
MM (kg)	63,90	(47,35; 73,23)	61,30	(54,40; 66,85)	0,611
TMB (Kcal)	1.942,50	(1.438,75; 2.225,25)	1.863,00	(1.654,50; 2.032,50)	0,574
Água corporal (L)	48,30	(35,33; 57,05)	46,30	(41,30; 51,45)	0,689
Água corporal (%)	50,45	(44,73; 55,00)	50,00	(45,30; 54,20)	0,894

Legenda: \*p < 0,05 comparado grupos pelo teste de Mann-Whitney; CC, circunferência da cintura; CQ, circunferência do quadril; IMC, índice de massa corporal; MM, massa magra em kg; TMB, Taxa metabólica basal; RCE, relação cintura-estatura; RCQ, relação cintura-quadril; MASC, masculino; FEM, feminino.

## 6.2. Antropometria e composição corporal no período de intervenção

Na Tabela 6 são demonstrados dados obtidos por meio das avaliações antropométricas, bem como de composição corporal. Os dados antropométricos referentes a: peso ( $f(1, 36) = 548,09$ ,  $p = <0,001$ ), circunferência do pescoço ( $f(1, 36) = 1.825,5$ ,  $p = <0,001$ ), Circunferência da panturrilha e RCE ( $f(1, 36) = 557,84$ ,  $p = <0,001$ ) apresentaram efeito do tempo e grupo sobre as variáveis mencionadas, no entanto sem efeito da interação.

De modo similar, os dados de composição corporal que avaliam percentual de gordura ( $f(1, 36) = 66,35$ ,  $p = <0,001$ ) e massa magra em quilos ( $f(1, 36) = 216,89$ ,  $p = <0,001$ ) apresentaram efeito do tempo e grupo, contudo não demonstram efeitos da interação. Considerando o exposto, pode-se observar que não houve efeito da suplementação com probióticos sobre essas variáveis.

Tabela 5 - Efeito da suplementação da cepa *Lactococcus lactis* (LLa61) em parâmetros antropométricos e de composição corporal

Variáveis	Média ± DP		Média ± DP		p-valor		
	LLA61 (TI)	LLA61 (TII)	Placebo (TI)	Placebo (TII)	t	Gp	Gp vs t
<b>Antropometria</b>							
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	33,56 ± 6,79	34,68 ± 8,44	32,62 ± 4,21	32,15 ± 4,77	0,267	0,267	0,636
Peso (Kg)	92,97 ± 22,26	96,90 ± 29,01	89,64 ± 12,10	88,26 ± 12,96	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,516
C.Pe. (cm)	43,10 ± 5,36	43,35 ± 6,25	43,00 ± 4,30	42,35 ± 3,83	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,542
C.Q. (cm)	109,77 ± 12,67	111,58 ± 17,14	107,48 ± 6,31	107,24 ± 6,95	0,119	0,119	0,865
C.Pa. (cm)	40,67 ± 4,24	41,40 ± 4,86	40,13 ± 3,22	40,23 ± 3,70	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,983
C.C. (cm)	108,56 ± 12,25	108,86 ± 15,17	108,11 ± 10,51	107,21 ± 9,82	0,242	0,727	0,242
RCE	0,65 ± 0,07	0,65 ± 0,07	0,65 ± 0,06	0,64 ± 0,06	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,628
RCQ	0,99 ± 0,08	0,98 ± 0,08	1,00 ± 0,08	1,00 ± 0,07	0,137	0,137	0,541
<b>Composição corporal</b>							
Gordura (%)	35,10 ± 6,67	34,30 ± 7,16	33,30 ± 6,24	32,80 ± 6,80	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,026</b>	0,615
Gordura (kg)	33,00 ± 11,23	33,60 ± 13,82	30,00 ± 7,78	29,10 ± 8,22	0,177	0,177	0,603
M.M. (kg)	60,00 ± 13,86	63,30 ± 17,98	59,60 ± 8,28	58,90 ± 8,87	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,737
TMB (Kcal)	1.824,70 ± 421,54	1.925,60 ± 546,71	1.813,20 ± 251,64	1793,30 ± 271,57	0,709	1,000	0,120
Água corporal (%)	49,10 ± 5,54	50,50 ± 5,69	50,40 ± 5,47	50,90 ± 5,75	0,992	0,889	1,000

Legenda: valores em **negrito** representam ( $p < 0,05$ ); comparados grupos pelo teste General Linear model (GLM) de medidas repetidas; \* representa diferenças para teste post-hoc; t, Tempo; GP, Grupo; Gp vs t, interação grupo vs tempo; CC, circunferência da cintura; CQ, circunferência do quadril; CPa, circunferência da panturrilha; IMC, índice de massa corporal; MM, massa magra em kg; TMB, Taxa metabólica basal; RCE, relação cintura-estatura; RCQ, relação cintura-quadril;

### 6.3. Consumo alimentar

Os dados de consumo alimentar podem ser observados junto à Tabela 6. O consumo alimentar apresentou mudanças para as variáveis de Valor Energético Total (VET), Proteína (PTN), Gorduras totais (Gord. TOT.), bem como para as vitaminas do complexo B e para o Ácido Ascórbico.

A variável de VET ( $f(1, 29) = 6,81, p = 0,014$ ) e PTN ( $f(1, 29) = 6,39, p = 0,017$ ) demonstrou diferença estatística em função da interação grupo vs tempo. Ao considerarmos as respectivas médias, é possível identificar diferenças significativas entre grupo *Lactococcus lactis* (LLA61) vs Placebo no tempo II ( $p = 0,04$ ) e ( $p = 0,07$ ), respectivamente.

Em relação a Gord. TOT. ( $f(1, 29) = 3.530,35, p = 0,001$ ) houve efeito do tempo, grupo e para interação grupo vs tempo. O teste de post-hoc demonstrou que houve efeito quando comparamos os grupos *Lactococcus lactis* (LLA61) (TI) vs *Lactococcus lactis* (LLA61) (TII) ( $p = <0,001$ ), *Lactococcus lactis* (LLA61) (TI) vs Placebo (TII) ( $p = <0,001$ ), Placebo (TI) vs Placebo (TII) ( $p = <0,001$ ).

Já CHO ( $f(1, 29) = 457,54, p = <0,001$ ), Gordura saturada ( $f(1, 29) = 329,17, p = <0,001$ ) e Colesterol ( $f(1, 29) = 2.562,69, p = <0,001$ ) têm suas diferenças derivadas do efeito do tempo bem como do grupo, mas sem efeito da interação.

Ao considerarmos a ingestão de Fibra ( $f(1, 29) = 186,81, p = <0,001$ ) o efeito se apresentou apenas em função do tempo. Todas as variáveis mencionadas anteriormente apresentaram menores médias para o grupo placebo no tempo II.

Entre os micronutrientes, observou-se efeito de tempo e grupo, e da interação tempo vs grupo para Riboflavina ( $f(1, 29) = 94,21, p = <0,001$ ) e Niacina ( $f(1, 29) = 64,66, p = <0,001$ ). O teste de post-hoc demonstrou que houve efeito quando comparamos os grupos *Lactococcus lactis* (LLA61) (TI) vs *Lactococcus lactis* (LLA61) (TII) ( $p = <0,001$ ), *Lactococcus lactis* (LLA61) (TI) vs Placebo (TII) ( $p = <0,001$ ) e Placebo (TI) vs Placebo (TII) ( $p = <0,001$ ).

Ao passo que, ácido pantotênico ( $f(1, 29) = 73,89, p = <0,001$ ), piridoxina ( $f(1, 29) = 6,64, p = 0,015$ ), ácido fólico (b9) ( $f(1, 26) = 268,17, p = <0,001$ ), cobalamina (b12) ( $f(1, 26) = 8,26, p = 0,008$ ) e Ácido ascórbico ( $f(1, 28) = 50,72, p = 0,001$ ) têm diferenças apenas entre o tempo e o grupo.

Tabela 6 - Consumo alimentar médio segundo a condição de intervenção: *Lactococcus lactis* (LLa61) ou Placebo

Variáveis	Média ± DP		Média ± DP		p-valor		
	LLa61 (TI)	LLa61 (TII)	Placebo (TI)	Placebo (TII)	t	Gp	Gp x t
VET (kcal)	1.554,02 ± 345,33	1.683,40 ± 328,06*	1.522,31 ± 285,07	1.380,90 ± 169,69*	0,908	0,113	<b>0,014</b>
CHO (g)	207,38 ± 42,48	217,24 ± 57,19	192,00 ± 41,63	185,84 ± 42,43	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,100
PTN (g)	69,94 ± 19,73	77,65 ± 22,57*	67,84 ± 15,35	58,61 ± 10,12*	0,823	0,823	<b>0,017</b>
Gord. TOT. (g)	54,12 ± 13,83* <sup>T</sup>	56,66 ± 16,92*	56,05 ± 16,35 <sup>ω</sup>	45,68 ± 17,20 <sup>T ω</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,009</b>
Gord. Mon. (g)	15,53 ± 4,35	16,25 ± 6,14	17,60 ± 5,05	15,04 ± 7,42	0,140	0,140	0,067
Gord. Sat. (g)	15,03 ± 4,68	16,23 ± 7,82	14,55 ± 5,82	12,71 ± 4,28	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,767
Gord. Pol. Insat. (g)	10,82 ± 4,45	11,90 ± 3,72	12,81 ± 4,42	9,37 ± 5,12	0,481	0,481	0,215
Colesterol (mg)	312,80 ± 172,79	315,63 ± 102,06	319,57 ± 184,92	279,06 ± 129,36	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,745
Fibra (g)	24,29 ± 8,93	26,72 ± 9,45	23,29 ± 10,04	23,29 ± 5,93	<b>&lt;0,001</b>	0,463	0,504
Sódio (mg)	1.899,83 ± 952,14	1.408,98 ± 389,27	1.906,23 ± 836,72	793,27 ± 129,36	0,401	0,401	0,254
Tiamina (b1) (mg)	0,60 ± 0,20	0,49 ± 0,31	0,50 ± 0,22	0,50 ± 0,28	0,252	0,252	0,813
Riboflavina (b2) (mg)	0,85 ± 0,46* <sup>T</sup>	0,49 ± 0,35*	1,07 ± 0,43 <sup>ω</sup>	0,40 ± 0,19 <sup>T ω</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,019</b>
Niacina (b3) (mg)	15,89 ± 8,57* <sup>T</sup>	19,00 ± 10,93*	14,08 ± 4,15 <sup>ω</sup>	10,48 ± 3,14 <sup>T ω</sup>	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	<b>0,017</b>
Ac. Pantatênico (b5) (mg)	1,55 ± 0,86	1,39 ± 0,95	1,52 ± 0,70	0,96 ± 0,50	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,364
Piridoxina (b6) (mg)	0,50 ± 0,18	0,45 ± 0,29	0,52 ± 0,23	0,36 ± 0,11	<b>0,015</b>	<b>0,015</b>	0,166
Ac. Fólico (b9) (mg)	68,59 ± 26,31	57,12 ± 28,97	69,99 ± 18,59	50,85 ± 22,62	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,646
Cobalamina (b12) (mg)	1,17 ± 1,15	0,73 ± 0,43	2,77 ± 3,94	0,61 ± 0,41	<b>0,008</b>	<b>0,008</b>	0,919
Ac. Ascórbico (vit. C) (mg)	136,54 ± 141,93	91,21 ± 69,12	66,04 ± 24,59	59,09 ± 33,10	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,655
Vit. E (mg)	5,53 ± 3,62	5,65 ± 3,26	5,68 ± 2,81	5,81 ± 4,56	0,984	0,984	0,933

Legenda: valores em **negrito** representam (p<0,05) comparando grupos pelo teste de GLM de medidas repetidas; \*, <sup>T</sup>, <sup>ω</sup> representa diferenças segundo o teste post-hoc; VET, valor energético total; t, Tempo; GP, Grupo; Gp vs t, interação grupo vs tempo; CHO, Carboidratos; PTN, proteínas; GORD, Gordura; TOT, total; MON, mono; SAT, saturada; POL INSAT, Poli-insaturada; AG, ácido graxo; AC.= ácido.

#### 6.4. Qualidade de vida, sono e sonolência diurna

O efeito da intervenção sobre a qualidade de vida, qualidade do sono e sonolência diurna foi determinado por ferramentas subjetivas, a saber: questionários de WHOQOL-Bref, PITTSBUTGH e ESS, respectivamente. Tais questionários têm sensibilidade para identificar mudanças em aspectos nas condições mencionadas.

Os resultados observados para qualidade de vida são apresentados na tabela 7 por meio dos domínios que compõem o questionário de WHOQOL-Bref. Desses, apenas, os Domínios Físico ( $f(1, 36) = 102,27$ ,  $p < 0,001$ ), Psicológico ( $f(1, 36) = 798,84$ ,  $p < 0,001$ ), bem como as questões que assinalam a Qualidade de Vida Geral ( $f(1, 36) = 6,83$ ,  $p = 0,013$ ) apresentaram efeito do tempo e dos grupos, contudo não demonstraram efeito da intervenção proposta.

Ainda junto a tabela 8 estão os resultados subjetivos acerca da qualidade do sono obtidos por meio do questionário de qualidade subjetiva do sono (PSQI-br). De modo similar, foram identificados efeitos significativos para latência do sono ( $f(1, 36) = 7$ ,  $p = 0,012$ ) em função do tempo e do grupo. Portanto, não demonstram efeito da intervenção proposta.

Por fim, a condição de sonolência foi avaliada por meio do questionário de *Epworth Sleepiness Scale* (ESS) e encontra-se apresentada na tabela 7 na qual podemos observar que não há efeito significativo em função do tempo e grupo, tampouco da interação grupo vs tempo.

Considerando o exposto, pode-se inferir que não houve efeito da suplementação com probióticos sobre variáveis subjetivas de qualidade de vida, de sono e sonolência, porém pode-se observar, que a intervenção em geral (efeito do tempo), independente dos grupos estudados apresentaram efeitos na melhora na percepção dos sujeitos sobre qualidade de vida, latência de sono e sonolência diurna.

Tabela 7 - Efeito da suplementação da cepa *Lactococcus lactis* (LLa61) sobre a qualidade de vida e de sono medidas pelos questionários WHOQOL-Bref, PSQI e ESS

Ferramenta	Variáveis	Média ± DP		Média ± DP		p-valor		
		LLa61 (TI)	LLa61 (TII)	Placebo (TI)	Placebo (TII)	t	Gp	Gp x t
WHOQOL-Bref	D. Físico	23,84 ± 3,51	23,00 ± 4,18	24,54 ± 4,14	24,31 ± 3,84	<b>0,001</b>	<b>0,001</b>	0,744
	D. Psicológico	21,32 ± 3,47	20,33 ± 3,63	22,38 ± 3,15	23,23 ± 3,15	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,174
	D. Relações sociais	9,84 ± 2,43	9,50 ± 2,35	9,69 ± 2,06	9,85 ± 2,59	0,413	0,413	0,699
	D. Meio Ambiente	30,28 ± 6,62	29,17 ± 5,75	30,31 ± 3,68	30,23 ± 5,50	0,562	0,749	0,816
	D. QVG	5,64 ± 1,25	6,17 ± 1,34	5,77 ± 1,69	6,62 ± 1,24	<b>0,013</b>	<b>0,013</b>	0,889
ESS	Pontuação	7,00 ± 3,83	6,36 ± 4,63	8,83 ± 3,90	7,00 ± 4,40	0,158	0,589	0,272
PSQI	Latência (min.)	39,20 ± 56,80	26,50 ± 23,88	40,50 ± 62,57	33,50 ± 17,13	<b>0,012</b>	<b>0,012</b>	0,722
	Qualidade do sono	18,20 ± 5,63	21,40 ± 5,23	17,70 ± 6,36	22,00 ± 4,26	0,160	0,160	0,814

Legenda: valores em **negrito** representam ( $p < 0,05$ ) comparando grupos pelo teste de GLM de medidas repetidas; t, Tempo; GP, Grupo; Gp vs t, interação grupo vs tempo; \*,  $\tau$ ,  $\omega$  representa diferenças para teste post-hoc; D, Domínio; QVG, Qualidade de vida geral; min, minutos; ESS, Epworth Sleepiness Scale.

### 6.5. Avaliações bioquímicas

Os resultados observados para as avaliações bioquímicas são apresentados na tabela 8. Para contagem total de leucócitos  $f(1, 36) = 543,44$ ,  $p < 0,001$ , bastonetes  $f(1, 36) = 428,67$ ,  $p < 0,001$ , Eosinófilos  $f(1, 34) = 213,15$ ,  $p = 0,014$  e linfócitos  $f(1, 36) = 237,21$ ,  $p < 0,001$  observou-se diferenças ao considerar o tempo, bem como o grupo. Porém sem efeito para a interação Tempo vs Grupo. Observa-se, portanto, que dentre as variáveis imunológicas não houve efeito da suplementação com probióticos sobre essas variáveis

Por fim, mudanças entre parâmetros metabólicos tanto em função do tempo como entre os grupos podem ser observados ao se considerar as seguintes variáveis: glicose em jejum  $f(1, 36) = 8,49$ ,  $p < 0,006$ , colesterol total  $f(1, 29) = 318,96$ ,  $p < 0,001$ , colesterol LDL  $f(1, 35) = 269,92$ ,  $p < 0,001$ , hemoglobina glicada  $f(1, 36) = 525,15$ ,  $p < 0,001$ , e insulina  $f(1, 19) = 136,73$ ,  $p < 0,001$ . Observa-se, portanto, que dentre as variáveis metabólicas não houve efeito da suplementação com probióticos sobre essas variáveis. É válido ressaltar que algumas variáveis metabólicas como Glicose em jejum, Colesterol total e LDL, Hb glicada e insulina de jejum apresentaram efeito do tempo, ao considerar que ambos os grupos receberam orientações sobre melhorias nos hábitos alimentares no período da intervenção, podemos inferir que essas atividades podem ter resultados em melhoras em marcadores metabólicos dos participantes.

Tabela 8 - Efeito da suplementação da cepa *Lactococcus lactis* (LLa61) em parâmetros laboratoriais

Variáveis	Média ± DP		Média ± DP		p-valor		
	LLa61 (TI)	LLa61 (TII)	Placebo (TI)	Placebo (TII)	t	Gp	Gp x t
CT. T. Leucócitos (mm <sup>3</sup> )	6.637,60 ± 1.826,32	6.865,83 ± 1.726,62	6.753,08 ± 1.351,85	6.773,08 ± 1.979,93	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,951
Bastonetes (mm <sup>3</sup> )	0,00 ± 0,00	0,00 ± 0,00	12,85 ± 46,32	9,23 ± 32,61	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,729
Segmentados (mm <sup>3</sup> )	3.530,36 ± 1.223,29	3.707,5 ± 1388,18	3.810,38 ± 8.129,61	3.676,92 ± 1.073,93	0,931	0,931	0,364
Eosinófilos (mm <sup>3</sup> )	226,88 ± 280,65	293,5 ± 224,83	139,08 ± 87,81	174,08 ± 153,12	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,567
Basófilos (mm <sup>3</sup> )	35,40 ± 24,59	52,25 ± 21,90	30,00 ± 23,21	45,85 ± 29,968	0,057	0,057	0,877
Linfócitos (mm <sup>3</sup> )	2.394,88 ± 817,57	2.196,19 ± 968,033	2.358,46 ± 704,56	2.342,85 ± 909,316	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,933
Monócitos (mm <sup>3</sup> )	455,56 ± 179,27	435,58 ± 168,89	403,31 ± 181,93	529,54 ± 206,722	0,940	0,940	0,374
Plaquetas (mm <sup>3</sup> )	217.480,00 ± 60.211,52	212.166,67 ± 49.870,43	220.307,69 ± 68.499,86	234.846,15 ± 64.201,98	0,017	0,017	0,341
PCR (mg/ L)	7,33 ± 6,87	6,28 ± 5,68	11,31 ± 25,44	7,43 ± 6,89	0,421	1,00	0,352
Glicemia Jejum (mg/ gL)	110,88 ± 300,13	121,08 ± 54,61	120,85 ± 42,78	116,54 ± 36,36	<b>0,006</b>	<b>0,006</b>	0,715
Colesterol total (mg/ dL)	171,20 ± 372,45	172,42 ± 31,07	168,00 ± 35,84	181,08 ± 47,95	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,732
Triglicérides (mg/ dL)	168,84 ± 109,40	127,08 ± 39,91	214,69 ± 256,28	202,23 ± 187,19	0,769	0,769	0,821
Colesterol HDL (mg/ dL)	44,88 ± 13,80	43,25 ± 12,99	48,23 ± 15,39	47,46 ± 12,189	0,342	0,342	0,531
Colesterol LDL (mg/ dL)	97,91 ± 30,38	106,33 ± 28,875	82,13 ± 20,40	99,98 ± 33,759	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,459
Colesterol VLDL (mg/ dL)	28,41 ± 13,53	22,83 ± 5,334	29,03 ± 12,16	33,63 ± 24,49	0,351	0,351	0,552
Hb glicada (%)	6,25 ± 0,85	6,52 ± 1,35	6,23 ± 1,03	6,37 ± 1,281	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,541
Insulina (Uui/ ml)	19,95 ± 11,19	17,88 ± 10,20	15,63 ± 12,16	15,67 ± 12,50	<b>&lt;0,001</b>	<b>&lt;0,001</b>	0,299

Legenda: valores em **negrito** representam ( $p < 0,05$ ) comparando grupos pelo teste GLM de medidas repetidas; t, Tempo; GP, Grupo; Gp vs t, interação grupo vs tempo; PCR, Proteína c-Reativa.

## 7. DISCUSSÃO

O presente trabalho teve por objetivo testar os efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores ora observados em modelos animais da cepa *Lactococcus lactis* em pacientes diagnosticados com AOS e em tratamento com CPAP. Contudo, é válido destacar que este é o primeiro estudo em humanos que buscou esclarecer o efeito da suplementação isolada da cepa probiótica *Lactococcus lactis* (LLa61) como terapia coadjuvante no tratamento da AOS.

Os resultados observados na caracterização deste estudo corroboram aqueles apresentados pela literatura científica atual em relação às características amostrais. Os quais, tratam o público apneico com características preponderantes, dentre elas: ser do sexo masculino, de meia idade, com diagnóstico de obesidade, com HAS, DM (KONO et al., 2007) e deposição de gordura cervical (LOVIN et al., 2010).

Ao considerarmos o referencial bibliográfico apresentado neste trabalho, conclui-se que a AOS é uma doença que leva à quebra da homeostase de maneira sistêmica. Isso fica claro quando se apresenta a fisiopatologia e, portanto, sua repercussão tanto em condições metabólicas, imunológicas, características antropométricas de qualidade de vida e qualidade de sono.

Dentre os achados deste trabalho devem ser abordados questões pertinentes à antropometria e composição corporal, mudanças na qualidade de vida e de sono, modificações no consumo alimentar e, por fim, modificações em parâmetros sanguíneos.

Em primeiro lugar, é válido destacar que, com base nos resultados obtidos, não foi possível identificar mudanças significativas em relação às medidas antropométricas e de composição corporal em função da suplementação com probióticos.

Nossos resultados de caracterização amostral referentes às questões antropométricas e de composição corporal demonstram características similares para a condição clínica observada por Lovin et al. (2010) ao considerar IMC, CPe, CC e percentual de gordura corporal para população de apneicos. Tal similaridade reforça a ideia de que tanto as características da população como as ferramentas aplicadas em nosso estudo estão em consonância ao rastreamento da condição clínica.

Para além disso, restrições nos hábitos alimentares não estavam entre os objetivos deste trabalho e, portanto, a única influência sobre tal aspecto teve caráter qualitativo. De modo que as ferramentas empregadas para as orientações nutricionais dispunham apenas de orientações

gerais de alimentação adequada. Aparentemente, a falta de controle dietético justifica, ao menos em partes, não obtermos redução nas medidas associadas ao controle de peso. Tal observação também foi apontada por Park & Bae (2015) quando menciona que o controle de peso está mais associado aos hábitos alimentares e de consumo dos indivíduos.

Além da questão de consumo é válido destacar que os participantes deste estudo apresentaram diagnóstico nutricional de obesidade, fato que nos permite especular que estejam em condição disbiótica. Pois, a literatura científica tem apontado que a microbiota de obesos apresenta diferenças na diversidade quando comparada à de indivíduos eutróficos (GOMES; HOFFMANN; MOTA, 2020). Em vista disso, sugere-se que tal microbiota seja capaz de aumentar a eficiência na extração energética e contribuir para o ganho de peso (ZHANG *et al.*, 2009). Tal característica leva-nos a questionar sobre a associação entre a ausência de resultados no controle de peso e a condição de disbiose desses pacientes.

Esta condição fica clara quando consideramos a falta de resultados para o controle de peso e o consumo calórico médio do grupo amostral. Nosso GPro apresentou maiores médias para o VET em relação ao GPla. Em vista disso a diferença estatística identificada se deu entre GPro vs GPla, ambos em TII (Tabela 6), fato que reforça maior consumo energético para o GPro. Tal fato, possivelmente, influenciou a perda de peso e mudanças antropométricas e de composição corporal.

Park & Bae (2015), em sua meta-análise, descrevem a mesma limitação em função do uso de probióticos sem intervenções sobre o consumo alimentar dos usuários. Logo, podemos concluir que a ausência de mudanças antropométricas e de composição se estabelecem, possivelmente, pela incapacidade dos probióticos nessa modulação.

Em segundo lugar, os resultados que assinalam a qualidade de vida, de sono e sonolência diurna dos usuários também não demonstraram efeito significativo para a intervenção proposta. Acompanhar a qualidade de vida (QV) é extremamente importante, pois o impacto da AOS sob tal aspecto é inegável e se estende para além dos riscos cerebrovasculares e cardiovasculares (LACASSE; GODBOUT; SERIES, 2002).

A literatura especializada vem apontando que a adesão ao tratamento traz melhoras neste quesito. Aro *et al.* (2021), em um período de 3 anos de seguimento, constataram redução de sintomas de depressão, bem como de melhora na sonolência e qualidade de sono para aqueles que usavam o CPAP.

Nosso grupo amostral estava ativo quanto ao tratamento com o CPAP, tal fato pode ter mascarado as possíveis influências positivas da suplementação. Ainda assim, é importante enfatizar que os probióticos vem sendo atrelados a melhoras na qualidade de vida, sonolência

e sono por meio de seus mecanismos de ação. Para Aghamohammadi et al. (2019), de fato, é possível associá-los através do eixo “microbioma-intestino-cérebro” à diversas funções fisiológicas. Tratando, especificamente, sobre probióticos, a literatura afirma que, dentre suas funções, desponta o aumento da disponibilidade de triptofano, da síntese de serotonina assim como redução de seu metabolismo de modo a direcionar o metabolismo do triptofano para a via serotoninérgica (AKBAR, 2016).

Em vista disso, podemos especular que a latência do sono, mesmo que sem diferenças significantes, nos sugere uma possível influência da intervenção. Pois, suas médias para o GPro quando confrontadas as do GPLa são menores.

Como já mencionado, anteriormente, os participantes receberam orientações gerais sobre alimentação e sobre a ingestão de aveia.

Segundo o teste de GLM, nutrientes específicos apresentaram mudanças significativas. Dentre eles, (i) proteína GPro 0,8g/ kg ( $77,65 \pm 22,57$ ) vs GPLa de 0,66g/ kg ( $58,61 \pm 10,12$ ) ambos em TII; (ii) gordura total GPro 0,58g/ kg (ambos os tempos) vs GPLa 0,62 e 0,51g/ kg, respectivamente, em TI e TII. Tais macronutrientes são fundamentais, principalmente para o controle de saciedade e peso corporal, bem como na condição clínica do paciente.

Vasquez et al. (2008), corroboram tal afirmação ao afirmarem que o consumo proteico de, bem como de Gord. TOT. estavam associados a um índice de distúrbio respiratório leve. Desse modo, podemos inferir que nossos resultados de consumo para PTN e Gord. TOT. se alinham aos observados.

Sobre o consumo de Gord. TOT. é importante destacar que dietas ricas em gordura, como é o caso de dietas ocidentais, podem modular a composição da microbiota intestinal (MARTINEZ; LEONE; CHANG, 2017). Em vista disso, Qiao & Wu & Ren (2021), considera como dieta rica em gordura quando a contribuição energética é  $\geq 30\%$  do VET. Tal fato foi identificado em nossos resultados, pois ao considerarmos a contribuição energética de Gord. TOT. dos grupos Probiótico e Placebo (TI 31% e TII 30%), respectivamente, podem ter influenciado negativamente em nossos resultados.

Em relação a riboflavina e niacina, apenas Niacina está em acordância às recomendações de consumo conforme tratam as *Dietary References Intakes* (PADOVANI et al., 2006). Outro ponto importante é apresentado por Jensen & Hammer (1993), quando afirma que a cepa *Lactococcus lactis* tem exigências mínimas para seu crescimento, dentre elas estão vitaminas do complexo B. No entanto, tais achados foram identificados em meios de cultura, mas é provável que se repitam em modelos *in vivo*.

Por fim, considerando nossos achados sobre os exames laboratoriais não identificamos influência significativa da suplementação proposta sobre os parâmetros avaliados (Tabela 8).

Partindo de nosso referencial teórico, esperávamos que a suplementação com a cepa *Lactococcus lactis* (LLa61) fosse capaz de influenciar parâmetros sanguíneos, principalmente, aqueles que assinalam o processo inflamatório. Para tanto, buscou-se marcadores da série branca, metabólicos e, especificamente, aqueles que sinalizam o processo inflamatório. Enfatizamos que, durante as consultas clínicas, foram registradas em prontuário clínico quaisquer condições que pudessem alterar tais marcadores.

Os mecanismos de ação imune dos gêneros *Lactobacillus*, *Bifidobacterium* (KIMOTO et al., 2004) e *Lactococcus* (KIMOTO-NIRA et al., 2008) tem sido descrito como responsáveis por sua ação imunomoduladora. Contudo, tal mecanismo está ligado à espécie e modelo em questão. Kimoto et al. (2004), testaram 15 espécies de *Lactococcus in vitro* com células imunes de roedor, destas 6 foram capazes de estimular a produção de IL-6, IL-12 E TNF- $\alpha$ . Para além desta questão devemos mencionar que a exposição recorrente pode levar a uma condição de tolerância, fato observado em espécies comensais. Deste modo, a tolerância oral se dá pela indução por diversas células imunes e tecidos no sistema imune associado a mucosa (GU et al., 2023).

O gênero *Lactococcus* por muito tempo não foi considerado comum ao microbioma humano, porém sua aplicação na indústria de alimentos é amplamente utilizada. Em vista disso podemos considerar que seu frequente trânsito pelo TGI, possivelmente, seria capaz de levar a tolerância de mucosa e, portanto, não gerar modificações nas concentrações de células imunes. No entanto, seria interessante que o perfil de interleucinas fosse avaliado para que pudessemos identificar em que direção o ambiente imune está seguindo.

Evidências científicas sugerem que marcadores metabólicos são capazes de demonstrar os efeitos negativos causados tanto pela hipóxia como pela dessaturação levando a piora no metabolismo de carboidratos e lipídeos, bem como a resistência insulínica (ARCHONTOGEOGIS *et al.*, 2014). O que, por sua vez, pode ser observado em nossos resultados ao considerarmos que 24% (n = 6) tem diagnóstico de DM e se encontravam em uso de medicação para o controle glicêmico.

Os resultados que correspondem às condições do metabolismo glicídico apresentaram-se de forma controversa na literatura e se replicam nos achados deste trabalho. Para Pack & Gislason (2009), alguns estudos utilizando o CPAP demonstraram-se capazes de melhorar a sensibilidade à insulina, enquanto que outros não identificaram tal melhora. Para

Archontogeorgis et al. (2014), a média da hemoglobina glicada está aumentada mesmo em apneicos não diabéticos.

Em vista dos marcadores do metabolismo lipídico os mesmos vem sendo alvo de especulações quanto a sua correlação com a microbiota intestinal e, possivelmente, sua modulação pelo uso de probióticos.

Nosso estudo não identificou mudanças para os resultados que se relacionam a tal metabolismo de modo que as médias do GPro foram maiores quando comparados ao GPIa, o que possivelmente se relacione ao consumo. Mo & Zhang & Yang (2019) em sua meta-análise identificou que há certa discordância nos achados sobre tal temática. Contudo, probióticos demonstraram efeitos proeminentes para redução de colesterol total e LDL quando a suplementação ocorre por período  $\geq 6$  semanas. Nossos achados não apresentaram os resultados esperado segundo a literatura. Isso pode ter se dado pelo fato de termos utilizado uma cepa que não apresenta tais características, pois sabe-se que os efeitos dos probióticos são cepa dependente

Os marcadores inflamatórios de indivíduos que vivem com AOS apresentam características específicas. Para (ARCHONTOGEOGRIS *et al.*, 2014), os níveis de Proteína-c-Reativa (PCR) circulantes é um deles, pois a hipoxia é o principal colaborador para ativação da inflamação na AOS. (LI et al., 2017) em sua meta-análise encontrou que, apesar de haverem muitos fatores confundidores, os níveis de PCR encontram-se mais elevados em apneicos.

Nossos resultados, apesar de não sofrerem influência significativa da intervenção, parecem estar alinhados aos achados da literatura, pois a média observada para o marcador está elevada em ambos os grupos quando confrontada ao que se espera para quadros não inflamatórios ( $< 5$  mg/l) (SCHWENGER et al., 1998). Para além disso, o grupo *Lactococcus lactis* (LLa61) em ambos os tempos apresentou menores valores para PCR quando comparados ao controle.

Uma condição que se soma a AOS e, possivelmente, contribuiu para não obtermos os resultados esperados é a presença de síndrome metabólica. Milajerdi et al. (2020) em sua meta-análise identificou que os efeitos de probióticos sobre certos marcadores inflamatórios, como PCR, podem não ser significativos em grupos diagnosticados com síndrome metabólica. Em vista disso, ao considerarmos as avaliações de linha de base 40% (n = 10) do grupo amostral tem síndrome metabólica conforme as Diretrizes Brasileiras de Obesidade (2016).

Por fim, achamos importante trazer a discussão outra questão que pode influenciar os resultados, esse fato é o gênero dos participantes. Para Kapsimalis & Kryger (2002), as mulheres podem se beneficiar de fatores protetivos, dentre eles a ação da progesterona sobre a dilatação das vias aéreas. Fato este que influencia a severidade dos sinais clínicos e condições

associadas a AOS. Considerando nosso grupo amostral, 36% (n = 9) eram mulheres, destas mais da metade 77% (n = 7) haviam passado pela menopausa o que reduz as chances do efeito de confusão. Contudo, a reposição hormonal pode ser outro fator de confusão o qual, não foi controlado durante o seguimento.

Nosso estudo, como outros, apresenta limitações. Dentre elas podemos mencionar a ausência de uma intervenção dietética mais individualizada e controlada, pois pode ter influenciado no crescimento microbiano e, desse modo, limitado seus efeitos. Soma-se, a falta de avaliações de marcadores inflamatórios específicos e que vem sendo, de modo recorrente, apresentados nos estudos por sofrerem influência da suplementação de probióticos como é o caso das citocinas anti-inflamatórias.

Para além disso, nosso estudo apresenta pontos fortes. Dentre eles, podemos mencionar que o processo de orientação nutricional baseado em ferramentas de gameificação, mesmo que de forma qualitativa, ocasionou melhoras no hábito alimentar dos voluntários. Outra característica importante trata da homogeneidade da amostra, pois boa parte dos participantes apresentavam condições clínicas similares além de serem representativas da população em estudo. Por fim, vale ressaltar que as ferramentas diagnósticas, aqui empregadas, foram capazes de ter tido sensibilidade suficiente para identificar e categorizar nosso grupo amostral ao longo da intervenção.

## 8. CONCLUSÃO

Podemos concluir com o presente estudo que a suplementação com a cepa probiótica de *Lactococcus lactis* (LLa61) não demonstrou capacidade de modular os parâmetros antropométricos, imunometabólicos, de qualidade de vida e sono bem como em indivíduos com AOS em tratamento com CPAP. No entanto, são necessários mais estudos em humanos que possam buscar marcadores inflamatórios específicos, bem como de integridade de mucosa para garantir a o resultado observado em nosso estudo.



## REFERÊNCIAS

1. AGHAMOHAMMADI, D. *et al.* The effects of probiotic *Saccharomyces boulardii* on the mental health, quality of life, fatigue, pain, and indices of inflammation and oxidative stress in patients with multiple sclerosis: study protocol for a double-blind randomized controlled clinical trial. **Trials**, [S. l.], v. 20, n. 1, p. 379, dez. 2019.
2. AKBAR, M. A. The effects of probiotics on mental health and hypothalamic–pituitary–adrenal axis: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial in petrochemical workers. [S. l.], 2016.
3. ALBENBERG, L. *et al.* Correlation Between Intraluminal Oxygen Gradient and Radial Partitioning of Intestinal Microbiota. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 147, n. 5, p. 1055-1063.e8, nov. 2014.
4. ARCHONTOGEOORGIS, K. *et al.* Biomarkers to Improve Diagnosis and Monitoring of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Current Status and Future Perspectives. **Pulmonary Medicine**, [S. l.], v. 2014, p. 1–15, 2014.
5. ARO, M. M. *et al.* Mood, sleepiness, and weight gain after three years on CPAP therapy for sleep apnoea. **European Clinical Respiratory Journal**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 1888394, 1 jan. 2021.
6. ASSOCIAÇÃO BRASILEIRA PARA O ESTUDO DA OBESIDADE E DA SÍNDROME METABÓLICA (Ed.). **Diretrizes Brasileiras de Obesidade**. [S. l.: s. n.], 2016. Disponível em: <https://abeso.org.br/wp-content/uploads/2019/12/Diretrizes-Download-Diretrizes-Brasileiras-de-Obesidade-2016.pdf>. Acesso em: 17 dez. 2022.
7. BADRAN, M.; MASHAQQI, S.; GOZAL, D. The gut microbiome as a target for adjuvant therapy in obstructive sleep apnea. **Expert Opinion on Therapeutic Targets**, [S. l.], v. 24, n. 12, p. 1263–1282, 1 dez. 2020.
8. BARIL, A.-A. *et al.* Biomarkers of dementia in obstructive sleep apnea. **Sleep Medicine Reviews**, [S. l.], v. 42, p. 139–148, dez. 2018.
9. BELIZÁRIO, J. E.; FAINTUCH, J.; GARAY-MALPARTIDA, M. Gut Microbiome Dysbiosis and Immunometabolism: New Frontiers for Treatment of Metabolic Diseases. **Mediators of Inflammation**, [S. l.], v. 2018, p. 1–12, 9 dez. 2018.
10. BENJAFIELD, A. V. *et al.* Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. **The Lancet Respiratory Medicine**, [S. l.], v. 7, n. 8, p. 687–698, ago. 2019.
11. BERG, G. *et al.* Microbiome definition re-visited: old concepts and new challenges. **Microbiome**, [S. l.], v. 8, n. 1, p. 103, dez. 2020.
12. BERTOLAZI, A. N.; ALEGRE, P. Tradução, adaptação cultural e validação de dois instrumentos de avaliação do sono: escala de sonolência de epworth e índice de qualidade de sono de pittsburgh. 2008. Dissertação de Mestrado – Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2008.

13. BOCK, J. M. *et al.* Obstructive Sleep Apnea as a Cardiovascular Risk Factor—Beyond CPAP. **Canadian Journal of Cardiology**, [S. l.], v. 37, n. 5, p. 756–765, maio 2021.
14. BURCELIN, R. Gut microbiota and immune crosstalk in metabolic disease. **Molecular Metabolism**, [S. l.], v. 5, n. 9, p. 771–781, set. 2016.
15. CAMILLERI, M. Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans. **Leaky gut: mechanisms, measurement and clinical implications in humans**, [S. l.], n. 68, p. 1516–1526, 10 maio 2019.
16. CASTRO, M. A. de *et al.* Manual de críticas de inquéritos alimentares. [S. l.], , p. 25, 2013.
17. CERVANTES-GARCÍA, D. *et al.* Lactococcus lactis NZ9000 Prevents Asthmatic Airway Inflammation and Remodelling in Rats through the Improvement of Intestinal Barrier Function and Systemic TGF- $\beta$  Production. **International Archives of Allergy and Immunology**, [S. l.], , p. 1–15, 4 nov. 2020.
18. COZZOLINO, S. M. F.; COMINETTI, C. **Bases Bioquímicas E Fisiológicas Da Nutrição**. 1. ed. Barueri, SP: Manole, 2013. Disponível em: <https://www.manole.com.br/bases-bioquimicas-e-fisiologicas-da-nutricao-1-edicao/p>. Acesso em: 20 fev. 2021.
19. CULPEPPER, T. *et al.* Three probiotic strains exert different effects on plasma bile acid profiles in healthy obese adults: randomised, double-blind placebo-controlled crossover study. **Beneficial Microbes**, [S. l.], v. 10, n. 5, p. 497–509, 28 maio 2019.
20. DAVIES, R. J.; ALI, N. J.; STRADLING, J. R. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. **Thorax**, [S. l.], v. 47, n. 2, p. 101–105, fev. 1992.
21. DE MELO, C. M.; GENTA, P. R. Continuous Positive Airway Pressure and Weight Gain: Do We Know the Mechanisms? **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, [S. l.], v. 194, n. 7, p. 915–915, out. 2016.
22. DRAGER, L. F. *et al.* Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. **Thorax**, [S. l.], v. 70, n. 3, p. 258–264, 1 mar. 2015.
23. DURGAN, D. J. *et al.* Role of the Gut Microbiome in Obstructive Sleep Apnea–Induced Hypertension. **Hypertension**, [S. l.], v. 67, n. 2, p. 469–474, fev. 2016.
24. ECKELI, A. Uma Inovação Nacional no Tratamento da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono. **Revista Neurociências**, [S. l.], v. 22, n. 01, p. 8–9, 6 maio 2014.
25. GIBSON, G. R. *et al.* Dietary modulation of the human colonic microbiota: updating the concept of prebiotics. **Nutrition Research Reviews**, [S. l.], v. 17, n. 2, p. 259–275, dez. 2004.
26. GOMES, A. C.; HOFFMANN, C.; MOTA, J. F. Gut microbiota is associated with adiposity markers and probiotics may impact specific genera. **European Journal of Nutrition**, [S. l.], v. 59, n. 4, p. 1751–1762, jun. 2020.

27. GOTTLIEB, D. J.; PUNJABI, N. M. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. **JAMA**, [S. l.], v. 323, n. 14, p. 1389, 14 abr. 2020.
28. GRIGG-DAMBERGER, M. M. The AASM Scoring Manual Four Years Later. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, [S. l.], v. 08, n. 03, p. 323–332, 15 jun. 2012.
29. HOFFMANN, A.; KLENIEWSKA, P.; PAWLICZAK, R. Antioxidative activity of probiotics. **Archives of Medical Science**, [S. l.], v. 17, n. 3, p. 792–804, 6 maio 2021.
30. HÜTT, P. *et al.* Impact of probiotic *Lactobacillus plantarum* TENSIA in different dairy products on anthropometric and blood biochemical indices of healthy adults. **Beneficial Microbes**, [S. l.], v. 6, n. 3, p. 233–243, 1 jan. 2015.
31. IVEY, K. L. *et al.* The effect of yoghurt and its probiotics on blood pressure and serum lipid profile; a randomised controlled trial. **Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases**, [S. l.], v. 25, n. 1, p. 46–51, jan. 2015.
32. JACOBSEN, C. N. *et al.* Screening of Probiotic Activities of Forty-Seven Strains of *Lactobacillus* spp. by In Vitro Techniques and Evaluation of the Colonization Ability of Five Selected Strains in Humans. **Applied and Environmental Microbiology**, [S. l.], v. 65, n. 11, p. 4949–4956, nov. 1999.
33. KADOOKA, Y. *et al.* Regulation of abdominal adiposity by probiotics (*Lactobacillus gasseri* SBT2055) in adults with obese tendencies in a randomized controlled trial. **European Journal of Clinical Nutrition**, [S. l.], v. 64, n. 6, p. 636–643, jun. 2010.
34. KHEMARIYA, P. *et al.* Probiotic *Lactococcus lactis*: A Review. **Turkish Journal of Agriculture - Food Science and Technology**, [S. l.], v. 5, n. 6, p. 556, 12 jul. 2017.
35. KIMOTO, H. *et al.* New *Lactococcus* strain with Immunomodulatory Activity: Enhancement of Th1-Type Immune Response. **Microbiology and Immunology**, [S. l.], v. 48, n. 2, p. 75–82, fev. 2004.
36. KIMOTO-NIRA, H. *et al.* Interference of In Vitro and In Vivo Growth of Several Intestinal Bacteria by *Lactococcus* Strains. **Journal of Microbiology and Biotechnology**, [S. l.], v. 18, n. 7, p. 1286–1289, 2008.
37. KONO, M. *et al.* Obstructive Sleep Apnea Syndrome Is Associated With Some Components of Metabolic Syndrome. **Chest**, [S. l.], v. 131, n. 5, p. 1387–1392, maio 2007.
38. KOSACKA, M.; KORZENIEWSKA, A.; JANKOWSKA, R. The Evaluation of Body Composition, Adiponectin, C-Reactive Protein and Cholesterol Levels in Patients with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. [S. l.], , p. 817–824, 2013.
39. LACASSE, Y.; GODBOUT, C.; SERIES, F. Health-related quality of life in obstructive sleep apnoea. **European Respiratory Journal**, [S. l.], v. 19, n. 3, p. 499–503, 1 mar. 2002.
40. LAVIE, L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – Revisited – The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. **Sleep Medicine Reviews**, [S. l.], v. 20, p. 27–45, abr. 2015.

41. LEE, J. H.; CHO, J. Sleep and Obesity. **Sleep Medicine Clinics**, [S. l.], v. 17, n. 1, p. 111–116, mar. 2022.
42. LEE, N.-K. *et al.* Multifunctional effect of probiotic *Lactococcus lactis* KC24 isolated from kimchi. **LWT - Food Science and Technology**, [S. l.], v. 64, n. 2, p. 1036–1041, dez. 2015.
43. LÉVY, P. *et al.* Obstructive sleep apnoea syndrome. **Nature Reviews Disease Primers**, [S. l.], v. 1, n. 1, p. 15015, 17 dez. 2015.
44. LI, K. *et al.* Is C-reactive protein a marker of obstructive sleep apnea?: A meta-analysis. **Medicine**, [S. l.], v. 96, n. 19, p. e6850, maio 2017.
45. LI, Q. *et al.* Impaired intestinal barrier in patients with obstructive sleep apnea. **Sleep and Breathing**, [S. l.], 26 ago. 2020. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11325-020-02178-y>. Acesso em: 4 fev. 2021.
46. LIGAARDEN, S. C. *et al.* A candidate probiotic with unfavourable effects in subjects with irritable bowel syndrome: a randomised controlled trial. **BMC Gastroenterology**, [S. l.], v. 10, n. 1, p. 16, dez. 2010.
47. LOHMAN, T. J.; ROACHE, A. F.; MARTORELL, R. Anthropometric Standardization Reference Manual: **Medicine & Science in Sports & Exercise**, [S. l.], v. 24, n. 8, p. 952, ago. 1992.
48. LORENZI-FILHO, G.; ALMEIDA, F. R.; STROLLO, P. J. Treating OSA: Current and emerging therapies beyond CPAP: Non-CPAP therapies for the treatment of OSA. **Respirology**, [S. l.], v. 22, n. 8, p. 1500–1507, nov. 2017.
49. LUERCE, T. *et al.* Anti-inflammatory effects of *Lactococcus lactis* NCDO 2118 during the remission period of chemically induced colitis. **Gut Pathogens**, [S. l.], v. 6, n. 1, p. 33, 2014.
50. LUSTOSA, M. F. *et al.* Perfis metabólico e nutricional como preditores da síndrome da apneia obstrutiva do sono. **Revista de Nutrição**, [S. l.], v. 29, n. 5, p. 665–678, out. 2016.
51. MANCINI, M. C.; ALOE, F.; TAVARES, S. Apnéia do sono em obesos. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia & Metabologia**, [S. l.], v. 44, n. 1, p. 81–90, fev. 2000.
52. MASHAQI, S.; GOZAL, D. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension: Gut Dysbiosis as the Mediator? **Journal of Clinical Sleep Medicine**, [S. l.], v. 15, n. 10, p. 1517–1527, 15 out. 2019.
53. MEHRTASH, M.; BAKKER, J. P.; AYAS, N. Predictors of Continuous Positive Airway Pressure Adherence in Patients with Obstructive Sleep Apnea. **Lung**, [S. l.], v. 197, n. 2, p. 115–121, abr. 2019.
54. MILAJERDI, A. *et al.* The effect of probiotics on inflammatory biomarkers: a meta-analysis of randomized clinical trials. [S. l.], v. 59, n. 2, p. 633–649, mar. 2020.

55. MO, R.; ZHANG, X.; YANG, Y. Effect of probiotics on lipid profiles in hypercholesterolaemic adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. **Medicina Clínica (English Edition)**, [S. l.], v. 152, n. 12, p. 473–481, jun. 2019.
56. MOSER, D. *et al.* Sleep Classification According to AASM and Rechtschaffen & Kales: Effects on Sleep Scoring Parameters. **Sleep**, [S. l.], v. 32, n. 2, p. 139–149, fev. 2009.
57. NAUDIN, C. R. *et al.* Lactococcus lactis Subspecies cremoris Elicits Protection Against Metabolic Changes Induced by a Western-Style Diet. **Gastroenterology**, [S. l.], v. 159, n. 2, p. 639-651.e5, ago. 2020.
58. NOGUEIRA, J. C. R. Probióticos - Revisão da Literatura. **Revista Brasileira de Ciências da Saúde**, [S. l.], v. 15, n. 4, p. 487–492, 1 out. 2011.
59. PACK, A. I.; GISLASON, T. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. **Progress in Cardiovascular Diseases**, [S. l.], v. 51, n. 5, p. 434–451, mar. 2009.
60. REDONDO-USEROS, N. *et al.* Microbiota and Lifestyle: A Special Focus on Diet. **Nutrients**, [S. l.], v. 12, n. 6, p. 1776, 15 jun. 2020.
61. REUTRAKUL, S.; MOKHLESI, B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes. **Chest**, [S. l.], v. 152, n. 5, p. 1070–1086, nov. 2017.
62. RIBEIRO PEREIRA, J. de A.; PEREIRA, R. C.; DE ANGELIS, M. C. **Prebióticos e Probióticos: Atualização e Prospecção**. [S. l.]: Universidade Federal de Lavras, [s. d.].
63. RINNINELLA, E. *et al.* What is the Healthy Gut Microbiota Composition? A Changing Ecosystem across Age, Environment, Diet, and Diseases. **Microorganisms**, [S. l.], v. 7, n. 1, p. 14, 10 jan. 2019.
64. SÁNCHEZ, B. *et al.* Probiotics, gut microbiota, and their influence on host health and disease. **Molecular Nutrition & Food Research**, [S. l.], v. 61, n. 1, p. 1600240, jan. 2017.
65. SANCHEZ-RODRIGUEZ, E. *et al.* The Gut Microbiota and Its Implication in the Development of Atherosclerosis and Related Cardiovascular Diseases. **Nutrients**, [S. l.], v. 12, n. 3, 26 fev. 2020.
66. SANTOS, P. M. dos. Principais instrumentos de avaliação de qualidade de vida de idosos no Brasil: vantagens e desvantagens na utilização. [S. l.], v. 19, n. 2, p. 25–36, 15 jul. 2016.
67. SANZ, Y. *et al.* Understanding the role of gut microbiome in metabolic disease risk. **Pediatric Research**, [S. l.], v. 77, n. 1–2, p. 236–244, jan. 2015.
68. SAWADA, D. *et al.* Daily intake of Lactobacillus gasseri CP2305 improves mental, physical, and sleep quality among Japanese medical students enrolled in a cadaver dissection course. **Journal of Functional Foods**, [S. l.], v. 31, p. 188–197, abr. 2017.
69. SCHWENGER, V. *et al.* CRP levels in autoimmune disease can be specified by measurement of procalcitonin. **Infection**, [S. l.], v. 26, n. 5, p. 274–276, set. 1998.

70. SEMELKA, M. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. [*S. l.*], v. 94, n. 5, p. 7, 2016.
71. TAHRANI, A. A. *et al.* Obstructive Sleep Apnoea and Type 2 Diabetes. **European Endocrinology**, [*S. l.*], v. 10, n. 1, p. 43, 2010.
72. TÔRRES, S. C.; COSTA, C.; FALTIN JR., K. Estudo da posição natural da cabeça em relação ao plano horizontal de Frankfurt na avaliação mandibular de indivíduos com padrão facial de Classe I e Classe II. **Revista Dental Press de Ortodontia e Ortopedia Facial**, [*S. l.*], v. 11, n. 1, p. 84–98, fev. 2006.
73. TUFIK, S. *et al.* Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. **Sleep Medicine**, [*S. l.*], v. 11, n. 5, p. 441–446, maio 2010.
74. UNAL, Y. *et al.* Association between obstructive sleep apnea syndrome and waist-to-height ratio. **Sleep and Breathing**, [*S. l.*], v. 23, n. 2, p. 523–529, jun. 2019.
75. VALKO, M. *et al.* Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. **The International Journal of Biochemistry**, [*S. l.*], , p. 41, 2007.
76. VEASEY, S. C.; ROSEN, I. M. Obstructive Sleep Apnea in Adults. **New England Journal of Medicine**, [*S. l.*], v. 380, n. 15, p. 1442–1449, 11 abr. 2019.
77. WENNER, J. B.; CHEEMA, R.; AYAS, N. T. Clinical Manifestations and Consequences of Obstructive Sleep Apnea. **Journal of Cardiopulmonary Rehabilitation and Prevention**, [*S. l.*], v. 29, n. 2, p. 76–83, mar. 2009.
78. WORLD HEALTH ORGANIZATION (Org.). **Obesity: preventing and managing the global epidemic: report of a WHO consultation**. Geneva: World Health Organization, 2000(WHO technical report series, 894).
79. YU, J. *et al.* Association of Positive Airway Pressure With Cardiovascular Events and Death in Adults With Sleep Apnea: A Systematic Review and Meta-analysis. **JAMA**, [*S. l.*], v. 318, n. 2, p. 156, 11 jul. 2017.
80. ZHANG, H. *et al.* Human gut microbiota in obesity and after gastric bypass. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, [*S. l.*], v. 106, n. 7, p. 2365–2370, 17 fev. 2009.

## APÊNDICE A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – TCLE

Prezado(a) Senhor(a), você está sendo convidado(a) a participar da pesquisa de forma totalmente voluntária da Universidade Federal de Lavras. Antes de concordar, é importante que você compreenda as informações e instruções contidas neste documento. Será garantida, durante todas as fases da pesquisa: sigilo; privacidade; e acesso aos resultados.

Título do trabalho experimental: Desenvolvimento e implementação de um programa de acompanhamento multidisciplinar em saúde para pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono em tratamento com CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) no município de Lavras-MG  
Pesquisador(es) responsável(is): Camila Maria de Melo e Maysa Helena de Aguiar Toloni  
Instituição/Departamento: Universidade Federal de Lavras/ Faculdade de Ciências da Saúde/  
Departamento de Nutrição

Cargo: Professoras Adjuntas

Telefone para contato: (35) 2142.2033

Local da coleta de dados: Unidades de Saúde da Família/ Atenção Básica de Lavras

#### I. OBJETIVOS

Desenvolver e implementar um programa de acompanhamento multidisciplinar e de intervenção com administração do probiótico *Lactococcus lactis* (LLa61) em pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono em tratamento com CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) no município de Lavras-MG.

#### II. JUSTIFICATIVA

Reconhecendo a contribuição dos programas Atenção Domiciliar no enfrentamento do cenário epidemiológico atual, o projeto contribuirá nesta área no âmbito do SUS ao analisar aspectos relacionados aos modos de vida de pacientes com AOS no âmbito da Atenção Básica. Dessa forma, as evidências geradas por esta pesquisa poderão ser utilizadas por gestores a fim de aprimorar ou redefinir suas prioridades e ações em saúde e nutrição em nível municipal e estadual, e, sobretudo, o trabalho contribuirá para promoção da equidade e maior aplicação das políticas públicas de prevenção em saúde no âmbito do SUS. Estes resultados serão imprescindíveis para adoção de medidas de promoção da saúde e prevenção de doenças, que integram a agenda prioritária da Nutrição no contexto da Saúde Pública, em especial no âmbito do Sistema Único de Saúde e na implementação de políticas públicas, trazendo impactos econômicos, sociais e científicos positivos para a melhoria dos indicadores de saúde desta população e do município.

#### III. PROCEDIMENTOS DO EXPERIMENTO

AMOSTRA: Todos os pacientes em oxigenoterapia acompanhados pelo SUS do município participarão da pesquisa. Destaca-se que o projeto terá duração de 24 meses.

EXAMES: As coletas dos dados ocorrerão por meio de visitas domiciliares e as intervenções/reavaliações dos modos de vida e condições de saúde nos momentos 3, 6, 12 e 18 meses. Estes dados serão coletados através de questionários semiestruturados aplicados pelos pesquisadores sobre: modos de vida e condições de saúde, qualidade do sono e ciclo sono- vigília, consumo alimentar, nível de atividade física, insegurança alimentar e qualidade de vida, além da realização de avaliação antropométrica e composição corporal (coleta de medidas corporais), de variáveis bioquímicas (coleta de sangue e exame de polissonografia) e uso de relógio de pulso fornecido pelos pesquisadores para avaliação do sono e ciclo circadiano. Os pesquisadores também terão acesso aos prontuários na Atenção Básica. Após a coleta destes dados os participantes serão inseridos no programa de acompanhamento multidisciplinar no qual receberão orientações sobre alimentação saudável, incentivo

à prática de atividade física e oferta de materiais educativos sobre saúde bucal, controle do estresse, higiene. Todos os resultados serão informados ao participante de pesquisa.

#### IV. RISCOS ESPERADOS

O estudo prevê baixo risco aos participantes, visto que os mesmos serão minimizados através pela realização das aferições e análises de forma individual por um mesmo pesquisador, em local reservado, sem acesso ao público. Os questionários propostos não apresentam perguntas invasivas que possam causar constrangimento aos participantes. O exame de polissonografia e o uso do actígrafo (relógio de pulso) podem causar pequeno desconforto. A coleta de sangue é um procedimento invasivo que pode causar dor, para minimizar qualquer risco relacionado a este procedimento as coletas serão realizadas em laboratório especializado em análises clínicas por profissionais treinados. Todas as avaliações não terão identificação dos participantes para que seja mantido o anonimato e a equipe trabalhará de forma ética. Os dados da pesquisa serão utilizados somente para fins científicos, sem exposição dos participantes.

#### V. BENEFÍCIOS

O presente estudo ajudará na promoção da saúde dos participantes e melhoria na gravidade da doença (AOS), assim como na adequação e melhorias do Programa de Oxigenoterapia e Ventilação Mecânica do município de Lavras a fim de contribuir com melhor utilização de verbas públicas destinadas à Atenção Básica em Saúde. Os benefícios diretos para o participante serão as avaliações periódicas das condições de saúde dos mesmos e participação no programa multidisciplinar para melhoria da saúde e qualidade de vida dos mesmos.

#### VI. CRITÉRIOS PARA SUSPENDER OU ENCERRAR A PESQUISA

Você poderá encerrar sua participação a qualquer momento sem qualquer prejuízo.

#### VII. CONSENTIMENTO PÓS-INFORMAÇÃO

Após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Projeto de Pesquisa.

Lavras, \_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 20\_.

Nome (legível) / RG

Assinatura

ATENÇÃO! Por sua participação, você: não terá nenhum custo, nem receberá qualquer vantagem financeira; será ressarcido de despesas que eventualmente ocorrerem; será indenizado em caso de eventuais danos decorrentes da pesquisa; e terá o direito de desistir a qualquer momento, retirando o consentimento sem nenhuma penalidade e sem perder quaisquer benefícios. Em caso de dúvida quanto aos seus direitos, escreva para o Comitê de Ética em Pesquisa em seres humanos da UFLA. Endereço – Campus Universitário da UFLA, Pró-reitoria de pesquisa, COEP, caixa postal 3037. Telefone: 3829-5182.

Este termo de consentimento encontra-se impresso em duas vias, sendo que uma cópia será arquivada com o pesquisador responsável e a outra será fornecida a você.

No caso de qualquer emergência entrar em contato com o pesquisador responsável no Departamento de Nutrição. Telefones de contato: (35) 2142.2033

APÊNDICE B – Cartilhas de orientação nutricional

### Consumo de sal



O sal de cozinha é um tempero muito utilizado nas preparações culinárias. Mas, o que é o sal?



Ele é um composto formado por duas moléculas químicas, são elas: Cloro e Sódio. Por isso ele recebe o nome de Cloreto de sódio.

Em concentrações adequadas eles são importantes para o nosso organismo. Ambos desempenham funções extremamente relevantes no funcionamento do corpo.

Porém, seu consumo excessivo pode levar ao desenvolvimento de doenças, como:

- 1) Pressão alta (hipertensão arterial),
- 2) Doenças cardiovasculares, e
- 3) Doenças renais etc.



É importante ressaltar que os alimentos embutidos, enlatados, defumados e industrializados, em geral, possuem grande quantidade de SÓDIO. Essa adição acontece para que os alimentos durem mais tempo nas prateleiras. Portanto, sempre verifique no rótulo a quantidade de sódio ali presente.

Na hora de preparar sua refeição prefira adicionar temperos naturais, como: alho, cebola, pimenta, coentro, orégano, cheiro verde, dentre outros.

### Recomendação:

**HIPERTENSOS:** 5 gramas por dia (1 colher de chá rasa)

**NÃO HIPERTENSOS:** 6 gramas por dia (1 colher de chá)

### Consumo de bebidas açucaradas



As bebidas açucaradas são alimentos que possuem baixo valor nutricional e alto valor calórico. Devido a isso, o consumo exagerado dos mesmos está relacionado ao excesso de calorias, o que, em longo prazo, pode levar ao desenvolvimento de quadros de sobrepeso/obesidade, diabetes, dentre outros.

**Você sabe o que é o açúcar e como podemos encontrá-lo nos alimentos?**

Açúcar é o nome popular que se dá a um tipo de carboidrato, nesse caso estamos falando do açúcar branco de mesa. Mas temos vários tipos de carboidratos, eles podem ser encontrados sob várias formas. Os mais simples são rapidamente digeridos e absorvidos pelo nosso organismo, levando assim a um aumento rápido da glicemia.

O açúcar de mesa pode ser extraído da cana-de-açúcar ou ser fabricado industrialmente. Alguns das formas encontradas nos alimentos pode ser: maltodextrina, aspartame, sucralose, sacarina, ciclamato, dentre outros.

### Quanto tem de açúcar?



- 24g ou 1 colher se sopa cheia
- 37g ou 1 colher e meia de sopa cheia
- 38g ou 1 colher e meia de sopa cheia
- 13g ou 1 colher de sopa rasa

Além disso, para dar as características a esses alimentos são adicionados vários componentes. Entre eles, estão: corantes, aromatizantes, açúcares e edulcorantes (açúcar artificial). Esses compostos podem causar malefícios à saúde, portanto seu consumo deve ser reduzido.

Portanto, dê preferência às bebidas preparadas com alimentos naturais que utilizam frutas como base. Nesse caso, devemos evitar a adição de açúcar nessas preparações.

### Recomendação: 1 porção/dia.

Vamos substituir? Que tal usar essa receita no lugar das bebidas açucaradas.

### SUCO DE LARANJA COM MORANGO

Ingredientes:

- 6 laranjas
- 6 morangos
- Cubos de gelo

Modo de preparo:

- 1) Esprema as laranjas para retirar o suco;
- 2) Em seguida bata no liquidificador o suco da laranja, os morangos e os cubos de gelo;
- 3) Feito isso, seu suco está pronto para ser servido.



### Consumo de leite e derivados



O leite é um produto da secreção das glândulas mamárias das fêmeas de mamíferos, por meio dele se obtém alimentos derivados que são: queijos, iogurtes, coalhadas, requeijão etc. Esse alimento e seus derivados possuem vários nutrientes, como: proteínas, lipídeos, vitaminas (em especial a vitamina A) e minerais (principalmente cálcio). Seu consumo é importante, pois tem relação direta com a saúde dos ossos, crescimento, melhora da contração muscular, auxilia no controle do peso, dentre outros.

Vale ressaltar que é muito importante se atentar ao tipo de produto que será consumido. Existem diversos produtos disponíveis no mercado, dentre eles: integral, desnatado e semidesnatado.

Para indivíduos que possuem alguma alteração nas concentração de lipídeos sanguíneos (colesterol, triglicérides, LDL) é sempre interessante utilizar as versões com menor concentração de gorduras. Portanto, devemos pensar em queijos brancos e leite semidesnatado ou desnatado.

### Recomendação:



**3 porções/dia.**

### METAS DA CARTILHA

- 1) Substitua o sal por temperos naturais.
- 2) Reduza o consumo de bebidas açucaradas.
- 3) Consuma pelo menos 3 porções ao dia de leite e derivados.
- 4) Tome o PROBIÓTICO todos os dias.



MATERIAL ELABORADO PARA ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL DO PROJETO: DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO DE UM PROGRAMA DE ACOMPANHAMENTO MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE PARA PACIENTES COM APNEIA OSTRUTIVA DO SONO EM TRATAMENTO COM CPAP (CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE) NO MUNICÍPIO DE LAVRAS-MG.

APÓIO: 

Caça-palavras

A O J K L J B D X Z A A E R T F  
 T P P R O B I O T I C O L T V Y  
 L F D X Z Y L S X J P Z M U L S  
 E Y G I Q A V Ç I O J I N O I A  
 I S F U U Ç V N Y I M I P W K L  
 T E M P E R O S N A T U R A I S  
 E S X J I O L C V I B I Ç K U X  
 A Ç U I J W N A Ç U C A R P M M  
 P F M G O M K X L J R V J B W K

Palavras a serem encontradas:  
 Probiótico  
 Leite  
 Queijo  
 Açúcar  
 Sal

Calendário do probiótico 

1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	18	19	20
21	22	23	24	25
26	27	28	29	30

Dessa forma: 1/11/21  1/11/21

Quando esquecer: 1/11/21  X

Referências:  
 MINISTÉRIO DA SAÚDE. GUIA ALIMENTAR PARA POPULAÇÃO BRASILEIRA. 2ª Edição. 2014. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_alimentar\\_populacao\\_brasileira\\_2ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf)

APÊNDICE B – Cartilhas de orientação nutricional

### Número de refeições diárias

Sabemos que o fracionamento das refeições diárias é muito importante, mas como fazer isso e por quê?

Quando pensamos em como devemos dividir, temos várias recomendações. O Ministério da Saúde indica que façamos de três a cinco refeições ao dia (café da manhã, lanche da manhã, almoço, lanche da tarde e jantar).

Um prato saudável deve ser composto de: 50% vegetais crus e cozidos, 25% de proteínas e 25% de carboidratos

Lembre-se! As refeições devem ser balanceadas e bem coloridas, isso vale para os lanches também.

Então, não pule as refeições!

#### QUAL A RELAÇÃO ENTRE FOME E SACIEDADE?

Possuímos dois hormônios relacionados a alimentação. O da fome -grelina- e o da saciedade -leptina-. A leptina demora em torno de 20 minutos para iniciar sua sinalização, então o primeiro passo é comer devagar e com atenção plena.

Fazendo todas as refeições, você evita que o estômago fique vazio por muito tempo, diminuindo o risco de ter gastrite e de ficar com muita fome e exagerar na quantidade na próxima oportunidade de alimentação

#### Dicas rápidas

- Evite "beliscar" entre as refeições, isso vai ajudar você a controlar o peso.
- Aprecie a sua refeição, coma devagar, mastigando bem os alimentos.
- Saboreie refeições variadas dando preferência a alimentos saudáveis típicos da sua região e disponíveis na sua comunidade

### Consumo de cereais

Os cereais (arroz, milho, trigo, pães e massas) são o grupo de alimentos presentes em maior quantidade em nossa alimentação, aqui temos algumas dicas sobre eles:

Inclua diariamente seis porções do grupo de cereais e tubérculos como as batatas e raízes como a mandioca/macaxeira/aipim nas refeições. Dê preferência aos grãos integrais e aos alimentos na sua forma mais natural.

Alimentos como cereais (arroz, milho, trigo), pães e massas, preferencialmente na forma integral; tubérculos como as batatas e raízes como a mandioca/macaxeira/aipim são a mais importante fonte de energia e devem ser o principal componente da maioria das refeições, pois são ricos em carboidratos.

Distribua as seis porções desses alimentos nas principais refeições diárias (café da manhã, almoço e jantar) e nos lanches entre elas. Nas refeições principais, preencha metade do seu prato com esses alimentos.

#### Referências:

MINISTÉRIO DA SAÚDE. GUIA ALIMENTAR PARA POPULAÇÃO BRASILEIRA. 2ª Edição. 2014. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_alimentar\\_populacao\\_brasileira\\_2ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf).

PUPO, C. Manual de Nutrição. Sociedade Brasileira de Diabetes, São Paulo, p. 1-40, 2009.

MAHAN, L. K.; ESCOTT-STUMP, S.; L. RAYMOND, J. Krause Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 13. ed. Rio de Janeiro: [s. n.], 2012.

### Consumo de frutas, verduras e legumes

Frutas, legumes e verduras são ricos em vitaminas, minerais e fibras e devem estar presentes diariamente nas refeições, pois contribuem para a proteção à saúde e diminuição do risco de ocorrência de várias doenças com as que afetam o coração.

#### Você sabe a diferença entre legumes e verduras?

A maior diferença entre verduras e legumes é a parte comestível da planta. Nas verduras, a parte comestível são as folhas ou flores, enquanto nos legumes a parte comestível são frutos e sementes.

Coma diariamente pelo menos três porções de legumes e verduras como parte das refeições e três porções ou mais de frutas nas sobremesas e lanches

Varie o tipo de frutas, legumes e verduras consumidos durante a semana. Compre os alimentos da época (estação) e esteja atento para a qualidade e o estado de conservação deles.

Para alcançar o número de porções recomendadas, é necessário que esses alimentos estejam presentes em todas as refeições e lanches do dia. De preferência a frutas, legumes e verduras crus.

Procure combinar verduras e legumes de maneira que o prato fique colorido, garantindo assim diferentes nutrientes.

Você sabe como combinar fruta e legumes em uma refeição? Fica de olho na dica...

#### SUCO DE BETERRABA COM MAÇÃ E GENGIBRE

Bata no liquidificador: 1 beterraba média, 1 maçã pequena sem casca e 3 raspas de gengibre. Coe, sirva e aproveite! É uma opção super refrescante para os dias quentes.

### Consumo de óleos vegetais e gorduras

Os óleos vegetais são gorduras extraídas de plantas. Alguns exemplos são o óleo de soja, girassol, canola e azeite. Eles importantes na alimentação, mas seu consumo precisa ser moderado

Alguns tipos de gordura precisam ser evitados ao máximo, por exemplo a gordura (ou banha) de porco. Ela é muito rica em colesterol, e sua composição possui grande quantidade de gordura saturada, o que pode levar à doenças cardiovasculares.

Consuma, no máximo, uma porção por dia de óleos vegetais, azeite, manteiga ou margarina. Fique atento aos rótulos dos alimentos e escolha aqueles que não possuam gorduras trans.

Reduza o consumo de alimentos gordurosos, como carnes com gordura aparente, embutidos, queijos amarelos, frituras e salgadinhos, para no máximo, uma vez por semana.

Use pequenas quantidades de óleo vegetal quando cozinhar. Use azeite de oliva para temperar saladas, sem exagerar na quantidade.

- #### METAS DA CARTILHA
- Comer, pelo menos, 6 porções de cereais ao dia.
  - Comer, pelo menos, 3 porções de frutas, legumes e verduras ao dia. Utilize alimentos diferentes.
  - Diminuir o consumo de óleos vegetais e gordura de porco.
  - Fracionar as refeições, consumindo de 3 a 5.
  - Tomar o PROBIÓTICO todos os dias.
- 

### Palavras cruzadas saudáveis

Palavras a serem encontradas:  
 1. Alimentos ricos em nutrientes.  
 2. Alimentos ricos em fibras.  
 3. Alimentos ricos em proteínas.  
 4. Alimentos ricos em carboidratos.  
 5. Alimentos ricos em gorduras.  
 6. Alimentos ricos em vitaminas.  
 7. Alimentos ricos em minerais.

#### Você sabia ?

Qual a diferença entre óleos vegetais e gordura?

A primeira delas é a origem e seu estado físico. Os óleos vegetais são obtidos de sementes, caroços ou grãos oleaginosos (soja, milho, girassol etc) e até mesmo de polpa de frutos (oliva, dendê, etc). Os óleos estão sempre em sua forma líquida. As gorduras são obtidas de animais extraídas, especificamente, do tecido de gordura (adiposo). Elas se encontram sempre na forma sólida quando a temperatura ambiente.

A segunda é quanto a sua composição. Os óleos vegetais são compostos ricos em óleos poli-insaturados como ômega 3, 6 e 9. Esses óleos quando consumidos sem excesso apresentam benefícios à saúde. Já as gorduras de fonte animal possuem grande concentração de óleos saturados, esses podem causar elevação nos níveis de glicemia, colesterol e triglicérides. Portanto, caso consuma gorduras animais, faça sem excesso.

### Calendário do probiótico

1	2	3	4	5
6	7	8	9	10
11	12	13	14	15
16	17	18	19	20
21	22	23	24	25
26	27	28	29	30

Dessa forma: 1/11/21 1/11/21

Quando esquecer: 1/11/21 X

MATERIAL ELABORADO PARA ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL DO PROJETO: DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO DE UM PROGRAMA DE ACOMPANHAMENTO MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE PARA PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM TRATAMENTO COM CPAP (CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE) NO MUNICÍPIO DE LAVRAS-MG.

APOIO: UFRN, PPGSA, CNPq, CAPES

APÊNDICE B – Cartilhas de orientação nutricional

### Você sabe o que são as fibras?

As fibras são compostos de origem vegetal presente nos grãos, frutas, verduras e legumes. Quando ingeridas, não são digeridas e nem absorvidas pelo nosso sistema digestivo.

A ingestão de fibras é muito importante para o bom funcionamento do nosso intestino e do nosso organismo de forma geral. Elas exercem diversas funções valiosas para manutenção da saúde, entre elas destacam-se:

- 1- melhora a frequência de idas ao banheiro, agindo sobre intestino preso;
- 2- estimula o crescimento de bactérias "boas";
- 3- reduz os níveis sanguíneos de colesterol total e LDL;
- 4- reduz os níveis de glicose e/ou insulina pós-refeições.

Além disso tem efeito direto na prevenção, controle e tratamento de doenças. Entre elas, destaca-se:

DOENÇA	EFEITO OBSERVADO
DIABETES TIPO 2	Ajuda no controle glicêmico
COLESTEROL	Reduz absorção de gorduras da dieta
OBESIDADE	Aumenta a saciedade, melhorando o controle do consumo
CONSTIPAÇÃO	Melhora a frequência de idas ao banheiro

### Onde encontrá-las?

Estão presentes em:

Frutas: laranja, banana, maçã, pêra, mamão etc.

Cereais: aveia, cevada, centeio, milho, arroz etc.

Sementes: chia, linhaça, abóbora, gergelim etc.

Oleaginosas: castanha-do-pará, castanha-de-cajú, amendoim, nozes etc.

Leguminosas: feijão; ervilha; lentilha; grão-de-bico; soja; fava, dentre outros.

Hortaliças: cenoura; batata; brócolis; repolho couve etc.

#### Recomendações

Mulheres: 19-50 anos: 25g/d > 50 anos: 21g/d

Homens: 19-50 anos: 38g/d > 50 anos: 30g/d

#### Agora é hora de por em prática!

### Indicações de uso

**CAFÉ DA MANHÃ**  
café, pão integral com uma fatia de queijo/requeijão + (FRUTA + AVEIA + CHIA)

**LANCHE**  
Iogurte + (GRANOLA+BANANA+MAÇÃ)

### ALMOÇO

Arroz, Feijão, carne, couve, abóbora moranga + (FRUTA)

### LANCHE DA TARDE

Castanhas + (FRUTA)

### JANTAR

Arroz, Feijão, carne, couve, moranga + (FRUTA)

### NÃO SE ESQUEÇA DA ÁGUA!

Você sabia que 60 a 70% de seu peso corporal é composto por água?! Incrível, não é?! A água é um elemento **ESSENCIAL** para manutenção da vida. Participa de muitas reações no organismo, entre elas estão: controle da temperatura corporal, transporte de nutrientes, digestão entre outros.

Por isso é tão importante a ingestão diária adequada!

#### Recomendações

Consuma, no mínimo: **2 litros = 10 copos de 200ml**

#### METAS DA CARTILHA

- 1) ADICIONE 6 COLHERES SOPA DE AVEIA OU 2 COLHERES DE SOPA DE PSYLLIUM AO DIA EM SEUS LANCHES.
- 2) COMA PELO MENOS 3 FRUTAS DIFERENTES AO DIA.
- 3) BEBA ÁGUA DIARIAMENTE.
- 4) TOME O PROBIÓTICO TODOS OS DIAS.

MATERIAL ELABORADO PARA ORIENTAÇÃO NUTRICIONAL DO PROJETO DESENVOLVIMENTO E IMPLEMENTAÇÃO DE UM PROGRAMA DE ACOMPANHAMENTO MULTIDISCIPLINAR EM SAÚDE PARA PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM TRATAMENTO COM CPAP (CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE) NO MUNICÍPIO DE LAVRAS-MG.

APOIO:

## Caminhada das Fibras

Vamos jogar... Nesse jogo você deve marcar a data em que cumpriu as metas 1, 2 e 3.

Os dias que não conseguir ou se esqueceu marque com um "X".

Dessa forma:  20/10/21  21/10/21

Quando esquecer:  20/10/21  X

1	2	3	4	5	6	7	Semana 1 vencida!
8	9	10	11	12	13	14	15
16	17	18	19	20	21	22	Semana 2 vencida!
23	24	25	26	27	28	29	Semana 3 vencida!
30	31	1	2	3	4	5	Semana 4 vencida!

**VENCEMOS**

REFERÊNCIAS:

- MINISTÉRIO DA SAÚDE. GUIA ALIMENTAR PARA POPULAÇÃO BRASILEIRA. 2ª Edição. 2014. Disponível em: [https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia\\_alimentar\\_populacao\\_brasileira\\_2ed.pdf](https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/guia_alimentar_populacao_brasileira_2ed.pdf)
- Dai Aiba, V. & de Azevedo, M. J. ((s.d.)) PAPEL DAS FIBRAS ALIMENTARES SOBRE O CONTROLE GLICÊMICO, PERFIL LIPÍDICO E PRESSÃO ARTERIAL EM PACIENTES COM DIABETES MELITO TIPO 2. 9
- Faludi, A., Izar, M., Saraiva, J., Chacra, A., Bianco, H., Afunne Neto, A., Bertolami, A., Pereira, A., Lottenberg, A., Sposito, A., Chagas, A., Casella-Filho, A., Simão, A., Alencar Filho, A., Caramelli, B., Magalhães, C., Magnoni, D., Negrão, C., Ferreira, C., ... Salgado Filho, W. (2017). ATUALIZAÇÃO DA DIRETRIZ BRASILEIRA DE DISLIPIDEMIAS E PREVENÇÃO DA ATEROSCLEROSE - 2017. Arquivos Brasileiros de Cardiologia, 109(1). <https://doi.org/10.5935/abc.20170121>
- Melo, M., Wabso, S., Pi, P., Co, R., An, B., MRL, N., Lu, B., Rjo, F., Cu, P-F., Pctov, J., Rb, P., Rms, P., & Fc, C. ((s.d.)). 7a Diretriz Brasileira de Hipertensão Arterial. 103.
- JANE, M.; MCKAY, J.; PAL, S. Effects of daily consumption of psyllium, oat bran and polyGlycopleX on obesity-related disease risk factors: A critical review. Nutrition, [S. l.], v. 57, p. 84-91, jan. 2019.

## APÊNDICE C – Ficha de anamnese

## DADOS DO PACIENTE

Nome:			
Idade:	D.N.:	Naturalidade:	
Cidade e bairro de residência:			
Horário de trabalho (hora/ dias):		Contato:	
E-mail:			
DIAGNÓSTICO CLÍNICO		SIM (1)	NÃO (2)
Fumante? (caso tenha parado a quanto tempo)		(1)	(2)
Obs.:			
Consome bebida alcoólica		(1)	(2)
Obs.:			
Hipertensão		(1)	(2)
Infarto (quanto tempo?)		(1)	(2)
Obs.:			
Diabetes		(1)	(2)
Problemas de tireoide		(1)	(2)
Problemas respiratórios		(1)	(2)
Distúrbios do sono além da APNEIA. Quais?		(1)	(2)
Obs.:			
Realização de cirurgia recente. Qual?		(1)	(2)
Obs.:			
Doenças neurológicas (incluindo convulsões). Quais?		(1)	(2)
Obs.:			
Desmaios		(1)	(2)
Alterações no humor			
Quedas		(1)	(2)
Traumatismo craniano		(1)	(2)
Problemas motores? Em que membro?		(1)	(2)
Obs.:			
Problemas com alimentação		(1)	(2)
Dores de cabeça		(1)	(2)
Ganho de peso recente		(1)	(2)
Perda de peso recente não intencional		(1)	(2)
Menopausa? Início?		(1)	(2)
Obs.:			
USO DE MEDICAMENTOS		(1)	(2)
Nome:		Posologia:	
Motivo:			
Tempo de uso:		Horário de uso:	
Melhora dos sintomas		(1)	(2)





## APÊNDICE D – Questionário socioeconômico

## QUESTIONÁRIO SOCIOECONÔMICO

Nome: \_\_\_\_\_

Sexo biológico: Feminino (1) Masculino (2) DN: \_\_ / \_\_ / \_\_

							1	2	3	4	5	6
Estado civil	Solteiro (1)	Un. Estável (2)	Casado (3)	Divorc. (4)		Outros (6)						
Outros												
Cor	Branco (1)	Preto (2)	Amarelo (3)	Pardo (4)	Indígena (5)	Outros (6)						
Outros												
Tipo de moradia	Alvenaria (1)	Madeira (2)				Outros (6)						
Outros												
Regime de ocupação	Própria (1)	Alugada (2)	Cedida (3)	Invadido (4)		Outros (6)						
Outros												
Quantos vivem na casa?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	Outros (6)						
Outros												
Quantos cômodos na casa?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	Outros (6)						
Outros												
A casa tem banheiro?		Exclusivo (1)	Coletivo (2)	Não tem (3)			Outros (6)					
Outros												
Como é o esgoto da casa?		Fechado (1)	Fossa (2)	Vala aberta (3)			Outros (6)					
Outros												
Água da COPASA?		Sim (1)	Não (2)	(3)	(4)	(5)	Outros (6)					
Outros												
A habitação tem geladeira funcionando?		Sim (1)	Não (2)				Outros (6)					
Outros												
A coleta de lixo acontece quantas vezes por semana?		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	Outros (6)					
Outros												
A quanto tempo mora no mesmo endereço? (anos completos)		(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	Outros (6)					
Outros												
Recebe auxílios do governo?		Sim (1)	Não (2)									
Qual?												
Sua família frequenta ESF/PSF/UBS		Sim (1)	Não (2)									
Quais integrantes frequentam a unidade?												
Quais serviços utilizam na unidade?												

Recebe visita do ACS?	Sim (1)	Não (2)																
Qual a frequência da visita?																		
Conhece o programa de oxigenioterapia do qual faz parte?	Sim (1)	Não (2)																
Recebeu orientações quanto ao uso do aparelho que usa no seu tratamento?	Sim (1)	Não (2)																
De quem?																		
Faz uso adequado do aparelho?	Sim (1)	Não (2)																
Recebeu orientações sobre doenças de base (DCNT, APNEIA)	Sim (1)	Não (2)																
De quem?																		
Quais os profissionais da UBS visitam o seu domicílio?	Médico (1)	Enfermeiro (2)	Dentista (3)	Nutricionista (4)	Fisioterapeuta (5)	Outros (6)												
Outros																		
Profissão ou ocupação atual?																		
Já frequentou escola	Sim (1)	Não (2)																
Se sim, qual o curso mais elevado completo	Pré-escola/educação infantil (1)	Ensino Fundamental – antigo 1º grau (2)	Ensino médio - antigo 2º (3)	EJA/Supletivo (4)	Superior – graduação (5)	Pós-graduação/especialização / mestrado/ doutorado (6)												
Qual o total da renda mensal da família? (R\$)																		
Quantas pessoas vivem desta renda?	(1)	(2)	(3)	(4)	(5)	Outros (6)												
Outros																		

### ESCALA BRASILEIRA DE INSEGURANÇA ALIMENTAR (EBIA)

Nº	Perguntas	Respostas
02	Nos últimos 3 meses, os alimentos acabaram antes que os moradores deste domicílio tivessem dinheiro para comprar mais comida?	Não (0) Sim (1)
04	Nos últimos 3 meses, os moradores deste domicílio comeram apenas alguns poucos tipos de alimentos que ainda tinham, porque o dinheiro acabou?	Não (0) Sim (1)

## ANEXO A – Pareceres do comitê de ética em pesquisa e registro brasileiro

UNIVERSIDADE FEDERAL DE  
LAVRAS



**PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**

**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

**Título da Pesquisa:** Desenvolvimento e implementação de um programa de acompanhamento multidisciplinar em saúde para pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono em tratamento com CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) no município de Lavras-MG

**Pesquisador:** Maysa Helena de Aguiar Toloni

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 37685820.0.0000.5148

**Instituição Proponente:** Universidade Federal de Lavras

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

**DADOS DO PARECER**

**Número do Parecer:** 4.383.855

**RBR-9f4f5dc Multidisciplinary health monitoring program for patients with Obstructive Sleep Apnea undergoing CPAP treatment.**

Date of registration: 10/05/2021 (mm/dd/yyyy)

Last approval date: 10/05/2021 (mm/dd/yyyy)

**Study type:**

Interventional

**Scientific title:**

**en**

Development and implementation of a multidisciplinary health monitoring program for patients with Obstructive Sleep Apnea undergoing CPAP (Continuous Positive Pressure) in Lavras-MG

**pt-br**

Desenvolvimento e implementação de um programa de acompanhamento multidisciplinar em saúde para pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono em tratamento com CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) no município de Lavras-MG

**es**

Development and implementation of a multidisciplinary health monitoring program for patients with Obstructive Sleep Apnea undergoing CPAP (Continuous Positive Pressure) in Lavras-MG

## ANEXO B - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI-BR)

Nome: \_\_\_\_\_ Sexo biológico: Feminino (1)  
 Masculino (2) DN: \_\_/\_\_/\_\_

## Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos usuais de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites no último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

I	Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite? Hora usual de deitar?
II	Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?
III	Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã? Hora usual de levantar?
IV	Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que ficou na cama). Horas de sono por noite?

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor (uma) resposta. Por favor, responda a todas as questões.

V	Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...							
i	Não conseguiu adormecer em até 30 minutos							
	(0)	(1)	(2)	(3)	(0)	(1)	(2)	(3)
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				
ii	Acordou no meio da noite ou de manhã cedo							
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				
iii	Precisou levantar para ir ao banheiro							
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				
iv	Não conseguiu respirar confortavelmente							
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				
v	Tossiu ou roncou forte							
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				
vi	Sentiu muito frio							
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				
vii	Sentiu muito calor							
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				
viii	Teve sonhos ruins							
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				
ix	Teve dor							
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				
x	Outra(s) razão(ões), por favor descreva. Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?							

	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				
VI	Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de maneira geral?				(1)	(2)	(3)	(4)
	Muito Boa (1)	Boa (2)	Ruim (3)	Muito Ruim (4)				
VII	Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou por conta própria) para lhe ajudar a dormir?							
	Nenhuma no último mês (1)	Menos de 1 vez/ semana (2)	1 ou 2 vezes/ semana (3)	3 ou mais vezes/ semana (4)				
VIII	No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?							
	Nenhuma no último mês (1)	Menos de 1 vez/ semana (2)	1 ou 2 vezes/ semana (3)	3 ou mais vezes/ semana (4)				
IX	Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?							
	Nenhuma dificuldade (1)	Um problema muito leve (2)	Um problema razoável (3)	Um problema muito grande (4)				
X	Você tem um(a) parceiro [espos(a)] ou colega de quarto?							
	Não (1)	Parceiro ou colega, mas em outro quarto (2)	Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama (3)	Parceiro na mesma cama (4)				
XI	Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência no último mês você teve...							
i	Ronco Forte							
	(1)	(2)	(3)	(4)	(1)	(2)	(3)	(4)
ii	Longas paradas na respiração enquanto dormia							
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				
iii	Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia							
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				
iv	Episódios de desorientação ou confusão durante o sono							
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				
v	Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva. Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?							
	Nenhuma no último mês	Menos de 1 vez/ semana	1 ou 2 vezes/ semana	3 ou mais vezes/ semana				

## ANEXO C - Escala de Sonolência de Epworth (ESS-BR)

## ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESS-BR)

Nome:				
Idade:	D.N.:		Naturalidade:	
Cidade e bairro de residência:				
Horário de trabalho (hora/ dias):			Contato:	
E-mail:				
<p>Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações?</p> <p>Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.</p>				
Situação	Probabilidade de cochilar			
Sentado e lendo	(0)	(1)	(2)	(3)
Assistindo TV	(0)	(1)	(2)	(3)
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	(0)	(1)	(2)	(3)
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	(0)	(1)	(2)	(3)
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	(0)	(1)	(2)	(3)
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	(0)	(1)	(2)	(3)