



UNIVERSIDADE FEDERAL DE ALAGOAS
INSTITUTO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

AMANDA BASTOS LIRA

**AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO NA SÍNDROME DA APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO E UTILIZAÇÃO DE TERAPIA ANTIOXIDANTE**

MACEIÓ - AL

2020

AMANDA BASTOS LIRA

**AVALIAÇÃO DO ESTRESSE OXIDATIVO NA SÍNDROME DA APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO E UTILIZAÇÃO DE TERAPIA ANTIOXIDANTE**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas, Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde como parte dos requisitos para obtenção do título de doutora em Ciências da Saúde.

Orientador: Prof. Dr. Célio Fernando de Sousa Rodrigues

Maceió – AL

2020

Catálogo na fonte
Universidade Federal de Alagoas
Biblioteca Central
Divisão de Tratamento Técnico

Bibliotecário Marcelino de Carvalho Freitas Neto – CRB-4 - 1767

L768a Lira, Amanda Bastos.
Avaliação do estresse oxidativo na síndrome da apneia obstrutiva do sono e utilização de terapia oxidante / Amanda Bastos Lira. – 2020.
69 f. : il.

Orientador: Célio Fernando de Sousa Rodrigues.
Tese (doutorado em ciências da saúde) – Universidade Federal de Alagoas.
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde. Maceió, 2020.

Bibliografia : f. 56-60.

Apêndices: f. 61-65.

Anexo: f. 66-69.

1. Apneia obstrutiva do sono. 2. Estresse oxidativo. 3. Vitaminas - Uso terapêutico. I. Título.

CDU: 616.8-009.836



Universidade Federal de Alagoas
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

ICBS - UFAL – Campus A. C. Simões
Av. Lourival Melo Mota, S/N
Cidade Universitária – Maceió-AL
CEP: 57072-900
E-mail: ppgcs9@gmail.com
Fone: 82 3214 1850

Folha de Aprovação

Amanda Bastos Lira

Avaliação do estresse oxidativo na síndrome da apneia obstrutiva do sono e utilização de terapia antioxidante

Tese submetida ao corpo docente do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal de Alagoas e aprovada em 19 de Setembro de 2020.

Banca Examinadora

Prof.ª Dr.ª Marina Viegas Moura Rezende Ribeiro – (UNIT-AL)

Prof. Dr. Olagide Wagner de Castro - (UFAL)

Prof.ª Dr.ª Amanda Karine Barros Ferreira Rodrigues –
(UFAL-Arapiraca)

Ofereço toda a minha dedicação em realizar esta obra a DEUS, nosso PAI e criador, dono de toda Ciência, Sabedoria e Poder, que me permitiu conduzir todas as etapas desta pesquisa, mesmo diante das dificuldades e momentos em que até pensei em desistir.

Concedeu-me forças e coragem para continuar, e aqui estou, toda feliz e orgulhosa por esta conquista, pois me mostrou que se acreditarmos de verdade que somos capazes e nos entregarmos a DEUS, ELE nos mostra o caminho e TUDO se conduz.

Por isso, eu digo com todo o meu AMOR;

OBRIGADA MEU SENHOR E MEU DEUS!

AGRADECIMENTOS

A DEUS, fonte de toda VIDA;

Aos meus amados PAIS, José Maria Costa Bastos e Ivania Silva Bastos, dos quais tenho o privilégio de ser filha;

Ao meu amado esposo e companheiro Jalbas Torres-Homem Lira, com quem compartilho meu amor e todas as minhas emoções;

Aos meus filhos, Alice Bastos Lira e Davi Bastos Lira, presentes Divinos os quais amo incondicionalmente;

Ao querido e estimado Prof. Dr. Célio Fernando de Sousa Rodrigues, meu orientador, que sempre confiou e acreditou em mim desde as aulas de Anatomia da Graduação, no Mestrado e agora no Doutorado, por quem prezo a amizade e profunda admiração;

Aos professores, coordenadores e demais funcionários do Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde da UFAL, que proporcionaram a realização desta grande meta;

Ao laboratório IPC de Maceió, que aceitou o desafio de receber os pacientes deste estudo com muito zelo e atenção;

Aos meus familiares e amigos que, só pelo fato de estarem presentes, me fortalecem;

Aos amigos, que unidos pela pesquisa, conquistei durante todo o percurso, em especial à Dr.^a Marina Ribeiro;

E a todos que contribuíram direta ou indiretamente para o desenvolvimento desta pesquisa,

Meus sinceros e ternos agradecimentos!

RESUMO

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma doença crônica causada por uma obstrução total ou parcial das vias aéreas superiores durante o sono de forma intermitente. Os ciclos de hipóxia e reoxigenação geram alterações do balanço oxidativo com aumento da formação de espécies reativas do oxigênio que reagem facilmente com outras moléculas alterando suas funções. Esta pesquisa foi desenvolvida para avaliar o estresse oxidativo em pacientes com SAOS em seus diferentes níveis de gravidade (leve, moderada, severa) por meio da dosagem do malondialdeído (MAD) e os efeitos de terapia antioxidante com vitamina C. Pacientes foram submetidos a um exame de polissonografia para diagnóstico da SAOS e de sua gravidade. De acordo com o IAH (índice de apneia e hipopneia), os participantes foram distribuídos nos grupos: controle G0 (IAH < 5/h); leve G1 (IAH 5/h \geq e < 15/h); moderado G2 (IAH \geq 15 e \leq 30/h); e severa G3 (IAH > 30/h). Foram verificadas idade, peso, IMC (índice de massa corporal), circunferência cervical, além da medição da pressão arterial, e de 2 punções venosas para dosagem do MAD antes e após terapia antioxidante com vitamina C 1 g/dia por 30 dias consecutivos. Não houve diferença estatística entre os grupos com relação à idade. Quanto ao peso, IMC e a circunferência cervical, estes foram maiores nos grupos de casos experimentais quando comparado ao controle, sendo inclusive proporcionais à gravidade da SAOS. Os níveis tensionais também foram significativamente elevados nos doentes. Quanto às dosagens do MAD antes e após a terapia antioxidante, não houve alterações entre os grupos. Concluiu-se que o estresse oxidativo na SAOS não pode ser mensurado pela dosagem sanguínea do MAD, e que a vitamina C não é capaz de reduzi-lo, quando avaliado por meio dos níveis desse marcador.

Palavras-chave: Apneia do sono. Estresse oxidativo. Terapia antioxidante.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is a chronic disease caused by an intermittent or partial obstruction of the upper airways during sleep. The cycles of hypoxia and reoxygenation generate changes in the oxidative balance with an increase in the formation of reactive oxygen species that react easily with other molecules, changing their functions. This research was developed to assess oxidative stress in patients with OSAS at its different levels of severity (mild, moderate, severe) by measuring malondialdehyde (MAD) and the antioxidant effects with de vitamin C. Patients underwent a polysomnography exam to diagnose OSAS and its severity. According to the AHI (apnea and hypopnea index), the participants were divided into groups: control G0 (AHI <5 / h); mild G1 (AHI 5 / h \geq and <15 / h); moderate G2 (AHI ≥ 15 and ≤ 30 / h); and severe G3 (AHI > 30 / h). Age, weight, BMI (body mass index), cervical circumference, in addition to blood pressure measurement, and 2 venous punctures were used to measure MAD before and after antioxidant therapy with vitamin C 1 g / day for 30 consecutive days. There was no statistical difference between the groups regarding age. About weight, BMI and cervical circumference, these were higher in the groups of experimental cases when compared to control, being even proportional to the severity of OSAS. Blood pressure levels were also significantly elevated in patients. As for MAD dosages before and after antioxidant therapy, there were no changes between groups. It was concluded that oxidative stress in OSAS cannot be measured by the blood dosage of MAD, and that vitamin C is not able to reduce it, when assessed through the levels of this marker.

Keywords: Sleep Apnea. Oxidative stress. Antioxidant therapy.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Vista superior endoscópica da transição entre a rinofaringe e orofaringe, principal sítio de oclusão da via aérea superior durante o sono	16
Figura 2 - Representação esquemática do evento resoiatório caracterizado como apneia. .	18
Figura 3 - Traçado polissonográfico evidenciando apneias obstrutiva (marcação em amarelo) e central (marcação vermelha).....	18
Figura 4 - Representação esquemática do evento resoiatório caracterizado como Hipopneias	19
Figura 5 - Traçado polissonográfico evidenciando hipopneias obstrutivas (marcações em Azul) e despertares cortciais (marcações em amarelo).....	20
Figura 6 - Representação esquemática do evento respiratório caracterizado DRER.....	20
Figura 7 - Polígrafo (A); eletrodos (B).....	34
Figura 8 - Posição dos eletrodos frontais (F), centrais (C), e occipitais (O) pelo Sistema Internacional de 10-20 de colocação de eletrodos (vista cefálica)	34
Figura 9 - Montagem do paciente para realizar a polissonografia	35
Figura 10 - Cânula nasal (A); termistor oro-nasal (B)	36
Figura 11 - Cintas tóraco-abdominais	36
Figura 12 - Sensor de ronco.....	37
Figura 13 - Oxímetro digital.....	37
Figura 14 - Leitura e interpretação dos exames de polissonografia	38
Figura 15 - Comparação das médias dos grupos (G0, G1, G2 e G3) em relação as variáveis (1MDA e 2MDA)	44
Figur 16 - Comparação das médias de 1MDA e 2MDA em relação aos grupos (G0, G1, G2 e G3)	45

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Resultados da revisão sistemática sobre os marcadores do estresse oxidativo na SAOS	30
Tabela 2 - Pesquisas com resultados favoráveis ao uso de antioxidante no tratamento da SAOS	31
Tabela 3 - Comparação das proporções dos grupos (G0, G1, G2 e G3) em relação às variáveis (sexo, dieta vitamina C, hipertensão arterial e diabetes).....	40
Tabela 4 - Comparação das médias dos grupos (G0, G1, G2 e G3) em relação as variáveis (idade, peso, altura e IMC.....	41
Tabela 5 - Comparação das médias dos grupos (G0, G1, G2 e G3) em relação as variáveis (circunferência cervical, circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica	42
Tabela 6 - Comparação das médias dos grupos (G0, G1, G2 e G3) em relação as variáveis (IAH, índice de despertar, índice de dessaturações da oxihemoglobina e Nadir O ₂).....	43
Tabela 7 - Comparação das médias dos grupos (G0, G1, G2 e G3) em relação as variáveis (1MDA e 2MDA)	44
Figura 8 - Comparação das médias de 1MDA e 2MDA em relação aos grupos (G0, G1, G2 e G3)	45

LISTA DE ABREVIATURAS

AASM	Academia Americana de Medicina do Sono
CO ₂	Dióxido de carbono
CPAP	Pressão aérea positiva contínua
Cu ²⁺	Cátion cobre
DNA	Ácido desoxirribonucleico
DP	Desvio padrão
DRER	Despertar relacionado ao esforço respiratório
EROs	Espécies reativas de oxigênio
Fe ³⁺	Ferro férrico (ferro oxidado)
Fe ²⁺	Ferro ferroso (ferro reduzido)
FRAP	Ferro reduzido
G0	Grupo 0
G1	Grupo I
G2	Grupo II
G3	Grupo III
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
IAH	Índice de apneia e hipopneia
IDR	Índice de distúrbio respiratório
IMC	Índice de massa corporal
LA	Ácido α -lipoico
MAD	Malondialdeído
1MDA	Malondialdeído antes do uso da vitamina C
2MDA	Malondialdeído após uso da vitamina C
NAC	N-acetilcisteína
Nadir O ₂	Nível de menor saturação do O ₂
NO	Óxido nítrico
NPBI	Limite de ferro não proteico
NTA	Ácido nitrilotriacético
nREM	no Rapid Eye Moviment

O ₂	Oxigênio molecular
O ₂ ^{•-}	Ânion radical superóxido
OH [•]	Hidroxila
PA	Pressão Arterial
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
PCRas	Proteína C-reativa de alta sensibilidade
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SOD	Superóxido-dismutase
sRAGE	Produtos finais da glicação avançada
TBARS	Substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	Fator de necrose tumoral
TRX	Tiorredoxina
UFAL	Universidade Federal de Alagoas

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	12
2	OBJETIVOS	15
2.1	Geral	15
2.2	Específicos	15
3	REVISÃO DA LITERATURA	16
4	MATERIAIS E MÉTODO	32
5	RESULTADOS	40
6	DISCUSSÃO	46
7	CONCLUSÕES	54
8	CONCLUSÕES FINAIS	55
	REFERÊNCIAS	56
	APÊNDICES	61
	ANEXO	66

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma doença crônica caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou total da via aérea superior durante o sono. É considerada uma causa importante de morbidade e mortalidade (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 1999), e a forma mais comum de distúrbio respiratório relacionado ao sono (GASTAUT; TASSINARI; DURON, 1966). A oclusão da via aérea superior ocasiona uma redução ou ausência do fluxo de ar de forma intermitente, o que provoca uma diminuição das trocas gasosas ao nível alveolar (hipoventilação alveolar) e consequente queda da concentração sanguínea do oxigênio (O_2), dessaturação do oxihemoglobina ou hipóxia (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 1999).

Esses eventos respiratórios que levam a uma dessaturação da oxihemoglobina e até hipercapnia (aumento no nível sérico do dióxido de carbono - CO_2) causam uma ativação do sistema nervoso simpático, alterando as respostas dos baro e quimiorreceptores, resultando em um aumento da pressão sanguínea arterial sistólica. Dessa forma, indivíduos com SAOS apresentam uma resposta exacerbada dos receptores carotídeos quando comparados a indivíduos sem a doença (NARKIEWICZ; SOMERS, 1999) contribuindo para o desencadeamento de uma hipertensão arterial sistêmica (HAS), ou exacerbação desta condição (LAVIE, 2003). Além disso, a diminuição do fornecimento do oxigênio também provoca um despertar breve do sistema nervoso central (despertar cortical) fragmentando o sono, sendo este o principal mecanismo determinante da sonolência excessiva diurna (OKCAY; SOMERS; CAPLES, 2008). Assim, a SAOS é uma doença cujas características clínicas podem levar a uma importante alteração cardiovascular, interferir na qualidade de vida do indivíduo e aumentar o risco de acidentes de trânsito e de trabalho (TOGEIRO, 2008).

Os ciclos de hipóxia e reoxigenação provocam uma alteração no balanço oxidativo, levando a um aumento na formação de espécies reativas de oxigênio (EROs) também chamadas de radicais livres, pois são moléculas químicas altamente reativas capazes de reagir facilmente com outras moléculas como lipídios, proteínas e ácidos nucleicos, alterando o metabolismo celular e prejudicando suas funções (LAVIE, 2003).

A alteração do equilíbrio oxidativo é definida como um desequilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade antioxidante (estresse oxidativo), e pode ser mensurada pela dosagem de biomarcadores sanguíneos (CELEC et al., 2013; COFTA et al., 2008). A hipóxia intermitente também é capaz de predispor a ativação de fatores pró-inflamatórios com

produção de citocinas como o fator de necrose tumoral, interleucinas 6 e 8, as quais estão envolvidas na patogênese da arterioesclerose e HAS. Por isso, SAOS é considerada um fator de risco independente para o desencadeamento ou agravamento de uma HAS (NIETO et al., 2000; PEPPARD et al., 2000), e possivelmente até de hipercolesterolemia (LI et al., 2005), não existindo no entanto, uma correlação entre os níveis tensionais e do colesterol com a gravidade da doença (DE SOUSA RODRIGUES; LIRA, 2015).

A polissonografia de noite inteira é o exame necessário para o diagnóstico e definição da gravidade da SAOS, pois determina o índice de apneia e hipopneia (IAH) que corresponde a quantificação dos eventos respiratórios por cada hora de sono (apneias e/ou hipopneias e/ou do despertar relacionado ao esforço respiratório – DRER). Uma força tarefa foi instituída pela Academia Americana de Medicina do Sono em 1999 para estabelecer os critérios diagnósticos da SAOS, baseados em aspectos clínicos e complementares (exame polissonográfico). Assim, pacientes com SAOS devem apresentar sintomas diurnos e/ou noturnos, e pelo menos 5 eventos respiratórios por hora de sono ($IAH \geq 5$ /h) demonstrados através da polissonografia (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 1999).

Estes critérios foram revisados e sofreram algumas modificações em 2005 (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2005). A gravidade da SAOS por sua vez, é determinada por três tipos de intervalos de variação do IAH. Indivíduos com $IAH \geq 5$ /hora e < 15 /hora são considerados de gravidade leve. Àqueles com $IAH \geq 15$ e ≤ 30 /hora possuem gravidade moderada; e àqueles com $IAH > 30$ /hora são considerados com a forma severa da doença. Por isso, até o momento, a severidade da SAOS é avaliada apenas pelo IAH (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 1999) (tabela 2), e apesar do índice de dessaturações do oxigênio também ser fornecido pela polissonografia, este ainda não é utilizado para definição da gravidade da SAOS.

Alguns estudos já demonstram o excesso de EROs na SAOS (COFTA et al., 2008) e se uma terapia antioxidante pode ser implementada como tratamento complementar da doença (GREBE et al., 2006), porém não há um consenso entre os autores sobre quais biomarcadores devem ser dosados e se há alguma relação entre o estresse oxidativo e a gravidade da doença (COFTA et al., 2008), bem como sobre quais antioxidantes podem ser utilizados para reduzir os efeitos oxidativos prejudiciais da SAOS (GREBE et al., 2006).

Uma revisão sistemática realizada por nós e publicada na revista *Sleep and Breathing* (LIRA; DE SOUSA RODRIGUES, 2016) revelou que o malondialdeído (MAD), a superóxido dismutase (SOD), a tiorredoxina (TRX) e o ferro reduzido são os biomarcadores mais utilizados para avaliar o balanço oxidativo na SAOS, e que demonstram ter uma relação

mais consistente entre o aumento do estresse oxidativo e esta doença. Quanto a terapia antioxidante, a vitamina C e a N-acetilcisteína (NAC) apresentaram resultados interessantes como redutores desse estresse oxidativo, podendo constituir uma alternativa para o tratamento complementar da SAOS, sobretudo nos doentes com baixa adesão aos tratamentos convencionais (LIRA; DE SOUSA RODRIGUES, 2016).

Desse forma, por ser a SAOS uma doença com importantes repercussões sistêmicas ocasionadas por um aumento de EROs decorrente da diminuição no fornecimento de oxigênio, este estudo foi desenvolvido para avaliar o estresse oxidativo na SAOS em seus diferentes níveis de gravidade pela dosagem do MAD, bem como se a instituição de uma terapêutica antioxidante com vitamina C é capaz de melhorar esse balanço oxidativo. A hipótese para este estudo é de que o MAD apresente níveis sanguíneos mais elevados nos portadores da SAOS proporcionalmente à sua gravidade, e que a vitamina C seja capaz de reduzir os níveis desse marcador minimizando o estresse oxidativo.

2 OBJETIVOS

2.1 Geral

- Avaliar o estresse oxidativo na Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono em seus diferentes níveis de gravidade, através da dosagem do biomarcador sanguíneo malondialdeído, antes e após o uso de terapia antioxidante.

2.2 Específicos

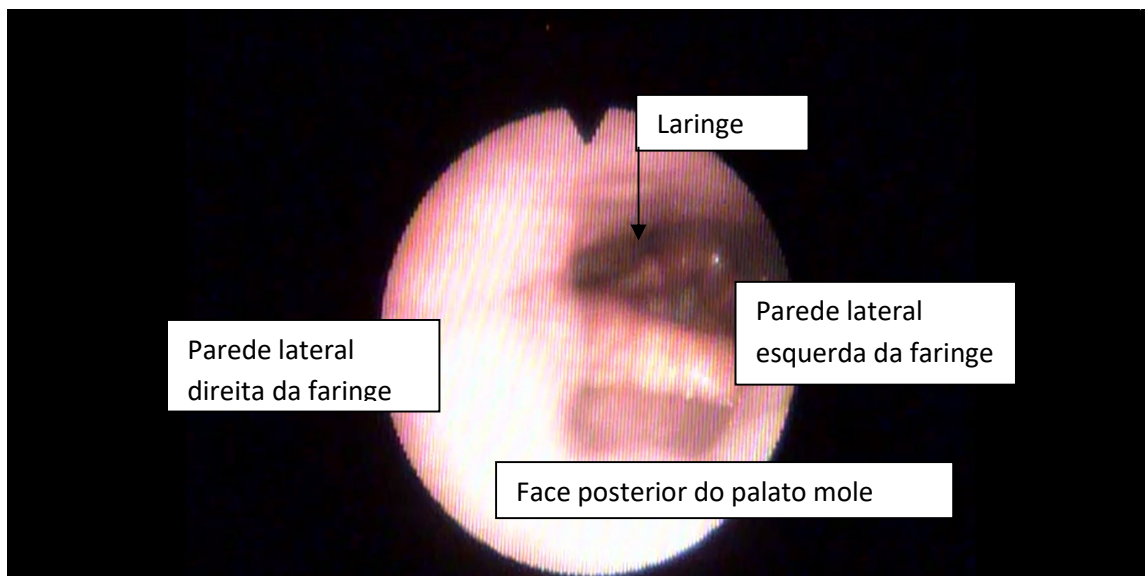
- Mensurar o estresse oxidativo em pacientes com SAOS em diferentes graus de gravidade, por meio da dosagem do malondialdeído;

- Verificar a capacidade de uma terapia antioxidante com vitamina C para reduzir o estresse oxidativo da SAOS.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono é a forma mais comum de distúrbio respiratório relacionado ao sono. É uma doença crônica caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou total da via aérea superior durante o sono (Figura 1), sendo considerada uma causa importante de morbidade e mortalidade. Devido a essa obstrução, há uma redução ou ausência do fluxo aéreo, ocasionando uma hipoventilação alveolar com conseqüente dessaturação da oxihemoglobina, e nos casos mais prolongados, o aumento do dióxido de carbono (AASM, 1999).

Figura 1 - Vista superior endoscópica da transição entre a rinofaringe e orofaringe, principal sitio de oclusão da via aérea superior durante o sono.



Fonte: LIRA et al., 2020.

A Academia Americana de Medicina do Sono (1999) determinou critérios para o diagnóstico da SAOS através da quantificação dos eventos respiratórios, bem como pela identificação de manifestações clínicas. Assim, o diagnóstico da SAOS foi estabelecido como sendo clínico e complementar, no qual o paciente portador dessa doença deve apresentar sintomas diurnos e/ou noturnos e pelo menos 5 eventos respiratórios por cada hora de sono, demonstrados através de exame polissonográfico.

Em 2005, esses critérios foram revisados pela Academia Americana de Medicina do Sono e sofreram algumas modificações. Atualmente, para o diagnóstico da doença no adulto, é necessária a presença dos critérios A + B + D ou C + D, descritos abaixo (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2005):

A) No Mínimo um dos seguintes critérios:

- Episódios de sono não intencionais durante a vigília, sonolência diurna excessiva, sono não reparador, fadiga ou insônia;
- Acordar com pausas respiratórias, engasgos ou asfixia;
- Companheiro (a) relata ronco de volume alto e/ou pausas respiratórias durante o sono.

B) Polissonografia apresentando:

- Cinco ou mais eventos respiratórios detectáveis [índice de apneia e/ou hipopneia - IAH; índice de distúrbio respiratório - apneia e/ou hipopneia e/ou despertar relacionado ao esforço respiratório (DRER) – IDR] por hora de sono, ou seja, IAH ou IDR \geq 5/h de sono.
- Evidências de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

C) Polissonografia apresentando:

- Quinze ou mais eventos respiratórios detectáveis (apneia/hipopneias e/ou DRER) por hora de sono, ou seja, IAH ou IDR \geq 15/h de sono.
- Evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

D) O problema não pode ser melhor explicado por outro distúrbio do sono, doenças médicas ou neurológicas, uso de medicações ou outras substâncias.

Para marcação dos eventos respiratórios, os critérios recomendados mais recentemente pela AASM, foram revalidados em 2012 da seguinte forma (BERRY et al., 2012):

Apneia (Figuras 2 e 3):

1. Marcar um evento respiratório como apneia quando ambos os critérios abaixo forem atingidos (recomendado):

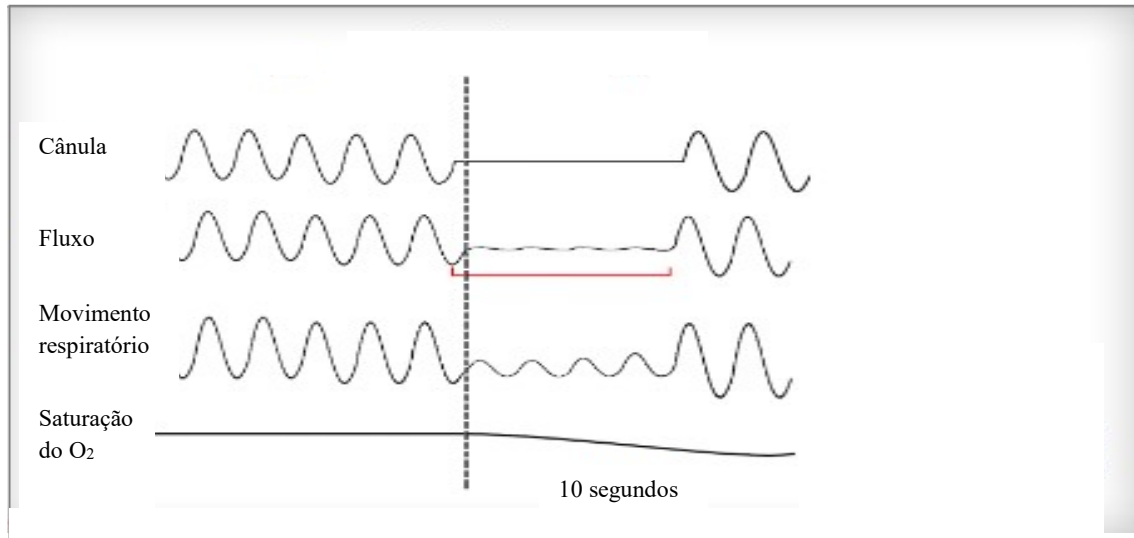
- a) Há uma queda na excursão do sinal de pico em \geq 90% da linha de base pré-evento através do sensor de temperatura (fluxo aéreo);
- b) A duração do sinal de pico em \geq 90% da linha de base é \geq a 10 segundos.

2. Marcar uma apneia como obstrutiva, se tiver critério para apneia e se estiver associada a esforço respiratório aumentado ou continuado em todo o período de redução do fluxo aéreo (recomendado).

3. Marcar uma apneia como central se tiver critério para apneia e se estiver associada a uma ausência de esforço respiratório em todo o período de redução do fluxo aéreo (recomendado).

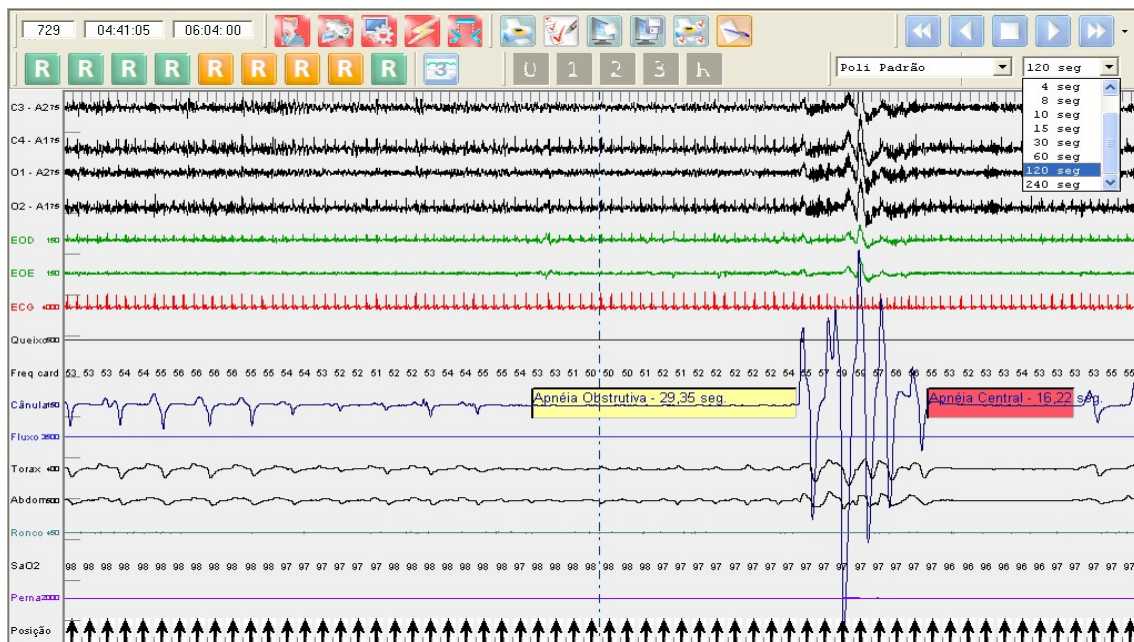
4. Marcar uma apneia como mista se tiver critério para apneia e se estiver associada a uma ausência de esforço respiratório no início do evento, seguido de uma retomada do esforço respiratório na segunda porção do evento (recomendado).

Figura 2 - Representação esquemática do evento respiratório caracterizado como apneia.



Fonte: Adaptado de BERRY et al., 2012.

Figura 3 - Traçado polissonográfico evidenciando apneias obstrutiva (marcação em amarelo) e central (marcação em vermelho).



Fonte: LIRA et al., 2020.

Hipopneia (Figuras 4 e 5):

1. Marcar um evento respiratório como hipopneia se todos os critérios abaixo forem atingidos (recomendado):

A) A excursão do sinal de pico cair $\geq 30\%$ da linha de base pré-evento através do sensor de pressão aérea nasal;

B) A duração da queda $\geq 30\%$ na excursão do sinal é ≥ 10 segundos;

C) Há uma dessaturação do oxigênio $\geq 3\%$ da linha de base pré-evento ou o evento está associado a um despertar.

2. Considerar uma hipopneia como obstrutiva se algum dos critérios a seguir for atingido (recomendado):

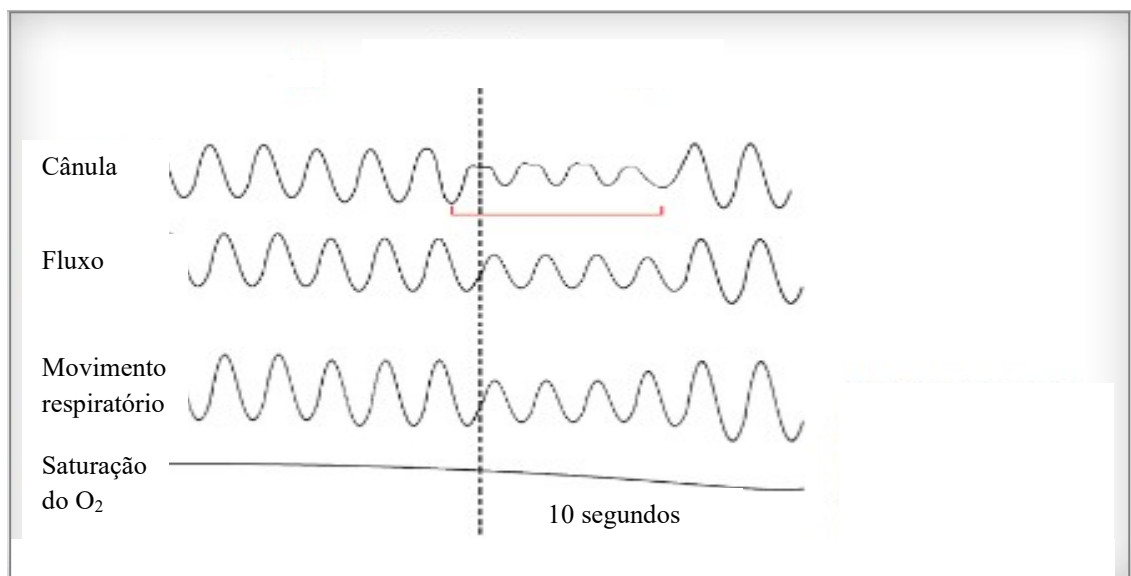
a) Há presença de ronco durante o evento;

b) Há um aumento do nivelamento inspiratório no sensor de pressão nasal;

c) Há esforço respiratório tóraco-abdominal durante o evento, mas não durante a respiração pré-evento.

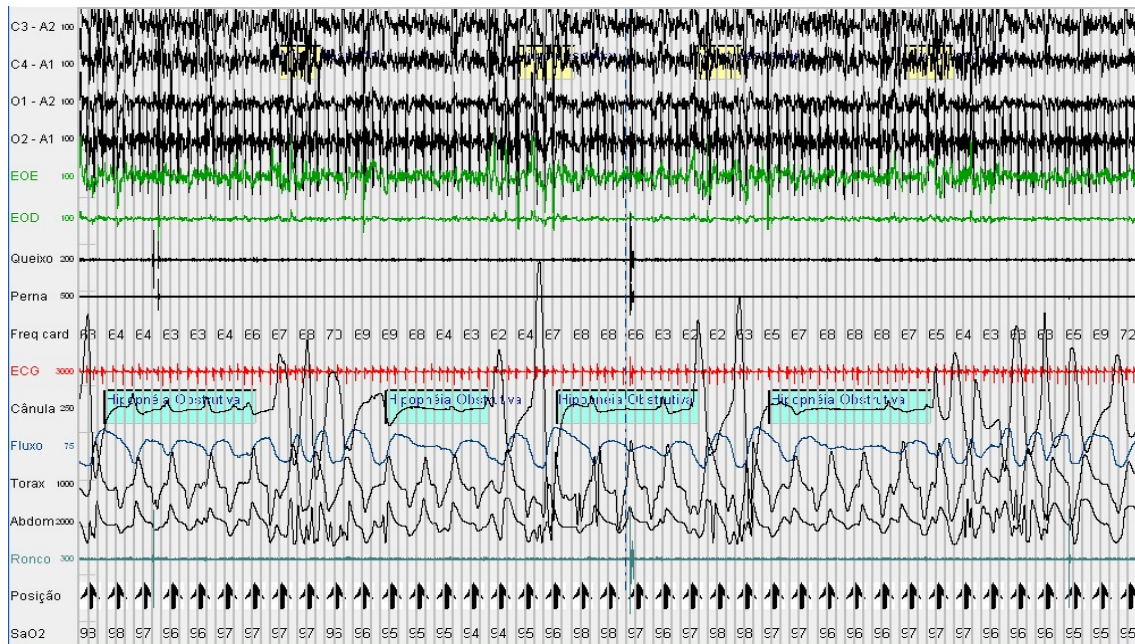
Obs.: Quando nenhum desses critérios for atingido, a hipopneia é considerada central (recomendado).

Figura 4 - Representação esquemática do evento respiratório caracterizado como hipopneia.



Fonte: Adaptado de BERRY et al., 2012.

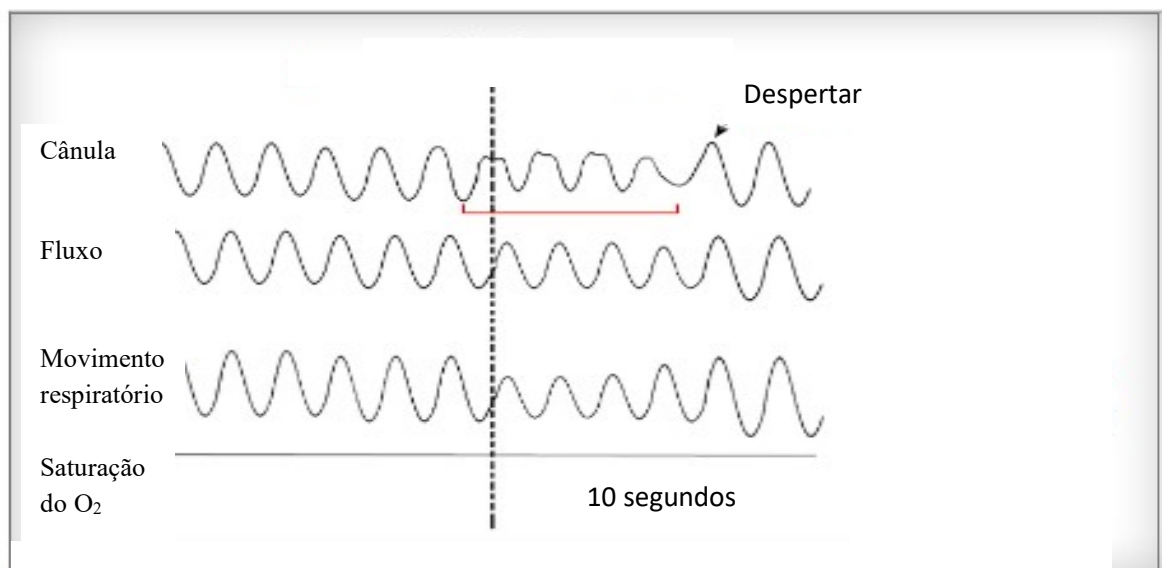
Figura 5 - Traçado polissonográfico evidenciando hipopneias obstrutivas (marcações em azul) e despertares corticais (marcações em amarelo).



Despertar relacionado ao aumento do esforço respiratório (DRER) (Figura 6):

1. Marcar um evento como DRER se houver uma redução da respiração de pelo menos ≥ 10 segundos caracterizada por aumento do esforço respiratório ou por um achatamento da porção inspiratória da pressão nasal (recomendado).

Figura 6 - Representação esquemática do evento respiratório caracterizado como DRER.



A polissonografia de noite inteira é, portanto, o exame necessário para quantificar os eventos respiratórios por cada hora de sono (IAH e/ou IDR) e assim determinar o diagnóstico da SAOS. Além desses índices, através de polissonografia são analisados vários outros parâmetros como: a estrutura do sono, a saturação da oxihemoglobina e número de dessaturações, os movimentos respiratórios torácicos e abdominais, os movimentos de membros inferiores, e possíveis alterações eletrocardiográficas e eletroencefalográficas. A Escala de sonolência de Epworth e o Questionário de Berlim são dois métodos subjetivos utilizados como triagem para a SAOS. A primeira avalia o grau de sonolência diurna através de oito situações cuja pontuação de cada uma pode variar de 0 a 3 pontos, conforme a severidade da sonolência.

Assim, a pontuação final pode variar de 0 a 24 pontos, sendo uma pontuação acima de 10 considerada como sonolência diurna excessiva, que pode estar relacionada à SAOS. O Questionário de Berlim é composto por 3 sessões, onde a primeira sessão faz referência à ocorrência de roncos; a segunda, avalia a sonolência ou fadiga diurnas; e a terceira, avalia a presença de obesidade ou hipertensão arterial. Nas sessões 1 e 2, é considerado alto risco quando os sintomas ocorrem mais de 3 a 4 vezes por semana. Na sessão 3, alto risco é definido na presença de HAS ou quando o índice de massa corporal (IMC) é maior ou igual a 30 Kg/m². São qualificados de alto risco para a SAOS, àqueles considerados como de alto risco em pelo menos duas sessões. (GUS et al., 2008) observaram um alto risco para a SAOS em pacientes considerados de risco pelo Questionário de Berlim, independentemente da presença de HAS resistente, sendo este mais sensível e específico para a Apneia do Sono que a Escala de Sonolência de Epworth.

A Academia Americana de Medicina do Sono (2005) classificou ainda a gravidade da SAOS mediante dois parâmetros. O primeiro é objetivo e determinado pelo valor do IAH em: SAOS leve, quando o IAH for ≥ 5 e < 15 / hora de sono; SAOS moderada, quando o IAH está compreendido entre 15 a 30/ hora de sono; e SAOS severa, quando o IAH é maior que 30/hora de sono. O segundo parâmetro é subjetivo e é determinado pelo grau de sonolência diurna. A SAOS é considerada leve quando a sonolência indesejada ou involuntária acontece durante atividades que requerem pouca atenção; moderada, quando a sonolência indesejada ou involuntária acontece durante atividades que requerem alguma atenção; e severa, quando a sonolência indesejada ou involuntária acontece durante atividades que requerem muita atenção. O parâmetro objetivo (IAH/IDR) tem sido o mais utilizado para determinar a gravidade da SAOS, na maioria dos estudos populacionais. Assim, os pontos de corte do

IAH/IDR de 5, 15 e 30 (com ou sem sonolência excessiva) são comumente usados para indicar SAOS leve, moderada e severa, respectivamente (YOUNG, 2004).

A SAOS tem uma prevalência considerável nos indivíduos adultos estando presente em cerca de 4% dos homens e 2% das mulheres acima dos 30 anos, sendo os homens 2 a 3 vezes mais acometidos que as mulheres com idade entre 30 e 64 anos (YOUNG, 2004). Estima-se que 1 dentre 5 adultos tem a doença pelo menos em sua forma leve, e 1 dentre 15 a tem em sua forma moderada ou de pior gravidade (YOUNG; SKATRUD; PEPPARD, 2004). Aproximadamente 3 a 7% dos homens adultos e 2 a 5% das mulheres adultas da população geral apresentam SAOS com sonolência diurna (PUNJABI, 2008). A prevalência da SAOS aumenta com a idade, sendo 2 a 3 vezes mais frequente em idosos (a partir de 65 anos) quando comparados a pessoas de meia idade (dos 30 aos 64 anos). O aumento do de peso corporal também é um fator que contribui para o surgimento ou agravamento da doença. Um ganho de 10% do peso corporal, aumenta em 6 vezes o risco para desenvolvê-la (PEPPARD et al., 2000). Isso acontece devido ao acúmulo de gordura no pescoço como um resultado da obesidade, reduzindo o lúmen da faringe e predispondo ao seu colapso durante o sono, diminuindo o fluxo de ar de forma intermitente (RYAN; BRADLEY, 2005). A obesidade é, portanto, um fator de risco importante para a SAOS, sendo a redução de peso, em pacientes obesos, uma medida primordial a ser adotada, pois pode diminuir a gravidade da doença (YOUNG; SKATRUD; PEPPARD, 2004).

No entanto, a SAOS também pode ocorrer em indivíduos com peso normal, podendo outros fatores contribuírem para o seu surgimento como: macroglossia (língua volumosa), hipertrofia adenotonsilar (RYAN; BRADLEY, 2005), anormalidades craniofaciais como retrognatía ou outras alterações esqueléticas da face (LI et al., 2015), obstrução nasal provocada por fatores diversos como desvio do septo nasal, hipertrofia das conchas nasais, pólipos, tumores benignos e malignos, além do tabagismo e da hereditariedade (YOUNG; SKATRUD; PEPPARD, 2004). Assim, várias doenças e condições anatômicas das vias aéreas superiores têm importante papel na etiopatogenia da SAOS. A sonoendoscopia é o exame padrão ouro para o diagnóstico dos sítios anatômicos e funcional de obstrução, envolvidos na patogênese da SAOS (PASSALI et al., 2015).

Os ciclos de hipóxia e reoxigenação provocados pela redução do fluxo aéreo durante o sono na SAOS geram uma alteração na fosforilação oxidativa mitocondrial do O₂, aumentando a produção de EROs que reagem com outras moléculas alterando as suas funções (LAVIE, 2003). Essa alteração do balanço oxidativo definida como estresse oxidativo corresponde portanto, a um desequilíbrio entre a produção de EROs e a capacidade

antioxidante, o qual pode ser mensurado através da dosagem de vários biomarcadores sanguíneos (CELEC et al., 2013; COFTA et al., 2008; LIRA; DE SOUSA RODRIGUES, 2016). Além disso, a hipóxia intermitente também é capaz de predispor a ativação de fatores pró-inflamatórios com produção de citocinas como o fator de necrose tumoral, interleucinas 6 e 8, as quais estão envolvidas na patogênese da arteriosclerose e da HAS. Por isso, a SAOS é considerada um fator de risco independente para o desencadeamento ou agravamento de uma HAS, e suas complicações como infarto agudo do miocárdio, arritmias e acidente vascular encefálico (NIETO et al., 2000; PEPPARD et al., 2000), e possivelmente também pode favorecer ao desenvolvimento de hipercolesterolemia (LI et al., 2005), não existindo no entanto, uma correlação entre os níveis tensionais e do colesterol com a gravidade da doença (DE SOUSA RODRIGUES; LIRA, 2015).

O aumento dos níveis tensionais também pode ser justificado pela restrição do fluxo de ar provocada pelos eventos respiratórios intermitentes e que levam a uma dessaturação da oxihemoglobina, e às vezes até hipercapnia (aumento no nível sérico do dióxido de carbono) bem como pela fragmentação do sono gerada pelos despertares corticais que causam uma ativação do sistema nervoso simpático, alterando as respostas dos baro e quimiorreceptores, resultando no aumento da pressão sanguínea sistólica, e consequente HAS ou exacerbação desta condição (LAVIE, 2003). Dessa forma, estima-se que cerca de 40 a 60% de indivíduos com SAOS não tratada apresentam HAS, e dentre os hipertensos, aproximadamente um terço sofre de SAOS (HLA et al., 1994).

Grandes estudos epidemiológicos como o Wisconsin Sleep Cohort Study (PEPPARD et al., 2000) e o Sleep Heart and Health (NIETO et al., 2000) concluíram que a associação entre a Apneia do Sono e a HAS é independente de outros fatores de risco como idade, obesidade, gênero, e consumo de álcool e cigarro. Um outro estudo realizado para verificar a Apneia do Sono como fator de risco para HAS (LAVIE; HERER; HOFFSTEIN, 2000) mostrou que para cada evento respiratório presente por hora de sono aumentava em torno de 1% o risco de para hipertensão arterial sistêmica. Okcay e coautores (OKCAY; SOMERS; CAPLES, 2008) mostraram que indivíduos com SAOS (IAH \geq 5/hora) apresentavam níveis mais elevados da pressão arterial tanto em vigília como durante o sono quando comparados ao grupo controle. Porém, os mecanismos pelos quais a SAOS provoca a HAS ainda não estão bem esclarecidos. Alguns estudos sugerem a sustentada ativação do sistema nervoso simpático, mudanças na pressão intratorácica e o estresse oxidativo, e consequentemente uma inflamação vascular resultante dos ciclos de hipóxia e reoxigenação como os causadores da HAS em indivíduos com SAOS (LAVIE; HERER; HOFFSTEIN, 2000).

Um outro aspecto é que durante o sono nREM (no Rapid Eye Moviment - não há movimento ocular rápido), fase do sono em que ocorre normalmente uma redução das atividades cerebral, cardíaca, respiratória e muscular, e conseqüentemente, há redução do metabolismo, da atividade do sistema nervoso simpático, da pressão arterial sanguínea e da frequência cardíaca, na SAOS acaba não acontecendo essa queda, ativando atividades autonômica, química, inflamatória, e efeitos metabólicos que podem iniciar ou exacerbar uma doença cardiovascular (YOUNG; SKATRUD; PEPPARD, 2004). Um estudo caso-controle com pacientes hipertensos resistentes demonstrou que 71% deles tinham SAOS associada (considerando um limite mínimo para o IAH de 10/hora), e que esta condição está forte e independentemente de outros fatores como idade, gênero, índice de massa corpórea, e duração da hipertensão, relacionada a HAS resistente (GONÇALVES et al., 2007)

Além da HAS, indivíduos com outros distúrbios cardiovasculares como doença arterial coronariana, arritmias, insuficiência cardíaca congestiva e acidente vascular encefálico também costumam apresentar SAOS. Bassetti e Aldrich demonstraram num estudo prospectivo que 62,5% dos pacientes com doença cerebrovascular apresentavam a SAOS associada (BASSETTI; ALDRICH, 1999). Por isso, há um aumento da prevalência da SAOS nas doenças cérebro-cardiovasculares, acometendo cerca de 30 a 83% dos hipertensos (LOGAN et al., 2001), 12 a 53% dos indivíduos com insuficiência cardíaca (CHAN et al., 1997), 30 a 58% daqueles com doença cardíaca isquêmica (MOOE et al., 2001) e 43 a 91% dos que sofreram acidente vascular encefálico (BASSETTI; ALDRICH, 1999).

São os episódios recorrentes de hipóxia e reoxigenação que contribuem para a formação de EROs, que são átomos ou moléculas os quais possuem um ou mais elétrons desemparelhados na órbita externa e que por isso são quimicamente reativos. É um desafio combinar a noção química básica da oxirredução, incluindo transferência de elétrons, radicais livres, metabólitos do oxigênio como ânion radical superóxido, peróxido de hidrogênio, radical hidroxila, óxido nítrico e peroxinitrito, com o conceito biológico de estresse oxidativo, o qual pode aumentar respostas inflamatórias através da ativação de macrófagos e da produção do fator alfa de necrose tumoral (SIES, 2015).

Os radicais livres podem reagir com quaisquer outras moléculas como outros EROs ou com espécies não radicais. Assim, 2 radicais livres reagem entre si produzindo um produto não radical, ou um radical pode reagir com uma molécula não radical e o produto será um novo radical, propagando radicais quimicamente reativos. Quando os elétrons são transferidos de uma molécula para outra, ocorre uma reação de oxirredução (reação redox). Os EROs são produzidos durante o metabolismo normal do oxigênio no processo de fosforilação oxidativa

que ocorre na respiração celular, e sistemas antioxidantes enzimáticos [principalmente pela superóxido-dismutase (SOD), glutatona-peroxidase e catalase] e não enzimáticos agem para o eliminar o seu excesso. Quando a formação desses EROs excede a capacidade celular dos mecanismos antioxidante, ocorre um estresse oxidativo, causando danos às células e aos tecidos envolvidos. Esse processo contribui de forma significativa para patologias inflamatórias e isquêmicas (LAVIE, 2003).

O ânion radical superóxido ($O_2^{\bullet-}$) é formado durante a respiração celular da seguinte forma:



o qual pode ser dismutado por ação da SOD recuperando o oxigênio molecular (O_2) e obtendo também o peróxido de hidrogênio (H_2O_2):



A reação do $O_2^{\bullet-}$ com seu produto H_2O_2 pode por sua vez formar radicais hidroxila (OH^{\bullet}), o qual corresponde a um dos mais potentes agentes oxidantes conhecidos e que reage facilmente com outras moléculas. A formação do radical hidroxila é facilitada pela presença de metais de transição reduzidos como o Fe^{2+} (ferro) e o Cu^{2+} (cobre). Por isso, as hidroxilas (OH^{\bullet}) são desencadeadoras da peroxidação lipídica causando danos às proteínas:



Assim, $O_2^{\bullet-}$, H_2O_2 e OH^{\bullet} são as principais espécies reativas de oxigênio envolvidas na respiração celular. Células e tecidos são continuamente expostos a EROs endógenos e exógenos, estando os endógenos fisiopatologicamente envolvidos na SAOS. O superóxido é primeiramente produzido pela mitocôndria e por leucócitos, por tecidos cardíacos e células vasculares diante de uma situação de hipóxia/reoxigenação e pela oxidação de moléculas pequenas como de glicose e homocisteína.

Estima-se que em condições normais, cerca de 5% do oxigênio consumido seja transformado em EROs pelas mitocôndrias. Em situação de hipóxia, como a concentração do oxigênio molecular é menor, a produção do oxigênio reativo é aumentada devido a uma inibição da adenina-nucleotídeo-translocase e da redução da atividade dos complexos I ou II da cadeia respiratória na mitocôndria. Além disso, o óxido nítrico (NO), um potente agente

relaxante vascular, está diminuído nos pacientes com a Apneia do Sono, pois em condições de hipoxemia, há uma diminuição do O₂, o qual é o substrato para a sua formação (LAVIE, 2012).

As EROs promovem a ativação dos fatores de transcrição que são redox-sensíveis, resultando no aumento da expressão de genes que vão promover uma adaptação à hipóxia. Esses fatores de transcrição redox-sensíveis desencadeiam uma resposta inflamatória e imune promovendo a ativação de células endoteliais, leucócitos e plaquetas. Uma vez ativadas, essas células expressam moléculas de adesão e citocinas pro-inflamatórias que podem levar a um dano e disfunção endotelial, e conseqüentemente, ao desenvolvimento da morbidade cardiovascular, o que explica a associação entre a SAOS e doença cardiovascular (LAVIE, 2012; LAVIE; HERER; HOFFSTEIN, 2000). Essas espécies reativas podem, portanto, causar danos a diferentes moléculas incluindo lipídios, proteínas, carboidratos e até DNA (ácido desoxirribonucleico). O alvo inicial da oxidação varia dependendo da célula, do tipo e localização do estresse oxidativo bem como da severidade e da disponibilidade de íons metal. Altos níveis de EROs alteram a integridade das membranas mitocondrial, peroxomal e lisossomal, culminando com a ruptura da membrana plasmática e morte celular (NISHIKAWA, 2008). No estudo de Coimbra e colaboradores (COIMBRA-COSTA et al., 2017), os autores observaram que ao submeter ratos a uma situação de hipóxia aguda grave seguida de reoxigenação houve um aumento na oxidação de lipídios e proteínas, ao mesmo tempo em que as defesas antioxidantes diminuíram, e a cascata apoptótica foi potencializada.

A patogênese do estresse oxidativo na Apneia do Sono é por isso uma das mais desafiadoras questões para os pesquisadores do sono. O estresse oxidativo nesta doença tem sido proposto para representar paradigmas à morbidade cardiovascular nos pacientes com SAOS e associá-la a várias desordens orgânicas metabólicas. Apneias intermitentes levam a hipóxia e na pós-apneia ocorre reoxigenação, o que contribui para a produção de radicais livres e mediadores inflamatórios com aumento dos níveis circulantes de moléculas de adesão, desencadeando uma inflamação local das vias aéreas superiores e sistêmica, desempenhando um importante papel na aterogênese e formação de trombos arteriais (PASSALI et al., 2015).

Uma relação entre a peroxidação lipídica, o espessamento das camadas subendotelial e média carotídeas e a hipóxia intermitente nos pacientes com SAOS tem sido associada ao estresse oxidativo, sugerindo que este possa contribuir para o desenvolvimento de um processo aterosclerótico, desencadeando ou agravando várias doenças cardiovasculares. Alguns estudos têm sido desenvolvidos para avaliar a relação entre o estresse oxidativo e a SAOS, porém não há uma concordância entre os autores em como avaliá-lo ou ainda, quais

biomarcadores podem ser dosados para este fim. O primeiro estudo que explorou o estresse oxidativo da SAOS foi realizado com poucos pacientes e com resultados conflitantes. Mais recentemente, (YAMAUCHI; KIMURA, 2008) relataram que a excreção urinária de 8-hidroxi-2'-dioxiguanosina (um marcador do estresse oxidativo) foi significativamente aumentado em pacientes com SAOS ($p < 0,03$).

Jurado-Gómez et al., 2011, observaram que indivíduos com SAOS apresentavam um aumento significativo do MAD, sobretudo na forma severa da doença. Guo et al. (2013), constataram um aumento nas concentrações da TRX com o aumento do IAH e a queda da saturação da oxihemoglobina. Cofta et al. (2008), utilizaram como biomarcadores a SOD e os produtos da peroxidação dos ácidos graxos da membrana plasmática dentre eles o MAD, e verificaram uma queda da SOD e elevação do MAD nos pacientes com SAOS.

Forman et al. (2015), reforçaram em sua pesquisa que o MAD, produto do ácido tiobarbitúrico na oxidação de ácidos graxos, pode ser usado para detectar um aumento da peroxidação lipídica, sendo um indicativo de desequilíbrio do balanço oxidativo. No estudo de Volná et al. (2011), os marcadores de estresse oxidativo avaliados na SAOS foram: proteína C-reativa de alta sensibilidade (PCRas), metaloproteinasas 2 e 9, receptores solúveis dos produtos finais de glicação avançada além do cobre e zinco plasmáticos, comparando suas concentrações com o IAH, e encontraram evidências de aumento do estresse oxidativo na SAOS.

Simiakakis et al. (2012), também encontraram uma diminuição significativa na capacidade antioxidante, através da queda da concentração do ferro reduzido, em pacientes com SAOS em comparação com o controle ($p = 0,004$), sendo os mais importantes fatores preditores da variação do estresse oxidativo, a obesidade, o gênero e o tabagismo. O equilíbrio oxidativo também foi observado por Katsoulis et al. (2011), medindo o estado antioxidante total sérico em 32 pacientes com SAOS sem comorbidades, antes e após o uso de CPAP (pressão aérea positiva contínua – equipamento muito utilizado para tratamento da SAOS), com melhora significativa do estresse oxidativo após o tratamento ($p < 0,01$).

Passali et al. (2015), também avaliaram o ferro como biomarcador do estresse oxidativo na SAOS. O ferro é um elemento versátil e altamente reativo. Tendo 2 valências, o Fe $2+$ (ferroso) e Fe $3+$ (férico), ele tem acesso a uma série de reações redox, sendo facilmente utilizado no transporte de proteínas como a transferrina, lactoferrina, ferritina e hemossiderina. A baixa do Ph plasmático como ocorre em condições de isquemia utiliza o ferro, produzindo radicais livres, os quais capturam mais ferro através do zinco e ferritina. O método de detecção do limite de ferro não proteico (NPBI) nos tecidos biológicos é baseado

no excesso de ácido nitrilotriacético (NTA) o qual captura todo ferro para proteínas de baixo peso molecular. Carbonilas proteicas são formadas por uma variedade de mecanismos oxidativos e são indícios de injúria oxidativa. EROs causam dano celular com oxidação de aminoácidos transformando proteínas em carbonilas proteicas (PASSALI et al., 2015).

Os isoprostanos são compostos semelhantes as prostaglandinas formados diretamente pelos ataques dos EROs ao ácido aracdônico, no ácido graxo insaturado da membrana celular. No estudo de Passali et al. (2015), os pesquisadores utilizaram proteínas carbonilas e isoprostanos urinários e plasmáticos como biomarcadores do estresse oxidativo, e constataram 100% e 95% de sensibilidade respectivamente. Concluíram inclusive que estes marcadores podem ser usados como precursores de episódios de oclusão das vias aéreas superiores devido ao trauma mecânico e inflamação local da orofaringe. Cherneva et al. (2017), também verificaram que isoprostanos urinários estão elevados em paciente com SAOS ($p=0,091$ versus $p=0,078$) e consideraram estes importantes marcadores de estresse oxidativo estando associado inclusive com disfunção entolelial e dano vascular.

Há, no entanto, estudos com resultados negativos como os de Ntalapascha et al. (2013) e Alzoghaibi; Bahammam (2005), onde o estresse oxidativo na SAOS não pôde ser comprovado através dos marcadores utilizados. Assim, estes autores não concordaram que a SAOS seja capaz de alterar o balanço oxidativo diminuindo as defesas antioxidantes.

Por isso, uma revisão sistêmica da literatura foi realizada por Lira e de Sousa Rodrigues para verificar quais os melhores biomarcadores para avaliar o estresse oxidativo na SAOS uma vez que não há uma concordância entre os pesquisadores em quais marcadores devem ser dosados para este fim. Após leitura e análise detalhada dos artigos encontrados, os autores concluíram que os principais biomarcadores utilizados são: o malondialdeído (MAD), a superóxido-dismutase (SOD), a tiorredoxina (TRX) e o ferro reduzido (Tabela 1) (LIRA; DE SOUSA RODRIGUES, 2016).

Se com relação a avaliação do estresse oxidativo na SAOS as pesquisas existentes já não são muitas, com metodologias diferentes, realizados com humanos e em animais, além de não haver uma padronização quanto ao biomarcador, os estudos quanto ao uso de um agente antioxidante para tratar a SAOS são mais escassos ainda. Um deles, com resultados promissores, é o de Sadasivam et al. (2011), que utilizou N-acetilcisteína (NAC) 600 mg administrada por via oral. Grebe et al. (2006), utilizaram como agente antioxidante a vitamina C, e concluíram que esta vitamina melhora a função vascular na SAOS.

De acordo com o estudo de revisão de Lira e de Sousa Rodrigues, a terapia antioxidante parece ser benéfica no tratamento da SAOS. No entanto, existem poucos estudos

experimentais e em humanos demonstrando seu efeito positivo, e os estudos de referência utilizaram diferentes antioxidantes, dificultando estabelecer qual o melhor agente antioxidante para tratar esta doença. A vitamina C e a NAC entretanto, mostraram resultados interessantes na redução do estresse oxidativo, e por terem um baixo risco de complicações, podem se tornar uma alternativa ao tratamento complementar da SAOS, principalmente em pacientes com baixa adesão ao CPAP ou que necessitam de altas pressões deste aparelho (Tabela 2) (LIRA; DE SOUSA RODRIGUES, 2016).

Tabela 1 - Resultados da revisão sistemática sobre os marcadores do estresse oxidativo na SAOS

Pesquisas sobre marcadores do balanço oxidativo na SAOS	Resultados positivos no aumento do estresse oxidativo	Resultados negativos no aumento do estresse oxidativo
Volná J, Kemlink D, Kalousová M et al (2011)	Níveis de proteína C reativa de alta sensibilidade (PCRas), Metaloproteinase 9 e Cobre (p<0.001)	
Guo Q, Wang Y, Li QY et al (2012)	Tiorredoxina (p<0,05)	
Takahashi K, Chin K, Nakamura H et al (2008)	Tiorredoxina (p=0,02)	
Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A et al (2013)		Níveis de glutatona, 8-isoprostano, Substâncias retivas ao ácido tiobrabitúrico, Atividade da catalase e a cobre-zinco superóxido-dismutase (SOD) (p>0,05)
Alzoghaibi MA, Bahammam SA (2005)		Superóxido-dismutase (SOD) atividade e cocentrções de produtos da peroxidação lipídica (0.29 +/- 0.015 vs 0.31 +/- 0.01 U/ml, and 4.64 +/- 0.57 vs. 4.62 +/- 0.54 mmol/mL, respectivamente)
Cofta S, Wysocka E, Piorunek T et al (2008)	SOD e Malondialdeído (p<0,05)	
Jordan W, Cohrs S, Degner D et al (2006)	Malondialdeído (p<0,0005)	
Mancuso M, Bonanni E, LoGerfo A et al (2012)	Ferro reduzido (FRAP) (p<0,0001)	
Simiakakis M, Kapsimalis F, Chaligiannis E et al (2012)	Ferro reduzido (FRAP) (p<0,004)	
Katsoulis K, Kontakiotis T, Spanogiannis D et al (2011)	Status antioxidante sérico (p<0.01)	

Fonte: Lira AB, Sousa-Rodrigues CF. Evaluation of oxidative stress markers in obstructive sleep apnea syndrome and additional antioxidant therapy: a review article. Sleep Breath, 2016.

Tabela 2 - Pesquisas com resultados favoráveis ao uso de antioxidante no tratamento da SAOS

Pesquisas sobre o uso de agente antioxidante no tratamento da SAOS	Antioxidantes com resultados favoráveis
Sadasivam K, Patial K, Vijayan VK et al (2011)	N-acetilcisteína (NAC) (p<0.001)
Grebe M, Eisele HJ, Weissmann N et al (2006)	Vitamina C (p<0.01)
Inamoto S, Yoshioka T, Yamashita C et al (2010)	Pitavastatina (p<0.01)
Williams AL, Chen L, Scharf SM (2010)	Alopurinol (p<0.05)
Celec P, Jurkovicová I, Buchta R et al (2013)	Vitaminas C e E (p<0.05)
Macrea M, Martin T, Zagrean L et al (2013)	Leptina (p<0.0003)

Fonte: Lira AB, Sousa-Rodrigues CF. Evaluation of oxidative stress markers in obstructive sleep apnea syndrome and additional antioxidant therapy: a review article. *Sleep Breath*, 2016.

Uma pesquisa publicada recentemente utilizou o ácido α -lipoico (LA) como agente antioxidante para atenuar os danos ao tecido renal causado pela hipóxia intermitente em um modelo animal (em ratos) de SAOS e obteve resultados satisfatórios, melhorando a disfunção renal (ABUYASSIN et al., 2019).

Muitos dos estudos aqui descritos demonstram que a avaliação do estresse oxidativo deve ser considerada na SAOS, mas a escolha dos biomarcadores é um desafio a ser determinado pelos pesquisadores dessa doença. É provável também que ao desvendar esse enigma, isso colabore para aprimorar o tratamento da SAOS através da utilização de terapia antioxidante. Através desta pesquisa, estima-se que tanto a avaliação do estresse oxidativo como o tratamento complementar antioxidante na SAOS possam constituir uma realidade em um futuro próximo.

4 MATERIAIS E MÉTODO

Esta pesquisa corresponde a um ensaio clínico controlado no qual pacientes adultos, maiores de 18 anos, portadores da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono avaliados num Serviço de referência em Medicina do Sono do Estado de Alagoas, foram convidados a participar desta pesquisa aprovada pelo comitê de Ética da Universidade Federal de Alagoas (UFAL) com protocolo de número 1.568.533. Foram selecionados também indivíduos sem a doença (com um IAH < 5/ hora de sono) para fazerem parte do grupo controle. Os que aceitaram, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Os critérios da inclusão para a pesquisa foram:

1. Aceitar participar da pesquisa;
2. Ser maior de 18 anos;
3. Ausência de comorbidades, ou diante da pré-existência de alguma doença, esta deveria estar clinicamente controlada;
4. Não estar fazendo uso de outras terapias antioxidantes.

Fizeram parte da pesquisa 30 participantes, distribuídos em grupos da seguinte forma:

Grupo 0 (G0): 5 indivíduos sem a doença (IAH < 5/hora de sono);

Grupo I (G1): 9 pacientes com a doença de grau leve (IAH ≥ 5 e < 15/hora);

Grupo II (G2): 9 pacientes com a doença de grau moderado (IAH ≥ 15 e ≤ 30 /hora);

Grupo III (G3): 7 pacientes com a doença de grau severo (IAH > 30/hora).

Cada paciente selecionado foi avaliado, na primeira consulta médica, quanto a idade, história pessoal de HAS, diabetes *mellitus*, ou outras doenças crônicas, bem como quanto ao uso diário de vitamina C sob a forma de alimentos ou suplementos. Foi considerado uso habitual de vitamina C aqueles que a ingeriam em pelo menos uma refeição 3 vezes na semana. Eram verificadas também as medidas do peso (em quilogramas) e da altura (em metros) para cálculo do Índice de Massa Corpórea (IMC). A pressão arterial era aferida através de um esfigmomanômetro manual posicionado no membro superior direito e de um estetoscópio, estando o paciente sentado. Em seguida, eram solicitados os exames complementares:

1. Polissonografia de noite inteira, para determinação do IAH, do índice de dessaturações e da menor saturação do oxigênio atingida.

2. Dosagem do MAD (nmol/ml) antes (1MAD) e após (2MDA) o uso da vitamina C por 30 dias consecutivos, através de punção sanguínea venosa periférica. A escolha apenas do MAD como marcador do estresse oxidativo nos participantes da pesquisa foi decorrente da

indisponibilidade laboratorial de dosar os demais biomarcadores apontados na revisão sistemática realizada anteriormente pela pesquisadora.

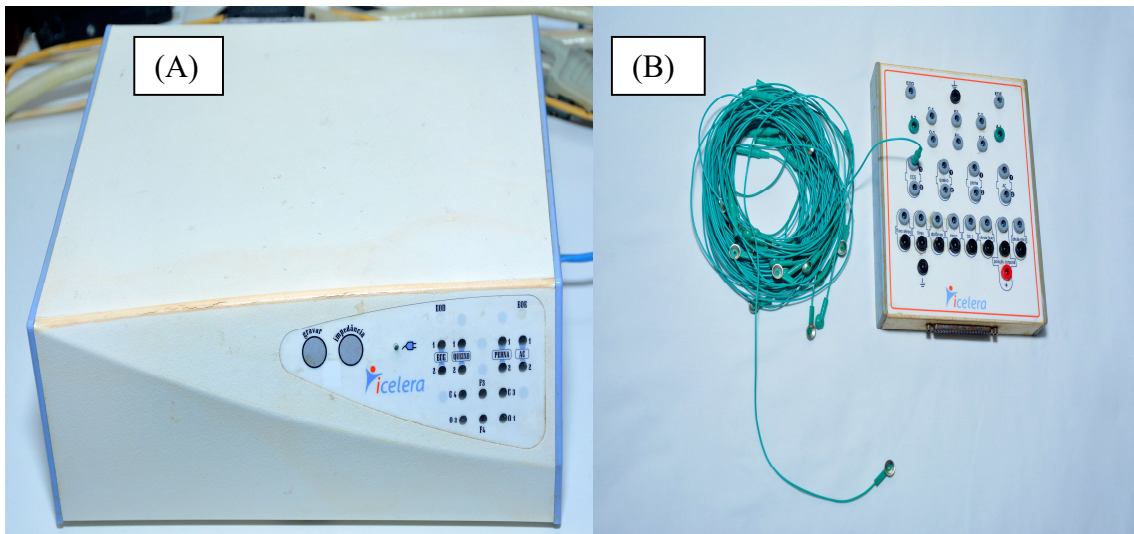
➤ **Parâmetros Biológicos:**

Todos os indivíduos foram submetidos a duas avaliações sanguíneas do nível do MAD, através da coleta de sangue por punção venosa periférica realizada no IPC laboratório de Maceió, sendo a primeira antes e a segunda após o uso agente antioxidante.

➤ **Polissonografia:**

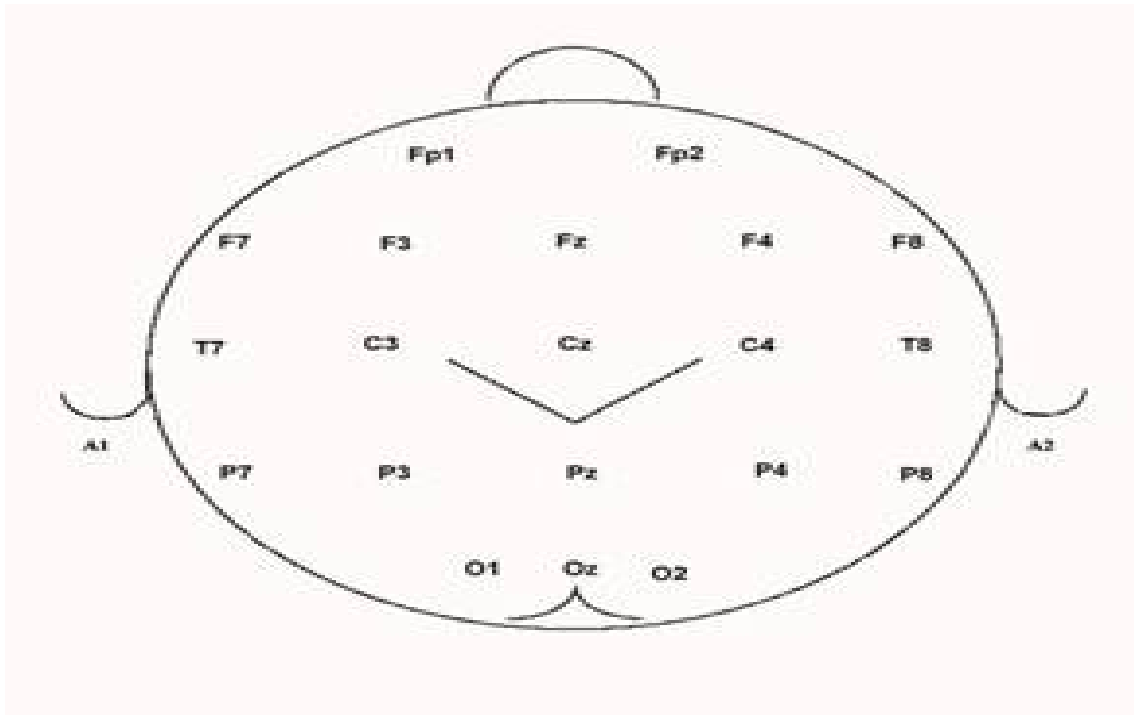
A polissonografia de noite inteira, exame complementar necessário para o diagnóstico e definição da gravidade da SAOS através da determinação do IAH, foi realizada no laboratório do sono da OTOCLINIC, a qual autorizou o desenvolvimento da pesquisa mediante a aprovação por seu diretor administrativo na ocasião, Dr. Marcos Antônio de Melo Costa. Os pacientes foram monitorados por uma noite inteira através de fixação de eletrodos e sensores posicionados na cabeça, tórax, abdômen e membros inferiores para determinação dos parâmetros necessários para análise do exame através de polígrafos e eletrodos da marca Icelera® (Figura 7). A fixação dos eletrodos de cabeça seguiram o Sistema Internacional 10-20 de colocação de eletrodos centrais (F3/A2, F4/A1, C3/A2, C4/A1, O1/O2 e O2/A1) para obtenção do eletroencefalograma através de 2 canais frontais, 2 centrais e 2 occipitais (Figura 8); eletrodos no canto externo de cada olho eram fixados para detecção dos movimentos oculares, obtendo-se o eletrooculograma; e eletrodos no mento para obtenção do eletromiograma. Através do eletroencefalograma, eletrooculograma e eletromiograma mentoniano, pode-se determinar a arquitetura do sono do indivíduo, observando a distribuição dos estágios do sono e a presença de despertares breves recorrentes que fragmentam o sono. Eram ainda posicionados eletrodos na face anterior do tórax para obtenção do eletrocardiograma; eletrodos em membros inferiores (ao nível do músculo tibial anterior de cada perna) para detecção de possíveis movimentos dos membros inferiores (Figura 9).

Figura 7 - Polígrafo (A); eletrodos (B).



Fonte: LIRA et al., 2020.

Figura 8 - Posição dos eletrodos frontais (F), centrais (C), e occipitais (O) pelo Sistema Internacional de 10-20 de colocação de eletrodos (vista cefálica).



Fonte: http://www.lasse.med.br/mat_didatico/lasse1/textos/eliana03.html

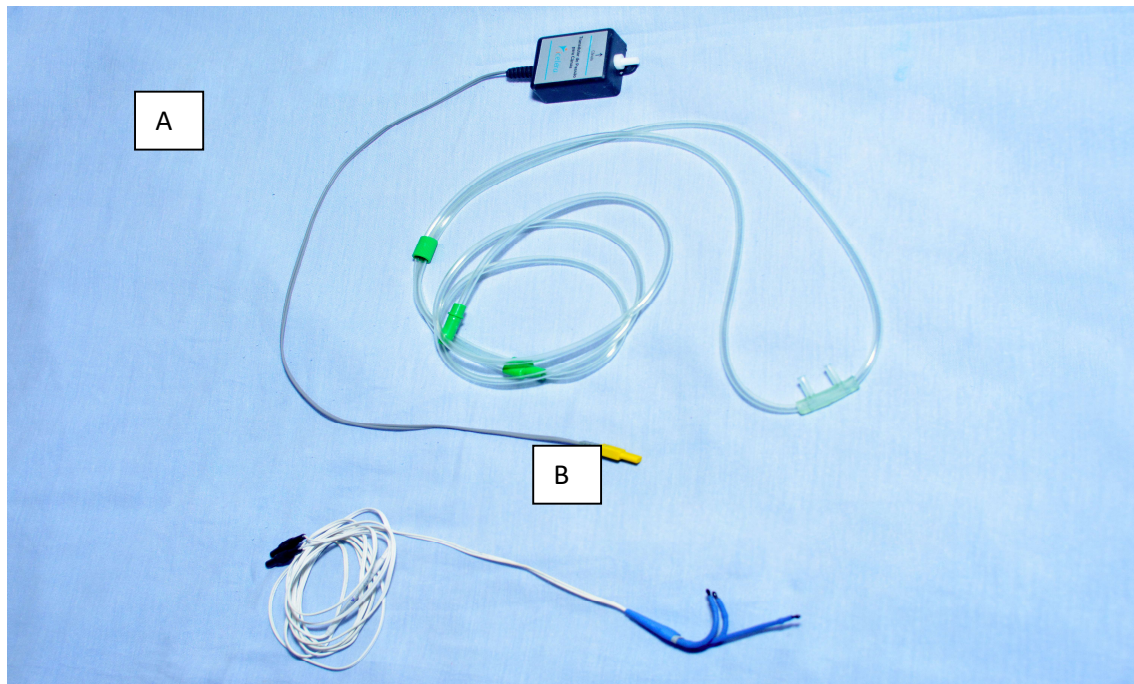
Figura 9 - Montagem do paciente para realizar a polissonografia.



Fonte: LIRA et al., 2020.

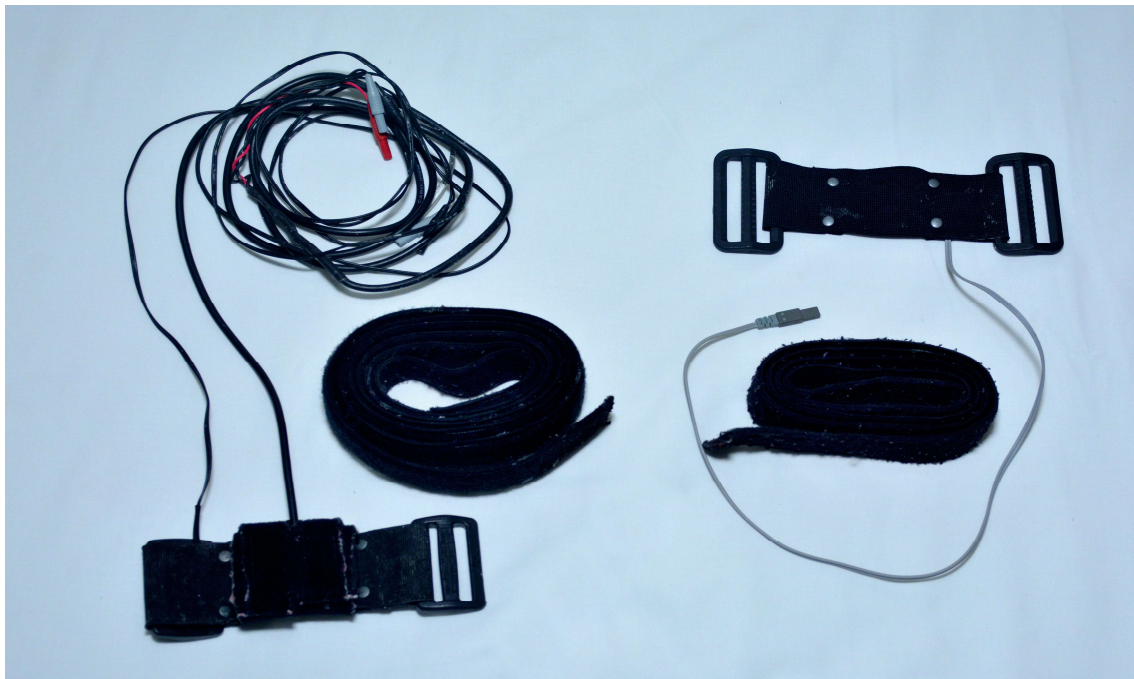
Para verificação do fluxo de ar pelas vias aéreas superiores eram utilizados sensores de temperatura oro-nasal (termistor) e de pressão nasal (cânula), para a determinação do IAH (Figura 10). As cintas torácica e abdominal eram colocadas para verificar a presença ou não de esforço respiratório, o que possibilita classificar se o evento respiratório é obstrutivo, central ou misto. Um sensor de posição era fixado à cinta torácica, e um sensor de ronco era posicionado paralelamente à traqueia, na região cervical (Figuras 11, 12). Para avaliar a saturação da oxihemoglobina, um oxímetro digital era colocado no 2º quirodáctilo da mão direita (Figura 13). Cada paciente permanecia das 20:00h às 6:00h no Laboratório do Sono, sendo permanentemente acompanhado por uma técnica em enfermagem especializada.

Figura 10 - Cânula nasal (A); Termistor oro-nasal (B).



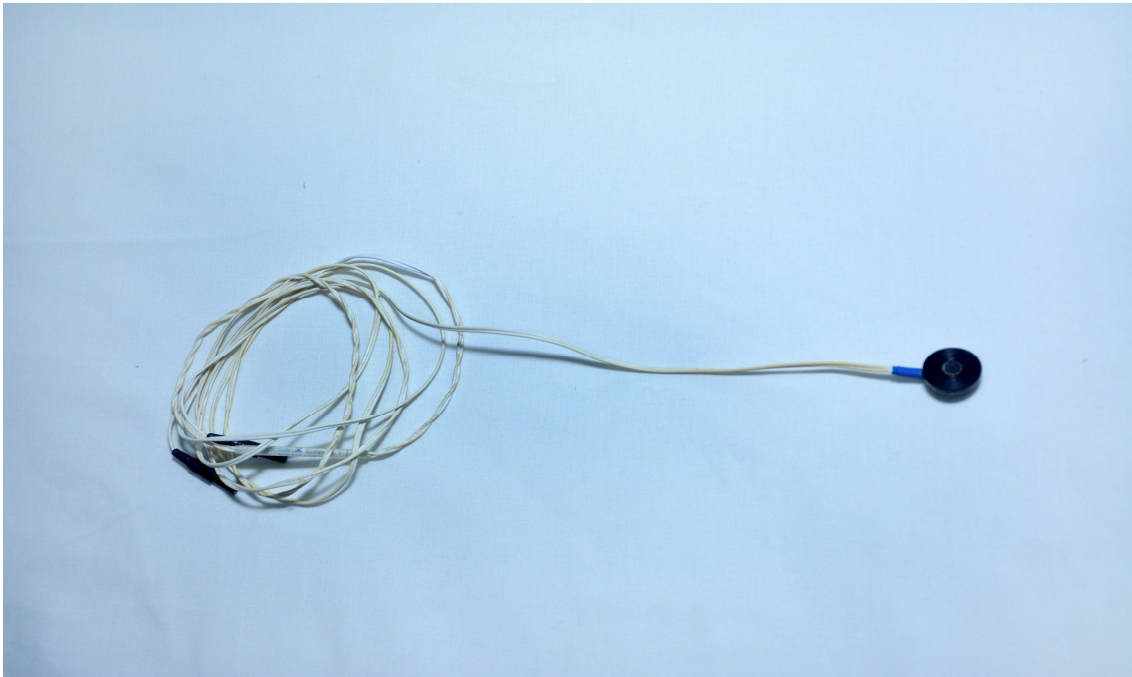
Fonte: LIRA et al., 2020.

Figura 11 - Cintas tóraco-abdominais.



Fonte: LIRA et al., 2020.

Figura 12 - Sensor de ronco.



Fonte: LIRA et al., 2020.

Figura 13 - Oxímetro digital.



Fonte: LIRA et al., 2020.

As análises desses exames foram realizadas pela pesquisadora desta Tese para minimizar o risco de viés de interpretação dos dados (Figura 14).

Figura 14 - Leitura e interpretação dos exames de polissonografia.



Fonte: LIRA et al., 2020.

➤ **Intervenção com Agente Antioxidante**

Após realizar a primeira coleta sanguínea para dosagem do MAD, cada paciente foi orientado a tomar rigorosamente, após o café da manhã e por 30 dias consecutivos, vitamina C na concentração de 1g/dia (redoxon® sem zinco, efervescente) e em única tomada diária. A posologia da vitamina C escolhida para a intervenção foi baseada em evidências médicas das quais é possível colher os benefícios dessa vitamina com potencial antioxidante sem causar danos à saúde dos participantes. Os pacientes também foram orientados a realizar a segunda dosagem do MAD imediatamente na manhã seguinte à conclusão do esquema terapêutico.

➤ **Análise Estatística**

Os dados coletados foram inicialmente inseridos e agrupados em planilha do Microsoft Office Excel. Posteriormente, as variáveis foram organizadas em tabelas de contingências e gráficos de colunas justapostas. Para descrição dos dados, foram utilizadas as medidas: porcentagem, mediana, média e desvio padrão (DP).

Para comparação das variáveis dependentes nos diferentes grupos: Grupo controle G0 - indivíduos sem a doença (IAH < 5/hora de sono); Grupo I (G1) - pacientes com a doença de grau leve (IAH ≥ 5 e < 15/hora); Grupo II (G2) - pacientes com a doença de grau moderado (IAH ≥ 15 e ≤ 30/hora); Grupo III (G3) - pacientes com a doença de grau severo

(IAH > 30/hora), como as variáveis qualitativas nominais (sexo, uso frequente de vitamina C, hipertensão arterial sistêmica e diabetes *mellitus*), utilizou-se o teste do qui-quadrado, $\alpha=0,05$.

Para comparação das médias da variável dependente (MDA antes e depois do uso da vitamina C) em relação aos grupos (G0, G1, G2 e G3), utilizou-se o teste de Lilliefors para verificar normalidade, e o teste de Levene para verificar homocedasticidade, e após atendidos esses pressupostos, utilizou-se o teste t student para grupos relacionados, considerando, $\alpha=0,05$.

Para comparação das médias da variável dependente grupos (G0, G1, G2 e G3) em relação as variáveis quantitativas (idade, peso, altura, IMC, circunferência cervical, circunferência abdominal, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, IAH, índice de despertar, índice de dessaturações, Nadir O₂ - nível de menor saturação do O₂, 1MDA - MDA antes do uso da vitamina C, e 2MDA – após uso da vitamina C), utilizou-se o teste de Lilliefors para verificar normalidade, e o teste de Levene para verificar Homocedasticidade, e após atendidos esses pressupostos, foram utilizados análise de variância e o teste de Tukey para comparações múltiplas, considerando $\alpha=0,05$. O programa utilizado foi o Bioestat 5.0.

➤ **Financiamento**

Esta pesquisa não recebeu patrocínios, por isso todas as despesas para o seu desenvolvimento foram custeadas pela pesquisadora desta Tese.

5 RESULTADOS

Após análise dos dados, foram obtidos os seguintes resultados:

Houve diferença estatística entre os grupos com relação ao sexo ($p=0,0224$). Observou-se predomínio absoluto do sexo masculino no grupo de pior gravidade, o G3, enquanto nos demais grupos, a proporção entre homens e mulheres acometidos foi semelhante (tabela 3).

Quanto à ingestão frequente de vitamina C nas condições habituais, esta foi evidente e significativa nos indivíduos do G0 e G2 os quais apresentaram as maiores porcentagens de pacientes que faziam uma dieta rica em vitamina C, com 80% e 100%, respectivamente, enquanto que nos grupos G1 e G3 a maioria dos participantes não possuía esse hábito (33,3% e 28,6%, respectivamente; $p=0,006$) (tabela 3). Ao analisar a ocorrência de HAS e diabetes entre os grupos, observou-se que nenhum participante do G0 foi portador destas doenças. Dentre os grupos de casos, a presença de HAS e de diabetes *mellitus* foi mais frequente no G1, apesar de não existir diferença entre os grupos ($p=0,258$ para HAS; $p=0,491$ para diabetes *mellitus*) (tabela 3).

Tabela 3 - Comparação das proporções dos grupos (G0, G1, G2 e G3) em relação as variáveis (sexo, dieta vitamina C, hipertensão arterial e diabetes).

Variáveis	G0		G1		G2		G3		X ² _{calculado} (p-valor)
	n	%	n	%	n	%	n	%	
Sexo									
Masculino	2	40,0	4	44,4	4	44,4	7	100,0	9,593
Feminino	3	60,0	5	55,6	5	55,6	0	0,0	(0,0224)
Dieta vitamina C									
Sim	4	80,0	3	33,3	9	100,0	2	28,6	12,381
Não	1	20,0	6	66,7	0	0,0	5	71,4	(0,0062)
HAS									
Sim	0	0,0	4	44,4	3	33,3	1	14,3	4,026
Não	5	100,0	5	55,6	6	66,7	6	85,7	(0,2587)
Diabetes									
Sim	0	0,0	1	11,1	0	0,0	0	0,0	2,414
Não	5	100,0	8	88,9	9	100,0	7	100,0	(0,4911)

Notas: Teste do Qui-quadrado. $\alpha=0,05$. Grupo 0 (G0) - indivíduos sem a doença (IAH < 5/hora de sono); Grupo I (G1) - pacientes com a doença de grau leve (IAH ≥ 5 e < 15/hora); Grupo II (G2) - pacientes com a doença de grau moderado (IAH ≥ 15 e ≤ 30 /hora); Grupo III (G3) - pacientes com a forma severa da doença (IAH > 30/hora).

Quanto às variáveis peso e IMC, verificou-se que houve diferença significativa entre as médias obtidas tanto para o peso ($p=0,0422$) como para o IMC ($p=0,0246$) em relação aos diferentes grupos (G0, G1, G2 e G3), destacando que os participantes do G3 apresentaram as

maiores médias, divergindo significativamente do G0. Os grupos G1 e G2 apresentaram médias intermediárias aos G0 e G3. Não houve diferença significativa entre as médias obtidas para as variáveis idade ($p=0,0895$) e altura ($p=0,1418$), em relação a todos os grupos (G0, G1, G2 e G3) (tabela 4).

Tabela 4 - Comparação das médias dos grupos (G0, G1, G2 e G3) em relação as variáveis (idade, peso, altura e IMC).

Variáveis	Mediana	Média	DP	F _{calculado} (p-valor)
Idade	Anos	anos	anos	
G0	45	40,6 a	15,0	2,4021
G1	53	52,1 a	13,1	(0,0905)
G2	47	50,8 a	9,6	
G3	38	39,4 a	9,0	
Peso	Kg	Kg	Kg	
G0	65	67,2 a	16,8	3,1256
G1	72	75,1 ab	16,9	(0,0422)
G2	79	79,0 ab	16,3	
G3	92	95,1 b	17,4	
Altura	M	M	M	
G0	1.71	1,73 a	0,07	1,9729
G1	1.65	1,65 a	0,14	(0,1418)
G2	1.68	1,69 a	0,10	
G3	1.76	1,77 a	0,05	
IMC	Kg/m ²	Kg/m ²	Kg/m ²	
G0	19.7	22,5 a	5,3	3,6688
G1	28.1	27,3 ab	2,8	(0,0246)
G2	28.0	27,4 ab	3,0	
G3	30.4	30,4 b	5,5	

Notas: ANOVA e Tukey, $\alpha=0,05$. Médias seguidas de mesma letra na coluna não diferem entre si. Grupo 0 (G0) - indivíduos sem a doença (IAH < 5/hora de sono); Grupo I (G1) - pacientes com a doença de grau leve (IAH ≥ 5 e < 15/hora); Grupo II (G2) - pacientes com a doença de grau moderado (IAH ≥ 15 e ≤ 30 /hora); Grupo III (G3) - pacientes com a forma severa da doença (IAH > 30/hora). (a) sem diferença estatística; (b) com diferença estatística.

Na avaliação das variáveis circunferência cervical, Pressão Arterial Sistólica (PAS) e Pressão Arterial Diastólica (PAD), constatou-se que houve diferença entre todos os grupos (Circunferência cervical $p=0,0210$; PAS $p=0,0329$; e PAD $p=0,0375$). Os indivíduos do G3 apresentaram as maiores medidas tanto para circunferência cervical como para PA (pressão arterial), diferindo significativamente do G0. Os grupos G2 e G3 apresentaram médias intermediárias aos G0 e G3. Quanto à variável PAD, o G2 e G3 apresentaram maiores médias, diferindo significativamente do G0 e G1 (tabela 5).

Observou-se também que não houve diferença significativa entre as médias obtidas na variável circunferência abdominal ($p=0,1123$) em relação aos grupos (G0, G1, G2 e G3) (tabela 5).

Tabela 5 - Comparação das médias dos grupos (G0, G1, G2 e G3) em relação as variáveis (circunferência cervical, circunferência abdominal, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica).

Variáveis	Mediana	Média	DP	F _{calculado}
Circunferência Cervical	cm	cm	cm	(p-valor)
G0	32	34,0 a	5,3	3,8347
G1	37	37,4 ab	5,0	(0,0210)
G2	40	38,4 ab	5,6	
G3	44	43,7 b	4,5	
Circunferência Abdominal	cm	cm	cm	
G0	81	83,8 a	15,4	2,1895
G1	95	93,9 a	14,6	(0,1123)
G2	92	92,3 a	11,5	
G3	101	104,6 a	16,3	
Pressão Arterial Sistólica	mmHg	mmHg	mmHg	
G0	110	110,0 a	7,1	3,3718
G1	110	116,1 ab	7,8	(0,0329)
G2	130	126,7 ab	10,0	
G3	120	130,0 b	21,6	
Pressão Arterial Diastólica	mmHg	mmHg	mmHg	
G0	70	72,0 a	8,4	3,2428
G1	70	74,4 a	5,3	(0,0375)
G2	90	85,6 b	8,8	
G3	80	84,3 b	16,2	

Notas: ANOVA e Tukey, $\alpha=0,05$. Médias seguidas de mesma letra na coluna não diferem entre si. Grupo 0 (G0) - indivíduos sem a doença (IAH < 5/hora de sono); Grupo I (G1) - pacientes com a doença de grau leve (IAH ≥ 5 e < 15/hora); Grupo II (G2) - pacientes com a doença de grau moderado (IAH ≥ 15 e ≤ 30 /hora); Grupo III (G3) - pacientes com a forma severa da doença (IAH > 30/hora). (a) sem diferença estatística; (b) com diferença estatística.

Ao comparar o IAH, e os índices de despertar e de dessaturações entre os grupos de caso e o controle, verificou-se diferença entre as médias obtidas para o IAH ($p<0,0001$), para o índice de despertar ($p=0,0329$) e também para o índice de dessaturações ($p=0,0005$) em relação a todos os grupos (G0, G1, G2 e G3), no qual tanto para o índice de despertar como para índice de dessaturações, o G3 apresentou as maiores médias, diferindo significativamente do G0 e G1. Também quanto ao IAH, o G3 apresentou a maior média em relação aos demais grupos (G0, G1 e G2) (tabela 6).

Quanto à variável nadir O₂, não houve diferença entre médias nos diferentes grupos, apesar de se observar uma redução dos valores com o aumento da gravidade da SAOS (p=0,1437) (tabela 6).

Tabela 6 - Comparação das médias dos grupos (G0, G1, G2 e G3) em relação as variáveis (IAH, índice de despertar, índice de dessaturações da oxihemoglobina e nadir O₂).

Variáveis	Mediana	Média	DP	F _{calculado}
Índice de Apneia/Hipopneia (IAH)	Eventos/hora	Eventos/hora	Eventos/hora	(p-valor)
G0	0,6	1,6 a	1,9	28,8222 (< 0,0001)
G1	11,3	11,0 ab	3,4	
G2	23,1	23,7 b	4,4	
G3	43,3	51,1 c	20,4	
Índice de Despertar	Eventos/hora	Eventos/hora	Eventos/hora	
G0	2,1	3,8 a	3,6	5,518 (0,0048)
G1	2,8	5,8 a	5,3	
G2	18,7	12,8 ab	11,9	
G3	29,1	31,8 b	25,3	
Índice de Dessaturações da Oxihemoglobina	Eventos/hora	Eventos/hora	Eventos/hora	
G0	2,4	4,4 a	5,0	8,9282 (0,0005)
G1	24,7	20,2 a	10,6	
G2	25,8	24,5 a	10,4	
G3	46,0	53,4 b	31,1	
Nadir O ₂	%	%	%	
G0	88	86,4 a	5,3	1,9605 (0,1437)
G1	81	81,7 a	5,4	
G2	79	78,4 a	7,1	
G3	80	74,1 a	15,3	

Notas: ANOVA e Tukey, $\alpha=0,05$. Médias seguidas de mesma letra na coluna não diferem entre si. Grupo 0 (G0) - indivíduos sem a doença (IAH < 5/hora de sono); Grupo I (G1) - pacientes com a forma grave doença de grau leve (IAH ≥ 5 e < 15/hora); Grupo II (G2) - pacientes com a doença de grau moderado (IAH ≥ 15 e ≤ 30 /hora); Grupo III (G3) - pacientes com a forma severa da doença (IAH > 30/hora). (a) sem diferença estatística; (b, c) com diferença estatística.

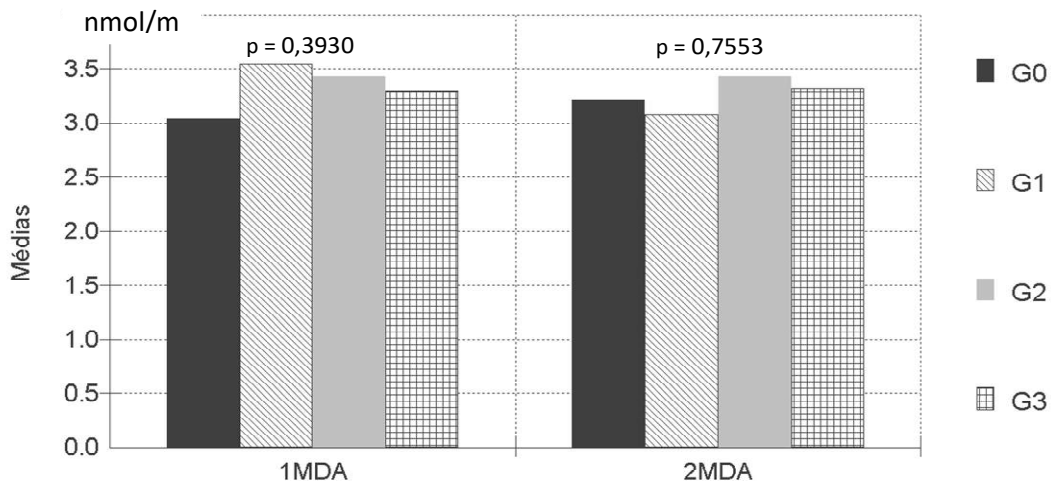
Os valores referentes às dosagens do malondialdeído antes (1MDA) e após o tratamento com vitamina C (2MDA), não demonstraram diferença estatisticamente significante entre as médias obtidas tanto para o 1MDA (p=0,6193) como para o 2MDA (p=0,7553) em relação aos grupos (G0, G1, G2 e G3) (tabela 7; figura 15).

Tabela 7 - Comparação das médias dos grupos (G0, G1, G2 e G3) em relação as variáveis (1MDA e 2MDA).

Variáveis	Mediana	Média	DP	F _{calculado} (p-valor)
1MDA	nmol/ml	nmol/ml	nmol/ml	
G0	3,1	3,0 a	0,80	1,0360 (0,3930)
G1	3,7	3,6 a	0,70	
G2	3,7	3,4 a	0,90	
G3	3,3	3,3 a	0,85	
2MDA	nmol/ml	nmol/ml	nmol/ml	
G0	3,3	3,2 a	0,60	0,4028 (0,7553)
G1	3,1	3,1 a	0,60	
G2	3,1	3,4 a	0,70	
G3	3,6	3,3 a	0,80	

Notas: ANOVA e Tukey, $\alpha=0,05$. Médias seguidas de mesma letra na coluna não diferem entre si. Grupo 0 (G0) - indivíduos sem a doença (IAH < 5/hora de sono); Grupo I (G1) - pacientes com a doença de grau leve (IAH ≥ 5 e < 15/hora); Grupo II (G2) - pacientes com a doença de grau moderado (IAH ≥ 15 e ≤ 30 /hora); Grupo III (G3) - pacientes com a forma severa da doença (IAH > 30/hora). (a) sem diferença estatística.

Figura 15 - Comparação das médias dos grupos (G0, G1, G2 e G3) em relação as variáveis (1MDA e 2MDA).



ANOVA e Tukey, $\alpha=0,05$. Médias seguidas de mesma letra na coluna não diferem entre si. Grupo 0 (G0) - indivíduos sem a doença (IAH < 5/hora de sono); Grupo I (G1) - pacientes com a doença de grau leve (IAH ≥ 5 e < 15/hora); Grupo II (G2) - pacientes com a doença de grau moderado (IAH ≥ 15 e ≤ 30 /hora); Grupo III (G3) - pacientes com a doença de grau severo (IAH > 30/hora).

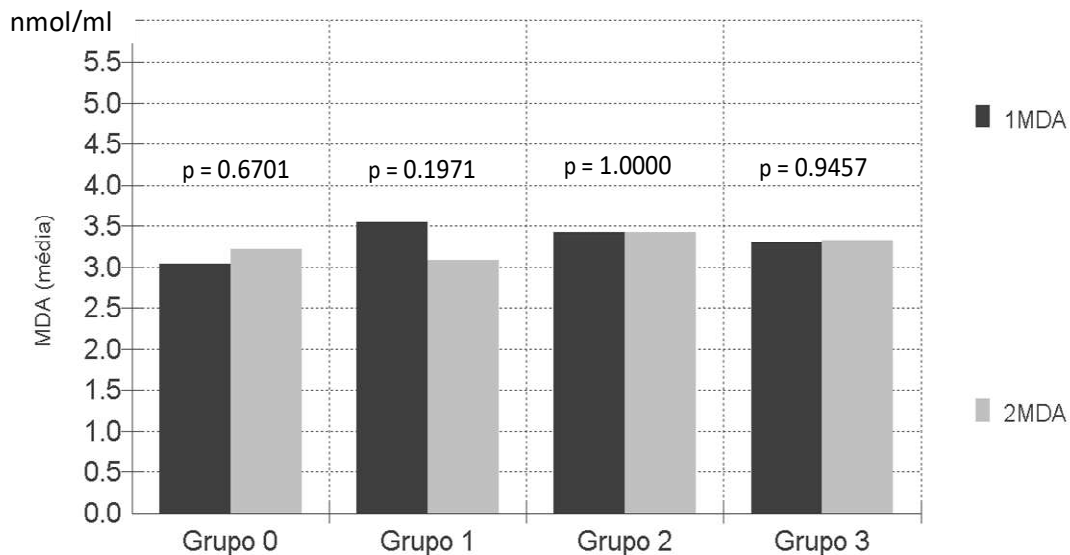
A tabela 8 e a figura 16 mostram que não houve diferença significativa entre as médias obtidas na variável MDA antes e após o uso da vitamina C em relação aos grupos G0 ($p=0,6701$), G1 ($p=0,1971$), G2 ($p=1,000$) e G3 ($p=0,9457$), isoladamente.

Tabela 8 - Comparação das médias de 1MDA e 2MDA em relação aos grupos (G0, G1, G2 e G3).

Grupos	Mediana	Média	DP	t _{calculado} (p-valor)
G0	nmol/ml	nmol/ml	nmol/ml	
1MDA	3,1	3,04	0,7021	-0,4422
2MDA	3,3	3,22	0,6106	(0,6701)
G1	nmol/ml	nmol/ml	nmol/ml	
1MDA	3,7	3,56	0,8618	1,3456
2MDA	3,1	3,08	0,6261	(0,1971)
G2	nmol/ml	nmol/ml	nmol/ml	
1MDA	3,7	3,43	0,5545	0,000
2MDA	3,1	3,43	0,7194	(1,000)
G3	nmol/ml	nmol/ml	nmol/ml	
1MDA	3,3	3,30	0,6831	-0,0695
2MDA	3,6	3,33	0,8460	(0,9457)

Notas: T student, $\alpha=0,05$. Grupo 0 (G0) - indivíduos sem a doença (IAH < 5/hora de sono); Grupo I (G1) - pacientes com a doença de grau leve (IAH ≥ 5 e < 15/hora); Grupo II (G2) - pacientes com a doença de grau moderado (IAH ≥ 15 e ≤ 30 /hora); Grupo III (G3) - pacientes com a forma severa da doença (IAH > 30/hora).

Figura 16 - Comparação das médias de 1MDA e 2MDA em relação aos grupos (G0, G1, G2 e G3).



T student, $\alpha=0,05$. Grupo 0 (G0) - indivíduos sem a doença (IAH < 5/hora de sono); Grupo I (G1) - pacientes com a doença de grau leve (IAH ≥ 5 e < 15/hora); Grupo II (G2) - pacientes com a doença de grau moderado (IAH ≥ 15 e ≤ 30 /hora); Grupo III (G3) - pacientes com a doença de grau severo (IAH > 30/hora).

6 DISCUSSÃO

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono é uma desordem que leva a várias anormalidades orgânicas inclusive metabólicas, aumentando o risco para doença cardiovascular devido às pausas repetidas da respiração durante o sono causada pela obstrução recorrente das vias aéreas superiores, o que culmina com a redução na saturação do oxigênio sanguíneo e fragmentação do sono. Os pacientes com SAOS podem ou não perceberem essas interrupções do sono, mas o fato é que mudanças no padrão do sono contribuem significativamente para o surgimento dos sintomas diurnos como sonolência excessiva, fadiga, déficits de concentração e memória, o que impacta na qualidade de vida e atividades sociais (LIRA; DE SOUSA RODRIGUES, 2016).

Os mecanismos cogitados para explicar a associação da SAOS e doença cardiovascular são vários e interconectados. É verdade que episódios repetidos de oclusão das vias aéreas superiores durante o sono determinam hipoxemia, hipercapnia e modificações rápidas e recorrentes na pressão intratorácica, desencadeando também uma variação das respostas autonômicas com acentuação da atividade adrenérgica e aumento do estresse oxidativo tendo como resultados a injúria vascular e disfunção endotelial (DE SOUSA RODRIGUES; LIRA, 2015).

A obstrução das vias aéreas superiores durante o sono é determinada por mecanismos diversos, mas principalmente relacionados a variações anatômicas ou mesmo por um aumento da complacência dos músculos que compõem a faringe, a fatores genéticos, ao próprio envelhecimento das miofibrilas, e à deposição de gordura nas regiões circunvizinhas, que associados a atonia muscular que acontece com o aprofundamento das fases do sono, torna a faringe muito maleável e colapsável com a passagem do ar. Os indivíduos do sexo masculino são os mais afetados pela SAOS conforme demonstrado por (YOUNG; SKATRUD; PEPPARD, 2004), corroborando com os achados do presente estudo, inclusive no grupo de maior gravidade da doença (G3) foi observada a predominância absoluta do sexo masculino, sugerindo que a forma mais grave da doença, em geral, afeta os homens. Quanto aos relatos de ocorrência de hipertensão e de diabetes *mellitus* preexistentes nos grupos de casos, estes não foram mais frequentes que no grupo controle.

Ao analisar os níveis pressóricos, observou-se o aumento dos níveis tensionais nos grupos de casos quando comparados ao controle e que foi diretamente proporcional à gravidade da doença. Estes achados concordam com os da literatura apresentada e que estabelecem uma relação da SAOS com HAS (HLA et al., 1994; NIETO et al., 2000;

PEPPARD et al., 2000;), considerando inclusive a SAOS como um fator desencadeante ou agravante de HAS independente de outros fatores, discordando dos achados de De Sousa Rodrigues e Lira (2015), onde não houve piora da pressão arterial sistólica e diastólica com o aumento da gravidade da SAOS. Outra variável que também aumentou proporcionalmente à severidade da SAOS foi a circunferência cervical. Isso é justificado pelo fato de quanto maior for essa medida, mais gordura deve estar depositada na região cervical, reduzindo e comprimindo o espaço faríngeo, diminuindo com isso a passagem do fluxo de ar por este órgão (RYAN; BRADLEY, 2005).

O peso e o índice de massa corporal também foram aumentados nos indivíduos com a doença quando comparados ao controle, sendo pior na forma de maior gravidade da SAOS, em concordância com estudos realizados anteriormente que estabelecem uma relação do peso com a gravidade da doença como os de Peppard et al. (2000), Young, Skatrud e Peppard, 2004.

O aumento do IAH esteve relacionado ao aumento do número de despertares (índice de despertar), o que justifica a fragmentação do sono impossibilitando que os indivíduos com SAOS aprofundem adequadamente em todas as fases do sono, gerando sintomas diurnos como cansaço e sonolência conforme Okcay, Somers e Caples (2008).

Alguns estudos têm avaliado a relação entre o estresse oxidativo e a SAOS. A maior parte deles sugere haver uma correlação entre o aumento do estresse oxidativo e a SAOS, inclusive relacionando-o com a sua gravidade. Por outro lado, também há estudos discordantes, não sendo, portanto, uma unanimidade entre os pesquisadores, haver uma relação entre a alteração do balanço oxidativo e a SAOS. Um outro aspecto é não haver uma concordância geral entre os autores com relação aos biomarcadores a serem dosados para avaliar esse estresse oxidativo na SAOS e/ou a capacidade antioxidante. Por isso, a pesquisadora e seu orientador realizaram uma revisão sistêmica em 2015, que foi publicada no ano seguinte em revista de impacto internacional, para averiguar como avaliar o estresse oxidativo em pacientes com SAOS através da dosagem de biomarcadores (LIRA; DE SOUSA RODRIGUES, 2016). Foram encontrados artigos com resultados positivos e negativos, porém os biomarcadores utilizados foram variados, conforme apresentado abaixo:

Yamauchi e Kimura (2008), relataram que a excreção urinária do 8-hidroxi-2'-dioxiguanosina (um marcador urinário de estresse oxidativo) foi significativamente aumentada em 58 pacientes com SAOS severa comparados com 70 pacientes com SAOS não severa ($p < 0,03$), indicando ser este um possível marcador do estresse oxidativo na SAOS.

No estudo de Volná et al. (2011), onde foram avaliados como biomarcadores do estresse oxidativo na SAOS, a PCR de alta sensibilidade, metaloproteinases 2 e 9, receptores solúveis dos produtos finais da glicação avançada (sRAGE), cobre e zinco plasmáticos, os quais as dosagens foram comparadas de acordo com o IAH, índice de dessaturação do O₂ e menor saturação do O₂. Houve uma forte correlação entre o aumento dos níveis da PCR de alta sensibilidade, metaloproteinase 9 e o cobre, com o aumento tanto do IAH como do Índice de dessaturação do O₂ e o decréscimo da saturação do O₂ abaixo de 90%, sugerindo os autores haver evidências do aumento do estresse oxidativo na SAOS, sobretudo em pacientes obesos.

Guo et al. (2013), avaliaram os níveis da TRX conforme a severidade da SAOS, e constataram um aumento dos níveis desse biomarcador conforme houvesse um aumento do IAH e queda da saturação do O₂, sugerindo ser TRX um importante marcador indicador da severidade da SAOS (relação entre TRX e IAH, $r=0,313$ e $p < 0,05$; relação TRX e saturação O₂, $r=0,266$ e $p < 0,037$).

Os achados supracitados foram similares aos encontrados por Takahashi et al. (2008), em que dosaram os níveis de TRX em paciente com SAOS severa antes e após o tratamento com CPAP, havendo um aumento significativo dos níveis da TRX ($p=0,02$) nos indivíduos com SAOS severa não tratada quando comparadas ao controle, e que após o tratamento com CPAP, houve queda significativa dos seus níveis ($p=0,03$). Dessa forma, os autores concluíram que a TRX pode ser um biomarcador utilizado para avaliar o estresse oxidativo na SAOS, bem como monitorar a efetividade do tratamento com o CPAP.

Cofta et al. (2008) também apresentaram resultados positivos utilizando como biomarcadores do estresse oxidativo em diferentes estágios de gravidade da SAOS, a SOD e os produtos da peroxidação lipídica plasmática através da medição da concentração de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS), sendo um desses principais produtos o MAD. Nesse estudo, foi observada uma queda significativa da SOD nos pacientes com SAOS, sobretudo nos de gravidade leve e moderada, quando comparados ao controle ($p < 0,05$ para todos os grupos), enquanto houve um aumento significativo dos níveis da TBARS, sobretudo do MAD inclusive correlacionando-o com a duração da dessaturação do O₂ abaixo de 85% e com o aumento da severidade da SAOS ($p < 0,05$ para todos os grupos).

Os autores concluíram que o estresse oxidativo aumenta em conformidade com o aumento da gravidade da SAOS, e que a dosagem sanguínea da SOD e dos TBARS (principalmente do MAD) podem contribuir para o monitoramento do estresse oxidativo na SAOS. Houve também concordância desses achados com os de Jordan et al., 2006, em que relacionaram o aumento dos níveis do malondialdeído com a duração da dessaturação da

oxihemoglobina abaixo de 85% ($p < 0,0005$). Jurado-Gómez et al. (2011), também observaram que pacientes com SAOS severa apresentaram um aumento do malondialdeído

Outro estudo favorável a dosagem de biomarcadores do estresse oxidativo na SAOS foi o de Mancuso et al. (2012), em que constataram que quanto mais severa for a SAOS maior é a queda da capacidade antioxidante orgânica do doente, causada principalmente por uma diminuição significativa do poder antioxidante do ferro reduzido (FRAP) nos paciente com SAOS do que no controle (0,548 com DP 0,097 mmol/l versus 0,794 com DP 0,182 mmol/l; $p < 0,0001$).

Houve uma correlação também significativa entre o IAH e o FRAP ($r = -0,410$, $p < 0,01$), sugerindo que os pacientes com IAH elevado (portanto com SAOS severa) têm uma capacidade antioxidante ainda mais diminuída corroborando para o aumento de radicais livres circulantes. Simiakakis et al. (2012), também encontraram uma redução significativa da capacidade antioxidante através da queda do ferro reduzido em paciente com SAOS quando comparados ao controle ($p = 0,004$), sendo os mais importantes fatores preditores da variação do estresse oxidativo, a obesidade, a gênero masculino e o hábito de tabagismo.

Alteração do balanço oxidativo também foi observado por Katsoulis et al. (2011), em 32 pacientes com SAOS sem comorbidades, antes e após terapia com CPAP, havendo uma melhora significativa do estresse oxidativo após o uso do CPAP ($p = 0,01$). Abuyassin et al. (2019) apontou o isoprostano como marcador para avaliar o estresse oxidativo renal em ratos submetidos a uma hipóxia intermitente (modelo experimental de apneia do sono), obtendo resultados positivos.

Resultados negativos foram obtidos por Ntalapascha et al. (2013), em que avaliaram como marcador do estresse oxidativo na SAOS os níveis de glutathione, 8-isoprostano, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico, atividade da catalase, cobre-zinco superóxido-dismutase, não havendo correlações significante entre estes biomarcadores e o IAH, índice de dessaturação do O_2 quando comparados ao controle ($p > 0,05$). Também no estudo de Alzoghaibi e Bahammam (2005), onde o estresse oxidativo foi avaliado a partir da mensuração da quantidade de substâncias reativas ao ácido barbitúrico através da atividade da SOD e das concentrações de produtos da peroxidação lipídica, não havendo diferença significativa entre os pacientes com SAOS e o controle (0,29 DP 0,015 versus 0,31 DP 0,01 Uml, e 4,64 DP 0,57 versus 4,62 DP 0,54 mmol/ml respectivamente). Por isso, os autores não concordaram que a SAOS esteja associada a um aumento do estresse oxidativo e diminuição das defesas antioxidantes.

Utilizou-se, neste estudo, o MAD para constatar o estresse oxidativo na SAOS em seus diferentes níveis de gravidade. Observou-se que este marcador não apresentou variações significativas nos diferentes grupos da pesquisa (1MDA $p=0,3930$; 2MDA $p=0,7553$), e que inclusive não houve modificação significativa dos seus níveis em cada indivíduo avaliado antes e após a intervenção terapêutica com o agente antioxidante (G0 $p=0,6701$; G1 $p=0,1971$; G2 $p=1,00$; G3 $p=0,9457$). Neste contexto, os resultados desta pesquisa corroboram com os pesquisadores que obtiveram resultados negativos com a utilização do biomarcador MDA como avaliador do estresse oxidativo na SAOS. Porém, um aspecto interessante e que pode ter influenciado nestes resultados, é que como se tratou de um estudo em humanos selecionados aleatoriamente, existiram indivíduos que faziam o uso de vitamina C na sua rotina habitual, especialmente observado nos grupos G0 e G2, ou seja, indivíduos com e sem a doença.

Não foi comprovado que há alteração do balanço oxidativo na SAOS, e também não se observou modificação significativa do marcador com a terapia antioxidante após a ingestão da vitamina C. Existem poucos estudos quanto ao uso de agentes antioxidantes como tratamento da SAOS, na tentativa de minimizar o estresse oxidativo. Um estudo com resultados interessantes de efetividade foi o de Sadasivam et al. (2011), os quais utilizaram a N-acetilcisteína (NAC) na dosagem de 600mg 3x por via oral por 30 dias, substância esta necessária para a síntese da glutatona, um dos principais agentes com capacidade antioxidante. Além disso, a NAC é frequentemente prescrita como tratamento de doenças associadas à inflamação sistêmica. O estresse oxidativo e a capacidade antioxidante foram avaliados através da medição da peroxidação lipídica, a qual diminuiu significativamente nos doentes quando comparada ao controle ($p < 0,001$), e da glutatona, cujos níveis aumentaram também de forma significativa nos pacientes ($p < 0,001$). Os autores observaram que os pacientes tratados com a NAC obtiveram melhora quanto aos parâmetros do sono (arquitetura e eficiência do sono), e variáveis respiratórias e de ronco, e que o uso da NAC como antioxidante oral por um período de 1 mês, produz efeitos benéficos nos indivíduos com SAOS, e que seu uso pode vir a reduzir a pressão utilizada no CPAP gradualmente.

Os pesquisadores Grebe et al. (2006), escolheram como agente antioxidante a vitamina C administrada por via intravenosa, por demonstrar melhora da função endotelial em várias doenças associadas ao aumento do estresse oxidativo como diabetes mellitus, hipercolesterolemia, hipertensão arterial e insuficiência cardíaca, através da diminuição da quantidade circulante de EROs, restabelecendo os níveis do óxido nítrico, e portanto restabelecendo o equilíbrio vascular. Se a disfunção endotelial que ocorre na SAOS é

resultado do estresse oxidativo, também é provável que apresente efeitos benéficos com o uso da vitamina C. Assim, os autores avaliaram por meio ultrassonográfico, a medida do fluxo da artéria braquial antes e após a administração intravenosa de 500 mg de vitamina C, por ser a medida do fluxo da artéria braquial um marcador bem estabelecido de função vascular que pode ser avaliado pela medida do diâmetro da artéria em resposta ao aumento do fluxo por 3 minutos. Nos pacientes com SAOS, houve aumento do fluxo pela artéria quando comparados ao controle ($p < 0,01$). Os autores concluíram que a vitamina C melhora a função vascular e que, portanto, poderia vir a constituir uma alternativa de terapia antioxidante no tratamento da SAOS.

Há algumas pesquisas relacionadas à terapia antioxidante em modelos animais submetidos à hipóxia intermitente para simular os efeitos da SAOS. Inamoto et al. (2010), estudaram os efeitos da pitavastatina como agente antioxidante na prevenção dos danos induzidos pela hipóxia no ventrículo cardíaco esquerdo em ratos sem hipercolesterolemia através da avaliação de parâmetros miocárdicos. Os animais submetidos à hipóxia intermitente a cada 30 segundos por 8 horas diárias e por 10 dias consecutivos apresentaram hipertrofia de cardiomiócitos, fibrose perivascular e degeneração histológica, além de aumento dos níveis de citocinas inflamatórias, como TNF (fator de necrose tumoral) α e β . Após o tratamento com pitavastatina, houve diminuição significativa dessas citocinas ($p < 0,01$), do diâmetro dos cardiomiócitos e da fibrose perivascular ($p < 0,01$), retratando uma melhora importante da função cardíaca e de respostas inflamatórias. Dessa forma, os autores concluíram que a pitavastatina pode prevenir mudanças morfológicas induzidas por uma hipóxia intermitente, podendo por isso ser utilizada para suprimir pelo menos parcialmente tanto o estresse oxidativo como a inflamação.

Outro antioxidante também testado em ratos no mesmo ano por Williams, Chen e Scharf (2010), foi o alopurinol, um inibidor da xantina oxidase, enzima esta que reage com os radicais livres. O grupo de ratos tratados com o alopurinol apresentou diminuição da peroxidação lipídica ($p < 0,05$) e melhora da função cardíaca ($p < 0,05$) quando comparado ao controle.

Celec et al. (2013), avaliaram os efeitos das vitaminas C e E em um modelo experimental de SAOS em ratos através de hipóxia intermitente por obstrução da traqueia, estando os animais anestesiados. Para avaliar o balanço oxidativo, foram medidos os níveis de MAD e produtos avançados de oxidação protéica. Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos com e sem tratamento com relação aos níveis do MAD. Quanto aos produtos protéicos da oxidação, houve diferença estatisticamente significante entre os

grupos ($p < 0,05$). Àqueles tratados com vitaminas C e E mostraram uma menor concentração desses produtos, indicando que o uso dessas vitaminas antioxidantes pode ser benéfico, contribuindo para a redução do estresse oxidativo na SAOS e, conseqüentemente, sobre seus efeitos na patogênese das complicações cardiovasculares.

Macrea et al. (2013), investigaram o papel da leptina como antioxidante na SAOS através de um estudo *in vitro* utilizando ressonância paramagnética. Os níveis de leptina estão alterados em pacientes com SAOS como tentativa de combater os radicais livres O_2 , através da ativação da SOD. Soluções contendo leptina administrada por via nasal ou por punção periférica são seguras e eficientes. Este estudo demonstrou que a leptina foi associada a uma diminuição significativa na atividade desses radicais livres ($p < 0,0003$), com potencial antioxidante e que também pode ser usada como marcador do estresse oxidativo e risco de aterosclerose na SAOS.

Um outro agente antioxidante também testado em um modelo animal com ratos foi o alupurinol por Williams, Chen e Scharf (2010), por ser um inibidor da xantina oxidadase a qual combate os radicais livres. O grupo de ratos tratados com o alupurinol apresentou diminuição da peroxidação lipídica ($p < 0,05$) e melhora da função cardíaca ($p < 0,05$).

Abuyassin et al. (2019), utilizaram o ácido α -lipoico (LA) como agente antioxidante para atenuar os danos ao tecido renal causado pela hipóxia intermitente em um modelo experimental de SAOS em ratos. O marcador plasmático do estresse oxidativo foi o 8-isoprostano e de inflamação foi o TNF- α . O estresse oxidativo renal foi reduzido nos ratos tratados com LA ($p < 0,05$) quando comparados aos não tratados, e os autores consideraram que o LA pode constituir uma terapia potencial para reduzir a disfunção renal em pacientes com SAOS.

Verificou-se nesta pesquisa que a vitamina C ingerida por via oral na dosagem de 1 grama por dia por 30 dias seguidos não foi capaz de alterar os valores do MAD de forma significativa tanto ao analisar os efeitos no próprio paciente com ou sem SAOS, quando também comparou-se os grupos entre si (grupo controle e grupos de casos). Por isso, os achados do presente estudo foram discordantes com os de Grebe et al. (2006), em que os resultados com o uso da vitamina C foram evidentes. Apesar de que nesse estudo, a via de administração utilizada foi a intravenosa e a análise realizada foi praticamente imediata, diferentemente deste estudo, cuja via de administração foi a oral e por um período mais prolongado, o que pode influenciar na biodisponibilidade desta vitamina.

Outro aspecto que deve ser considerado nesta pesquisa e que pode ter tido alguma influência negativa é que alguns pacientes podem não ter ingerido a vitamina C corretamente

todos os dias, ou podem também não terem realizado a segunda dosagem do MAD no dia seguinte ao término do ciclo dos 30 dias usando a vitamina C. Também se constatou divergências com os resultados apresentados por Celec et al. (2013), em que apresentaram efeitos benéficos da vitamina C como redutora do estresse oxidativo na SAOS. Porém, este foi um estudo experimental utilizando um modelo de SAOS em ratos, um estudo controlado sem outras interferências como pode acontecer com estudos em humanos.

São muitas as evidências apresentadas por pesquisas favoráveis a ocorrência do estresse oxidativo na SAOS. Há contudo, uma indefinição em como avaliá-lo. Estudos reprodutivos utilizando a mesma metodologia e com os mesmos marcadores devem ser realizados para que se possa avaliar adequadamente o balanço oxidativo nesta doença. O mesmo deve ser dito com relação a utilização de terapia antioxidante. Utilizar agentes diferentes como redutores do estresse oxidativo, dificulta a comparação dos resultados entre as pesquisas, e ainda são poucos os estudos realizados para este fim.

7 CONCLUSÕES

1. O estresse oxidativo na SAOS em seus diferentes níveis de gravidade não é mensurado pelos níveis sanguíneos do malondialdeído;

2. A terapia antioxidante com vitamina C na dosagem de 1g/dia não é capaz de reduzir o estresse oxidativo na SAOS através da dosagem sanguínea do malondialdeído.

8 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar dos resultados desta pesquisa terem sido negativos, acredita-se que a avaliação do estresse oxidativo na SAOS é válida e deve ser incentivada, pois são muitas as evidências de que há alteração do balanço oxidativo nesta doença devido às condições de privação do oxigênio seguidas de reoxigenação. Fatores limitadores da pesquisa podem ter influenciado nos resultados como o número total de participantes e a dificuldade de isolar fatores de confundimento. Mesmo assim, o MAD não se mostrou um bom biomarcador para avaliação do estresse oxidativo na SAOS, pois não houve variação significativa dos seus níveis tanto nos indivíduos com SAOS como naqueles sem a doença.

Quanto à terapia antioxidante com vitamina C, esta não foi capaz de reduzir os níveis do MAD, sugerindo não ser um bom agente para melhorar o balanço oxidativo na SAOS. Contudo, experimentos com outras posologias da vitamina C ou outros agentes antioxidantes devem ser realizados, pois a terapia antioxidante pode ser benéfica ao portador da SAOS.

REFERÊNCIAS

- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. **Sleep**, New York, v. 22, n. 5, p. 667–689, 1999. ISSN: 1550-9109 (Electronic).
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **The international classification of sleep disorders: diagnostic and coding manual**. Westchester: American Academy of Sleep Medicine 2005.
- ABUYASSIN, B. et al. The antioxidant α -lipoic acid attenuates intermittent hypoxia-related renal injury in a mouse model of sleep apnea. **Sleep**, New York, v. 42, n. 6, 11, 2019. DOI: 10.1093/sleep/zsz066.
- ALZOGHAIBI, M. A.; BAHAMMAM, A. S. O. Lipid peroxides, superoxide dismutase and circulating IL-8 and GCP-2 in patients with severe obstructive sleep apnea: a pilot study. **Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung**, Heidelberg, v. 9, n. 3, p. 119–126, 2005. DOI: 10.1007/s11325-005-0022-1.
- BASSETTI, C.; ALDRICH, M. S. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. **Sleep**, New York, v. 22, n. 2, p. 217–223, 1999. DOI: 10.1093/sleep/22.2.217.
- BERRY, R.B. et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea. Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. **Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM**, Darien, v. 8, n. 5, p. 597–619, 2012. DOI: 10.5664/jcsm.2172.
- CELEC, P. et al. Antioxidant vitamins prevent oxidative and carbonyl stress in an animal model of obstructive sleep apnea. **Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung**, Heidelberg, v. 17, n. 2, p. 867–871, 2013. DOI: 10.1007/s11325-012-0728-9.
- CHAN, J. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. **Chest**, Chicago, v. 111, n. 6, p. 1488–1493, 1997. DOI: 10.1378/chest.111.6.1488.
- CHERNEVA, R. V. et al. 8-isoprostanes and resistin as markers of vascular damage in non-hypersomnolent obstructive sleep apnoea patients. **Clinical Physiology and Functional Imaging**, Oxford, v. 37, n. 6, p. 695–702, 2017. DOI: 10.1111/cpf.12361.
- COFTA, S. et al. Oxidative stress markers in the blood of persons with different stages of obstructive sleep apnea syndrome. **Journal of Physiology and Pharmacology: An Official Journal of the Polish Physiological Society**, [Kraków], v. 59, Suppl 6, p. 183–190, 2008. ISSN: 1899-1505 (Electronic).
- COIMBRA-COSTA, D. et al. Oxidative stress and apoptosis after acute respiratory hypoxia and reoxygenation in rat brain. **Redox Biology**, [Amsterdam], v. 12, p. 216–225, 2017. DOI: 10.1016/j.redox.2017.02.014.

DE SOUSA-RODRIGUES, C. F.; LIRA, A. B. Correlation between the severity of apnea and hypopnea sleep, hypertension and serum lipid and glycemic: a case control study. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**, Heidelberg, v. 272, n. 6, p. 1509–1515, 2015. DOI: 10.1007/s00405-014-3076-5.

FORMAN, H. J. et al. Even free radicals should follow some rules: a guide to free radical research terminology and methodology. **Free Radical Biology & Medicine**, New York, v. 78, p. 233–235, jan. 2015. DOI: 10.1016/j.freeradbiomed.2014.10.504.

GASTAUT, H.; TASSINARI, C. A.; DURON, B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. **Brain Research**, Amsterdam, v. 1, n. 2, p. 167–186, 1966. DOI: 10.1016/0006-8993(66)90117-x.

GONÇALVES, S. C. et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. **Chest**, Chicago, v. 132, n. 6, p. 1858–1862, 2007. DOI: 10.1378/chest.07-1170.

GREBE, M. et al. Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 173, n. 8, p. 897–901, 2006. DOI: 10.1164/rccm.200508-1223OC.

GUO, Q. et al. Levels of thioredoxin are related to the severity of obstructive sleep apnea: based on oxidative stress concept. **Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung**, Heidelberg, v. 17, n. 1, p. 311–316, 2013. DOI: 10.1007/s11325-012-0692-4.

GUS, M. et al. Risk for Obstructive Sleep Apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension: a case-control study. **American Journal of Hypertension**, [New York], v. 21, n. 7, p. 832–835, jul. 2008. DOI: <https://doi.org/10.1038/ajh.2008.184>.

HLA, K. M. et al. Sleep apnea and hypertension. A population-based study. **Annals of Internal Medicine**, Philadelphia, v. 120, n. 5, p. 382–388, 1994. DOI: 10.7326/0003-4819-120-5-199403010-00005.

IBER C. et al. **The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications**. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 1st Ed, 2007

INAMOTO, S. et al. Pitavastatin reduces oxidative stress and attenuates intermittent hypoxia-induced left ventricular remodeling in lean mice. **Hypertension Research: Official Journal of the Japanese Society of Hypertension**, Toyonaka, v. 33, n. 6, p. 579–586, 2010. DOI: 10.1038/hr.2010.36.

JURADO-GÁMEZ, B. et al. Relationship of oxidative stress and endothelial dysfunction in sleep apnoea. **The European Respiratory Journal**, Copenhagen, v. 37, n. 4, p. 873–879, 2011. doi: 10.1183/09031936.00027910.

KATSOULIS, K. et al. Total antioxidant status in patients with obstructive sleep apnea without comorbidities: the role of the severity of the disease. **Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung**, Heidelberg, v. 15, n. 4, p. 861–866, 2011. DOI: 10.1007/s11325-010-0456-y.

LAVIE, L. Obstructive sleep apnoea syndrome--an oxidative stress disorder. **Sleep Medicine Reviews**, London, v. 7, n. 1, p. 35–51, 2003. DOI: 10.1053/smr.2002.0261.

- LAVIE, L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. **Frontiers in Bioscience (Elite Edition)**, New York, v. 4, p. 1391–1403, 2012. DOI: 10.2741/469.
- LAVIE, P.; HERER, P.; HOFFSTEIN, V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. **BMJ: British Medical Journal**, London, v. 320, n. 7233, p. 479–482, 2000. DOI: 10.1136/bmj.320.7233.479.
- LI, J. et al. Intermittent hypoxia induces hyperlipidemia in lean mice. **Circulation Research**, Baltimore, v. 97, n. 7, p. 698–706, 2005. DOI: 10.1161/01.RES.0000183879.60089.a9.
- LI, K. K. et al. Maxillomandibular advancement for persistent obstructive sleep apnea after phase I surgery in patients without maxillomandibular deficiency. 2000. **The Laryngoscope**, St. Louis, v. 125, n. 6, p. 1278, 2015. DOI: 10.1002/lary.25277.
- LIRA, A. B.; DE SOUSA RODRIGUES, C. F. Evaluation of oxidative stress markers in obstructive sleep apnea syndrome and additional antioxidant therapy: a review article. **Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung**, Heidelberg, v. 20, n. 4, p. 1155–1160, 2016. DOI: 10.1007/S11325-016-1367-3.
- LOGAN, A. G. et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. **Journal of Hypertension**, London, v. 19, n. 12, p. 2271–2277, 2001. DOI: 10.1097/00004872-200112000-00022.
- MACREA, M. et al. Role of leptin as antioxidant in obstructive sleep apnea: an in vitro study using electron paramagnetic resonance method. **Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung**, Heidelberg, v. 17, n. 1, p. 105–110, 2013. DOI: 10.1007/S11325-012-0656-8.
- MANCUSO, M. et al. Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep Medicine**, Amsterdam, v. 13, n. 6, p. 632–636, 2012. DOI: 10.1016/J.SLEEP.2011.10.030.
- MOOE, T. et al. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, New York, v. 164, n. 10 pt 1, p. 1910–1913, 2001. DOI: 10.1164/AJRCCM.164.10.2101072.
- NARKIEWICZ, K.; SOMERS, V. K. Interactive effect of heart rate and muscle sympathetic nerve activity on blood pressure. **Circulation**, [Dallas], v. 100, n. 25, p. 2514–2518, 1999. DOI: 10.1161/01.CIR.100.25.2514.
- NIETO, F. J. et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. **JAMA: Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 283, n. 14, p. 1829–1836, 2000. DOI: 10.1001/JAMA.283.14.1829.
- NISHIKAWA, M. Reactive oxygen species in tumor metastasis. **Cancer Letters**, Amsterdam, v. 266, n. 1, p. 53–59, 2008. DOI: 10.1016/j.canlet.2008.02.031.
- NTALAPASCHA, M. et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung**, Heidelberg, v. 17, n. 2, p. 549–555, 2013. DOI: 10.1007/S11325-012-0718-Y.

- OKCAY, A.; SOMERS, V. K.; CAPLES, S. M. Obstructive sleep apnea and hypertension. **Journal of Clinical Hypertension (Greenwich, Conn.)**, Greenwich, v. 10, n. 7, p. 549–555, 2008. DOI: 10.1111/J.1751-7176.2008.07811.X.
- PASSALI, D. et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. **Acta Otorhinolaryngologica Italica: Organo Ufficiale Della Societa Italiana Di Otorinolaringologia e Chirurgia Cervico-Facciale**, Italy, v. 35, n. 6, p. 420–425, 2015. DOI: 10.14639/0392-100X-895.
- PEPPARD, P. E. et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. **JAMA**, Chicago, v. 284, n. 23, p. 3015–3021, 2000. DOI: 10.1001/jama.284.23.3015.
- PUNJABI, N. M. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. **Proceedings of the American Thoracic Society**, New York, v. 5, n. 2, p. 136–143, 2008. DOI: 10.1513/pats.200709-155MG.
- RYAN, C. M.; BRADLEY, T. D. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. **Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)**, Bethesda, v. 99, n. 6, p. 2440–2450, 2005. DOI: 10.1152/jappphysiol.00772.2005.
- SADASIVAM, K. et al. Anti-oxidant treatment in obstructive sleep apnoea syndrome. **The Indian Journal of Chest Diseases & Allied Sciences**, New Delhi, v. 53, n. 3, p. 153–162, 2011. ISSN: 0377-9343.
- SIES, H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. **Redox Biology**, [Amsterdam], v. 4, p. 180–183, 2015. DOI: 10.1016/j.redox.2015.01.002.
- SIMIAKAKIS, M. et al. Lack of effect of sleep apnea on oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) patients. **PloS One**, San Francisco, v. 7, n. 6, p. e39172, 2012. DOI: 10.1371/journal.pone.0039172.
- TAKAHASHI, K.-I. et al. Plasma thioredoxin, a novel oxidative stress marker, in patients with obstructive sleep apnea before and after nasal continuous positive airway pressure. **Antioxidants & Redox Signaling**, Larchmont, v. 10, n. 4, p. 715–726, 2008. DOI: 10.1089/ars.2007.1949.
- TOGEIRO, S. M. G. P. Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS): aspectos clínicos e diagnósticos. In: TUFIK, S. **Medicina e biologia do sono**. São Paulo: Manole, 2008. p. 248- 255. ISBN: 8520414850, 9788520414859.
- VOLNÁ, J. et al. Biochemical oxidative stress-related markers in patients with obstructive sleep apnea. **Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research**, Warsaw, v. 17, n. 9, p. CR491-497, 2011. DOI: 10.12659/msm.881935.
- WILLIAMS, A. L.; CHEN, L.; SCHARF, S. M. Effects of allopurinol on cardiac function and oxidant stress in chronic intermittent hypoxia. **Sleep & Breathing = Schlaf & Atmung**, Heidelberg, v. 14, n. 1, p. 51–57, 2010. DOI: 10.1007/s11325-009-0279-x.
- YAMAUCHI, M.; KIMURA, H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea: putative pathways to the cardiovascular complications. **Antioxidants & Redox Signaling**, Larchmont, v. 10, n. 4, p. 755–768, 2008. DOI: 10.1089/ars.2007.1946.

YOUNG, T. B. Epidemiology of daytime sleepiness: definitions, symptomatology, and prevalence. **The Journal of Clinical Psychiatry**, Memphis, v. 65, suppl 16, p. 12–16, 2004. ISSN: 1555-2101 (Electronic).

YOUNG, T.; SKATRUD, J.; PEPPARD, P. E. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. **JAMA: Journal of the American Medical Association**, Chicago, v. 291, n. 16, p. 2013–2016, 2004. DOI: 10.1001/jama.291.16.2013.

APÊNDICES

APÊNDICE A - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (T.C.L.E.)

(Em 2 vias, firmado por cada participante-voluntári (o, a) da pesquisa e pelo responsável)

“O respeito devido à dignidade humana exige que toda pesquisa se processe após consentimento livre e esclarecido dos sujeitos, indivíduos ou grupos que por si e/ou por seus representantes legais manifestem a sua anuência à participação na pesquisa.” (Resolução CNS nº 466/12, do Conselho Nacional de Saúde)

Eu,, tendo sido convidad (o,a) a participar como voluntári(o,a) do estudo **AVALIAÇÃO SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO NA SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E UTILIZAÇÃO DE TERAPIA ANTIOXIDANTE**, recebi d(o,a) Dr(a). Amanda Bastos Lira, responsável por sua execução, as seguintes informações que me fizeram entender sem dificuldades e sem dúvidas os seguintes aspectos:

Que o estudo se destina a avaliar as alterações existentes no balanço oxidativo de pacientes com a Síndrome da Apneia Obstrutiva de Sono antes e após o uso de vitamina C (1grama/dia)

Que a importância deste estudo é a de possibilitar que os pacientes portadores da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono sejam adequadamente avaliados inclusive quanto a um risco aumentado para doença cardiovascular.

Que esse estudo começará após aprovação pelo Comitê de ética e terminará em setembro de 2017.

Que o estudo será feito da seguinte maneira:

1. Seleção prospectiva e consecutiva de pacientes adultos (18 anos ou mais), com Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono leve, moderada e severa, após realização de uma polissonografia de noite inteira realizada no laboratório do sono do Instituto de Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia de Alagoas - OTOCLINIC, situada na avenida José de Alencar, nº 91, farol, Maceió-Al, após assinarem este Termo.

2. Os pacientes selecionados serão previamente avaliados quanto ao peso, altura (para cálculo do IMC), circunferência cervical e abdominal, e pressão arterial. Em seguida, serão submetidos a uma polissonografia de noite inteira (exame complementar necessário para o diagnóstico e definição da gravidade da SAOS) bem como a uma punção venosa periférica para dosagem do biomarcador malondialdeído antes e após o tratamento por 30 dias com vitamina C (1 g/dia).

3. Após coleta dos dados, estes deverão ser analisados para a verificação do balanço oxidativo antes e após o uso de vitamina C (1 grama/dia), utilizando-se de análise estatística adequada.

Que eu participarei das seguintes etapas: Da avaliação clínica, laboratorial e análise da polissonografia de noite inteira. Estes exames serão custeados pelo plano de saúde do próprio paciente.

Que os outros meios conhecidos para se obter os mesmos resultados são as seguintes: não há outros meios.

Que os incômodos e riscos da pesquisa podem ser: Dormir com eletrodos fixados ao corpo durante o exame de polissonografia; uma leve dor para punção venosa para coletar o sangue para os exames laboratoriais; inibição diante de um observador; quebra do sigilo da pesquisa.

Que deverei contar com a seguinte assistência: do meu médico (a) assistente Dr (a) Amanda Bastos Lira, no end. Av. José de Alencar, nº 91, farol, Maceió-Al, Fone: (82) 3218-1010

Que os benefícios que deverei esperar com a minha participação, mesmo que não diretamente são: possibilitar que os portadores da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono sejam avaliados e tratados adequadamente, a fim de se minimizar os riscos para doença cardiovascular.

Que, sempre que desejar, serão fornecidos esclarecimentos sobre cada uma das etapas do estudo.

Que, a qualquer momento, eu poderei recusar a continuar participando do estudo e, também, que eu poderei retirar este meu consentimento, sem que isso me traga qualquer penalidade ou prejuízo.

Que as informações conseguidas através da minha participação não permitirão a identificação da minha pessoa, exceto aos responsáveis pelo estudo, e que a divulgação das mencionadas informações só será feita entre os profissionais estudiosos do assunto.

Que não haverá ressarcimento de despesas adicionais como deslocamento, alimentação ou outras

Que possíveis danos decorrentes da participação na entrevista serão indenizados

Que receberei uma via assinada deste TCLE

Finalmente, tendo eu compreendido perfeitamente tudo o que me foi informado sobre a minha participação no mencionado estudo e estando consciente dos meus direitos, das minhas responsabilidades, dos riscos e dos benefícios que a minha participação implicam, concordo

em dele participar e para isso eu DOU O MEU CONSENTIMENTO SEM QUE PARA ISSO EU TENHA SIDO FORÇADO OU OBRIGADO.

Endereço d (o, a) participante-voluntári(o,a)

Domicílio: (rua, praça, conjunto):
 Bloco: /Nº: /Complemento:
 Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:
 Ponto de referência:

Contato de urgência: Sr(a).

Domicílio: (rua, praça, conjunto):
 Bloco: /Nº: /Complemento:
 Bairro: /CEP/Cidade: /Telefone:
 Ponto de referência:

Endereço do responsável pela pesquisa:

Instituição: Instituto de Otorrinolaringologia e Fonoaudiologia de Alagoas
 Endereço: Av. José de Alencar
 Bloco: /Nº: /Complemento: 91
 Bairro: /CEP/Cidade: Farol - Maceió CEP: 57.055-070
 Telefones p/contato: (82) 3218-1010

Endereço do CEP/UFAL:

Campus A. C. Simões, Prédio da Reitoria, 1º andar, Sala vizinha a PROPEP.
 Telefone p/contato: (82) 3214-1041.

Maceió, _____ de _____ de 20 _____

<p>_____ (Assinatura ou impressão datiloscópica d (o, a) voluntári(o,a) ou responsável legal - Rubricar as demais folhas)</p>	<p>_____ Nome e Assinatura do(s) responsável(eis) pelo estudo (Rubricar as demais páginas) ASSINAR O MODELO, OBRIGATORIAMENTE</p>
--	--

APÊNDICE B - PROTOCOLO AVALIAÇÃO DOS PACIENTES

PROTOCOLO PESQUISA: AVALIAÇÃO SOBRE O ESTRESSE OXIDATIVO NA SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E UTILIZAÇÃO DE TERAPIA ANTIOXIDANTE

NOME: _____ GRUPO: _____

IDADE: _____ DATA: ____/____/____

CONTATO: _____

PESO: _____ Kg ALTURA: _____ m IMC: _____ Kg/m²

CIRCUNFERÊNCIA CERVICAL: _____ cm

CIRCUNFERÊNCIA ABDOMINAL: _____ cm

P.A.: _____ x _____ mmHg

1. INFORMAÇÕES NECESSÁRIAS:

DIETA RICA EM VITAMINA C (sucos, frutas, ...): () SIM () NÃO

SE SIM, QUAIS ALIMENTOS? _____

QUAL A FREQUÊNCIA? _____

DIABETES: () SIM () NÃO

HAS: () SIM () NÃO

OUTRAS DOENÇAS CRÔNICAS: _____

2. POLISSONOGRAFIA DE NOITE INTEIRA:

IAH: _____/H SONO

ÍNDICE DE DESPERTAR: _____ H/SONO

ÍNDICE DE DESSATUAÇÕES: _____ H/SONO

NADIR O₂: _____ %

3. DOSAGEM INICIAL DO BIOMARCADOR SANGUÍNEO:

MALONDIALDEÍDO: _____ nmol/ml

4. DOSAGEM FINAL DOS BIOMARCODAROR SANGUÍNEO APÓS 30 DIAS CONSECUTIVOS DE VITAMINA C:

MALONDIALDEÍDO: _____ nmol/ml

COMENTÁRIOS:

ANEXO

ANEXO A - PARECER CONSUBSTANCIADO DO COMITÊ DE ÉTICA/UFAL

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Avaliação sobre os biomarcadores do estresse oxidativo na Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e utilização de terapia antioxidante complementar

Pesquisador: Amanda Bastos Lira

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 54913516.7.0000.5013

Instituição Proponente: Universidade Federal de Alagoas

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.568.533

Apresentação do Projeto:

Pacientes com a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono serão submetidos a uma avaliação laboratorial de marcadores do estresse oxidativo (tioredoxina, malondialdeído, superóxido dismutase, ferro reduzido) antes e após o uso de vitamina C (1 grama/dia). Devido a seus efeitos antioxidantes comprovados, e ainda por não trazer riscos à saúde dos indivíduos, a vitamina C pode trazer resultados benéficos como terapia complementar a esses pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: Verificar a influência de terapia antioxidante sobre o balanço oxidativo na Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono em seus diferentes graus de gravidade.

Objetivos Secundários:

- Determinar os biomarcadores a serem dosados para mensurar o estresse oxidativo na SAOS.
- Possibilitar um outro parâmetro para mensurar a gravidade da SAOS, além do IAH
- Avaliar os efeitos sobre o estresse oxidativo de uma terapia antioxidante complementar para a doença.-
- Minimizar os efeitos danosos ao sistema cardiovascular que a SAOS pode desencadear ou agravar.
- Oferecer à população uma opção terapêutica coadjuvante no tratamento da SAOS, sobretudo para os pacientes com baixa adesão ao CPAP

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária **CEP:** 57.072-900
UF: AL **Município:** MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 **Fax:** (82)3214-1700 **E-mail:** comitedeeticaufal@gmail.com

Continuação do Parecer: 1.568.533

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: Não há riscos à saúde dos participantes desta pesquisa. A desistência de pacientes após terem aceitado participar é um risco que corremos para prejuízo da pesquisa. Porém todo paciente convidado a participar será previamente esclarecido sobre a metodologia da pesquisa a que ele será submetido, inclusive ressaltando sobre a importância da sua participação e a inexistência de prejuízos a sua saúde, a fim de minimizar esses abandonos.

Benefícios: Que os níveis dos biomarcadores tioredoxina, malondialdeído, superóxido dismutase e ferro reduzido estejam relacionados ao aumento do estresse oxidativo na SAOS e a sua gravidade, para que esta avaliação possa contribuir como parâmetro da severidade da doença podendo ser agregado ao IAH, já que este é, até então, o único critério utilizado para este fim. Em sendo a polissonografia um exame de alto custo e realizada ainda com dificuldades na rede pública de saúde, talvez a dosagem destes marcadores permita, com mais facilidade, dimensionar a gravidade da doença. Quanto a vitamina C, devido a seus efeitos antioxidantes comprovados, e ainda por não trazer riscos à saúde dos indivíduos podendo ser utilizada cronicamente e devido a seu baixo custo, esperamos obter efeitos benéficos como tratamento complementar da SAOS, ajudando no equilíbrio do balanço oxidativo.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é relevante e justificada.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Os seguintes documentos foram apresentados para apreciação:

- TCLE corrigido;
- Folha de rosto corrigida;
- Informações Básicas do Projeto corrigida;
- Projeto de Pesquisa Detalhado corrigido;
- Documento de Anuência da OTOCLINIC.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

O projeto atende, adequadamente, às exigências da Resolução 466/12.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 Fax: (82)3214-1700 E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com

UNIVERSIDADE FEDERAL DE
ALAGOAS



Continuação do Parecer: 1.568.533

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_652764.pdf	03/05/2016 12:54:09		Aceite
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	03/05/2016 12:53:52	Amanda Bastos Lira	Aceite
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_Pesquisa_Amanda_Bastos.doc	03/05/2016 12:53:34	Amanda Bastos Lira	Aceite
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Pesquisa_Otclinic.docx	05/04/2016 12:59:58	Amanda Bastos Lira	Aceite
Folha de Rosto	Folha_de_rosto_assinada.docx	30/03/2016 17:26:21	Amanda Bastos Lira	Aceite

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

MACEIO, 31 de Maio de 2016

Assinado por:
Deise Juliana Francisco
(Coordenador)

Endereço: Av. Lourival Melo Mota, s/n - Campus A . C. Simões,
Bairro: Cidade Universitária CEP: 57.072-900
UF: AL Município: MACEIO
Telefone: (82)3214-1041 Fax: (82)3214-1700 E-mail: comitedeeticaufal@gmail.com