

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 02/03/2018.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Alessandra Stefanini Jim

**Ensaio clínico randomizado duplo-cego do perfil
inflamatório e do nível de estresse oxidativo em indivíduos
com diagnóstico polissonográfico de SAOS antes e após o
uso de CPAP**

Dissertação apresentada à
Faculdade de Medicina,
Universidade Estadual Paulista “Júlio
de Mesquita Filho”, Câmpus de
Botucatu, para obtenção do título de
Mestre(a) em Bases Gerais da
Cirurgia.

Orientadora: Profa. Adj. Silke Anna Theresa Weber

**Botucatu
2016**

Alessandra Stefanini Jim

Ensaio clínico randomizado duplo-cego do perfil inflamatório e do nível de estresse oxidativo em indivíduos com diagnóstico polissonográfico de SAOS antes e após o uso de CPAP

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Mestre(a) em Bases Gerais da Cirurgia.

Orientadora: Profa. Adj. Silke Anna Theresa Weber

Botucatu
2016

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Jim, Alessandra Stefanini.

Ensaio clínico randomizado duplo-cego do perfil
inflamatório e do nível de estresse oxidativo em indivíduos
com diagnóstico polissonográfico de SAOS antes e após o uso
de CPAP / Alessandra Stefanini Jim. - Botucatu, 2016

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista
"Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu
Orientador: Silke Anna Theresa Weber
Capes: 40100006

1. Síndromes da apneia do sono. 2. Stress oxidativo. 3.
Respiração artificial. 4. Polissonografia. 5. Transtornos do
sono - Diagnóstico.

Palavras-chave: Apnéia Obstrutiva no Sono; CPAP; estresse
oxidativo; perfil inflamatório.

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Regina e Jorge (*in memorian*), pelo apoio incondicional, dedicação e incentivo. Por acreditarem no meu potencial e ajudarem a tornar esse sonho real. Vocês são meus exemplos de garra, coragem e retidão. Amo vocês.

Aos meus irmãos, André e Letícia, que me apoiaram, me dando forças e colaborando nos momentos de dificuldades. Obrigada pela compreensão.

A minha sobrinha Laura, especial em minha vida, amor incondicional.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus acima de tudo.

A minha Orientadora, Professora Adjunta Silke Anna Theresa Weber, pelos ensinamentos durante todo o mestrado, pela amizade e por depositar sua confiança em mim para a realização deste estudo.

A Professora Adjunta Regina Helena Garcia Martins, agradeço sua imensa ajuda, sem a qual não poderia ter desenvolvido este trabalho.

A Professora Assistente Doutora Márcia Guimarães da Silva e aos seus alunos do Laboratório de Patologia, que me ajudaram a realizar as análises das citocinas sempre com disposição. Aprendi muito com vocês. Agradeço por me disponibilizarem o laboratório e dedicarem tempo ao meu projeto.

A Professora Assistente Doutora Cilmary Suemi Kurokawa, a Regina e ao Leonardo, do Laboratório de Pediatria da Unipex, muito obrigada por estarem sempre dispostos a me ajudar em tudo que precisei.

A Professora Doutora Camila Renata Correa Camacho, por ceder seu laboratório para que eu realizasse as análises de capacidade antioxidante e por sempre me ajudar em tudo.

A Professora Adjunta Giuseppina Pace Pereira Lima, pelas valiosas contribuições que me direcionaram no início de minha jornada.

A Sílvia Regina, que me ajudou com a análise de HPLC, muito obrigada

pela sua disposição e esforço para que tudo saísse dentro do prazo.

Aos funcionários da Função Pulmonar, Seu Osmar (*in memorian*), Lurdinha, Lúcia, Dê, Estefânia e Tati. A colaboração de vocês foi imprescindível para a realização desse projeto.

Aos amigos Éline Kate Pires e Jefferson Luis de Barros, por estarem ao meu lado no desenvolvimento desse projeto, me ajudando a torna-lo possível.

A Karina, do Laboratório do Sono, pela ajuda e pelo carinho. Você se tornou uma grande amiga.

Ao meu irmão André, pela paciência e ajuda na finalização desta dissertação.

Aos funcionários do Departamento de Oftalmologia, Otorrinolaringologia e cirurgia de Cabeça e Pescoço, por não medirem esforços em me ajudar.

Aos funcionários da seção de Pós-Graduação, em especial Márcia Fonseca, obrigada pela atenção e paciência.

E a todos os demais que estiveram presentes na minha vida neste período. Todos contribuíram para esta realização e para meu desenvolvimento.

EPÍGRAFE

“Não desfrute somente o sol, aprecie também a lua. Não desfrute somente a calmaria, aproveite a tempestade. Tudo isso enriquece a existência. A vida não acontece somente dentro de uma casa, de uma cidade, de um país: ela tem de ser experimentada dentro do universo.”

ROBERTO SHINYASHIKI

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS.....	2
LISTA DE TABELAS E FIGURAS	3
RESUMO	4
ABSTRACT	6
1. INTRODUÇÃO.....	8
2. HIPÓTESE	13
3. OBJETIVO	14
3.1. OBJETIVO GERAL	14
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	14
4. PACIENTES E MÉTODOS.....	15
4.1. CONSTITUIÇÃO DOS GRUPOS DE ESTUDO	15
4.2. CÁLCULO AMOSTRAL.....	18
4.3. COLETA E PROCESSAMENTO DE SANGUE VENOSO	18
4.4. ANÁLISE ESTATÍSTICA	20
5. RESULTADOS	22
6. DISCUSSÃO.....	25
7. CONCLUSÃO.....	28
8. ARTIGO	29
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	43
10. ANEXO A	50

LISTA DE ABREVIATURAS

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
CAH	Capacidade Antioxidante Hidrofílica
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
cmH ₂ O	Centímetros de água
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
ELISA	<i>Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay</i>
ERO's	Espécies Reativas de Oxigênio
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>
HC-FMB	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu
HPLC	<i>High Performance Liquid Chromatography</i>
IAH	Índice de Apneia e Hipopneia
IDO	Índice de Dessaturação de Oxigênio
IFN- γ	Interferon gama
IL-1	Interleucina-1
IL-6	Interleucina-6
IL-10	Interleucina-10
IMC	Índice de Massa Corporal
MDA	Malonildialdeído
PCR	Proteína C reativa
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF- α	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i>
UNIPEX	Unidade de Pesquisa Experimental
UNESP	Universidade Estadual Paulista

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1 – Fluxograma da inclusão e distribuição dos pacientes nos grupos.....	17
Tabela 1 – Efeito de CPAP sobre perfil inflamatório em pacientes com SAOS, revisão de literatura.....	11
Tabela 2 – TNF- α antes e após tratamento com CPAP (Tabela extraída da metanálise realizada por Baessler <i>et al.</i> , 2013).....	11
Tabela 3 – IL-6 antes e após tratamento com CPAP (Tabela extraída da metanálise realizada por Baessler <i>et al.</i> , 2013).	12
Tabela 4 – Distribuição demográfica e níveis séricos dos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo dos 53 pacientes com SAOS antes do uso do CPAP	22
Tabela 5 – Correlação e p-valor dos níveis séricos dos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo com IMC e IAH nos 53 pacientes com SAOS antes do tratamento com CPAP.	22
Tabela 6 – Distribuição demográfica e níveis séricos dos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo dos 38 pacientes com SAOS, antes do uso do CPAP, distribuídos entre grupos I e II.....	23
Tabela 7 – Níveis séricos dos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo dos 38 pacientes com SAOS, antes e após o tratamento com CPAP.....	24

RESUMO

Introdução: A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é uma desordem com alta incidência na população, associada a risco elevado de doença cardiovascular. O tratamento ouro é a pressão positiva contínua nas vias aéreas, proporcionada pelo uso do *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP). A SAOS está associada a produção de resposta inflamatória no indivíduo assim como ao aumento do estresse oxidativo provocado pelos fenômenos hipóxia/reoxigenação. O tratamento com CPAP normaliza os eventos respiratórios e a estrutura do sono, porém existem muitos estudos controversos em relação ao tratamento com o CPAP e a redução dos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo. Também não há consenso quanto ao tempo mínimo de uso de CPAP para observar uma resposta à repercussão nociva da SAOS. **Objetivo:** Avaliar os níveis séricos de citocinas pró e anti-inflamatórias e de marcadores de estresse oxidativo em pacientes com SAOS tratados com CPAP pelo período de sete dias. **Pacientes e Métodos:** Trata-se de um ensaio clínico randomizado duplo-cego, com aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa local (CAAE: 20839713.3.0000.5411). Foram convidados a participar do estudo 60 pacientes adultos (acima de 18 anos), de ambos os gêneros, com diagnóstico polissonográfico de SAOS, atendidos no Ambulatório de Ventilação Domiciliar, da Faculdade de Medicina de Botucatu, Unesp. Os grupos foram constituídos por seleção aleatória da amostra, a qual viabilizou a distribuição dos sujeitos em dois grupos, sendo o Grupo I constituído por pacientes em uso do CPAP na pressão mínima de 4 cmH₂O (n=30) e o Grupo II por pacientes em uso do CPAP na pressão terapêutica ideal (n=30). Todos os pacientes receberam o aparelho de CPAP, com visor vedado, e fizeram uso de uma semana. Foram coletados 20mL de sangue por punção venosa, antes e após o tratamento. A dosagem das citocinas interleucina-6 (IL-6), interleucina-10 (IL-10) e fator de necrose tumoral- α (TNF- α) foi realizada por Ensaio Imunoenzimático (ELISA), além da dosagem de Capacidade Antioxidante Hidrofílica (CAH) e Malonildialdeído (MDA) por técnicas fluorométricas e cromatográficas, respectivamente. Os pacientes foram avaliados antes da intervenção (uso do CPAP), sendo apresentada média e desvio padrão para gênero, idade, IMC, IAH, IL-6, IL-10, TNF- α , CAH e MDA, e correlação dos níveis de todos os marcadores com IMC e IAH pelo teste de correlação de Pearson. Foi também realizada a avaliação nos dois grupos antes e após a intervenção (uso do CPAP), sendo apresentada média e desvio padrão para gênero, idade, IMC, IAH, IL-6, IL-10, TNF- α , CAH e MDA, com verificação da homogeneidade entre os

grupos, utilizando o teste t-student para gênero, idade, IMC e IAH, e modelo linear generalizado com distribuição gamma para IL-6, IL-10, TNF- α , CAH e MDA. Os resultados dos níveis de IL-6, IL-10, TNF- α , CAH e MDA foram comparados entre os dois grupos, antes e após o uso do CPAP, pelo modelo linear generalizado com distribuição gamma.

Resultados: A avaliação antes do uso do CPAP teve a participação de 53 pacientes (32 homens) com idade média de $52,62 \pm 12,70$, IMC de $32,78 \pm 5,37$, IAH de $33,41 \pm 18,71$, IL-6 de $8,86 \pm 26,97$, IL-10 de $12,01 \pm 42,04$, TNF- α de $76,28 \pm 169,29$, CAH de $30,99 \pm 10,17$ e MDA de $1,03 \pm 0,35$. Não foi encontrada correlação entre os marcadores dosados com IMC e IAH, antes da intervenção (uso do CPAP), sendo observada uma tendência de correlação entre os níveis de CAH e gravidade de SAOS ($p=0,0690$). A análise nos dois grupos, antes e após o uso do CPAP, teve a participação de 38 pacientes (24 homens), e mostrou homogeneidade entre os dois grupos para gênero, idade, IMC, IAH, IL-6, IL-10, TNF- α , CAH e MDA. Quando comparados os dois grupos, tanto antes quanto após o uso do CPAP, não foi observada nenhuma diferença significativa para IL-6, IL-10, TNF- α e MDA. Foi observado aumento significativo de CAH após o uso do CPAP na pressão mínima de 4cmH₂O e tendência ao aumento de CAH em pacientes com uso de CPAP terapêutico.

Conclusão: O perfil inflamatório e o nível de estresse oxidativo não sofreram variação com o uso do CPAP pelo período de uma semana, contudo foi observada tendência de correlação de CAH com a gravidade de SAOS antes do uso de CPAP, aumento significativo de CAH após o uso do CPAP na pressão mínima de 4cmH₂O e tendência ao aumento de CAH em pacientes com uso de CPAP terapêutico.

Palavras-chaves: Apnéia obstrutiva no sono, CPAP, perfil inflamatório, estresse oxidativo.

ABSTRACT

Introduction: Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a disorder with high incidence in population, associated to high cardiovascular risk factor. Its main treatment uses *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP). OSAS is associated to the production of inflammatory response in the individual as well as to the increase of oxidative stress caused by hypoxia/ re-oxygenation phenomena. Treatment with CPAP normalizes respiratory events and sleep structure, but there are many controversial studies regarding treatment with CPAP and reduction of inflammatory markers and oxidative stress. There is not a consensus in relation to the minimum time of CPAP utilization to observe a response to the harmful outcome of OSAS. **Objective:** To evaluate the serum levels of pro- and anti-inflammatory cytokines and markers of oxidative stress in OSAS patients treated with CPAP for seven days. **Patients and Methods:** It was a randomized double-blind clinical trial approved by the local Committee of Ethics in Research (CAAE: 20839713.3.0000.5411). 60 male and female adult patients (over 18 years old) with polysomnographic diagnosis of OSAS, attended at the Homecare Ventilation Clinic of Botucatu Medical School, UNESP, were invited to participate in the study. The groups were distributed by random sampling selection which allowed the distribution into two groups where Group I consisted of patients using CPAP at minimum pressure of 4 cmH₂O (n=30) and Group II was formed by patients utilizing CPAP at the ideal therapeutic pressure (n=30). All patients received a CPAP device with a total face mask and used it for one week. 20mL of blood was collected by venous puncture before and after the treatment. The dose of interleukin-6 (IL-6), interleukin-10 (IL-10) cytokines and tumor necrosis factor- α (TNF- α) was verified by Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA), besides measuring Hydrophilic Antioxidant Capacity (HAC) and Malonildialdehyd (MDA) by fluorometric and chromatographic techniques, respectively. The patients were evaluated before the intervention (CPAP utilization), and average and standard deviation were calculated for sex, age, BMI, HAI, IL-6, IL-10, TNF- α , HAC and MDA, and the correlation among the levels of all markers with BMI and HAI by Pearson's correlation. Both groups were also evaluated before and after the intervention (CPAP utilization), and average and standard deviation for sex, age, BMI, HAI, IL-6, IL-10, TNF- α , HAC and MDA were calculated with verification of homogeneity between the groups utilizing t-student's test for sex, age, BMI and HAI, and generalized linear model with gamma distribution for IL-6, IL-10, TNF- α , HAC and MDA. The results for IL-6, IL-

10, TNF- α , HAC and MDA levels were compared between both groups before and after CPAP use by generalized linear model with gamma distribution. **Results:** The evaluation before CPAP utilization had 53 patients (32 males) with average age of 52.62 ± 12.70 , BMI of 32.78 ± 5.37 , HAI of 33.41 ± 18.71 , IL-6 of 8.86 ± 26.97 , IL-10 of 12.01 ± 42.04 , TNF- α of 76.28 ± 169.29 , HAC of 30.99 ± 10.17 and MDA of 1.03 ± 0.35 . There was no correlation between the markers calculated by BMI and HAI before the intervention (CPAP utilization), and a correlation tendency between the levels of HAC and OSAS severity was observed ($p=0.0690$). The analysis of both groups, before and after CPAP utilization, had 38 patients (24 males) and showed homogeneity between both groups for sex, age, BMI, HAI, IL-6, IL-10, TNF- α , HAC and MDA. When both groups were compared, before and after CPAP use, no significant difference was observed for IL-6, IL-10, TNF- α and MDA. A significant increase was verified for HAC after the use of CPAP at minimum pressure of 4 cmH₂O and there was an increase tendency for HAC patients with the utilization of therapeutic CPAP. **Conclusion:** The inflammatory profile and oxidative stress level did not vary with CPAP utilization for one week; however, the following were observed: a tendency of HAC correlation with OSAS severity before CPAP use, significant increase in HAC after utilizing CPAP at minimum pressure of 4cmH₂O, and tendency to increase HAC in patients using therapeutic CPAP.

Keywords: Obstructive sleep apnea, CPAP, inflammatory profile, oxidative stress.

1. INTRODUÇÃO

O sono é um estado fisiológico tão importante quanto o estado de vigília. Mesmo durante o sono o nosso organismo continua exercendo diversas funções, tanto fisicamente como na esfera cerebral e mental. O organismo humano segue um ritmo alternando o estado de vigília com o estado de sono, chamado ciclo circadiano. Uma privação crônica do sono pode trazer prejuízos no desenvolvimento de uma criança e na reparação tecidual de um adulto (Pinto Jr., 2010).

De acordo com a Associação Brasileira do Sono (2005) há uma elevada porcentagem da população brasileira com algum distúrbio do sono. Segundo Marin *et al.* (2005), cerca de 43% dos brasileiros não dorme da maneira adequada, estando entre os principais distúrbios do sono, a insônia e a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS).

A SAOS resulta do estreitamento parcial ou total, repetitivo, das vias aéreas superiores durante o sono, associado ao ronco, períodos de apneia e fragmentação do sono, o que acarreta repercussões sistêmicas e sintomas diurnos (Drager *et al.*, 2002; Martins *et al.*, 2007; WHO, 2006). SAOS é considerada um problema de saúde pública devido a sua alta prevalência na população e às diversas comorbidades associadas (Tufik *et al.*, 2010).

Os dados de prevalência de SAOS na população brasileira são escassos. Um único estudo de coorte no Brasil, envolvendo 1.042 indivíduos entre 20 e 80 anos na cidade de São Paulo, encontrou prevalência na população de 32,8% (Tufik *et al.*, 2010).

A prevalência de SAOS é ainda maior entre aqueles com doenças cardiovasculares, como a hipertensão arterial (30 - 83%) (Peppard *et al.*, 2000; Ruttanaumpawan *et al.*, 2009), insuficiência cardíaca congestiva (12 - 53%) (Ferrier *et al.*, 2005; Stanchina *et al.*, 2007), doença arterial coronariana (30 - 58%) (Lee *et al.*, 2009; Mooe *et al.*, 2001) e acidente vascular cerebral (43 - 91%) (Bassetti *et al.*, 1999; Minoguchi *et al.*, 2007). A SAOS, quando presente em pacientes com doença arterial coronariana, tem sido associada a efeitos adversos cardiovasculares, aumentando o risco de infarto agudo do miocárdio, morte cardiovascular e acidente vascular cerebral (Schafer *et al.*, 1999; Bradley & Floras, 2009).

Entre os fatores de risco relacionados à SAOS estão idade, sexo masculino, obesidade, além de história familiar (Drager *et al.*, 2002). Ainda, anomalias crânio-faciais, como retrognatia e macroglossia também podem predispor à SAOS (Ryan & Bradley, 2005).

As alterações cíclicas na saturação do oxigênio dão origem ao fenômeno hipóxia/reoxigenação, no qual ocorre alterações cíclicas de saturação de oxigênio arterial, sendo observada dessaturação do oxigênio em resposta às apneias, seguido de saturação durante a nova respiração. Tanto as apneias quanto as hipopneias terminam em despertares, ocasionados pelo esforço aumentado contra as vias aéreas obstruídas. Durante a reoxigenação são geradas as Espécies Reativas de Oxigênio (ERO's). Condições de hipóxia levam à elevada geração de ERO's, as quais podem estar associadas à perda de metabólitos celulares responsáveis pela defesa antioxidante. Dessa forma, o fenômeno hipóxia/reoxigenação é considerado um fator causal de estresse oxidativo (Dean & Wilcox, 1993).

Os organismos, ao longo da evolução, desenvolveram sistemas antioxidantes complexos para combater as ERO's e reduzir seus danos (Yu, 1994). Esses sistemas de defesa podem atuar de duas formas, como detoxificadora do agente oxidante antes que ele cause lesão, constituída por glutathione reduzida (GSH), superóxido-dismutase (SOD), catalase, glutathione-peroxidase (GSH-Px) e vitamina E; e como reparadora da lesão ocorrida, constituída pelo ácido ascórbico, glutathione-redutase (GSH-Rd) e GSH-Px, entre outros (Ross & Moldeus, 1991; Hebbel, 1986). O equilíbrio entre os agentes óxido-redutores (ERO's) e o sistema de defesa antioxidante é essencial (Ross & Moldeus, 1991; Hebbel, 1986). Diversos métodos foram desenvolvidos para medida da capacidade antioxidante total de amostras biológicas, através da inibição de um processo oxidativo artificial pelos antioxidantes presentes em plasma ou soro (Mercuri *et al.*, 2000; Cao & Prior, 1998).

Acredita-se que um dos fatores na fisiopatologia da doença cardiovascular em SAOS é o nível elevado de ERO's (Halliwell, 1993; Muge, 1998). Outros marcadores para risco cardiovascular são as citocinas inflamatórias, como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6). A produção das citocinas inflamatórias é influenciada pelas fases do sono e por eventos como fragmentação do sono e despertares, estando alteradas em pacientes com SAOS (Mehra *et al.*, 2006; Minoguchi *et al.*, 2004). Nestes observam-se níveis séricos elevados das citocinas pró-inflamatórias TNF- α e IL-6 (Alberti *et al.*, 2003) e da proteína C reativa (PCR), outro importante marcador de processo inflamatório (Shamsuzzaman *et al.*, 2002).

As citocinas são moléculas complexas que apresentam características especiais como o pleiotropismo, ou seja, cada citocina tem a capacidade de atuar em diferentes tipos celulares e órgãos, com respostas diferentes de acordo com as localizações. Além disso, as

citocinas são capazes de atuar cooperativamente, potencializando e modulando suas próprias ações (Abbas & Lichtman, 2005).

Segundo Alberti *et al.* (2003) níveis significativamente elevados de TNF- α e IL-6 foram encontrados no plasma de pacientes com SAOS quando comparados a grupo controle; inversamente, uma redução nos níveis de IL-10 foi evidente nos pacientes com SAOS.

Como tratamento de SAOS, Sullivan *et al.* (1981) descreveram o uso do *Continuous Positive Air Pressure* (CPAP), sendo considerado desde então como tratamento ouro. CPAP é uma técnica de ventilação mecânica não invasiva, que tem como objetivo manter a via aérea aberta, abolindo os eventos respiratórios obstrutivos. A ventilação com pressão positiva oferecida pelo CPAP é chamada de pressão de manutenção ou *holding pressure* (Smith *et al.*, 1994).

O tratamento com CPAP normaliza os eventos respiratórios e a estrutura do sono, melhorando a percepção subjetiva da qualidade do sono com diminuição significativa da sonolência excessiva diurna (Smith *et al.*, 1994). Porém existem muitos estudos controversos em relação ao tratamento com o CPAP e a redução dos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo. Não há consenso quanto ao tempo mínimo de uso de CPAP para observar uma resposta à repercussão nociva de SAOS. Desta forma, um estudo realizado por Bussoni *et al.* (2014) mostrou que a terapia com CPAP por trinta minutos já foi suficiente na função ventricular diastólica esquerda, aumentando sua capacidade funcional, em pacientes com insuficiência cardíaca. Phillips *et al.* (2007) realizaram estudo no qual efetuaram a retirada do CPAP por sete noites seguidas em pacientes com SAOS grave e moderada e verificaram um retorno de SAOS com aumento do Índice de Distúrbios Respiratórios (IDR) na primeira noite sem CPAP, porém não foi detectado aumento significativo de marcadores inflamatórios (IL-6, TNF- α). Kohler *et al.* (2011) realizaram estudo no qual foi verificado que a retirada do CPAP por duas semanas leva ao aumento da sonolência diurna excessiva, porém não observaram o aumento significativo dos níveis de marcadores inflamatórios.

Outros estudos com resultados controversos quanto aos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo relacionados à SAOS são apresentados nas Tabelas 1 a 3. A Tabela 1 mostra estudos realizados em pacientes com SAOS tratados com CPAP, nos quais foram quantificados marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo. Nas Tabelas 2 e 3 são apresentados os estudos abrangendo o perfil inflamatório de pacientes com SAOS tratados com CPAP, avaliando níveis TNF- α (Tabela 2) e níveis de IL-6 (Tabela 3).

Tabela 1 – Efeito de CPAP sobre perfil inflamatório em pacientes com SAOS, revisão de literatura.

Estudo	n	Critério inclusão SAOS	Tempo de tratamento com CPAP	Marcadores dosados	Desfecho
Carpagnano <i>et al.</i> 2003	10	IAH > 20	2 noites	8-isoprostano	redução significativa
Kohler <i>et al.</i> 2009	48	IDO > 10, ESS $\geq$ 10	4 semanas	IL-6 e IFN γ	sem alterações significativas
Dogan <i>et al.</i> 2014	33	IAH $\geq$ 15	3 meses	TNF- α e IL-6	sem alterações significativas
Lloberes <i>et al.</i> 2014	20	IAH > 5	3 meses	IL-6	redução, mas não significativa

n= número de pacientes; **SAOS**= Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; **CPAP**= *Continuous Positive Airway Pressure*; **IAH**= Índice de Apneia e Hipopneia; **IDO**= Índice de Dessaturação de Oxigênio; **ESS**= Escala de Sonolência de Epworth; **IL-6**= Interleucina-6, **IFN γ** = Interferon gama; **TNF- α** = Fator de Necrose Tumoral alfa.

Tabela 2 – TNF- α antes e após tratamento com CPAP (Tabela extraída da metanálise realizada por Baessler *et al.*, 2013).

Estudo	Desenho de estudo	Características população	Critério inclusão SAOS	Uso mínimo de CPAP	Desfecho
Arias <i>et al.</i> 2008	cross-over	25 homens	IAH $\geq$ 10	$\geq$ 3,5 h/dia por 3 meses	sem alterações significativas
Carniero <i>et al.</i> 2009	caso-controle	7 homens obesos mórbidos	IAH > 30	$\geq$ 5 h/dia por 3 meses	redução, não significativa
Guasti <i>et al.</i> 2011	caso-controle	16 total	IAH > 20	boa adesão por 12 semanas	sem alterações significativas
Minoguchi <i>et al.</i> 2004	caso-controle	12 total	IAH $\geq$ 20	> 4,5 h/dia por 1 mês	redução significativa
Ryan <i>et al.</i> 2005	caso-controle	19 total	IAH $\geq$ 20	4,4 h/dia (média) por 6 semanas	redução significativa
Ryan <i>et al.</i> 2006	caso-controle	49 homens	IAH > 5	adesão por 6 semanas	redução significativa
Steiropoulos <i>et al.</i> 2009	caso-controle	32 total	IAH > 5	$\geq$ 4 h/dia por 6 meses	redução significativa
Tamaki <i>et al.</i> 2009	caso-controle	33 total: 30 homens, 3 mulheres	IAH $\geq$ 10	3 meses (sem dados adesão)	redução significativa
Vgontzas <i>et al.</i> 2008	caso-controle	16 total	IAH > 5	$\geq$ 4 h/dia, $\geq$ 5 d/semana por 3 meses	sem alterações significativas

SAOS= Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; **CPAP**= *Continuous Positive Airway Pressure*; **IAH**= Índice de Apneia e Hipopneia.

Tabela 3 – IL-6 antes e após tratamento com CPAP (Tabela extraída da metanálise realizada por Baessler *et al.*, 2013).

Estudo	Desenho de estudo	Características população	Critério inclusão SAOS	Uso mínimo de CPAP	Desfecho
Arias <i>et al.</i> 2008	cross-over	25 homens	IAH ≥ 10	$\geq 3,5$ h/dia por 3 meses	sem alterações significativas
Burioka <i>et al.</i> 2008	caso-controle	9 total	IAH > 30	5 h/dia (média) por 3 meses	redução significativa
Carniero <i>et al.</i> 2009	caso-controle	7 homens obesos mórbidos	IAH > 30	≥ 5 h/dia por 3 meses	sem alterações significativas
Ryan <i>et al.</i> 2006	caso-controle	49 homens	IAH > 5	adesão por 6 semanas	sem alterações significativas
Steirooulos <i>et al.</i> 2009	caso-controle	32 total	IAH > 5	≥ 4 h/dia por 6 meses	sem alterações significativas
Vgontzas <i>et al.</i> 2008	caso-controle	16 total	IAH > 5	≥ 4 h/dia, ≥ 5 d/semana por 3 meses	sem alterações significativas
Ye <i>et al.</i> 2010	caso-controle	10 total	IAH ≥ 20	> 4 h/dia por 6 meses	redução significativa
Yokoe <i>et al.</i> 2003	caso-controle	17 total	IAH ≥ 20	1 mês	redução significativa

SAOS= Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono; **CPAP**= *Continuous Positive Airway Pressure*; **IAH**= Índice de Apneia e Hipopneia.

Os resultados controversos desses trabalhos mostram que ainda não há consenso a respeito do efeito benéfico do CPAP sobre o perfil inflamatório e o estresse oxidativo em pacientes com SAOS e nem aponta o período ideal de uso de CPAP para obter este efeito benéfico. Portanto ainda há necessidade de se investigar a repercussão da hipóxia intermitente e se o uso adequado do CPAP garante uma normalização dessas repercussões.

7. CONCLUSÃO

O tratamento de SAOS com CPAP por uma semana não teve efeito sobre os níveis dos marcadores inflamatórios e de estresse oxidativo.

Quanto ao perfil inflamatório, não foi observada variação de IL-6, IL-10 e TNF- α em pacientes com SAOS tratados com CPAP efetivo por uma semana.

Quanto ao nível de estresse oxidativo, não foi observada variação de CAH e MDA em pacientes com SAOS tratados com CPAP efetivo por uma semana. Foi observada tendência de correlação de CAH com a gravidade de SAOS, medidos antes do uso de CPAP. Contudo, foi observado aumento significativo de CAH após o uso do CPAP na pressão mínima de 4cmH₂O e tendência ao aumento de CAH em pacientes com uso de CPAP terapêutico.

9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Abbas AK, Lichtman AH. *Imunologia celular e molecular*. 5ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2005.
2. Alberti A, Sarchielli P, Gallinella E, Floridi A, Mazzotta G, *et al*. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. *J Sleep Res*. 2003; 12:305-11.
3. American Academy of Sleep Medicine. *International Classification of Sleep Disorders*. 2nded: Diagnostic and Coding Manual. Westchester: IL; 2005. <http://www.aasmnet.org/store/product.aspx?pid=10>
4. Arias MA, García-Río F, Alonso-Fernández A, Hernanz A, Hidalgo R, Martínez-Mateo V, *et al*. CPAP decreases plasma levels of soluble tumour necrosis factor- α receptor 1 in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2008; 32(4): 1009-15.
5. Baessler A, Nadeem R, Harvey M, Madbouly E, Younus A, Sajid H, *et al*. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers – a meta-analysis. *Journal of Inflammation*. 2013; 10:13.
6. Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report in 128 patients. *Sleep*. 1999 Mar 15; 22(2):217-23.
7. Beretta G, Aldini G, Facino RM, Russell RM, Krinsky NI, Yeum KJ. Total antioxidant performance: a validated fluorescence assay for the measurement of plasma oxidizability. *Analytical biochemistry*. [In Vitro Research Support, U.S. Gov't, Non-P.H.S. Validation Studies]. 2006 Jul 15;354(2):290-8.
8. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009 Jan 3; 373(9657):82-93.

9. Burioka N, Miyata M, Fukuoka Y, Endo M, Shimizu E. Day-night variations of serum interleukin-6 in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome before and after continuous positive airway pressure (CPAP). *Chronobiol Int*. 2008; 25(5): 827-34.
10. Bussoni MF, Guirado GN, Matsubara LS, Roscani MG, Polegato BF, Minamoto ST, *et al*. Diastolic function capacity after a single session of continuous positive airway pressure in patients with compensated heart failure. *Clinics*. 2014; 69(5):354-9.
11. Cao G, Prior RL. Comparison of different analytical methods for assessing total antioxidant capacity of human serum. *Clin Chem*. 1998; 44:1309-15.
12. Carniero G, Togeiro SM, Ribeiro-Filho FF, Truksinas E, Ribeiro AB, Zanella MT, *et al*. Continuous positive airway pressure therapy improves hypoadiponectinemia in severe obese men with obstructive sleep apnea without changes in insulin resistance. *Metab Syndr Relat Disord*. 2009; 7(6): 537-42.
13. Carpagnano GE, Kharitonov SA, Resta O, Foschino-Barbaro MP, Gramiccioni E, Barnes PJ. 8-isoprostane, a marker of oxidative stress, is increased in exhaled breath condensate of patients with obstructive sleep apnea after night and is reduced by continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2003; 124:1386-92.
14. Dean RT, Wilcox I. Possible atherogenic effects of hypoxia during obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993; 16:S15-S22.
15. Dogan FU, Yosunkaya S, Okur HK, Can U. Relationships between obstructive sleep apnea syndrome, continuous positive airway pressure treatment, and inflammatory cytokines. *Sleep Disorders*. 2014;2014: 518920.
16. Drager LF, Ladeira RT, Brandão Neto RA, Lorenzi Filho G, Benseñor IM. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica. Evidências atuais. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78(05):535-6.

17. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meehan T, Weatherall M, *et al.* Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest*. 2005 Oct; 128(4):2116-22.
18. Guasti L, Marino F, Cosentino M, Maresca AM, Colombo F, Maio RC, *et al.* Cytokine production from peripheral blood mononuclear cells and polymorphonuclear leukocytes in patients studied for suspect obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2011; 15(1): 3-11.
19. Halliwell B. The role of oxygen radical in human disease, with particular reference to the vascular system. *Haemostasis*. 1993; 23:118-26.
20. Hebbel RP. Erythrocyte antioxidants and membrane vulnerability. *J Lab Clin Med*. 1986; 107:401-4.
21. Jelic S, Jemtel THL. Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *TCM*. 2008; 18(7): 253-60.
22. Kohler M, Ayers L, Pepperell JCT, Packwood KL, Ferry B, Crosthwaite N, *et al.* Effects of continuous positive airway pressure on systemic inflammation in patients with moderate to severe obstructive sleep apnoea: a randomised controlled trial. *Thorax*. 2009; 64:67-73.
23. Kohler M, Stoewhas A, Ayers L, Senn O, Bloch KE, Russi EW, *et al.* Effects of continuous positive airway pressure therapy withdrawal in patients with obstructive sleep apnea: a randomised controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011; 184: 1192-9.
24. Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y, *et al.* Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest*. 2009 Jun; 135(6):1488-95.
25. Lloberes P, Sánchez-Vidaurre S, Ferré A, Cruz MJ, Lorente J, Sampol G, *et al.* Effect of continuous positive airway pressure and upper airway surgery on exhaled breath

condensate and serum biomarkers in patients with sleep apnea. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50(10):422-8.

26. Marin JM, Carriso SJ, Vicente E, August AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: na observation study. *Lancet*. 2005 Mar 19-25; 365(9464):1046-53.
27. Martins AB, Tufik S, Moura SMGPT. Síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. *Fisiopatologia. J Bras Pneumol*. 2007; 33(01):93-100.
28. Mehra R, Storfer-Isser A, Kirchner HL, Johnson N, Jenny N, Tracy RP, Redline S. Soluble interleukin 6 receptor: a novel marker of moderate to severe sleep-related breathing disorder. *Arch Intern Med*. 2006; 166(16):1725-31.
29. Mercuri F, Quagliaro L, Ceriello A. Oxidative stress evaluation in diabetes. *Diabetes Technol Ther*. 2000; 2:589-600.
30. Minoguchi K, Tazaki T, Yokoe T, Minoguchi H, Watanabe Y, Yamamoto M, Adachi M. Elevated production of tumour necrosis factor- α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2004; 126(5):1473-9.
31. Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, Minoguchi H, Oda N, Tanaka A, *et al*. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Mar 15; 175(6):612-7.
32. Moee T, Franklin KA, Holmstrom K, Rabben T, Wiklund U. Sleep-disordered breathing and coronary artery disease: long-term prognosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Nov 15; 164(10 Pt 1):1910-3.
33. Muge A. The role of reactive oxygen species in atherosclerosis. *Z Kardiol*. 1998; 87:851-4.

34. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000 May 11; 342(19):1378-84.
35. Pinto Jr. LR. Sono Normal e polissonografia. In: Pinto JA. Ronco e apneia do sono. 2nd ed. Rio de Janeiro: Revinter; 2010. p. 33-43.
36. Phillips CL, Yang Q, Williams A, Roth M, Yee BJ, Hedner JA, *et al*. The effect of short-term withdrawal from continuous positive airway pressure therapy on sympathetic activity and markers of vascular inflammation in subjects with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2007; 16:217-25.
37. Ross D, Moldeus P. Antioxidant defense systems and oxidative stress. In Vigo-Pelfrey C (ed): *Membrane lipid oxidation* 1th ed. Boca Raton, CRC Press, 1991; 151-70.
38. Ruttanaumpawan P, Nopmaneejumrulers C, Logan AG, Lazarescu A, Qian I, Bradley TD. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2009 Jul; 27(7):1439-45.
39. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J appl Physiol*. 2005 Dec; 99(6):2440-50.
40. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Selective activation of inflammatory pathways by intermittent hypoxia in obstructive sleep apnea syndrome. *Circulation*. 2005; 112(17): 2660-7.
41. Ryan S, Taylor CT, McNicholas WT. Predictors of elevated nuclear factor-kappaB-dependent genes in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006; 174(7): 824-30.
42. Schafer H, Koehler U, Ewig S, Hasper E, Tasci S, Luderitz B. Obstructive sleep apnea as a risk marker in coronary artery disease. *Cardiology*. 1999; 92(2):79-84.

43. Shamsuzzaman AS, Winnicki M, Lanfranchi P, Wolk R, Kara T, Accurso V, *et al.* Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2002; 105:2462-4.
44. Smith PL, Rapoport DM, Waldhcan RE, Westbrook PR, Young T. Indications and Standards for use of nasal continuous positive airway pressure (CPAP) in sleep apnea syndrome. *Am J RespCritCare Med*. 1994; 150:1738-45.
45. Stanchina ML, Ellison K, Malhotra A, Anderson m, Kirk M, Benser ME, *et al.* The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study. *Chest*. 2007 Aug; 132(2):433-9.
46. Steiropoulos P, Kotsianidis I, Nena E, Tsara V, Gounari E, Hatzizisi O, *et al.* Long-term effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammation markers of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2009; 32 (4): 537-43.
47. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981; 1(8225):862-5.
48. Tamaki S, Yamauchi M, Fukuoka A, Makinodan K, Koyama N, Tomoda K, *et al.* Production of inflammatory mediators by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Inter Med* .2009; 48(15): 1255-62.
49. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo Edidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010; 441-6.
50. Vgontzas AN, Zoumakis E, Bixler EO, Lin HM, Collins B, Basta M, *et al.* Selective effects of CPAP on sleep apnoea-associated manifestations. *Eur J Clin Invest*. 2008; 38(8): 585-95.
51. World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and overweight. WHA. Geneva: WHO, 2006.

52. Ye L, Ma GH, Chen L, Li M, Liu JL, Yang K, *et al.* Quantification of circulating cell-free DNA in the serum of patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Lung*. 2010; 188(6): 469-74.
53. Yokoe T, Minoguchi K, Matsuo H, Oda N, Minoguchi H, Yoshino G, Hirano T, Adachi M. Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. *Circulation*. 2003; 107:1129-34.
54. Yu BP. Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev*. 1994 Jan; 74(1):139-62.