



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E FISIOLOGIA ANIMAL
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL TROPICAL

SÍNDROME DE APNEIA HIPONEIA OBSTRUTIVA DO SONO E
ESTRESSE OXIDATIVO EM MULHERES OBESAS PÓS-MENOPAUSA

ALINY PRISCILLA DO NASCIMENTO

RECIFE

2014



UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
DEPARTAMENTO DE MORFOLOGIA E FISIOLOGIA ANIMAL
PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL TROPICAL

**SÍNDROME DE APNEIA HIPONEIA OBSTRUTIVA DO SONO E ESTRESSE
OXIDATIVO EM MULHERES OBESAS PÓS-MENOPAUSA**

ALINY PRISCILLA DO NASCIMENTO

Dissertação submetida à Coordenação do Curso de Pós-Graduação em Ciência Animal Tropical, como parte dos requisitos para a obtenção do título de Mestre em Ciência Animal Tropical.

Orientador: Prof. Dr. Anísio Francisco Soares

Co-orientadora: Prof^ª. Dr^ª. Anna Myrna Jaguaribe de Lima

Ficha catalográfica

N244s Nascimento, Aliny Priscilla do
Síndrome de apneia hiponeia obstrutiva do sono e estresse oxidativo em mulheres obesas pós-menopaus/ Aliny Priscilla do Nascimento. -- Recife, 2014.
70 f.: il.

Orientador (a): Anísio Francisco Soares.
Dissertação (Mestrado em Ciência Animal Tropical) –
Universidade Federal Rural de Pernambuco, Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Recife, 2014.
Inclui anexo(s), apêndice(s) e referências.

1. Apneia obstrutiva do sono 2. Estresse oxidativo
3. Obesidade 4. Mulheres pós-menopausa I. Soares, Anísio Francisco, orientador II. Título

CDD 591.4

DEDICATÓRIA

À minha mãe, Jandira Maria do Nascimento, por fazer parte da minha jornada e me apoiar em tudo que lhe foi possível.
Ao meu noivo Gutembergue Francisco da Silva, por me amparar e incentivar a alçar voos mais altos.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof^o Dr. Anísio Francisco Soares, por sua orientação e por me acompanhar na caminhada acadêmica desde a graduação até o presente. Por sua compreensão e amizade.

A Prof^a Dra. Anna Myrna Jaguaribe de Lima, por sua indispensável co-orientação e acompanhamento do meu crescimento acadêmico e pessoal. Pelo incentivo que tornaram possível a conclusão desta dissertação. E por sua amizade e companheirismo.

A Prof^a Dra. Célia Maria Machado Barbosa de Castro, por me acolher no laboratório de microbiologia clínica. A amiga, Thacianna Barreto da Costa, que me apoiou incondicionalmente na metodologia deste trabalho. As meninas do laboratório que me fizeram companhia durante um ano de trabalho Liliane Melo, Nathalia Moraes e Fátima Diniz.

Ao Dr. Rodrigo Pinto Pedrosa, por abrir as portas do laboratório do sono e do coração. E as amigas do mesmo laboratório, Anna Kelly, Martinha Carvalho, Priscilla Lira, Thays Lustosa pela colaboração nos dias de coleta no PROCAPE.

A coordenação do PPGCAT, na pessoa da Prof^a Dra. Marleyne Accioly Lins Amorim, pelo convívio, apoio e compreensão na resolução dos problemas burocráticos e por sua dedicação ao programa e a todos que dele fazem parte.

As eternas amigas que fazem parte da minha história acadêmica e de vida, Géssica Silva, Emanuelle Mesquita, Camila Pereira, Nara Fernandes, Meire Falcão, Selma Matos, Katiucha Rodrigues, Uelma Lourdes e Monica Cibebe.

Aos meus familiares, por compreenderem meus momentos de ausência e estresse, Pais, Tios (as), Primos (as), Sogra (o), Cunhado (a) e afilhados (as).

A CAPES, pela bolsa de estudos que financiou a realização deste trabalho.

A todos aqueles que contribuíram de maneira direta ou indireta na minha caminhada e que não recordo o nome, mas guardo no coração, há todos esses muito obrigada.

A Deus, Sabedoria Eterna, que me cumula continuamente de graças, as quais não sou digna. E à Santíssima Virgem Maria, que nos dando Jesus Cristo Nosso Senhor, tudo nos deu.

"Senhor dê-me força para mudar o que pode ser mudado...
Resignação para aceitar o que não pode ser mudado...
E sabedoria para distinguir uma coisa da outra."

São Francisco de Assis

FONTES FINANCIADORAS

Este trabalho foi financiado pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela Fundação de Amparo à Pesquisa de Pernambuco (FACEPE) e pelo Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq).

SUMÁRIO

DEDICATÓRIA	v
AGRADECIMENTOS	vi
FONTES FINANCIADORAS	viii
Lista de Figuras	x
Lista de Tabelas	xi
Lista de abreviaturas	xii
RESUMO	xiii
ABSTRACT	xiv
1. Introdução	1
2. Revisão de literatura	2
2.1. Síndrome da Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS)	2
2.1.1. Considerações gerais	2
2.1.2 Fisiopatologia da SAHOS	5
2.2. SAHOS e Obesidade	7
2.3 SAHOS e Estresse Oxidativo	8
2.4 Obesidade e Estresse Oxidativo	11
3. Justificativa	13
4. Objetivos	13
4.1. Objetivo geral	13
4.2 Objetivos Específicos	13
5. Referências	14
Artigo submetido aos Arquivos Brasileiros de Cardiologia	22
1. Introdução	25
2. Materiais e Métodos	26
3. Resultados	30
4. Discussão	33
5. Referências	36
APÊNDICE 1	40
APÊNDICE 2	41
ANEXO 1	43
ANEXO 2	44

Lista de Figuras

Figura 1: Esquema da fisiopatologia da SAHOS

Figura 2: Representação esquemática da formação das EROS durante hipóxia

Figura 1: Correlação entre produção de Superóxido e índice de apneia hipopneia (IAH) em pacientes obesos portadores de SAHOS (Artigo)

Figura 2: Correlação entre Índice de Apneia Hipopneia (IAH) e níveis séricos de nitritos e nitratos em pacientes obesos portadores de SAHOS (Artigo)

Lista de Tabelas

Tabela 1: Características dos três grupos avaliados.

Tabela 2: Produção de superóxido e nitritos e nitratos séricos nos três grupos avaliados.

Lista de abreviaturas

SAHOS - síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono

VAS - vias aéreas superiores

EROs - espécies reativas de oxigênio

IAH - índice de apneia/hipopneia

PaCO₂ - pressão parcial do gás carbônico

PaO₂ - pressão parcial do gás oxigênio

CRF - capacidade residual funcional

CPAP – pressão positiva contínua nas vias aéreas

DNA - ácido desoxirribonucleico

NO - óxido nítrico

O₂⁻ - ânion superóxido

NADPH oxidase - nicotinamida adenina dinucleotídeo fosfato-oxidase

IL1- interleucina um

IL 6 - interleucina seis

PCR - proteína C reativa

TNF- α - fator de necrose tumoral alfa

ICAM-1 - molécula de adesão intercelular-1

VCAM-1 - molécula de adesão celular-vascular-1

FT - fator de transcrição

NF κ B - fator nuclear kappaB

ONOO- - peroxinitrito

RESUMO

A síndrome da apneia hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) e obesidade estão associadas à morbidade e mortalidade cardiovascular e outros distúrbios fisiológicos e imunológicos. Ambas podem contribuir com a produção excessiva de radicais livres que associada a uma atividade antioxidante celular diminuída pode levar ao quadro de estresse oxidativo. Assim, objetivamos verificar se SAHOS e obesidade estão correlacionadas com marcadores de estresse oxidativo. Avaliamos a produção de superóxido e derivados do óxido nítrico séricos em mulheres obesas pós-menopausa, 11 sem SAHOS (G1), 9 com SAHOS leve (G2) e 8 com SAHOS moderada e grave (G3). Os grupos não apresentaram diferença entre si quanto à produção dos marcadores de estresse (superóxido: G1- $20,3 \pm 3,6$ nmol $O_2^-/1 \times 10^6$ células vs. G2- $20,9 \pm 3,0$ nmol $O_2^-/1 \times 10^6$ células vs. G3- $19,9 \pm 3,2$ nmol $O_2^-/1 \times 10^6$ células) e (Nitritos e nitratos: G1- $6,0 \pm 0,5$ μ M vs. G2- $5,7 \pm 0,3$ μ M vs. G3- $5,7 \pm 0,3$ μ M). A produção de superóxido e de nitritos e nitratos não se correlacionou com o índice apneia hipopneia ($r = 0,161$; $p = 0,074$ e $r = -0,357$; $p = 0,385$, respectivamente). De acordo com os resultados do presente trabalho, podemos concluir que, em mulheres obesas menopausadas, a gravidade da SAHOS não se correlaciona com os marcadores de estresse oxidativo. A presença de comorbidades não tratadas e até mesmo a localização da gordura corporal poderiam exercer uma maior influência quanto à produção de radicais livres nessa população.

Palavras chave: Apneia Obstrutiva do Sono; Estresse Oxidativo; Obesidade; Mulheres Pós-Menopausa.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS) and obesity are associated with cardiovascular morbidity and mortality and other physiological and immunological disorders. Both can contribute to excessive production of free radicals associated with impaired cellular antioxidant activity framework can lead to oxidative stress. Thus, we aimed to determine whether OSAHS and obesity are correlated with markers of oxidative stress. We evaluated the production of superoxide and nitric oxide - derived serum in obese postmenopausal women, 11 without OSAHS (G1), 9 with mild OSAHS (G2), and 8 with moderate and severe OSAHS (G3). The groups did not differ among themselves as to the production of stress markers (superoxide: G1 - $20,3 \pm 3,6$ nmol $O_2^-/1 \times 10^6$ cells vs G2 - $20,9 \pm 3,0$ nmol $O_2^-/1 \times 10^6$ cells vs G3 - $19,9 \pm 3,2$ nmol $O_2^-/1 \times 10^6$ cells) and (nitrates and nitrites: G1 - $6,0 \pm 0,5$ μ M vs. G2 - $5,7 \pm 0,3$ μ M vs G3 - $5,7 \pm 0,3$ μ M). Superoxide production and nitrite and nitrate was not correlated with the apnea hypopnea index ($r = 0,161$, $p = 0,074$ and $r = - 0,357$, $p = 0,385$, respectively). According to the results of the present study, we can conclude that, in postmenopausal obese women, the severity of OSA did not correlate with markers of oxidative stress. The presence of co-morbidities untreated and even the location of body fat could exert greater influence on the production of free radicals in this population.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea; Oxidative Stress; Obesity; Postmenopausal Women.

1. Introdução

O sono é um estado fisiológico que é necessário, nele acontecem processos neurobiológicos que mantêm a integridade física e cognitiva do organismo (CARSKADON *et al.*, 2005). No ser humano o sono tem alguns estágios fundamentais, que se diferenciam de acordo com o padrão do eletrencefalograma (EEG) e a presença ou ausência de movimentos oculares rápidos (rapid eye movements: REM), além de mudanças em diversas outras variáveis fisiológicas, como o tônus muscular e o padrão cardiorespiratório. Um ciclo noturno marca a variação entre os quatro estágios do sono Não-REM para o sono REM, descrevendo uma arquitetura característica. Um bio-ritmo neuroquímico acompanha as variações circadianas do chamado ciclo vigília-sono, com mudanças específicas da temperatura corporal e da secreção de diversos hormônios e neurotransmissores, relacionados aos diferentes estágios do sono e da vigília (FERENANDES 2006).

Noites de sono mal dormidas podem gerar sonolência diurna excessiva, podendo tornar-se um problema de saúde pública, aumentando os riscos para transtornos psicológicos, incluindo a depressão (BUYSSSE *et al.*, 2005) e elevando os índices de mortalidade e morbidade como, por exemplo, de doenças cardiovasculares e também envolvendo acidentes automobilísticos (ROEHRS *et al.*, 2005).

No que se refere à qualidade do sono, esta pode ser afetada por distúrbios específicos, como, por exemplo, a síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS). Esta síndrome é caracterizada por interrupção total e/ou parcial do fluxo de ar nas vias aéreas superiores (VAS), por, no mínimo, dez segundos, ambas associadas à queda da saturação de hemoglobina de, no mínimo, 4% e/ou ao despertar do paciente (CAPLES *et al.*, 2005).

De acordo com Roux *et al.*, (2000), pacientes com SAHOS têm maior predisposição à hipertensão, arritmias, insuficiência cardíaca, infarto, acidente vascular encefálico e possível morte súbita durante o sono. Portanto, a SAHOS está relacionada há uma série de condições de morbimortalidade para o sistema cardiovascular. Entre estas, uma alteração importante é, muitas vezes, o aumento do estresse oxidativo, que pode ser caracterizado pela diminuição dos níveis de nitritos

e nitratos séricos, derivados do óxido nítrico (NO) e pelo aumento na produção do ânion superóxido (O_2^-) nos pacientes apnéicos (LIMA *et al.*, 2008). As alterações repetidas na saturação sanguínea, presentes nos episódios de apneia/hipopneia e hipóxia/reoxigenação da SAHOS, são similares ao quadro de injúria isquemia-reperusão tecidual, promovendo danos aos vasos sanguíneos quando o fluxo é restabelecido, em razão do aumento da produção de radicais livres (MCCORD, 1985 e 2000). Estas espécies reativas de oxigênio (EROs) interagem com ácidos nucleicos, lipídeos e proteínas e ainda reduzem a produção de óxido nítrico, que induz o relaxamento vascular dependente do endotélio, causando lesão endotelial, um fator de risco fortemente associado às doenças cardiovasculares (SUZUKI *et al.*, 2006; ZIMMENT e HARE, 2006; KASASBEH *et al.*, 2006). De acordo com Lima *et al.*, (2008), o equilíbrio antioxidante/oxidante na SAHOS é perturbado independentemente da presença da obesidade, pacientes apnéicos apresentam níveis de nitritos e nitratos inferiores e de superóxido superiores àqueles encontrados nos indivíduos obesos sem SAHOS.

Os recorrentes episódios de hipóxia/hipercapnia e fragmentação do sono levam a uma disfunção endotelial e sonolência excessiva diurna, o que contribui para o aumento dos dados de morbimortalidade relacionados ao sistema cardiovascular. Estes repetidos episódios de hipóxia/hipercapnia colaboram para o aumento de espécies reativas de oxigênio (EROs) ao mesmo tempo que diminuem a resposta antioxidante natural do indivíduo portador da SAHOS (LAVIE *et al.*, 2004). Ainda são poucos e controversos os estudos que relatam o real papel da SAHOS no aumento da produção de radicais livres.

2. Revisão de literatura

2.1. Síndrome da Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS)

2.1.1. Considerações gerais

A SAHOS vem sendo descrita há mais de 40 anos e só recentemente foi reconhecida como uma das desordens do sono mundialmente mais prevalentes e subdiagnosticadas. É o transtorno visto mais comumente pelos especialistas em

medicina do sono, sendo a SAHOS responsável pela maior morbidade e mortalidade entre os distúrbios do sono (LEVENDOWSKI *et al.*, 2007). É caracterizada pela recorrente interrupção total (apneia) e/ou parcial (hipopneia) do fluxo de ar nas vias aéreas superiores durante o sono, com duração de, no mínimo, dez segundos, e queda da saturação de hemoglobina de, no mínimo, 4% e/ou ao despertar do paciente (CAPLES *et al.*, 2005).

No que diz respeito à classificação da SAHOS, esta é baseada no índice de apneia/hipopneia (IAH), que quantifica o número total de apneias e/ou hipopneias por hora de sono (HAMILTON *et al.*, 2004). De acordo com a classificação da *American Academy of Sleep Medicine Task Force*, (1999), considera-se: a) SAHOS leve: $5 > \text{IAH} < 15$ eventos p/hora; b) SAHOS moderada: $15 > \text{IAH} < 30$ eventos p/hora; c) SAHOS grave: $\text{IAH} > 30$ eventos p/hora.

Do ponto de vista epidemiológico, Young *et al.*, (1993) estudaram na população de Wisconsin a prevalência de SAHOS em homens e mulheres de meia-idade (30-60 anos). Eles estimaram que aproximadamente 24% dos homens e 9% de mulheres têm SAHOS (definida como um $\text{IAH} \geq 5$) e que 9% dos homens e 4% das mulheres têm, pelo menos, a doença moderada. Estudos recentes estimam que aproximadamente 5% dos indivíduos adultos de países ocidentais têm a SAHOS (YOUNG *et al.*, 2002). Quanto aos dados na população brasileira, um estudo realizado na capital da Bahia, no qual foram avaliados 1.595 pacientes encaminhados a um laboratório do sono, a frequência de SAHOS foi de 65,2% (DALTRO *et al.*, 2006). Já em estudo realizado por Tufik *et al.*, (2009) onde participaram 1.042 voluntários, cerca de 95% dos cidadãos que participaram do estudo fizeram polissonografia. Desses, 32,8% apresentavam o índice de apneias e hipopneias (IAH) > 5 por hora de sono. Entretanto, 7% apresentaram SAHOS mais acentuada, com um IAH maior do que 30 eventos por hora.

Sobre os fatores de risco para o desenvolvimento da SAHOS, tanto os indivíduos idosos (40-60 anos) quanto os obesos têm maior propensão ao desenvolvimento da síndrome (BIXLER *et al.*, 1998; SHIMURA *et al.*, 2005), sendo mais comum em homens (24%) que em mulheres (9%), até a menopausa, quando essa proporção se iguala (BIXLER *et al.*, 2002; DRAGER *et al.*, 2007). A

explicação para o maior acometimento dos homens deve-se às diferenças anatômicas das vias aéreas superiores (VAS), perfil hormonal e distribuição adiposa do tipo central (tronco e pescoço) nos homens (MANCINI *et al.*, 2000).

A SAHOS também tem estreita relação com a obesidade, de forma que de 60% a 90% dos indivíduos com SAHOS têm índice de massa corpórea $IMC \geq 29$ kg/m² (LORENZI FILHO, 2001; ALMEIDA *et al.*, 2006 e HOFFSTEIN, 2007). Estudo realizado por Stradling *et al.*, (1991 e 2000), no Reino Unido, encontrou uma prevalência de 0,5% na população estudada de homens de meia idade (idade média 48,2 anos), com um índice médio de massa corporal de 24,9kg/m² e de 1,5 % em uma população semelhante com idade média de 52 anos, mas com um IMC médio de 27,1Kg/m². Considerando apenas os achados polissonográficos de um IAH ≥ 5 eventos/hora e sem os sintomas clássicos, essa prevalência sobe para 24% na população masculina dos EUA com IMC médio de 30kg/m² (YOUNG *et al.*, 1993).

A anatomia também é um fator que muito contribui para o aparecimento da SAHOS. De acordo com Almeida *et al.*, (2006) algumas características anatômicas contribuem para o aparecimento da SAHOS como: arco mandibular estreito; retrognatia maxilar e mandibular; altura facial inferior aumentada; posição mais baixa e anteriorizada do osso hioide; área faringiana reduzida; ângulo craniocervical aumentado; distância diminuída entre a base da língua e parede posterior da faringe; tonsilas e adenoides hipertrofiadas, dentição maxilar e mandibular sobre-erupcionadas e língua alongada.

Sobre o diagnóstico da doença, a polissonografia é considerada o exame padrão-ouro para o diagnóstico dos distúrbios do sono, que reconhece tanto o sono normal quanto o alterado (CHESSON *et al.*, 1997). De acordo com a *American Academy of Sleep Medicine Task Force* (1999), a polissonografia apresenta sensibilidade e especificidade próximas de 95%. Este exame consiste na monitorização simultânea do eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma, saturação periférica de oxigênio, fluxo de ar, movimentos torácicos e abdominais e frequência cardíaca. A polissonografia permite não só a avaliação da arquitetura e a eficiência do sono, mas também diagnostica e diferencia os

distúrbios do sono (PEDROSA, 2010), requerendo uma estrutura física de qualidade e profissionais especializados.

Como alternativa à polissonografia, monitores portáteis do sono com número reduzido de canais (fluxo de ar, detecção de movimentos respiratórios, saturação periférica de oxigênio e frequência cardíaca) são bastante utilizados na prática clínica. Estes aparelhos possibilitam um diagnóstico mais rápido e econômico dos distúrbios do sono, em populações com alta prevalência de doenças relacionadas ao sono e que são encaminhadas aos laboratórios de referência. (COLLOP *et al.*, 2007).

2.1.2 Fisiopatologia da SAHOS

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da SAHOS ainda não estão muito bem elucidados. Porém, estudos associam os episódios da SAHOS à predisposição anatômica de colapso das vias aéreas superiores (VAS) presente nos indivíduos apnéicos.

Nos pacientes saudáveis, quando os músculos torácicos são expandidos, é criada uma pressão negativa que faz com que o ar penetre nos pulmões. Essa pressão negativa estende-se de dentro dos pulmões até as VAS, que ficam sob pressão negativa durante a inspiração. O ar passa razoavelmente livre pela VAS, embora haja alguma resistência no seu fluxo, por causa do atrito contra as paredes da faringe. Porém, as VAS estão sujeitas ao colapso quando a pressão negativa gerada pela atividade inspiratória do diafragma e dos músculos intercostais excede a força produzida pelas VAS, dilatando os músculos. Fatores que reduzem o calibre das VAS e levam a um aumento da resistência com a geração de uma pressão faríngea mais negativa durante a inspiração, predisõem assim, a oclusão das VAS durante o sono. Como consequência, os músculos dilatadores das VAS precisam de mais resistência para mantê-las abertas, o que pode levar à fadiga (McNICHOLAS e RYAN, 2006).

Os mecanismos de controle reflexos das VAS também sofrem interferência das fases do sono (PATIL *et al.*, 2006). Em indivíduos saudáveis, há uma diminuição da ventilação e do volume de reserva expiratório, devido à diminuição do tônus diafragmático da musculatura dilatadora faríngea (WHITE, 2006). Essa

hipotonia nos apneicos, que já tem predisposição ao colapso por conta das VAS estreitadas, leva ao colapamento das VAS caracterizando a SAHOS (REMMERS *et al.*, 1978; RYAN e BRADBLEY, 2005).

Observa-se ainda o comprometimento das VAS em relação à regulação exercida pelos quimiorreceptores centrais e periféricos. Estudos mostram que indivíduos saudáveis, durante o sono, têm resposta diminuída desses quimiorreceptores, o que leva à alterações discretas na PaO₂ e na PaCO₂ (KRIMSKY e LEITER, 2005). No entanto, em pacientes apneicos, a reação ao estímulo dos quimiorreceptores encontra-se aumentada, resultando em uma hiperventilação decorrente da hipercapnia, possivelmente relacionada à hiperatividade simpática presente na SAHOS (ITURRIAGA *et al.*, 2005 e 2006).

A hiperatividade simpática é também um importante fator envolvido na fisiopatologia da SAHOS, já que tem relação direta com as condições de comorbidade cardiovascular na SAHOS (NARKIEWICZ e SOMERS, 2003; CAPLES *et al.*, 2005). Aumentos na variabilidade da pressão arterial e redução na variabilidade da frequência cardíaca são fatores associados à hiperatividade simpática. Narkiewicz e Somers, (2003) observaram que, pacientes apneicos, mesmo sem qualquer manifestação de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca ou outras doenças cardiovasculares apresentavam tais alterações no tônus autonômico cardiovascular. Além da hiperatividade simpática, são verificadas modificações nos barorreceptores, aumento na liberação noturna de endotelina e a disfunção endotelial (PHILLIPS *et al.*, 1999; NARKIEWICZ e SOMERS, 2003; IP *et al.*, 2004).

A **figura 1** mostra um resumo da fisiopatologia da SAHOS:

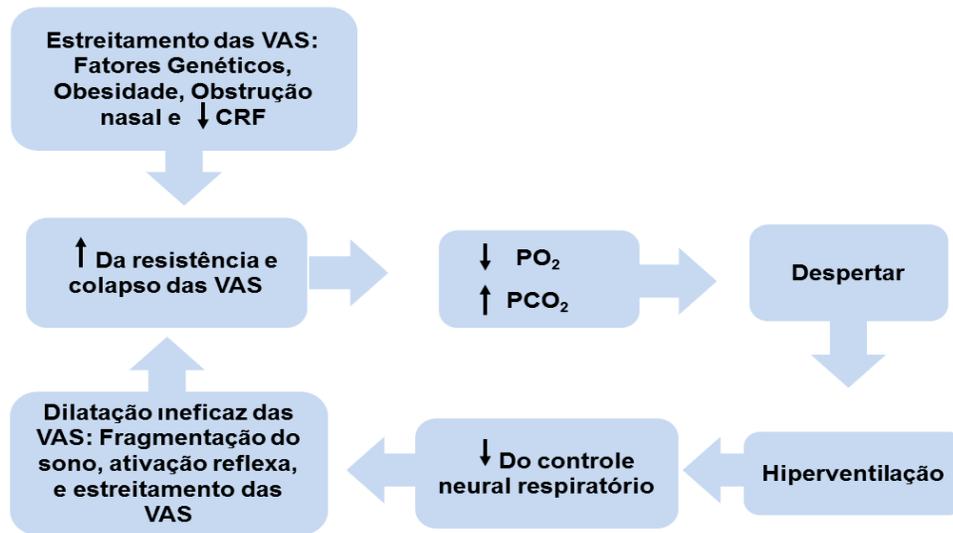


Figura 1: Esquema da fisiopatologia da SAHOS. Adaptado. McNicholas W. T.; Ryan S. Obstructive sleep apnoea syndrome: translating science to clinical practice. *Respirology*;11(2):136-44. 2006.

2.2. SAHOS e Obesidade

A obesidade é considerada um importante fator de risco para o desenvolvimento e progressão da SAHOS (FRITSCHER *et al.*, 2007; WOLK e SOMERS, 2007). Entre adultos com sobrepeso, um em cada cinco possuem SAHOS leve e um em cada quinze é portador de SAHOS moderada ou grave. Em obesos, a prevalência da SAHOS chega a 40% (SEAN *et al.*, 2005). A prevalência de SAHOS em pacientes obesos é quase o dobro do que a dos adultos de peso normal. Além disso, pacientes com SAHOS leve, que ganham 10% de seu peso inicial, correm um risco seis vezes maior de progressão da SAHOS. Já uma perda de peso equivalente, pode resultar em uma melhoria superior a 20% na gravidade da SAHOS (PEPPARD *et al.*, 2000).

Com relação às causas que poderiam levar a essa maior predisposição do desenvolvimento de SAHOS em indivíduos obesos, a deposição de gordura nas paredes da faringe e a compressão externa exercida pela gordura localizada superficialmente, podem ser prováveis justificativas. Supõe-se que esse tipo de depósito de gordura contribui para a modificação da anatomia faríngea. Estudos mostram que indivíduos saudáveis tem a faringe na forma elíptica, enquanto os

pacientes com SAHOS apresentam a faringe na forma circular o que contribui, significativamente, para o aumento da colapsibilidade das VAS (SHELTON *et al.*, 1993 e SCHWAB *et al.*, 1996). Além disso, os depósitos de gordura ao redor do tórax e a obesidade do tronco promovem redução da complacência torácica e da capacidade residual funcional (CRF), aumentando assim, a demanda de oxigênio. (NAIMARK e CHERNIACK, 1960; MALHOTRA e WHITE, 2002).

Contudo, a relação entre SAHOS e obesidade é bastante complexa. Pedrosa *et al.*, (2008), demonstraram que a própria apneia do sono pode predispor ao sobrepeso e à obesidade, tendo observado que 70% dos pacientes com SAHOS desenvolvem condições tais como a obesidade. Estudos realizados por Chin *et al.*, (1999) demonstraram que o tratamento da SAHOS com Continuous positive airway pressure (CPAP), reduz a quantidade de gordura visceral, medida por tomografia computadorizada abdominal, mesmo em pacientes sem perda significativa de peso. A perda de peso em pacientes obesos com SAHOS pode ser uma importante intervenção terapêutica. No entanto, como na maioria dos programas de perda de peso, os pacientes começaram a recuperar o peso perdido após dois anos, seguido por uma piora da gravidade da sua SAHOS. Além disso, os pacientes nunca chegaram a um índice de dessaturação do oxigênio normal (KAJASTE *et al.*, 2004 e CORRAL *et al.*, 2010).

2.3 SAHOS e Estresse Oxidativo

O processo de oxidação é parte essencial do metabolismo aeróbico. Vários autores descrevem o termo radical livre como sendo qualquer espécie química que tenha um ou mais elétrons desemparelhados (HALLIWELL e GUTTERRIDGE, 1990; DREHER e JUNOD, 1996; JASEN, 2003). O desemparelhamento desses elétrons da última camada confere alta reatividade a essas espécies químicas (FERREIRA e MATSUBARA, 1997). As espécies reativas de oxigênio (EROs) são resultantes da adição de um ou dois elétrons do oxigênio na sua órbita (HALLIWELL & GUTTERRIDGE, 2007).

As EROs são responsáveis por atividades vitais como fagocitose, regulação do crescimento celular, produção de energia e sinalização intercelular (HENSLEY *et al.*, 2000; GENESTRA, 2007). As EROs produzidas em níveis adequados são

benéficas para o organismo como um todo, porém, se produzidas em excesso, podem ser prejudiciais. No entanto, o desequilíbrio ocasionado pela elevada produção de EROs e a reduzida atividade antioxidante celular, caracteriza o quadro de estresse oxidativo. Por este motivo, são provocadas alterações importantes na fisiologia celular, considerando tanto o papel de radicais livres em vias de sinalização e quanto como agentes de dano oxidativo (MOTOO e HIROSHI, 2008).

A fim de avaliar os níveis de estresse oxidativo em sistemas biológicos, podemos utilizar a medição direta de EROs ou indireta, através da medição dos produtos da oxidação, tais como, lipídios, proteínas ou DNA. Outras formas de mensuração envolvem a análise de nitritos e nitratos, a produção de superóxido, a mensuração de 8-OHdG (8-hydroxideoxyguanosina), 8-isoprostano, a peroxidação lipídica, entre outras, todas validadas cientificamente (HALLIWELL e WHITEMAN, 2004). Especificamente sobre o superóxido, sua produção excessiva, aliada a uma baixa atividade antioxidante, é prejudicial ao organismo, pois as grandes concentrações de superóxido interagem degradando moléculas como proteínas, lipídios e ácidos nucleicos. No que diz respeito ao óxido nítrico (NO), este é produzido por células endoteliais e por enzimas como a óxido nítrico sintase (ENOs) e é um importante vaso dilatador. Sua mensuração pode ser realizada a partir da concentração de nitritos e nitratos do sangue total, e, como o tempo de meia vida dos nitritos e nitratos, que são derivados do NO, é de 4-7 horas, a mensuração desses elementos logo após o despertar, reflete a produção de NO durante a noite (VIINIKKA *et al.*, 1996).

Sobre a relação entre a SAHOS e o estresse oxidativo, um mecanismo bastante pertinente é a hipóxia intermitente, que é produzida por cada evento de respiração desordenada do sono presente na SAHOS e que leva ao quadro de estresse oxidativo. As alterações repetidas na saturação sanguínea, presentes nos episódios de apneia/hipopneia e hipóxia/reoxigenação da SAHOS, são similares ao quadro de injúria isquemia-reperfusão tecidual, promovendo danos aos vasos sanguíneos quando o fluxo é restabelecido, em razão do aumento da produção de EROs (McCORD, 1985 e 2000), em especial o ânion superóxido (O_2^-) (SUZUKI *et al.*, 2007).

De acordo com Pearlstein *et al.*, (2002) as EROs são produzidas pelo sistema NADPH oxidase ou pela cadeia transportadora de elétrons. Na mitocôndria, em condições de normoxia, os elétrons fluem através da cadeia transportadora de elétrons do complexo I para complexo II, via complexo III, para a citocromo oxidase, transferindo 4 elétrons para o oxigênio, redução tetravalente do oxigênio. Entretanto, durante a hipóxia, presente na SAHOS, a ubisimequinona, que intermédia o complexo III, potencialmente gera superóxido por transferência univalente de elétron para o oxigênio molecular (figura 2). Esse superóxido gerado pode migrar para o citosol através de canais aniônicos, promovendo danos a diversas moléculas (KLEIN, 2010).

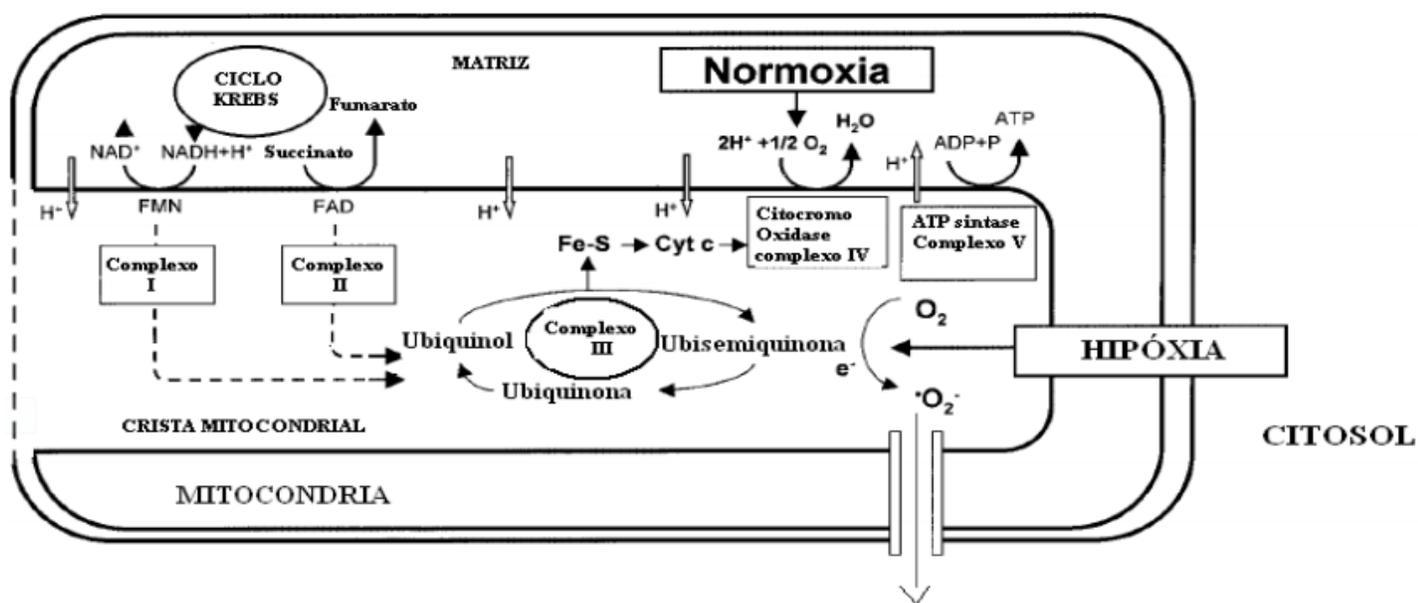


Figura 2. Representação esquemática da formação das EROS durante hipóxia. Traduzida de WARNHOLTZ *et al.*, (2002).

Ainda sobre os mecanismos potenciais para o desenvolvimento do estresse oxidativo na SAHOS, além da hipóxia intermitente de uma forma similar à lesão de isquemia reperusão, há ainda a hipótese da resposta inflamatória. Assim como o aumento do tônus simpático e elevados níveis de catecolaminas, que é uma marca da SAHOS, que também podem ser associados com o aumento da produção de EROs (KHAYAT *et al.*, 2009).

2.4 Obesidade e Estresse Oxidativo

Na obesidade, a sobrecarga metabólica desencadeia reações inflamatórias, podendo levar a um estresse oxidativo. A hipertrofia dos adipócitos ocasiona uma resposta inflamatória, uma vez que no tecido adiposo de indivíduos obesos, há um aumento de macrófagos e linfócitos ao redor dos adipócitos hipertrofiados. Estes macrófagos, linfócitos e os próprios adipócitos sob estresse secretam citocinas inflamatórias e EROs. (CALHAU e AZEVEDO, 2011). As principais citocinas inflamatórias são as interleucinas um e seis (IL-1 e IL-6). Além de liberar também, proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e moléculas de adesão, principalmente a molécula de adesão intercelular-1 (ICAM-1) e a molécula de adesão celular-vascular-1 (VCAM-1). Essas citocinas pró-inflamatórias participam diretamente nos mecanismos da formação da placa de ateroma, que podem resultar em doenças cardiovasculares como angina, infarto do miocárdio e miocardiopatias de maneira geral (LOPES, 2007).

Essa sobrecarga metabólica exercida pela a obesidade nos adipócitos, provocando o seu estresse e das organelas do tecido adiposo, promove o aumento das EROs. A hipertrofia dos adipócitos facilita sua rotura, atraindo e ativando macrófagos que, além de reforçar o processo inflamatório, produzem mais EROs e citocinas inflamatórias. Inicialmente, o processo inflamatório e o aumento do estresse oxidativo se dão pelos fatores de transcrição (FT), como por exemplo, o fator nuclear kappaB (NFkB). Este fator é sensível aos sinais extracelulares e/ou modificações no meio interno, regulando a expressão dos genes que respondem ao estresse e gerando respostas a esses estímulos. (HADDAD, 2002). Tais fatores de transcrição encontram-se inativos no citoplasma celular e são ativados na presença de estímulos indutores, translocando-se para o núcleo e ligando-se a genes específicos. Com a ativação do NFkB, as citocinas inflamatórias podem estimular a produção excessiva de óxido nítrico, o que é prejudicial ao organismo, pois o NO pode se combinar com ânion superóxido (O_2^-) formando o peroxinitrito (ONOO-), um potente radical livre que é mais tóxico e tem uma sobrevivência maior que o NO e O_2^- , aumentando a carga oxidativa (MOLAVI e MEHTA, 2004 *apud* MONTERA, 2007).

Ainda se pode pensar em outros mecanismos através dos quais a obesidade pode produzir o estresse oxidativo e provocar o dano oxidativo. O excesso de peso sobrecarrega a necessidade metabólica do miocárdio, conseqüentemente exige do mesmo, um maior consumo de oxigênio. Com isso, a respiração mitocondrial aumenta, elevando também a produção das EROs. Caso a produção dessas espécies reativas exceda a capacidade antioxidante celular pode se instalar um quadro de estresse oxidativo, provocando o dano oxidativo (TURRENS, 1997). Outro mecanismo através do qual a obesidade pode aumentar o estresse oxidativo é através da lesão celular progressiva e cumulativa devido à pressão pela grande massa corporal. A injúria celular, por sua vez, libera citocinas como o fator de necrose tumoral alfa (FNT α) que gera EROs (LECHIEITNER, *et al.*, 2000). Ainda é proposto um mecanismo que através de uma dieta hiperlipêmica se altere o metabolismo do oxigênio, pois as moléculas dos ácidos graxos com duplas ligações são vulneráveis a reações oxidativa e conseqüentemente podem levar a peroxidação lipídica (NEVES, 2010).

Sobre a relação entre a obesidade e o estresse oxidativo, alguns estudos relatam que o excesso de peso está diretamente correlacionado com o aumento de marcadores do estresse oxidativo. As análises realizadas por Urakawa, *et al.* (2003), observaram correlação dos níveis circulantes de 8-epi-prostaglandina F2 α , que representa estresse oxidativo, com a obesidade. Embora essa correlação não prove que a obesidade é a causa do estresse oxidativo, os resultados deste estudo sugerem que a obesidade é um fator importante para o aumento da atividade oxidativa. Ao correlacionar os marcadores inflamatórios, proteína C reativa (PCR) e interleucina seis (IL-6) com fatores de risco para doenças cardiovasculares, como índice de massa corporal (IMC), hipertensão e glicemia, Junqueira *et al.*, (2009) observaram que a PCR apresentou correlações significativas com todos os fatores de risco estudados. No entanto, não ocorrendo o mesmo para a IL-6.

Já em um estudo avaliando a creatinina urinária como marcador de estresse oxidativo, em 2.828 indivíduos do Framingham Heart Study, Keaney Jr *et al.*, (2003) sugeriram que a obesidade pode ser um fator de risco importante para aumento do estresse oxidativo e do impacto deletério no desenvolvimento de

doenças cardiovasculares. Sankhla, *et al.*, (2012) mensuraram os níveis de malondialdeído, biomarcador de peroxidação lipídica que caracteriza dano oxidativo, e verificaram que indivíduos obesos apresentam aumento do estresse oxidativo sistêmico, reforçado quando a obesidade está associada com a adiposidade abdominal.

3. Justificativa

A obesidade é um problema de saúde pública preocupante e que vem crescendo desordenadamente em todo o mundo. Além de aumentar o risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, o excesso de peso está diretamente associado à SAHOS. Nas mulheres em menopausa, a prevalência de SAHOS é quase o dobro daquelas em pré-menopausa, devido à perda da proteção hormonal que essas apresentam e do grau de severidade da obesidade. Uma das possíveis contribuições tanto da obesidade quanto da SAHOS, para os efeitos deletérios ao sistema cardiovascular, é o aumento da produção de radicais livres, associado à baixa ação antioxidante nos indivíduos obesos e apnéicos, caracterizando o quadro de estresse oxidativo. Entretanto, não é totalmente elucidado a real influência da SAHOS associada à obesidade no aumento das EROs.

Deste modo, questionamos se a SAHOS e a obesidade contribuiriam para o aumento da produção de radicais livres, alterando o equilíbrio redox, em mulheres obesas após a menopausa.

4. Objetivos

4.1. Objetivo geral

- Determinar a relação entre SAHOS e o estresse oxidativo em mulheres obesas após a menopausa.

4.2 Objetivos Específicos

- Correlacionar níveis de nitritos e nitratos (NO) com Índice de Apneia/Hipopneia (IAH) em mulheres obesas portadoras de SAHOS.
- Correlacionar níveis de superóxido (O_2^-) com o índice de apneia hipopneia (IAH) em mulheres obesas portadoras de SAHOS.

5. Referências

- CARSKADON M. A.; DEMENT W. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH., Roth T., Dement WC., editors. Principles and practice of sleep medicine. 4th ed. Philadelphia: W.B. Saunders. p.13-23; 2005.
- FERENANDES R.M.F. The normal sleep. Medicina, Ribeirão Preto, 39 (2): 157-168, abr./jun. 2006).
- BUYSSE D. J.; GERMAIN A.; MOUL D., et al. Insomnia. In: Buysse D. J., ed. Sleep Disorders and psychiatry. Arlington, VA: American Psychiatric Publishing, Inc; p. 29-75; 2005.
- ROEHRS T.; CARSKADON M. A.; DEMENT W. C.; et al. Daytime sleepiness and alertness. In: Kryger M. H.; Roth T.; Dement W. C., eds. Principles and practices of sleep medicine; 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders; p. 39; 2005.
- CAPLES S. M.; GAMI A. S.; SOMERS V. K. Obstructive sleep apnea. Ann Intern Med. Feb 1;142(3):187-97; 2005.
- ROUX F.; D'AMBROSIO C.; MOHSENIN V. Sleep-related breathing disorders and cardiovascular disease. American Journal of Medicine; 108: 396-402; 2000.
- LIMA A. M. J.; FRANCO C. M. R.; DE CASTRO C. M. M. B.; BEZERRA A. A.; ATAÍDE JR. L.; HALPERN A. Contribuição da Apneia Obstrutiva do Sono para o Estresse Oxidativo da Obesidade. Arq Bras Endocrinol Metab;52-4; 2008.
- McCORD J. M. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. N Engl J Med; 312:159-63; 1985.
- McCORD J. M. The evolution of free radicals and oxidative stress. Am J Med;108:652-59; 2000.
- SUZUKI Y. J.; JAIN V.; PARK A. M.; DAY R. M. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. Free Radic Biol. Med. May 15:40(10):1683-92; 2006.
- ZIMMENT J. F.; HARE J. M. Nitroso-redox interactions in the cardiovascular system. Circulation; 114:1531-44; 2006.

KASASBEH E.; CHI D. S.; KRISHNASWA. M. Y. G. inflammatory aspects of sleep apnea and their cardiovascular consequences. *Southern Medical Journal*; 99:58-67; 2006.

LAVIE L.; VISHNEVSKY A.; LAVIE P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. *Sleep*; 27(1):123-128; 2004. [PubMed: 14998248]

LEVENDOWSKI D. J.; MORGAN T. D.; PATRICKUS J. E.; WESTBROOK P. R.; BERKA C.; ZAVORA T. et al. In-home evaluation of efficacy and titration of a mandibular advancement device for obstructive sleep apnea. *Sleep breath*; Sep; 11(3):139-47; 2007.

HAMILTON G. S.; SOLIN P.; NAUGHTON M. T. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular disease. *Intern Med J*; 34:420-26; 2004.

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE TASK FORCE. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*; 22:667-689; 1999.

YOUNG T, PALTA M, DEMPSEY J, et al., The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 32:1230-1235, 1993.

YOUNG T.; PEPPARD P. E.; GOTTLIEB D. J. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American Journal of respiratory and Critical Care Medicine*; 165:1217-39; 2002.

DALTRO C. H. C.; FONTES F. H. O.; SANTOS-JESUS R.; GREGORIO P. B.; ARAÚJO L. M. B. Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono: Associação Com Obesidade, Gênero e Idade. *Arq Bras Endocrinol Metab*; 50/1: 74-81; 2006.

TUfIK S.; SANTOS-SILVA R.; TADDEI J. A.; BITTENCOURT L. R. A. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine*. 11. 441–446; 2009.

BIXLER E. O.; VGONTZAS N. A.; HAVE T.; TYSON K.; KALES A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*; 157:144-48; 1998.

SHIMURA R.; TATSUMI K.; NAKAMURA A.; KASAHARA Y.; TANABE N.; TAKIGUCHI Y.; KURIYAMA T. Fat accumulation, leptin, and hypercapnea in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*; 127:543-49; 2005.

BIXLER E. O.; VGONTZAS A. N.; LIN H.; HAVE T.; REIN J.; VELA-BUENO A.; KALES A. Prevalencia of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med*; 163: 608-13; 2002.

DRAGER L. F.; BORTOLOTTO L. A.; FIGUEIREDO A. C.; KRIEGER E. M.; LORENZI-FILHO G. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*; 176(7):706-712; 2007.

MANCINI M. C.; ALOE F.; TAVARES S. Apneia do sono em obesos. *Arq bras endocrinol Metab*; fev.; 44(1): 81-90; 2000.

LORENZI FILHO G. Como deve ser tratado um paciente com obesidade mórbida e apnéia do sono? *rev Assoc Méd bras*; jul./set.; 47(3) :177; 2001.

ALMEIDA M. A. O.; TEIXEIRA A. O. B.; VIEIRA L. S.; QUINTÃO C. C. A. Tratamento da síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono com aparelhos intrabuciais. *Rev bras Otorrinolaringol*; set./out.; 72(5):699-703. 2006.

HOFFSTEIN V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep breath*; mar; 11(1):1-22; 2007.

STRADLING J. R.; BARBOUR C.; GLENNON J.; et al. Prevalence of sleepiness and its relation to autonomic evidence of arousals and increased inspiratory effort in a community based population of men and women. *J Sleep Res*; 9:381-8; 2000.

STRADLING J. R.; CROSBY J. H. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax*; 46:85-90; 1991.

CHESSON A. L.; FERBER R. A.; FRY J. M.; GRIGG-DAMBERGER M.; HARTSE K. M.; HURWITZ T.; et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. American Sleep Disorders Association. *Sleep*; 22:406 -20; 1997.

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*; 22(5):667-689; 1999.

PEDROSA, Rodrigo Pinto. Prevalência e importância cardiovascular dos distúrbios respiratórios do sono na miocardiopatia hipertrófica. 2010. 86 f. Tese (Doutorado) - Departamento de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

COLLOP N. A.; ANDERSON W. M.; BOEHLECKE B.; CLAMAN D.; GOLDBERG R.; GOTTLIEB D. J.; HUDGEL D.; SATEIA M.; SCHWAB R. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of sleep medicine, clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring task force of the American academy of sleep medicine. *J Clin Sleep Med.*; 3(7):737-47; 2007.

McNICHOLAS W. T.; RYAN S. Obstructive sleep apnoea syndrome: Translating science to clinical practice. *Respirology*; 11: 136–144; 2006.

PATIL S. P.; SCHNEIDER H.; MARX J. J.; GLADMON E.; SCHWARTZ A. R.; SMITH P. L. Neuromechanical Control of Upper Airway Patency During Sleep. *J Appl Physiol*; 2006.

WHITE D. P. Sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.*; 3(1):124-8; 2006.

REMMERS J. E.; deGROOT W. J.; SAUERLAND E. K.; ANCH A. M. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol*; 44:931-8; 1978.

RYAN C. M.; BRADBLEY T. D. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol. Dec*; 99(6):2440-50; 2005.

KRIMSKY W. R.; LEITER J. C. Physiology of breathing and respiratory control during sleep. *Semin Respir Crit Care Med. Feb.* 26(1):5-12; 2005.

ITURRIAGA R.; REY S.; DEL RIO R. Cardiovascular and ventilator acclimatization induced by chronic intermittent hypoxia: a role for the carotid body in the pathophysiology of sleep apnea. *Biol. Res.*; 38(4):335-40; 2005.

ITURRIAGA R.; ALCAYAGA J.; REY S.; DEL RIO R. Chronic intermittent hypoxia enhances carotid body chemosensory responses to acute hypoxia. *Adv Exp Med Biol.*; 580:227-32; 2006.

PHILLIPS B. G.; NARKIEWICZ K.; PESEK C. A.; HAYNES W. G.; DYKEN M. E.; SOMERS V. K. Effects of obstructive sleep apnea on endothelin-1 and blood pressure. *J Hypertens*; 17:61-66, 1999.

NARKIEWICZ K.; SOMERS S. K. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand*; 177:385-90; 2003.

IP M. S. M.; TSE H.; LAM B.; TSAMG K. W. T.; LAM W. Endothelial Dysfunction in Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*; 169:348-353; 2004.

FRITSCHER L. G.; MOTTIN C. C.; CANANI S.; CHATKIN J. M. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obes Surg.*; 17(1):95-99; 2007.

WOLK R.; SOMERS V. K. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diabetes Obes Metab.*; 8(3):250-260; 2006.

SEAN M. C., APOOR S. G. and VIREND K. S. Obstructive Sleep Apnea: physiology in medicine: a series of articles linking medicine with science; 142:187-197; 2005.

PEPPARD P. E.; YOUNG T.; PALTA M.; DEMPSEY J.; SKATRUD J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.*; 284(2): 3015-3021; 2000.

SHELTON K. E.; WOODSON H.; GAY S.; SURATT P. M. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am. Rev. Respir. Dis.*; 148: 462–6; 1993.

SCHWAB R. J.; PACK A. I.; GUPTA K. B.; et al. Upper airway and soft tissue structural changes induced by CPAP in normal subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; 154: 1106–16; 1996.

NAIMARK A.; CHERNIACK R. M. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol.*; 15:377-382; 1960.

MALHOTRA A.; WHITE D. P. Obstructive sleep apnoea. *Lancet.*; 360(9328):237-245; 2002.

PEDROSA R. P., LORENZI-FILHO G., DRAGER L. F. Síndrome da apneia obstrutiva do sono e doença cardiovascular. *Revista Medicina, São Paulo*; 87(2): 121-7; 2008.

CHIN K.; SHIMIZU K.; NAKAMURA T.; et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. *Circulation.*; 100(7):706-712; 1999.

KAJASTE S.; BRANDER P. E.; TELAKIVI T.; PARTINEN M.; MUSTAJOKI P. A cognitive-behavioral weight reduction program in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome with or without initial nasal CPAP: a randomized study. *Sleep Med.*; 5(2):125-131; 2004.

CORRAL A. R.; CAPLES S. M.; JIMENEZ F. L.; SOMERS V. K. Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea: Implications for Treatment. *CHEST*; 137 (3):711–719; 2010.

HALLIWELL B.; GUTTERRIDGE J. M. C. Role of free radicals and catalytic metal ions in human disease: an overview. *Methods in Enzymology*, New York, v. 186 (Part B), p. 1-85, 1990.

DREHER D.; JUNOD A. Role of oxygen free radical in cancer development. *European Journal of Cancer*, New York, v.32 A, n. 1, p. 30-38, Jan; 1996.

JASEN S. J. K. Oxidative stress and free radicals. *Journal of Molecular Structure (Theochem.)*, Amsterdam, v. 666, n. ½, p. 387-392, Mar. 2003.

FERREIRA, A.L.A.; MATSUBARA L. S. Radicais livres: conceitos, doenças relacionadas, sistema de defesa e estresse oxidativo. *Rev. Assoc. Méd. Bras.* V.43, n.1, p.1-16, 1997.

HALLIWELL B.; GUTTERRIDGE J.M.C. *Free Radicals in Biology and Medicine*, 3rd Ed, New York, Oxford University Press, 2007.

HENSLEY K.; ROBINSON K. A.; GABBAITA S. P.; SALSMAN S.; FLOYD R. A. Reactive Oxygen species, Cell Signaling, and Cell Injury. *Free Rad Biol Med*, 28:1456–1462, 2000.

GENESTRA M. Oxy radicals, redox-sensitive signalling cascades and antioxidants. *Cel Sig* 19: 1807–1819, 2007.

MOTOO Y.; HIROSHI K. Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea: Putative Pathways to the Cardiovascular Complications. *Antioxidants & Redox Signaling*. Vol. 10, Number 4, 2008.

HALLIWELL B.; WHITEMAN M. Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol*; 142:231-55; 2004.

VIINIKKA L. Nitric oxide as a challenge for the clinical chemistry laboratory. *Scand J Clin Lab Invest*; 56:577-581; 1996.

SUZUKI Y. J.; AH-MEE P.; JAIN V.; DAY R. M. Oxidative stress in obstructive sleep apnea: Need for continuous monitoring. *Free Rad Biol Med* 42: 895, 2007.

PEARLSTEIN D. P.; ALI M. H.; MUNGAI P. T.; HYNES K. L.; GEWERTZ B. L.; SCHUMACKER P. T. Role of mitochondrial oxidant generation in endothelial cell response to hypoxia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:566–573, 2002.

KLEIN CRISTINI. Associação entre distúrbios respiratórios do sono, estresse oxidativo e doença arterial coronariana. Dissertação, 89 f. Centro de Biotecnologia UFRGS. Porto Alegre. 2010.

WARNHOLTZ A.; WENDT M.; MÜNZEL T. When sleeping beauty turns ugly: mitochondria in hypoxia. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 22:525-7, 2002.

KHAYAT R.; PATT B.; HAYES Jr. D. Obstructive sleep apnea: the new cardiovascular disease. Part I: Obstructive sleep apnea and pathogenesis of vascular disease. *Heart Fail Rev*. September; 14(3): 143-153; 2009.

CALHAU C.; AZEVEDO I. Obesity and infammation. *Cadernos de Saúde*; Vol. 4; p. 45-48; Instituto de ciências da saúde. Universidade católica portuguesa; 2011.

LOPES H. F. Hipertensão e infamação: papel da obesidade. *Rev. Bras. Hipertens.* vol.14(4): 239-244, 2007.

HADDAD J. J. Antioxidant and prooxidant mechanism in the regulation of redox(y)-sensitie transcription factors. *Cell Signal.*; 14:879-97; 2002.

MOLAVI B.; MEHTA J. L. Oxidative stress in cardiovascular disease: molecular basis of its deleterious effects, its detection, and therapeutic considerations. *Curr Opin Cardiol.*;19:488-93; 2004.

MONTERA V. S. P. Benefits of Antioxidant Nutrients and their Cofactors for Oxidative Stress and Inflammation Control in Heart Failure. *Revista da SOCERJ* - jan/fev; 2007.

TURRENS J. F. Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Biosci Rep.*; 17:3---8; 1997.

LECHIEITNER M.; KOCH T.; HAROLD M.; DZIEN A.; HOPPIAHLER F. Tumour necrosis factor-alpha plasma level in patients with type 1 diabetes

mellitus and its association with glycaemic control and cardiovascular risk factors. *J Intern Med.*; 248:67---76; 2000.

NEVES C.F. Avaliação de biomarcadores de estresse oxidativo e estado inflamatório em pacientes no pré e pós-operatório de cirurgia da obesidade [dissertação]. Brasília: Universidade de Brasília; 2010.

URAKAWA H.; KATSUKI A.; SUMIDA Y.; GABAZZA E. C.; MURASHIMA S.; MORIOKA K.; MARUYAMA N.; KITAGAWA N.; TANAKA T.; et al. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism* 88, (10): 4673–4676; by The Endocrine Society; 2003.

JUNQUEIRA A. S. M.; ROMÊO FILHO L. J. M.; CARNEIRO JUNQUEIRA C. L. Evaluation of the Degree of Vascular Inflammation in Patients with Metabolic Syndrome. *Arq Bras Cardiol*; 93(3): 360-366; 2009.

KEANEY Jr. J. F.; LARSON M. G.; VASAN R. S.; WILSON P. W. F.; LIPINSKA I.; COREY D.; MASSARO J. M.; SUTHERLAND P.; VITA J. A.; BENJAMIN E. J. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*; 23: 434-439 Published online before print January 30, 2003.

SANKHLA M.; SHARMA T. K.; MATHUR K.; RATHOR J. S.; BUTOLIA V.; GADHOK A. K.; VARDEY S. K.; SINHA M.; KAUSHIK G. G. Relationship of oxidative stress with obesity and its role in obesity induced metabolic syndrome. *Clin Lab.*; 58(5-6):385-92; 2012.

Artigo submetido aos Arquivos Brasileiros de Cardiologia

SÍNDROME DE APNEIA HIPONEIA OBSTRUTIVA DO SONO E ESTRESSE OXIDATIVO EM MULHERES OBESAS PÓS-MENOPAUSA

Obstructive Sleep Apnea and Oxidative Stress in Obese Postmenopausal Women

Autores:

Aliny Priscilla do Nascimento^{a*}

Anna Myrna Jaguaribe de Lima^b

Thacianna Barreto da Costa^c

Célia Maria Machado Barbosa de Castro^d

Rodrigo Pinto Pedrosa^e

Isly Maria Lucena de Barros^f

Anísio Francisco Soares^g

^{a*, g} Laboratório de Fisiologia - Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE – Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos - CEP: 52171-900 - Recife/PE – Brasil.

^b Laboratório de Fisiologia do Exercício e Saúde Humana - Universidade Federal Rural de Pernambuco – UFRPE – Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos - CEP: 52171-900 - Recife/PE – Brasil.

^{c, d} Laboratório de Imunologia Keizo Asami - Universidade Federal de Pernambuco – UFPE – Setor de Microbiologia Clínica – Cidade Universitária – CEP: 50670-901 Recife/PE - Brasil.

^e Laboratório do Sono e do Coração – Cardiologia – Divisão de Pesquisa e Ambulatório do Pronto Socorro Cardiológico de Pernambuco – PROCAPE - Rua dos Palmares S/N - Santo Amaro – CEP: 50100-060 - Recife/PE - Brasil.

^f Tocoginecologia – Universidade de Pernambuco – UPE – Avenida Agamenon Magalhães, S/N, Bairro de Santo Amaro - CEP: 50100-010 – Recife/PE - Brasil.

Correspondência para:

Aliny Priscilla do Nascimento

Rua Olavo Bilac, n° 76 A, CEP: 54220-060

Curado Dois, Jaboatão dos Guararapes - PE - Brasil.

Telefone: (081) 8728-7661

Email: alinypriscillanascimento@gmail.com

RESUMO

SAHOS e obesidade estão associadas à morbidade e mortalidade cardiovascular e outros distúrbios fisiológicos e imunológicos. Ambas podem contribuir com a produção excessiva de radicais livres que associada a uma atividade antioxidante celular diminuída pode levar ao quadro de estresse oxidativo. Objetivamos verificar se a SAHOS e obesidade estavam correlacionadas com marcadores de estresse oxidativo. Avaliamos a produção de superóxido e derivados do NO séricos em mulheres obesas pós-menopausa, 11 sem SAHOS (G1), 9 com SAHOS leve (G2) e 8 com SAHOS moderada e grave (G3). Os grupos não apresentaram diferença entre si quanto à produção dos marcadores de estresse (superóxido: G1- $20,3 \pm 3,6$ nmol $O_2^-/1 \times 10^6$ células vs. G2- $20,9 \pm 3,0$ nmol $O_2^-/1 \times 10^6$ células vs. G3- $19,9 \pm 3,2$ nmol $O_2^-/1 \times 10^6$ células) e (Nitritos e nitratos: G1- $6,0 \pm 0,5$ μ M vs. G2- $5,7 \pm 0,3$ μ M vs. G3- $5,7 \pm 0,3$ μ M). A produção de superóxido e de nitritos e nitratos séricos não se correlacionou com o índice apneia hipopneia (IAH) ($r = 0,161$; $p = 0,074$ e $r = -0,357$; $p = 0,385$, respectivamente). De acordo com os resultados do presente estudo, podemos concluir que, em mulheres obesas menopausadas, a gravidade da síndrome da apneia hipopneia obstrutiva do sono não se correlaciona com os marcadores de estresse oxidativo. A presença de co-morbidades não tratadas e até mesmo a localização da gordura corporal poderiam exercer uma maior influência quanto a produção de radicais livres nessa população.

Palavras chave: Apneia Obstrutiva do Sono; Estresse Oxidativo; Obesidade; Mulheres Pós-Menopausa.

1. Introdução

A Síndrome da Apneia/hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) é caracterizada pela interrupção total e/ou parcial das vias aéreas superiores, com duração de pelo menos dez segundos, associadas à queda da saturação de hemoglobina de, no mínimo, 4% e/ou ao despertar do paciente, durante o sono ¹. Sua classificação é baseada no Índice de Apneia/Hipopneia (IAH) e sua estratificação quanto à gravidade é a seguinte: SAHOS leve: $5 > \text{IAH} < 15$ eventos p/hora; b) SAHOS moderada: $15 > \text{IAH} < 30$ eventos p/hora; c) SAHOS grave: $\text{IAH} > 30$ eventos p/hora ².

A prevalência da SAHOS chega a 5% nos adultos de países ocidentais³. Sendo mais comum em homens (9%) do que em mulheres (4%) até o climatério, quando esses números se igualam^{4,5}. Tanto indivíduos idosos quanto os com sobrepeso estão mais propensos ao desenvolvimento da SAHOS ^{6,7}.

Há uma forte associação entre a SAHOS e a obesidade no desenvolvimento das comorbidades relacionadas ao sistema cardiovascular. Um dos fatores relacionados é o aumento do estresse oxidativo em ambas as situações. De acordo com McCord, (1985 e 2000)^{8,9} as constantes alterações na saturação sanguínea, presentes nos eventos de apneia/hipopneia e hipóxia/reoxigenação da SAHOS, são análogas ao quadro de injúria isquemia-reperusão tecidual, o que promove danos aos vasos sanguíneos quando o fluxo é restabelecido, decorrente do aumento da produção de Espécies Reativas do Oxigênio (EROs). Esses radicais livres, produzidos desordenadamente, interagem de maneira negativa danificando proteínas, lipídios e ácidos nucleicos causando maiores danos ao organismo. E ainda reduzem a produção de óxido nítrico, que induz o relaxamento vascular dependente do endotélio, causando lesão endotelial, um fator de risco fortemente associado às doenças cardiovasculares ^{10,11}.

Contudo a obesidade também pode contribuir para o aumento do estresse oxidativo e respectivamente no impacto deletério da obesidade sobre doenças cardiovasculares ¹². No entanto, não se sabe ao certo se a real influência para o aumento do estresse oxidativo vem da obesidade ou da SAHOS. Desta forma, o objetivo do presente trabalho foi verificar a correlação entre a SAHOS e estresse oxidativo em mulheres obesas menopausadas.

2. Materiais e Métodos

2.1 Amostra e critérios de inclusão

Foram incluídos neste ensaio experimental, 28 pacientes do sexo feminino, que foram divididos em três grupos – **grupo 1**: 11 indivíduos com $IAH \leq 5$ e $IMC \geq 29,9$ kg/m²; **grupo 2**: 9 indivíduos com $5 \leq IAH \leq 15$ e $IMC \geq 29,9$ kg/m²; **grupo 3**: 8 indivíduos com $IAH \geq 15$ e $IMC \geq 29,9$ kg/m². Os pacientes foram provenientes do banco de dados do laboratório do sono e do coração do pronto socorro cardiológico de Pernambuco, e recrutados através de telefonema.

Os dados demográficos, estado de tabagismo, história prévia de doenças crônicas, incluindo doenças metabólicas e doenças cardiovasculares e uso de drogas e hábitos foram obtidos através de um questionário padronizado. Foram excluídos da pesquisa os participantes portadores de diabetes tipo 1 e 2, em processo inflamatório agudo ou crônico, portadores de apneia do sono central ou respiração de Cheyne-Stokes, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma, disfunções da tireoide e aqueles que estavam utilizando outra forma de tratamento para SAHOS, como: perda de peso, tonsilectomia, ou fazendo uso de corticoesteróides e β -agonistas ou bloqueadores.

Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com a Resolução CNS nº 196/1996 do Ministério da Saúde, e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade de Pernambuco (UPE-PROPEGE) sob o CAEE: 06134812.7.0000.5207.

2.2 Medidas antropométricas

Foram mensurados nos pacientes dos grupos, o peso (kg) e a altura (m), utilizando-se uma balança antropométrica (Filizola®), e o índice de massa corporal - IMC - (kg/m²) foi calculado dividindo-se o valor do peso (kg) pela altura² (m). Além disso, foram feitas mensurações das circunferências do pescoço e abdominal (cm), acima da cartilagem cricóide e por sobre o maior diâmetro abdominal, respectivamente, assim como da relação cintura-quadril, todas elas relacionadas à obesidade e ao risco de desenvolvimento de SAHOS.

2.3 Polissonografia

Os pacientes foram submetidos a uma polissonografia portátil com o sistema de diagnóstico Embletta (PDS, Medicare, Reykjavik, Islândia) onde foram mensurados parâmetros como fluxo de ar, detecção de movimentos respiratórios, saturação periférica de oxigênio e frequência cardíaca. Para obter o índice de apneia/hipopneia (IAH) por hora de sono, os eventos respiratórios foram classificados usando critérios da American Academy of Sleep Medicine.

Uma comparação de IAH baseada nos resultados do Embletta PDS contra os da polissonografia padrão (PSG) demonstrou alta sensibilidade no IAH $\geq 5/h$, sensibilidade de 0,924 e especificidade de 0,857, e alta especificidade no IAH $\geq 20/h$, sensibilidade de 0,853 e especificidade de 0,957. O Embletta PDS é um dispositivo de rastreamento altamente sensível e específico para quantificar IAH quando comparado com PSG em pacientes com suspeita de SAHOS¹³.

2.4 Obtenção de monócitos a partir do sangue periférico

Os monócitos foram obtidos a partir de coleta do sangue venoso (12ml), com EDTA, entre 6:00-8:00. O sangue obtido foi diluído na proporção de 1:1 em solução tampão, fosfato-salino (PBS), à temperatura de 22°C a 25°C (12 ml de sangue + 12ml de PBS). Aos 24 ml da suspensão foram adicionados 12 ml de Histopaque (1077 – SIGMA) e todo o conteúdo foi centrifugado por 30 minutos a 1600 rpm (22°C a 25°C). Logo após, foi aspirada a camada formada pelas células brancas, que foram transferidas para outro tubo de ensaio. Foram adicionados 15 ml de PBS e centrifugados por 15 minutos nas mesmas condições anteriores. O sobrenadante foi aspirado e desprezado. Em seguida, o sedimento foi suspenso em 1 ml do meio de cultura RPMI 1640 completo, contendo 3% de soro fetal bovino e antibióticos (penicilina 100 U/ml). Dessa suspensão, foi feita a contagem em câmara de Neubauer, acrescentando-se uma alíquota da suspensão de células e o corante azul tripan na diluição de 1:90. Esse corante é usado para fazer a contagem das células e avaliar a sua viabilidade. A concentração celular foi ajustada para 1×10^6 células em 1 ml do meio. As células foram colocadas em placas do tipo Falcon, com seis poços de 35 milímetros de diâmetro cada, em cada um dos quais foram dispensados os 1 ml da suspensão (1×10^6 células por 1 ml de meio de cultura RPMI 1640 completo). Após o período de cultura de uma hora, a 37°C em atmosfera úmida com 5% CO₂ os poços foram lavados com PBS para

retirada das células não aderentes. Imediatamente após, foi colocado 1 ml/poço de RPMI 1640 sobre a monocamada de células aderidas. O material permaneceu ainda uma hora na estufa a 37°C em atmosfera úmida com 5% CO₂ para estabilização das células.

2.5 Produção do Ânion Superóxido (O₂⁻)

Esse ânion pode ser detectado a partir da sua capacidade em reduzir quimicamente um composto aceptor de elétrons. Foi utilizado, para sua captação, o ferricitocromo C (30 mg/ml em HBSS, 2,4 x 10⁻³ M, Ferricitocromo C de mitocôndria de equino, tipo III, da Sigma Chemical Company, de St. Louis, MO, Estados Unidos).

Para a avaliação da produção de superóxido foram preparados dois sistemas de análise descontínua com avaliação a cada 1h, durante um período de 2 horas: controle negativo com monócitos de cada paciente em cultura (1ml/poço contendo 10⁶ células/ml de RPMI 1640); controle positivo com monócitos de cada paciente em cultura, adicionado de Phorbol 12-Myristate 13-Acetate (PMA) o PMA foi preparado em solução concentrada de 3.000 Ng/ml em dimetil-sulfóxido de sódio (DMSO, SIGMA), diluído para uma concentração de 2 Ng/ml em 2.145 ml de solução salina balanceada de Hanks (HBSS GIBCO).

Imediatamente após a confecção dos sistemas e adição do citocromo em ambos os sistemas, amostras de 150µl foram retiradas de cada sistema. A 1^a alíquota recolhida correspondeu ao tempo “zero” de cada sistema e as amostras subsequentes foram coletadas em intervalos regulares de tempo, equivalentes à 1h e 2h de produção do radical.

2.6 Determinação da espectrofotometria

As amostras de cada sistema e de cada hora foram colocadas em placa de 96 poços e a redução do citocromo foi avaliada através do leitor de ELISA (Bio-Rad, Model 680). Os resultados finais foram expressos após o agrupamento dos respectivos pontos para cada tempo de coleta de cada paciente. O cálculo final foi dado pela fórmula: [O₂⁻] = K × DO × V. Em que: K = constante calculada para o volume final em cada poço; DO = densidade ótica; e V = volume da amostra. No presente estudo a constante K, calculada para o volume final em cada poço foi de 205,49.

2.7 Produção de óxido Nítrico em monócitos cultivados e tratados com lipopolissacarídeo de *E. coli* (LPS)

Em cada grupo a concentração foi ajustada para 1×10^6 células em 1 ml de meio de cultura nos poços da placa. Em seguida, o controle positivo das células foi tratado na dose de 10µg/ml de LPS por 24 horas. A avaliação da liberação de ON foi realizada utilizando-se o método de GRIESS. Este método quantifica indiretamente a produção de ON pela determinação de nitritos e nitratos acumulados no sobrenadante das células, após o tratamento. Os 100 µL das amostras e o padrão (NaNO_2 1mM – 251-4 Sigma Chemical, St. Louis, MO; USA) foram colocados em placa de vinil nas concentrações determinadas (1,56µM a 50 µM), diluídas em RPMI 1640 (50µL por poço). Logo após, foram adicionados 50 µL do reagente de GRIESS (1g de sulfanilamide, Sigma 9251; 0,1g de N-(Naphthyl)Ethylenediamine Dihydrochloride – Sigma 5889; 2,5 ml de ácido fosfórico PA e água destilada qsp 100ml). A placa foi incubada por 15 minutos ao abrigo da luz. E logo em seguida foi realizada a leitura da absorbância a 540 nm, utilizando-se leitores de ELISA (Bio-Rad, Model 680) a 25°C.

2.8 Análise estatística

Para verificação da normalidade dos dados foi usado o teste de Shapiro-Wilk, usado para um $n < 30$. Para verificar as diferenças entre os grupos conjuntamente, utilizou-se o teste ANOVA para os casos paramétricos e Kruskal Wallis para os casos não paramétricos. Para os casos onde ocorreram diferenças conjuntamente, executaram-se comparações múltiplas comparando os grupos com o grupo obesos sem SAHOS, fazendo uso do teste de Mann-Whitney, para os casos não paramétricos e o Teste T de amostras independentes para os casos paramétricos, observando antes o teste de homogeneidade de variância. Para o estabelecimento das correlações foi utilizado o coeficiente de Spearman para dados não paramétricos e Pearson para dados paramétricos, acompanhados do teste de significância dessas correlações, bem como o diagrama de dispersão com a linha de tendência. Os resultados são apresentados como média e desvio padrão. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como nível de significância estatística. Para a obtenção dos resultados estatísticos, foi utilizado o software SPSS 20.

3. Resultados

Tabela 1. Características dos três grupos avaliados.

VARIÁVEIS	GRUPOS		
	Grupo 1 Obeso sem SAHOS (N=11)	Grupo 2 Obeso com SAHOS Leve (N=9)	Grupo 3 Obeso com SAHOS Moderada/Grave (N=8)
Idade (anos)	56,1±3,1	53,4±5,7	51,6±4,5
IAH (eventos/h)	2,0±1,4	8,3±1,6*	29,5±17,5*
SaO ₂ (%)	89,1±3,8	83,6±2,4*	74,9±6,8*
IMC (Kg/m ²)	35,4±4,3	35,0±3,4	35,6±3,0
Hipertensão	9 (81%)	6 (66%)	5 (62%)
Dislipidemia	6 (54%)	1 (11%)	4 (50%)
Infarto	0 (0%)	1 (11%)	0 (0%)
Ansiedade/Depressão	2 (18%)	3 (33%)	1 (12%)

IAH- Índice de Apneia-Hipopneia; SaO₂ – Saturação mínima de oxigênio; IMC – Índice de Massa Corpórea.
* p< 0,05, diferenças em relação ao grupo 1.

Foram avaliados 75 pacientes, dos quais, 28 foram incluídos no estudo, todas do sexo feminino. A tabela 1 mostra as características gerais dos grupos avaliados. Não houve diferença significativa entre os grupos quanto à faixa etária e IMC. Os grupos de obesos com SAHOS leve e obesos com SAHOS moderada e grave apresentaram maiores valores de IAH e menores valores saturação mínima do oxigênio, com diferença significativa, em relação ao grupo de obesos sem SAHOS. Foram observadas comorbidades, tais como: hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, infarto e ansiedade/depressão. Dos 28 indivíduos do estudo 23 apresentaram pelo menos uma destas comorbidades, 20 possuíam HAS, 11 tinham dislipidemia, 1 era infartado, 6 sofriam de ansiedade/depressão e 5 não apresentavam nenhuma das comorbidades.

Tabela 2. Produção de superóxido e nitritos e nitratos nos três grupos avaliados.

VARIÁVEIS	GRUPOS		
	Grupo 1 Obeso sem SAHOS (N=11)	Grupo 2 Obeso com SAHOS Leve (N=9)	Grupo 3 Obeso com SAHOS Moderada e Grave (N=8)
Produção de Superóxido (nmol O₂⁻/1x10⁶ células)	20,3±3,6	20,9±3,0	19,9±3,2
Nitritos e Nitratos (nmol O₂⁻/1x10⁶ células)	6,0±0,5	5,7±0,3	5,7±0,3

Na tabela 2, não foram observadas diferenças entre os grupos quanto à produção de superóxido (G1-20,3 ± 3,6 nmol O₂⁻/1x10⁶ células vs. G2-20,9 ± 3,0 nmol O₂⁻/1x10⁶ células vs. G3-19,9 ± 3,2 nmol O₂⁻/1x10⁶ células) e níveis de nitritos e nitratos (G1-6,0 ± 0,5 µM vs. G2-5,7 ± 0,3 µM vs. G3-5,7 ± 0,3 µM).

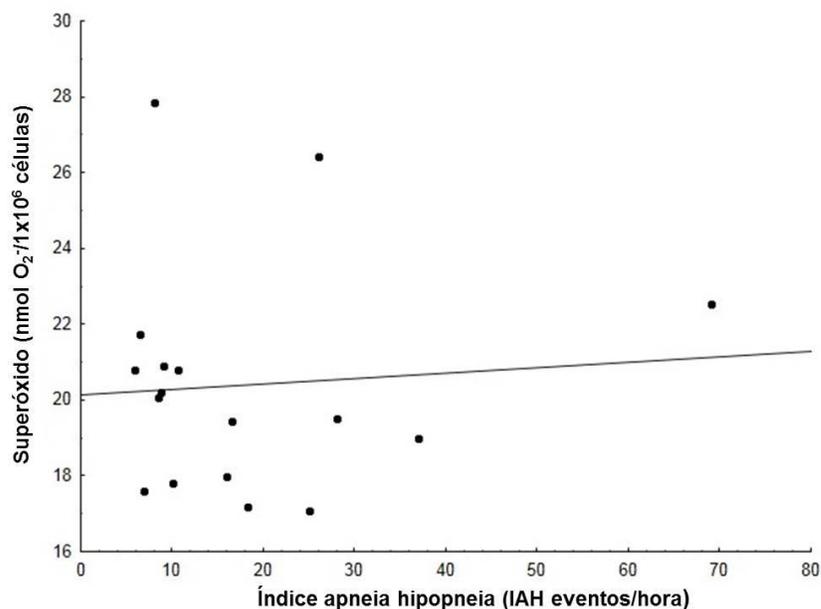


Figura 1. Correlação entre produção de Superóxido (O₂⁻) e índice de apneia hipopneia (IAH) em mulheres obesas portadoras de SAHOS (Grupos de obesas com SAHOS moderada e grave) r= 0,161765 p-valor =0,074823.

Ao avaliarmos a relação entre a produção de superóxido e o IAH das pacientes obesas pós-menopausa com SAHOS (Figura 1), não verificamos a existência de correlação entre as variáveis ($r= 0,161765$; $p= 0,074823$).

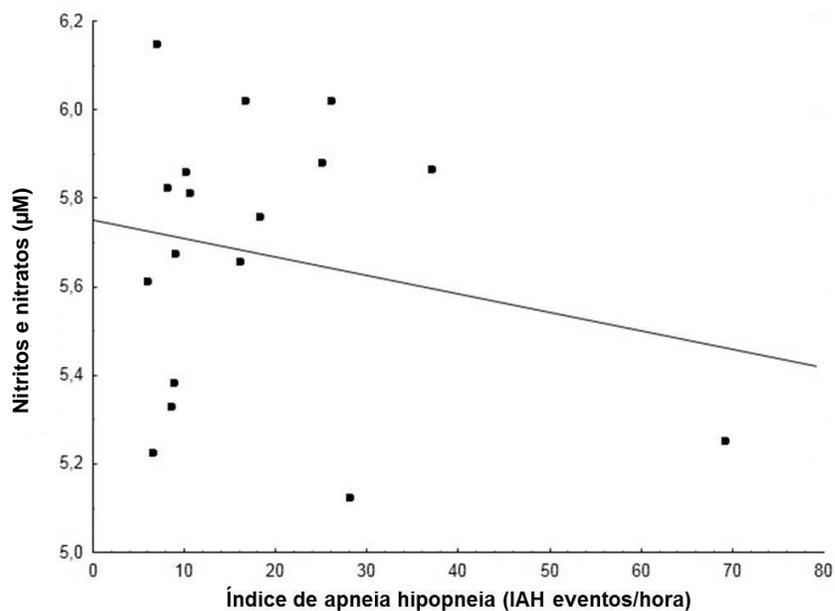


Figura 2. Correlação entre Índice de Apneia Hipopneia (IAH) e níveis de nitritos e nitratos em mulheres obesas portadoras de SAHOS (Grupos de obesos com SAHOS moderada e grave) ($r= -0,357$ $p= 0,385$).

Ao analisarmos a relação entre o IAH e os níveis de nitritos e nitratos das pacientes obesas pós-menopausa com SAHOS (Figura 2), não houve correlação ($r= -0,357$ $p= 0,385$).

4. Discussão

No presente estudo, avaliamos quantitativamente a relação entre a SAHOS associada à obesidade e o grau de estresse oxidativo *in vitro*, porém não foi observada correlação forte entre os níveis do ânion superóxido e de nitritos e nitratos séricos, que são marcadores de estresse oxidativo com a gravidade da SAHOS em mulheres menopausadas.

Na tabela 1, observamos a caracterização da amostra e a homogeneidade dos grupos estudados quanto à idade e IMC. É importante ressaltar que a ocorrência da SAHOS tem relação direta com o aumento da idade ¹⁴, assim como, indivíduos obesos tem maior predisposição para o desenvolvimento da SAHOS ^{15,16}. No entanto, Harada *et al.*, (2014) ¹⁷, ao estudarem a relação entre a gordura visceral, gênero e SAHOS, observaram que a gordura visceral apresentava uma menor correlação com a SAHOS nas mulheres, quando comparadas aos homens, gerando menos impacto nas morbidades cardiovasculares e na mortalidade. A distribuição de gordura de acordo com o gênero, também afeta de maneira diferenciada a gravidade da SAHOS em homens e mulheres. Enquanto nos homens, a obesidade abdominal parece ter uma maior influência, nas mulheres, a circunferência do pescoço, afetando diretamente a patência das vias aéreas parece ser mais importante no estabelecimento da gravidade da SAHOS ¹⁸.

Sabe-se que tanto a SAHOS quanto a obesidade são fatores que muito contribuem para o aumento do estresse oxidativo ^{19,20,21}. Porém, ao analisarmos a produção de superóxido e nitritos e de nitratos séricos (derivados do óxido nítrico), não foi observada diferença quando comparamos o grupo de indivíduos obesos com e sem SAHOS. Corroborando os achados do nosso estudo, Svatikova *et al.*, (2005) ²², analisaram três marcadores de estresse oxidativo, a lipoproteína de baixa densidade oxidativa (LDL-ox), substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS) e isoprostanos, em indivíduos obesos com e sem SAHOS. Eles verificaram que nos pacientes portadores de SAHOS moderada/grave, não havia diferença na produção de radicais livres quando comparados aos controles saudáveis e atribuíram esses resultados ao fato dos indivíduos não apresentarem nenhuma co-morbidade associada à obesidade e à SAHOS.

Em nosso estudo, não encontramos correlação entre a produção de superóxido e os níveis de nitritos e nitratos séricos e o índice de apneia hipopneia do sono (IAH). Da mesma forma, Alzoghaibi e Bahammam, (2005) ²³, ao correlacionarem a peroxidação

lipídica (TBARS) e atividade antioxidante, através da atividade da enzima superóxido dismutase (SOD), em indivíduos com SAHOS e controle, observaram que as médias de concentrações da SOD e peroxidação lipídica de pacientes com SAHOS não foram diferentes nos indivíduos do grupo controle.

Sobre a capacidade antioxidante na SAHOS, Barceló *et al.*, (2006)²⁴, ao avaliarem os níveis plasmáticos de capacidade antioxidante total (TAS), glutathione peroxidase (GPX) gama-glutamyl transferase (GGT) e vitaminas A, E, B12, verificaram que indivíduos com SAHOS possuíam sua capacidade antioxidante reduzida em comparação com grupo controle, que era parcialmente revertida pelo tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). Estudos realizados por Simiakakis *et al.*, (2012)²⁵, avaliaram derivados de metabólitos reativos de oxigênio (D-ROMs) e a capacidade antioxidante biológica (BAP) e observaram que os indivíduos controles tinham uma maior produção de D-ROMs e que os indivíduos com SAHOS apresentavam uma menor capacidade antioxidante.

Nosso estudo não foi estruturado para avaliar a capacidade antioxidante dos pacientes. No entanto, alguns estudos observaram que a capacidade antioxidante na SAHOS está diminuída^{26, 27}. Desta forma, ausência de diferença quanto aos níveis de superóxido e de nitritos e nitratos séricos do nosso estudo, poderia ser explicada pelo aumento compensatório de enzimas antioxidantes nos pacientes com SAHOS.

No presente estudo, não houve correlação entre a gravidade da SAHOS e as medidas de estresse oxidativo aqui analisadas. Apesar disto, outros estudos afirmam que os índices de estresse oxidativo estariam aumentados em pacientes com SAHOS por várias razões, a) a hipóxia intermitente, presente na SAHOS, promovendo a produção de superóxido via respiração celular²⁸; b) o ciclo da inflamação na obesidade, que proporciona o aumento da produção de EROs²⁹; c) finalmente, a privação de sono a longo prazo, que é também uma característica importante da SAHOS, colabora com o aumento do dano oxidativo e inibe os sistemas de defesa antioxidantes, inativando enzimas mitocondriais responsáveis pela defesa antioxidante do organismo³⁰.

Há algumas limitações no nosso estudo. Na nossa amostra, foram incluídas mulheres menopausadas com comorbidades estabilizadas, como HAS e dislipidemia, controladas por drogas, o que provavelmente pode ter afetado a produção de radicais livres.

Além disso, o nosso grupo controle foi composto de obesos sem SAHOS, e, para um maior controle dos vieses, poderíamos ter acrescentado um grupo de eutróficos sem SAHOS e com SAHOS, a fim de verificar o real efeito da esta doença sobre o estresse oxidativo. Finalmente, os nossos métodos para análise do estresse oxidativo refletem um estado oxidativo geral, não demonstrando as consequências específicas da SAHOS para os sistemas fisiológicos diretamente afetados pela doença.

De acordo com os resultados do presente trabalho, podemos concluir que, em mulheres obesas menopausadas, a gravidade da síndrome da apneia hipopneia obstrutiva do sono não se correlaciona com os marcadores de estresse oxidativo. A presença de comorbidades não tratadas e até mesmo a localização da gordura corporal poderiam exercer uma maior influência quanto a produção de radicais livres nessa população. Sugere-se que estudos com uma maior quantidade de indivíduos, ampliando os grupos estudados, acrescentando eutróficos com e sem SAHOS e analisando o estresse oxidativo de maneira mais específica sejam realizados. Com isso, dados mais fidedignos sobre a produção de radicais livres e sua relação com a obesidade e a SAHOS poderiam ser obtidos e a fim de esclarecer a real participação do SAHOS no mecanismo da produção de radicais livres.

5. Referências

- 1 Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann. Intern. Med.*; 2005 Feb 1; 142(3):187-97.
- 2 American Academy Of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*; 1999; 22:667-689.
- 3 Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *American Journal of respiratory and Critical Care Medicine*; 2002; 165:1217-39.
- 4 Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H, Tem Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalencia of sleep-disordered breathing in women. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; 2002; 163:608-13.
- 5 Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Effects of continuous positive airway pressure on early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; 2007; 176(7):706-712.
- 6 Bixler EO, Vgontzas NA, Tem Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*; 1998; 157:144-48.
- 7 Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, Kuriyama T. Fat accumulation, leptin, and hypercapnea in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chest*; 2005; 127:543-49.
- 8 Mccord JM. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. *N. Engl. J. Med.*; 1985; 312:159-63.
- 9 Mccord JM. The evolution of free radicals and oxidative stress. *Am. J. Med.*; 2000; 108:652-59.
- 10 Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, *et al.* Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest*; 2005; 127:1674-9.

- 11 Suzuki YJ, Jain V, Park AM, Day RM. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. *Free Radic. Biol. Med.*; 2006 May; 15:40(10):1683-92.
- 12 Keaney Jr. JF, Larson MG, Vasan RS, Wilson PWF, Lipinska I, Corey D, Massaro JM, Sutherland P, Vita JA, Benjamin EJ. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology; 23: 434-439 Published online before print January 30, 2003.
- 13 Ng SS, Chan TO, To KW, Ngai J, Tung A, Ko FW, Hui DS. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology*; 2010, Feb; 15(2): 336-42.
- 14 Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and re-search. *Res. Psychiatry*; 1989; 193:213 -28.
- 15 Sean MC, Apoor SG, Virend KS. Obstructive Sleep Apnea: physiology in medicine: a series of articles linking medicine with science; 2005; 142:187-197.
- 16 Pedrosa RP, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Síndrome da apneia obstrutiva do sono e doença cardiovascular. *Revista Medicina*, 2008, São Paulo; 87(2): 121-7.
- 17 Harada Y, Oga T, Chihara Y, Azuma M, Murase K, Toyama Y, Aihara K, Tanizawa K, Yoshimura C, Hitomi T, Handa T, Tsuboi T, Mishima M, Chin K. Differences in Associations between Visceral Fat Accumulation and Obstructive Sleep Apnea by Sex. *Ann Am Thorac Soc.*; 2014, Jan 28.
- 18 Simpson L, Mukherjee S, Cooper MN, Ward KL, Lee JD, Fedson AC, Potter J, Hillman DR, Eastwood P, Palmer LJ, Kirkness J. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea.) *Sleep*; 2010, Apr; 33(4):467-74.
- 19 Piva SJ, Tatsch E, De Carvalho JA, Bochi GV, Kober H, Duarte T, Duarte MM, Da Cruz IB, Moretto MB, Moresco RN. Assessment of inflammatory and oxidative biomarkers in obesity and their associations with body mass index. *Inflammation*; 2013, Feb; 36(1):226-31.

- 20 Makris D, Ntalapascha M, Zakyntinos E. The association between oxidative stress and obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*; 2013 May; 17(2):451.
- 21 Matsuda M, Shimomura I. Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract.*; 2013, Sep-Oct; 7(5):e330-41.
- 22 Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, Juncos LA, Greene EL, Mcconnell JP, Somers VK. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *European Heart Journal*; 2005; 26, 2435–2439. doi:10.1093/eurheartj/ehi440.
- 23 Alzoughaibi MA, Bahammam AS. Lipid peroxides, superoxide dismutase and circulating IL-8 and GCP-2 in patients with severe obstructive sleep apnea: a pilot study. *Sleep Breath*; 2005, Sep; 9(3):119-26.
- 24 Barceló A, Barbé F, De La Peña M, Vila M, Pérez G, Piérola J, Durán J, Agustí AG. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *Eur. Respir. J.*; 2006; 27(4):756–760. 10.1183/09031936.06.00067605. [PubMed: 16585082].
- 25 Simiakakis M, Kapsimalis F, Chaligiannis E, Loukides S, Sitaras N, Alchanatis M. Lack of Effect of Sleep Apnea on Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) Patients. *PLoS ONE*; 2012, 7(6):e39172. doi:10.1371/ journal.pone.0039172.
- 26 Christou K, Moulas AN, Pastaka C, Gourgoulianis KI. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. *Sleep Med.*; 2003; 4:225–228.
- 27 Ntalapascha M, Makris D, Kyparos A, Tsilioni I, Kostikas K, Gourgoulianis K, Kouretas D, Zakyntinos E. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Breathing*; 2013 May, Volume 17, Issue 2, pp 549-555.
- 28 Pearlstein DP, Ali MH, Mungai PT, Hynes KL, Gewertz BL, Schumacker PT. Role of mitochondrial oxidant generation in endothelial cell response to hypoxia. *Arterioscler Thromb. Vasc. Biol.*; 2002; 22:566–573.

29 Calhau C, Azevedo I. Obesity and inflammation. *Cadernos de Saúde*; Vol. 4; p. 45-48; Instituto de ciências da saúde; 2011; Universidade católica portuguesa.

30 Ramanathan L, Gulyani S, Nienhuis R, Siegel JM. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport*; 2002; 13:1387–1390.

APÊNDICE 1

ANAMNESE: SÍNDROME DE APNEIA HIPONEIA OBSTRUTIVA DO SONO E ESTRESSE OXIDATIVO EM MULHERES OBESAS PÓS-MENOPAUSA

NOME: _____ DATA: ___/___/___
DATA DE NASCIMENTO: ___/___/___ IDADE: _____ GÊNERO: ()M ()F
TEL. RESIDÊNCIAL: _____ TEL. CELULAR: _____
PESO: _____ ALTURA: _____ IMC: _____ CIRC. QUADRIL: _____
BAI: _____
CIRC. PESCOÇO: _____ CIRC. CINTURA: _____
RCQ: _____
IAH: _____ GRAU DE APNÉIA: ()LEVE ()MODERADA ()GRAVE
PAS: _____ PAD: _____ FC: _____

FUMA? ()SIM, SE SIM HÁ QUANTO TEMPO? _____

()NÃO

()EX-FUMANTE, HÁ QUANTO TEMPO? _____

ATIVIDADE FÍSICA? (), SE SIM HÁ QUANTO TEMPO? _____

()NÃO

()EX-ATLETA, HÁ QUANTO TEMPO? _____

ANTECEDENTES PESSOAIS:

()HIPERTENSÃO ARTERIAL

()DISTURBIOS DA TIREÓIDE

()DIABETES MELLITUS

()OUTROS DISTURBIOS DO SONO

()DISLIPIDEMIA

()ANSIEDADE

()DEPRESSÃO

()DOENÇAS INFECTOCONTAGIOSAS? QUAL(IS)? _____

()OSTEOMIOARTICULAR? QUAL(IS)? _____

()CIRURGIAS? QUAL(IS)? _____

()OUTRAS? _____

MEDICAMENTOS: _____

OUTRAS

INFORMAÇÕES

RELEVANTES:

APÊNDICE 2

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (TCLE)

Convidamos V.Sa. a participar da pesquisa Correlação entre a gravidade da síndrome da apnéia/hipopnéia obstrutiva do sono e estresse oxidativo em indivíduos obesos. Sob responsabilidade dos pesquisadores: Aliny Priscilla do Nascimento, Anísio F. Soares e Anna Myrna J. de Lima. Que tem por objetivo determinar a relação entre a gravidade da SAHOS e o estresse oxidativo em indivíduos obesos.

Para a realização deste trabalho serão utilizados os seguintes métodos:

O senhor (Sra.) será submetido(a) a avaliação, de parâmetros cardiovasculares, entrevista - “anamnese”, e coleta de sangue. Em todos os momentos, haverá pessoas capacitadas e treinadas para realizar as avaliações. Esclarecemos ainda que após a conclusão da pesquisa todo material a ela relacionado, será destruído, não restando nada que venha a comprometer o anonimato de sua participação agora ou futuramente.

Quanto aos riscos e desconfortos, a metodologia adotada apresenta riscos mínimos aos participantes, sendo o desconforto da punção sanguínea o principal. O senhor (Sra.) será monitorado(a) de forma contínua e haverá supervisão constante. Caso o senhor (Sra.) venha a sentir algo dentro desses padrões, comunicar imediatamente ao pesquisador para que sejam tomadas as devidas providências, como por exemplo, a interrupção da coleta.

Os benefícios esperados com o resultado desta pesquisa são: Caso participe de todas as etapas de avaliação e as conclua, o senhor (Sra.) poderá ter informações úteis sobre sua pressão arterial, IMC e nível de estresse oxidativo. Os responsáveis por esta pesquisa se comprometem a realizar palestras para mostrar ao senhor (Sra.) os resultados individuais e coletivos deste trabalho e ,além disso, a orienta-lo a melhorar sua qualidade de vida através do incentivo às práticas saudáveis de sono e de exercício físico regular.

O senhor (Sra.) terá os seguintes direitos: a garantia de esclarecimento e resposta a qualquer pergunta; a liberdade de abandonar a pesquisa a qualquer momento sem prejuízo para si; a garantia de privacidade à sua identidade e do sigilo de suas informações; a garantia de que caso haja algum dano a sua, os prejuízos serão assumidos pelos pesquisadores ou pela instituição responsável inclusive acompanhamento médico e hospitalar. Caso haja gastos adicionais, os mesmos serão absorvidos pelo pesquisador.

Nos casos de dúvidas e esclarecimentos o senhor (Sra.) deve procurar os pesquisadores:

Aliny Priscilla do Nascimento

Contato: Rua São Francisco, nº 303, Curado II, Jaboatão dos Guararapes – PE, CEP: 54220-725; Tel.: 81-87287661; E-mail: Aliny_biologia7@yahoo.com.br

Orientador da Pesquisa: Anísio Francisco Soares

Co-orientadora da pesquisa: Anna Myrna Jaguaribe de Lima

Locais de estudo: Laboratório do sono e coração – PROCAPE; Departamento de Morfologia e Fisiologia – UFRPE; Laboratório de Imunopatologia Keiso Asami – LIKA-UFPE.

Caso suas dúvidas não sejam resolvidas pelos pesquisadores ou seus direitos sejam negados, favor recorrer ao Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Pernambuco, localizado à Av. Agamenon Magalhães, S/N, Santo Amaro, Recife-PE ou pelo telefone 81-3183.3775 ou através do e-mail: comitê.etica@upe.pe.gov.br

Consentimento Livre e Esclarecido

Eu _____, após ter recebido todos os esclarecimentos e ciente dos meus direitos, concordo em participar desta pesquisa, bem como autorizo a divulgação e a publicação de toda informação por mim transmitida em publicações e eventos de caráter científico. Desta forma, assino este termo, juntamente com o pesquisador, em duas vias de igual teor, ficando uma via sob meu poder e outra em poder dos pesquisadores.

Recife _____ de _____ de _____ .

Assinatura do Sujeito

Assinatura do Pesquisador

ANEXO 1

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA

← → ↻ 🏠 aplicacao.saude.gov.br/plataformabrasil/visao/pesquisador/gerirPesquisa/gerirPesquisa.jsf ☆ 🗑️ 📄 ☰

Aplicativos spss Google Tradutor Hapvida Saúde - Mu... Donna Pepe: Maqui... Tome-se fluente em... ABRE - Recife + MaisOdonto - Sua e...

Saúde
Ministério da Saúde

Plataforma Brasil

principal central de suporte sair

Público Pesquisador Alterar Meus Dados

Aíny Priscilla do Nascimento - Pesquisador | V2.19

Cadastros Sua sessão expira em: 33min 32

Você está em: Pesquisador > Gerir Pesquisa > Detalhar Projeto de Pesquisa

DETALHAR PROJETO DE PESQUISA

Dados do Projeto de Pesquisa

Título da Pesquisa: CORRELAÇÃO ENTRE A GRAVIDADE DA SÍNDROME DA APNÉIA/HIPOPNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO E ESTRESSE OXIDATIVO EM INDIVÍDUOS OBESOS
Pesquisador: Aíny Priscilla do Nascimento
Área Temática: Novos procedimentos terapêuticos invasivos;
Versão: 2
CAAE: 06134812.7.0000.5207
Submetido em: 18/10/2012
Instituição Proponente: UNIVERSIDADE FEDERAL RURAL DE PERNAMBUCO
Situação: **Aprovado**
Localização atual do Projeto: Pesquisador Responsável
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

Documentos Postados do Projeto

Tipo Documento	Situação	Arquivo	Postagem
Parecer Consubstanciado do CEP	A	 PB_PARECER_CONSUBSTANCIADO_CEP_138867.pdf	06/11/2012 17:51:06
Informações Básicas do Projeto	A	 PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_61348.pdf	18/10/2012 22:49:04
Interface REBEC	A	 DR_VIII_INTERFACE_REBEC_viii	18/10/2012 22:49:04

ANEXO 2 ARQUIVOS BRASILEIROS DE CARDIOLOGIA

NORMAS PARA PUBLICAÇÃO

1. Os Arquivos Brasileiros de Cardiologia (Arq Bras Cardiol) são uma publicação mensal da Sociedade Brasileira de Cardiologia, indexada no Cumulated Index Medicus da National Library of Medicine e nos bancos de dados do MEDLINE, EMBASE, LILACS, Scopus e da SciELO com citação no PubMed (United States National Library of Medicine) em inglês e português.

2. Ao submeter o manuscrito, os autores assumem a responsabilidade de o trabalho não ter sido previamente publicado e nem estar sendo analisado por outra revista. Todas as contribuições científicas são revisadas pelo Editor-Chefe, pelo Supervisor Editorial, Editores Associados e pelos Membros do Conselho Editorial. Só são encaminhados aos revisores os artigos que estejam rigorosamente de acordo com as normas especificadas. Os trabalhos também são submetidos à revisão estatística, sempre que necessário. A aceitação será na originalidade, significância e contribuição científica para o conhecimento da área.

3. Seções

3.1. Editorial: todos os editoriais dos Arquivos são feitos através de convite. Não serão aceitos editoriais enviados espontaneamente.

3.2. Carta ao Editor: correspondências de conteúdo científico relacionadas a artigos publicados na revista nos dois meses anteriores serão avaliadas para publicação. Os autores do artigo original citado serão convidados a responder.

3.3. Artigo Original: os Arquivos aceitam todos os tipos de pesquisa original na área cardiovascular, incluindo pesquisas em seres humanos e pesquisa experimental.

3.4. Revisões: os editores formulam convites para a maioria das revisões. No entanto, trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão bem-vindos. Não serão aceitos, nessa seção, trabalhos cujo autor principal não tenha vasto currículo acadêmico ou de publicações, verificado através do sistema Lattes (CNPQ), Pubmed ou SciELO. Eventualmente, revisões submetidas espontaneamente poderão ser reclassificadas como “Atualização Clínica” e publicadas nas páginas eletrônicas, na internet (ver adiante).

3.5. Comunicação Breve: experiências originais, cuja relevância para o conhecimento do tema justifique a apresentação de dados iniciais de pequenas séries, ou dados parciais de ensaios clínicos, serão aceitos para avaliação.

3.6. Correlação Anátomo-Clínica: apresentação de um caso clínico e discussão de aspectos de interesse relacionados aos conteúdos clínico, laboratorial e anátomo-patológico.

3.7. Correlação Clínico-Radiográfica: apresentação de um caso de cardiopatia congênita, salientando a importância dos elementos radiográficos e/ou clínicos para a consequente correlação com os outros exames, que comprovam o diagnóstico. Última-se daí a conduta adotada.

3.8. Atualização Clínica: essa seção busca focar temas de interesse clínico, porém com potencial de impacto mais restrito. Trabalhos de alto nível, realizados por autores ou grupos com histórico de publicações na área serão aceitos para revisão.

3.9. Relato de Caso: casos que incluam descrições originais de observações clínicas, ou que representem originalidade de um diagnóstico ou tratamento, ou que ilustrem situações pouco frequentes na prática clínica e que mereçam uma maior compreensão e atenção por parte dos cardiologistas serão aceitos para avaliação.

3.10. Imagem Cardiovascular: imagens clínicas ou de pesquisa básica, ou de exames complementares que ilustrem aspectos interessantes de métodos de imagem, que esclareçam mecanismos de doenças cardiovasculares, que ressaltem pontos relevantes da fisiopatologia, diagnóstico ou tratamento serão consideradas para publicação.

3.11. Ponto de Vista: apresenta uma posição ou opinião dos autores a respeito de um tema científico específico. Esta posição ou opinião deve estar adequadamente fundamentada na literatura ou em sua experiência pessoal, aspectos que irão ser a base do parecer a ser emitido.

4. Processo de submissão: os manuscritos deverão ser enviados via internet e sistema, disponível no endereço:

<http://www.arquivosonline.com.br/2013/submissao>

5. Todos os artigos devem vir acompanhados por uma carta de submissão ao editor, indicando a seção em que o artigo deva ser incluído (vide lista acima), declaração do autor de que todos os coautores estão de acordo com o conteúdo expresso no trabalho, explicitando ou não conflitos de interesse* e a inexistência de problemas éticos relacionados.

6. Todos os manuscritos são avaliados para publicação no menor prazo possível, porém, trabalhos que mereçam avaliação especial para publicação acelerada (“fast-track”) devem ser indicados na carta de submissão ao editor.

7. Os textos e as tabelas devem ser editados em word e as figuras e ilustrações devem ser anexados em arquivos separados, na área apropriada do sistema. Figuras devem

ter extensão JPEG e resolução mínima de 300 DPI. As Normas para Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos encontram-se em:

http://www.arquivosonline.com.br/publicacao/informacoes_autores.asp/

http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf

8. Conflito de interesses: quando existe alguma relação entre os autores e qualquer entidade pública ou privada que pode derivar algum conflito de interesse, essa possibilidade deve ser comunicada e será informada no final do artigo. Enviar a Declaração de Potencial Conflito de Interesses para revista@cardiol.br, colocando no assunto número do artigo. Acesse: http://www.arquivosonline.com.br/pdf/conflito_de_interesse_abc_2013.pdf

9. Formulário de contribuição do autor: o autor correspondente deverá completar, assinar e enviar por e-mail (revista@cardiol.br – colocar no assunto número do artigo) os formulários, explicitando as contribuições de todos os participantes, que serão informadas no final do artigo. Acesse:

http://www.arquivosonline.com.br/pdf/formulario_contribuicao_abc_2013.pdf

10. Direitos Autorais: os autores dos artigos aprovados deverão encaminhar para os Arquivos, previamente à publicação, a declaração de transferência de direitos autorais assinada por todos os coautores (preencher o formulário da página http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/Transferencia_de_Direitos_Autorais.pdf e enviar para revista@cardiol.br, colocando no assunto número do artigo).

11. Ética

11.1. Os autores devem informar, no texto e/ou na ficha do artigo, se a pesquisa foi aprovada pela Comissão de Ética em Pesquisa de sua instituição em consoante à Declaração de Helsinki.

11.2. Nos trabalhos experimentais envolvendo animais, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos seguiram os padrões éticos do comitê responsável por experimentação humana (institucional e nacional) e da Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Se houver dúvida quanto à realização da pesquisa em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar as razões para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional explicitamente aprovou os aspectos duvidosos do estudo. Ao relatar experimentos com animais, os autores devem indicar se as diretrizes institucionais e nacionais para o cuidado e uso de animais de laboratório foram seguidas.

11.3. Nos trabalhos experimentais envolvendo seres humanos, os autores devem indicar se os procedimentos seguidos seguiram os padrões éticos do comitê responsável por

experimentação humana (institucional e nacional) e da Declaração de Helsinki de 1975, revisada em 2008. Se houver dúvida quanto à realização da pesquisa em conformidade com a Declaração de Helsinki, os autores devem explicar as razões para sua abordagem e demonstrar que o corpo de revisão institucional explicitamente aprovou os aspectos duvidosos do estudo. Estudos realizados em humanos devem estar de acordo com os padrões éticos e com o devido consentimento livre e esclarecido dos participantes conforme Resolução 196/96 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (Brasil), que trata do Código de Ética para Pesquisa em Seres Humanos e, para autores fora do Brasil, devem estar de acordo com Committee on Publication Ethics (COPE).

12. Ensaios clínicos

12.1. O International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE) e a Organização Mundial da Saúde (OMS) acredita que é importante promover uma base de dados de estudos clínicos abrangente e disponível publicamente. O ICMJE define um estudo clínico como qualquer projeto de pesquisa que prospectivamente designa seres humanos para intervenção ou comparação simultânea ou grupos de controle para estudar a relação de causa e efeito entre uma intervenção médica e um desfecho relacionado à saúde. As intervenções médicas incluem medicamentos, procedimentos cirúrgicos, dispositivos, tratamentos comportamentais, mudanças no processo de atendimento, e outros.

12.2. O número de registo do estudo deve ser publicado ao final do resumo. Serão aceitos qualquer registo que satisfaça o ICMJE, ex. <http://clinicaltrials.gov/>. A lista completa de todos os registros de ensaios clínicos pode ser encontrada no seguinte endereço: <http://www.who.int/ictrp/network/primary/en/index.html>.

12.3. Os ensaios clínicos devem seguir em sua apresentação as regras do CONSORT STATEMENT. Acesse <http://www.consort-statement.org/consort-statement/>

13. Citações bibliográficas: os Arquivos adotam as Normas de Vancouver – Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journal (www.icmje.org).

14. Idioma: os artigos devem ser redigidos em língua portuguesa (com a ortografia vigente) e/ou inglês.

14.1. Para os trabalhos que não possuem versão em inglês ou que essa seja julgada inadequada pelo Conselho Editorial, a revista providenciará a tradução sem ônus para o (s) autor (es).

14.2. Caso já exista a versão em inglês, tal versão deve ser enviada para agilizar a publicação.

14.3. As versões inglês e português serão disponibilizadas na íntegra no endereço eletrônico da SBC (<http://www.arquivosonline.com.br>) e da SciELO (www.scielo.br), permanecendo à disposição da comunidade internacional.

15. Avaliação pelos Pares (peer review): todos os trabalhos enviados aos ABC serão submetidos à avaliação inicial dos editores, que decidirão, ou não, pelo envio a revisão por pares (peer review), todos eles pesquisadores com publicação regular em revistas indexadas e cardiologistas com alta qualificação (Corpo de Revisores dos ABC <http://www.arquivosonline.com.br/conselhoderevisores/>).

15.1. Os autores podem indicar até cinco membros do Conselho de Revisores para análise do manuscrito submetido, assim como podem indicar até cinco revisores para não participar do processo.

15.2. Os revisores tecerão comentários gerais sobre o manuscrito e decidirão se esse trabalho deve ser publicado, corrigido segundo as recomendações, ou rejeitado.

15.3. Os editores, de posse dos comentários dos revisores, tomarão a decisão final. Em caso de discrepâncias entre os revisores, poderá ser solicitada uma nova opinião para melhor julgamento.

15.4. As sugestões de modificação dos revisores serão encaminhadas ao autor principal. O manuscrito adaptado às novas exigências será reencaminhado aos revisores para verificação.

15.5. Em casos excepcionais, quando o assunto do manuscrito assim o exigir, o Editor poderá solicitar a colaboração de um profissional que não conste do Corpo de Revisores.

15.6. Os autores têm o prazo de trinta dias para proceder às modificações solicitadas pelos revisores e submeter novamente o artigo. A inobservância desse prazo implicará na retirada do artigo do processo de revisão.

15.7. Sendo aceitos para revisão, os pareceres dos revisores deverão ser produzidos no prazo de 30 dias.

15.8. As decisões serão comunicadas por mensagem do Sistema de Envio de Artigos e e-mail.

15.9. As decisões dos editores não serão discutidas pessoalmente, nem por telefone. As réplicas deverão ser submetidas por escrito à revista.

15.10. Limites de texto: a contagem eletrônica de palavras deve incluir a página inicial, resumo, texto, referências e legenda de figuras.

	Artigo Original	Editorial	Artigo de Revisão Atualização Clínica	Relato de Caso	Comunicação Breve	Ponto de Vista	Carta ao Editor	Imagem	Correlações
Nº máx. de autores	10	2	4	6	8	8	3	5	4
Título (caracteres incluindo espaços)	100	80	100	80	80	80	80	80	80
Título reduzido (caracteres incluindo espaços)	50	50	50	50	50	50	50	50	50
Resumo (nº máx. de palavras)	250	--	250	--	250	--	--	--	--
Nº máx. de palavras (incluindo referências)	5000	1500	6500	1500	1500	2500	500	250	800
Nº máx. de referências	40	15	80	10	10	20	5	--	10
Nº máx. de tabelas + figs + vídeo	8	2	8	2	2	2	1	1	1

16. Os artigos deverão seguir a seguinte ordem:

16.1. Página de título

16.2. Texto

16.3. Agradecimentos

16.4. Legendas de figuras

16.5. Tabelas (com legendas para as siglas)

16.6. Referências

16.7. Primeira Página:

16.7.1. Deve conter o título completo do trabalho de maneira concisa e descritiva, em português e inglês, assim como um título resumido (com até 50 caracteres, incluindo espaços) para ser utilizado no cabeçalho das demais páginas do artigo;

16.7.1 Devem ser incluídos de três a cinco descritores (palavras-chave), assim como a respectiva tradução para as keywords (descriptors). Os descritores devem ser consultados nos sites: <http://decs.bvs.br/>, que contém termos em português, espanhol e inglês ou www.nlm.nih.gov/mesh, para termos somente em inglês;

16.8. Segunda Página:

16.8.1 Resumo (até 250 palavras): o resumo deve ser estruturado em cinco seções quando se tratar Artigo Original, evitando abreviações e observando o número máximo de

palavras. No caso de Artigo de Revisão e Comunicação Breve, o resumo não é estruturado, respeitando o limite máximo de palavras. Não cite referências no resumo:

- Fundamento (racional para o estudo);
- Objetivos;
- Métodos (breve descrição da metodologia empregada);
- Resultados (apenas os principais e mais significativos);
- Conclusões (frase(s) sucinta(s) com a interpretação dos dados).

Obs.: Os Relatos de Caso não devem apresentar resumo.

16.9. Texto para Artigo Original: deve ser dividido em introdução, métodos, resultados, discussão e conclusões.

16.9.1. Introdução:

16.9.1.1. Não ultrapasse 350 palavras.

16.9.1.2. Faça uma descrição dos fundamentos e do racional do estudo, justificando com base na literatura.

16.9.2. Métodos: descreva detalhadamente como foram selecionados os sujeitos da pesquisa observacional ou experimental (pacientes ou animais de experimentação, incluindo o grupo controle, quando houver), incluindo idade e sexo.

16.9.2.1. A definição de raças deve ser utilizada quando for possível e deve ser feita com clareza e quando for relevante para o tema explorado.

16.9.2.2. Identifique os equipamentos e reagentes utilizados (incluindo nome do fabricante, modelo e país de fabricação, quando apropriado) e dê detalhes dos procedimentos e técnicas utilizadas de modo a permitir que outros investigadores possam reproduzir os seus dados.

16.9.2.3. Justifique os métodos empregados e avalie possíveis limitações. 16.9.2.4. Descreva todas as drogas e fármacos utilizados, doses e vias de administração.

16.9.2.5. Descreva o protocolo utilizado (intervenções, desfechos, métodos de alocação, mascaramento e análise estatística).

16.9.2.6. Em caso de estudos em seres humanos, indique se o trabalho foi aprovado por um Comitê de Ética em Pesquisa e se os pacientes assinaram termo de consentimento livre e esclarecido.

16.9.3. Resultados: exibidos com clareza, subdivididos em itens, quando possível, e apoiados em número moderado de gráficos, tabelas, quadros e figuras. Evitar a redundância ao apresentar os dados, como no corpo do texto e em tabelas.

16.9.4. Discussão: relaciona-se diretamente ao tema proposto quando analisado à luz da literatura, salientando aspectos novos e importantes do estudo, suas implicações e limitações. O último período deve expressar conclusões ou, se pertinentes, recomendações e implicações clínicas.

16.9.5. Conclusões

16.9.5.1. Ao final da sessão “Conclusões”, indique as fontes de financiamento do estudo.

17. Agradecimentos: devem vir após o texto. Nesta seção, é possível agradecer a todas as fontes de apoio ao projeto de pesquisa, assim como contribuições individuais.

17.1. Cada pessoa citada na seção de agradecimentos deve enviar uma carta autorizando a inclusão do seu nome, uma vez que pode implicar em endosso dos dados e conclusões.

17.2. Não é necessário consentimento por escrito de membros da equipe de trabalho, ou colaboradores externos, desde que o papel de cada um esteja descrito nos agradecimentos.

18. Referências: os Arquivos seguem as Normas de Vancouver.

18.1. As referências devem ser citadas numericamente, por ordem de aparecimento no texto e apresentadas em sobrescrito.

18.2. Se forem citadas mais de duas referências em sequência, apenas a primeira e a última devem ser digitadas, separadas por um traço (Exemplo: 5-8). 18.3. Em caso de citação alternada, todas as referências devem ser digitadas, separadas por vírgula (Exemplo: 12, 19, 23). As abreviações devem ser definidas na primeira aparição no texto.

18.5. As referências devem ser alinhadas à esquerda.

18.6. Comunicações pessoais e dados não publicados não devem ser incluídos na lista de referências, mas apenas mencionados no texto e em nota de rodapé na página em que é mencionado.

18.7. Citar todos os autores da obra se houver seis autores ou menos, ou apenas os seis primeiros seguidos de et al, se houver mais de seis autores.

18.8. As abreviações da revista devem estar em conformidade com o Index Medicus/Medline – na publicação List of Journals Indexed in Index Medicus ou por meio do site <http://locatorplus.gov/>.

18.9. Só serão aceitas citações de revistas indexadas. Os livros citados deverão possuir registro ISBN (International Standard Book Number).

18.10. Resumos apresentados em congressos (abstracts) só serão aceitos até dois anos após a apresentação e devem conter na referência o termo “resumo de congresso” ou “abstract”.

19. Política de valorização: os editores estimulam a citação de artigos publicados nos Arquivos.

20. Tabelas: numeradas por ordem de aparecimento e adotadas quando necessário à compreensão do trabalho. As tabelas não deverão conter dados previamente informados no texto. Indique os marcadores de rodapé na seguinte ordem: *, †, ‡, §, //, ¶, #, **, ††, etc. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço: http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf

21. Figuras: as figuras submetidas devem apresentar boa resolução para serem avaliadas pelos revisores. As legendas das figuras devem ser formatadas em espaço duplo e estar numeradas e ordenadas antes das Referências. As abreviações usadas nas ilustrações devem ser explicitadas nas legendas. O Manual de Formatação de Tabelas, Figuras e Gráficos para Envio de Artigos à Revista ABC está no endereço: http://publicacoes.cardiol.br/pub_abc/autor/pdf/manual_de_formatacao_abc.pdf

22. Imagens e vídeos: os artigos aprovados que contenham exames (exemplo: ecocardiograma e filmes de cinecoronariografia) devem ser enviados através do sistema de submissão de artigos como imagens em movimento no formato MP4 com codec h:264, com peso de até 20 megas, para serem disponibilizados no site <http://www.arquivosonline.com.br> e nas revistas eletrônicas para versão tablet.