

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO ESPÍRITO SANTO CENTRO DE
CIÊNCIAS DA SAÚDE PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM
CIÊNCIAS FISIOLÓGICAS**

Ytalo Gonçalves Borges

**EFEITO DO CURTO PRAZO DA UTILIZAÇÃO DE PRESSÃO POSITIVA
CONTÍNUA OU DE EXERCÍCIO AERÓBICO MODERADO SOBRE O ESTRESSE
OXIDATIVO E O PERFIL INFLAMATÓRIO NA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Universidade Federal do Espírito Santo
Vitória, Maio de 2019

**EFEITO DO CURTO PRAZO DA UTILIZAÇÃO DE PRESSÃO POSITIVA
CONTÍNUA OU DE EXERCÍCIO AERÓBICO MODERADO SOBRE O ESTRESSE
OXIDATIVO E O PERFIL INFLAMATÓRIO NA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Ytalo Gonçalves Borges

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito para obtenção de grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Aprovado em ___/___/___ por:

Prof.^a Dr.^a Sonia Alves Gouvea – Orientadora, UFES

Prof.^a Dr.^a Maria Teresa Martins de Araújo – Co-orientadora, UFES

Prof.^o. Dr. Valério GarroneBarauna – UFES

Dr.^a Fabiana Vasconcelos Campos– UFES

Universidade Federal do Espírito Santo

Vitória, Maio de 2019

Borges, Ytalo Gonçalves 1994.

Efeito do curto prazo da utilização de pressão positiva contínua ou de exercício aeróbico moderado sobre o estresse oxidativo e o perfil inflamatório na apneia obstrutiva do sono [Vitória] 2019.

XVII, Número de páginas 115, 29,7 cm (UFES, M. Sc., Ciências Fisiológicas, 2019)

Dissertação de Mestrado – Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas, Centro de Ciências da Saúde, Universidade Federal do Espírito Santo.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Sonia Alves Gouvea

“Se não puder voar, corra. Se não puder correr, ande. Se não puder andar, rasteje, mas continue em frente de qualquer jeito”.

Martin Luther King

A Deus e aos meus pais Angelita e Israel,
meus irmãos Ycaro e Yago, e as minhas
tias Penha, Angela e Marta (in memoriam)
que são os meus heróis.

AGRADECIMENTOS

À Deus por ter me dado saúde, força, paciência e coragem para superar cada dificuldade encontrada pelo caminho.

À minha família, aos meus pais e às minhas tias, que sacrificaram e se esforçaram para poder me dar a melhor educação, e aos meus irmãos por serem sempre os meus exemplos.

À minha orientadora Sonia, minha total gratidão pela oportunidade, por ter confiado no meu trabalho desde o início. Quero deixar os meus agradecimentos, o meu respeito e a minha admiração, obrigado!

À minha co-orientadora Maria Teresa, porque desde a graduação eu fui orientado por ela no laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono. Ela vem ao longo deste período me mostrando essa área e linha de pesquisa relacionada ao sono, especificamente, em relação à apneia do sono e o seu tratamento com a CPAP. Foi a partir daí que pude desenvolver trabalhos, apresentá-los em congressos, pude ministrar palestras sobre o assunto e, foi esta linha de pesquisa que permitiu eu estar aqui hoje desenvolvendo minha dissertação de mestrado. Tenho a convicção que hoje sou um profissional melhor e, isso em parte está associado ao meu aprendizado com a professora Maria Teresa. Quero agradecer a confiança dela em mim e espero que eu tenha conseguido te dar orgulho.

Aos meus amigos Luís, Thiago, Lucas e aos demais amigos que sempre compartilharam comigo risadas, desabafos e descontração, tornando essa caminhada divertida. Entre os amigos quero destacar o Luís, pela amizade que vem desde a graduação, pelos conselhos, por acreditar sempre em mim sempre e por me incentivar a tentar ser sempre melhor.

Aos alunos de iniciação científica do Laboratório, Wellington, Syerlenn e Alyson, que me ajudaram com o protocolo de adaptação e acompanhamento dos pacientes que utilizaram o CPAP, e que aguentaram, às vezes, o meu mau humor.

Aos professores Valério e Carmen, pelas críticas construtivas que fizeram na minha qualificação. Ainda ao professor Valério pela sugestão de introduzir no estudo e pela disponibilidade de reagentes para a execução da análise de AOPP, TBARS e cfDNA, no seu laboratório.

Ao Paulo Vinicius Zovico, aluno de doutorado do professor Valério que realizou os experimentos de AOPP, TBARS e cfDNA, essenciais para o desenvolvimento deste estudo. Além disso, gostaria de agradecer-lhe pelo acompanhamento durante os experimentos e as análises dos mesmos, me mostrando e ensinando uma nova técnica.

À Fabiana, por ter colaborado com a sua genialidade e calma, na escrita e na tradução do manuscrito submetido.

À professora Silvana, que abriu as portas do seu laboratório para eu poder realizar as dosagens das citocinas por meio do citômetro de fluxo.

À Rafaela Airesaluna de doutorado da professora Silvana e a Prof^a Bianca, por terem me ajudado na dosagem das citocinas pelo citômetro de fluxo, e na programação do citômetro criando um novo protocolo experimental para as minhas análises, o qual foi imprescindível para o desenvolvimento deste estudo.

À professora Nazaré, pelos conselhos e orientações em relação ao meu projeto.

À professora Suely, pelos esclarecimentos em relação às análises bioquímicas.

Ao professor Mill, pela contribuição intelectual e pela liberação do espaço do Laboratório e Clínica de Investigação Cardiovascular que favoreceu o desenvolvimento dos protocolos de bioimpedância, da aferição da PA e FC e da coleta de sangue.

Ao LABIOM, pela análise da atividade da SOD. Meus agradecimentos, em especial, a técnica Carol.

Ao Núcleo de Pesquisa e Extensão em Ciências do Movimento Corporal (NUPEM), pela cessão da utilização do espaço físico para a realização do protocolo de exercício aeróbico.

À empresa CPAPs, pelo empréstimo dos aparelhos de CPAP para realização do protocolo de utilização do CPAP.

À Acyoman, a Adriana e a Soninha pela vasta experiência delas na coleta de sangue dos participantes, possibilitou o cumprimento de todas as exigências do CEP em relação aos itens de segurança.

À Cynara, por auxiliar no processo de compra dos kits de SOD e citocinas. Por suas palavras de apoio durante a minha jornada.

Aos amigos e colegas de turma, pela companhia de todas na estrada acadêmica nas disciplinas e por fazer parte dessa etapa da minha vida.

Aos funcionários da UFES, principalmente da secretaria do departamento de Ciências Fisiológicas e da Pós-graduação, por sempre estarem disponíveis em atender as minhas necessidades.

E à todos os que de alguma forma contribuíram para a realização deste estudo.

Agradeço também à CAPES pelo apoio financeiro.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	20
1.1. Definição e Diagnóstico da Apneia Obstrutiva do Sono.....	20
1.2. Apneia Obstrutiva do Sono e Risco Cardiovascular.....	26
1.3. Apneia Obstrutiva do Sono e Espécies Reativas de Oxigênio.....	29
1.3.1. Apneia Obstrutiva do Sono e Marcadores de Estresse Oxidativo (TBARS e AOPP)	31
1.3.2. Apneia Obstrutiva do Sono e Agentes Antioxidantes (SOD) ...	32
1.4. Apneia Obstrutiva do Sono e Inflamação.....	33
1.4.1. Apneia Obstrutiva do Sono e Interleucinas (IL-6, TNFα, IL-10).35	35
1.5. Apneia Obstrutiva do Sono e DNA livre circulante (cfDNA)	36
1.6. Apneia Obstrutiva do Sono e Pressão Positiva Contínua na Via Aérea (CPAP)	37
1.6.1. Pressão Positiva Contínua na Via Aérea (CPAP) e Marcadores de Estresse Oxidativo (TBARS, AOPP, SOD)	39
1.6.2. Pressão Positiva Contínua na Via Aérea (CPAP) e Marcadores Inflamatórios (IL-6, TNFα, IL-10)	40
1.6.3. Pressão Positiva Contínua na Via Aérea (CPAP) e DNA livre circulante (cfDNA)	41
1.7. Efeitos Colaterais do uso de Pressão Positiva Contínua na Via Aérea (CPAP)	47
1.8. Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) e Exercício	48
1.8.1.Exercício e Espécies Reativas de Oxigênio (ERO)	48
1.8.2.Exercício e inflamação.....	49
1.8.3.Exercício e DNA livre circulante (cfDNA).....	50

1.9. Justificativa.....	50
2. OBJETIVO.....	52
2.1. Objetivo geral.....	52
2.2. Objetivo específico.....	53
3. METODOLOGIA.....	54
3.1. Tipo de estudo.....	54
3.2. Critério de inclusão.....	54
3.3. Critério de exclusão.....	54
3.4. Participantes.....	55
3.5. Avaliação.....	56
3.5.1. Escala de Sonolência de Epworth.....	56
3.5.2. Questionário de Pittsburgh.....	57
3.5.3. Medidas hemodinâmicas.....	57
3.5.4. Medidas antropométricas.....	58
3.5.5. Medidas da composição corporal.....	59
3.5.6. Coleta de sangue para dosagem bioquímica.....	60
3.6. Análise bioquímica.....	60
3.6.1. Produtos Proteicos de Oxidação Avançada.....	60
3.6.2. Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico.....	61
3.6.3. DNA livre no plasma.....	62
3.6.4. Superóxido Dismutase.....	62
3.6.5. Citocinas Pró e Anti-inflamatórias.....	63
3.7. Intervenção.....	64
3.7.1. Grupo exercício.....	64
3.7.2. Grupo CPAP.....	65

3.8. Análise estatística.....	66
4. RESULTADOS.....	67
5. DISCUSSÃO.....	72
6. CONCLUSÃO.....	80
7. REFERENCIAS.....	81
8. ANEXO I – COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UFES.....	96
9. ANEXO II – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.....	97
10. ANEXO III – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH.....	105
11. ANEXO IV – ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH.....	106
12. ANEXO V – ESCALA MODIFICADA DE BORG.....	109
13. ANEXO VI – CORRELAÇÕES.....	110

RESUMO

Introdução: Estudos prévios mostraram que os níveis de estresse oxidativo, inflamatórios e marcadores de DNA livres de células estão aumentados em indivíduos que sofrem de apneia obstrutiva do sono (AOS). Os efeitos da terapia de CPAP de médio e longo prazo e da atividade física na redução desses níveis têm sido explorados. Neste estudo propôs-se avaliar os efeitos da terapia com a CPAP e do exercício aeróbio de intensidade moderada em pacientes com AOS moderados a graves em curto prazo. **Métodos:** 39 Indivíduos foram recrutados e divididos aleatoriamente no grupo CPAP (n=18) (come sem umidificador) e no grupo exercício (n=21). Eles foram submetidos à aplicação da Escala de Sonolência de Epworth e ao questionário de Pittsburgh. Amostras de sangue foram coletadas e biomarcadores para oxidação lipídica e proteica, bem como citocinas pró e anti-inflamatórias e DNA livre de células (cfDNA) foram quantificados, antes e após oito semanas de terapia com a CPAP ou prática do exercício aeróbico de intensidade moderada. **Resultados:** Após oito semanas de intervenção, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de cfDNA, estresse oxidativo e marcadores de inflamação, exceto para AOPP e IL-17A que aumentaram em indivíduos que passaram pela terapia com a CPAP. Esses valores foram ainda maiores quando o aparelho de CPAP foi utilizado sem umidificação. Também foi observado que as intervenções foram incapazes de melhorar a qualidade do sono e os índices de sonolência. **Conclusão:** Nossa principal conclusão é que o tratamento de curto prazo para AOS, seja terapia com a CPAP ou com o exercício aeróbico de intensidade moderada, não é suficiente para alterar significativamente o estresse oxidativo e o perfil inflamatório ou os níveis de cfDNA em indivíduos com AOS moderada a grave, afetando os parâmetros de qualidade do sono de forma modesta.

Palavras-chave: OSA; CPAP; Exercício aeróbico; Estresse oxidativo; Inflamação.

ABSTRACT

Background: Previous studies have shown that the levels of oxidative stress, inflammatory and cell-free DNA markers are increased in individuals suffering from obstructive sleep apnea (OSA). The effects of medium to long-term CPAP therapy and physical activity in decreasing these levels have been somewhat explored. Here we propose to evaluate the effects of short-term CPAP therapy and moderate-intensity aerobic exercise in moderate to severe OSA patients. **Methods:** 39 Recruited patients, randomly divided into CPAP (n=18) (with and without humidifier) and exercise groups (n=21), were all submitted to the Epworth Sleepiness Scale and the Pittsburgh questionnaire. Blood samples were taken and biomarkers for lipid and protein oxidation, as well as pro and anti-inflammatory cytokines and cell-free DNA were quantified, before and after 8 weeks of either CPAP therapy or moderate-intensity aerobic exercise. **Results:** After 8 weeks of either CPAP therapy or exercise no significant differences were observed in the levels of cell-free DNA, oxidative stress and inflammation markers, except for an increase in AOPP and IL-17A levels in individuals who went through CPAP, which were higher when the CPAP device was used without the humidifier. We have also observed that the 8-week interventions were mostly unable to improve sleep quality and sleepiness indexes. **Conclusions:** Our main conclusion is that short-term treatment for OSA, be it CPAP therapy or moderate-intensity aerobic exercise, is not sufficient to significantly alter either the oxidative stress and inflammatory profiles or the cell-free DNA levels of moderate to severe OSA patients, affecting sleep quality parameters only in a modest way.

Keywords: OSA; CPAP; Aerobic exercise; Oxidative stress; Inflammation.

LISTA DE ABREVIATURAS

°C – Celsius

μL – Microlitro

μM – Micromolar

AASM - Academia Americana de Medicina do Sono

AOPP – Produto da Oxidação Avançada da Proteína

AOS – Apneia Obstrutiva do Sono

AP1 – Proteína Ativadora 1

BCC – Bloqueador de Canais de Cálcio

BRA – Bloqueador de Receptor de Angiotensina

CC – Circunferência Cervical

CCi - Circunferência da Cintura

cfDNA – DNA livre circulante

cIMT- Espessura Íntima-Média da Carótida

CPAP – Pressão Positiva Contínua na Via Aérea Superior

CQ - Circunferência do Quadril

CV – Cardiovascular

CVs – Cardiovasculares

EDTA – Ácido Etilenodiamino Tetra – Acético

ERO – Espécie Reativa de Oxigênio

EROs – Espécies Reativas de Oxigênio

ESSE - Escala de Sonolência de Epworth

FC – Frequência Cardíaca

FRAP - Poder Antioxidante de Redução Férrico

FSC – Gráfico de tamanho

GCL – Glutamato CisteínaLigase

GPx – Glutathione Peroxidase

GR – Glutathione Redutase

GSH – Glutathione Reduzida

GSSG – Glutathione Oxidada

GST – Glutathione S Transferase

H₂O₂ – Peróxido de Hidrogênio

HIC – Hipóxia Intermitente Crônica

HO-1 – Heme Oxigenase

HOCL – Ácido Hipocloroso

IAH – Índice de Apneia e Hipopneia

IECA – Inibidor da Enzima Conversora da Angiotensina

IFN- γ - Interferon- Gama

IL-10 – Interleucina – 10

IL-17A – Interleucina – 17A

IL-2 – Interleucina – 2

IL-4 – Interleucina – 4

IL-6 – Interleucina – 6

IL-8 – Interleucina – 8

IMC – Índice de Massa Corporal

KI – Iodeto de Potássio

LDL - Lipoproteína de Baixa Densidade

MCP-1- Proteína quimiotática de monócitos 1

MG – Massa de Gordura

MME – Massa de Músculo Esquelético

NADPH Oxidase – Nicotinamida Adenina Dinucleotídio Fosfato Oxidase

NFkB – Fator de Transcrição Nuclear Kappa B

ng/ μ L – Nanograma/microlitro

nm – Nanômetro

NQO1 – NADPH QuinonaOxiredutase

NrF2 – Fator Nuclear Eritróide 2

NUPEM – Núcleo de Pesquisa e Extensão em Ciências do Movimento Corporal

O₂⁻ - Superóxido

O₂ - Oxigênio

ON – Óxido Nítrico

ONS – Óxido Nítrico Sintase

PAD - Pressão Arterial Diastólica

PAS – Pressão Arterial Sistólica

PCR – Proteína C- reativa

PE – FluorocromoFicoeritrina

pg/ml – Picograma/mililitro

PON1 - Paraoxonase

PSQI - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh

RCQ – Relação Cintura e Quadril

RERA - Esforço Respiratório Associado ao Despertar

SCV – Sistema Cardiovascular

SDE - Sonolência Diurna Excessiva

SOD – Superóxido Dismutase

SPSS – Statistical Package for the Social Sciences

SSC – Granulosidade

TBARS – Substância Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico

Th2 - T-helper tipo 2

TNF- α – Fator de Necrose Tumoral alfa

Trx – Tiredoxina

VAS – Via Aérea Superior

LISTA DE FIGURAS E TABELAS

Figura - 1. Representação dos locais de obstrução e do comportamento da faringe durante a obstrução da via aérea superior na Apneia obstrutiva do sono (AOS). Imagem adaptada do www.cetrobh.com/2015/01/apneia-diagnóstico-e-tratamento.

Figura - 2. **Superior.** Montagem dos parâmetros necessários para o exame de polissonografia. Imagem adaptada da www.clinicadosono.com.pt. **Inferior.** Registro das derivações do eletroencefalograma (C3-A1, C4-A1, T3-A1, T4-A1, O1-A1); eletro-oculograma olho esquerdo (LOC) e direito (ROC); eletromiografia do queixo (EMG); eletrocardiograma (ECG); fluxo aéreo; registro das cintas torácicas e abdominal (Tórax e Abdômen); saturação da oxi-hemoglobina. Adaptado de Alves et al, 2002.

Figura - 3. Apneia obstrutiva do sono e suas consequências cardiometabólicas. Adaptado de Kohler et al., 2010 e Lavie et al., 2009. Hipóxia intermitente, uma das consequências do AOS, leva a um aumento no estresse oxidativo que desempenha um papel fundamental na AOS e no desenvolvimento de morbidades cardiometabólicas associadas. Uma série de interações intrincadas entre várias vias de transdução promovem estresse oxidativo e inflamação. O aumento do estresse oxidativo induz a inflamação e, em seguida, aumenta as citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e atividades pró-coagulantes, por sua vez, exacerbam o estresse oxidativo. Este círculo vicioso leva à morbidade cardiovascular. Além disso, a hiperatividade simpática e a diminuição do NO induzido pelo estresse oxidativo leva à hipertensão. Tanto a hipertensão quanto a inflamação promovem disfunção endotelial responsável pela aterosclerose. Finalmente, a disfunção endotelial e a aterosclerose podem exacerbam o estresse oxidativo. Além disso, as oscilações da pressão intratorácica e o aumento dos gradientes de pressão transmural. As paredes dos vasos também provavelmente resultam em disfunção endotelial. Isto é, além de despertares que parecem ativar o sistema nervoso simpático e, portanto, também causar disfunção endotelial. O aumento da produção de catecolaminas também será responsável pelo aumento da pressão arterial e elevação sustentada da pressão arterial. PCR: proteína C reativa; IH: hipóxia intermitente; NÃO: óxido nítrico; NOx: nitrato e nitrito total; SAOS: apneia obstrutiva do sono.

Figura - 4. A sequência de eventos da ERO (espécie reativa de oxigênio) até a disfunção endotelial. AOS= apneia obstrutiva do sono; HIC= hipóxia intermitente crônica; NFkB= fator nuclear K β ; AP1= proteína ativadora 1; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; IL-6= interleucina-6; ON= óxido nítrico; += estímulo. Adaptado de Lavie, 2015.

Figura - 5. Interações entre células endoteliais e leucócitos na SAOS / IH, comparadas à normóxia. Neutrófilos, monócitos, linfócitos, plaquetas e células endoteliais são ativados na obstrução apneia do sono / hipóxia intermitente, produzindo maior quantidade de espécies reativas de oxigênio, moléculas de adesão e citocinas inflamatórias e menor quantidade de óxido nítrico. Estes promovem

interações leucócitos / plaquetas / células endoteliais e induzem lesão de células endoteliais. A OSA / IH também promove a formação de células espumosas e células dendríticas que induzir aterosclerose. IH, hipóxia intermitente; SAOS, apneia obstrutiva do sono; EROs, espécies reativas de oxigênio; PAC-1, marcador específico para glicoproteína (GP) IIb / IIIa; PSLG-1, ligante da glicoproteína da selectina P 1.

Figura - 6. O paciente adaptado ao CPAP (pressão positiva contínua na via aérea). Imagem adaptada da www.festcineamazonia.com.br.

Figura - 7. Fluxograma das etapas de seleção e desenvolvimento do estudo.

Figura - 8. Comparação dos marcadores de estresse oxidativo (AOPP) e de inflamação (IL-17A) antes e após oito semanas de uso de CPAP com (n= 8) e sem (n= 10)umidificação. A. OAPP = Produtos Avançados de Oxidação Proteica; B. IL-17A = Interleucina 17A; Test *t*-Student; *: $p < 0.05$.

Figura - 9.A. Comparação do cfDNA antes e após oito semanas de uso de CPAP ($p=0.86$). B. Comparação do cfDNA antes e após oito semanas de exercício aeróbico moderado ($p=0.25$). CfDNA = Circulação livre de DNA; Test *t*-Student; $p < 0.05$.

Tabela 1: Revisão bibliográfica da ação do CPAP sobre os marcadores do estresse oxidativo (AOPP; TBARS e SOD), marcadores inflamatórios (IL-6; TNF- α e IL-10) e cfDNA.

Tabela 2: Características descritivas das amostras.

Tabela 3: Sonolência diurna subjetiva e parâmetros de qualidade do sono após oito semanas de terapia com a CPAP ou de treinamento com exercício aeróbico moderado em indivíduos com AOS moderada e grave.

Tabela 4: Biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação após oito semanas de terapia com CPAP e treinamento físico aeróbico em indivíduos com AOS moderada e grave.

1. INTRODUÇÃO

1.1 – Definição e Diagnóstico da Apneia Obstrutiva do Sono

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é um distúrbio respiratório da via aérea superior (VAS) durante o sono. Tem etiologia multifatorial, caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou total da VAS e esforço respiratório associado ao despertar (*respiratory effort-related arousals* - RERA) (AL LAWATI; PATEL; AYAS, 2009; ZINSLY et al., 2010; BERRY et al., 2012; HEINZER et al., 2015; APPLETON et al., 2018) (Figura 1). Os episódios de apneia reduzem o fluxo aéreo em 90% ou mais por um período de pelo menos 10 segundos, ocorrendo dessaturação da oxi-hemoglobina, despertares e fragmentação do sono (PALOMBINI, 2010). Já a hipopneia caracteriza-se por uma redução temporária da respiração por 10 segundos ou mais e uma diminuição de pelo menos 30% do fluxo de ar seguido de um despertar e/ou de uma dessaturação da oxi-hemoglobina de pelo menos 3% (SEGAL; MALHOTRA; PILLAR, 2008; BERRY et al., 2012; HADDAD; GREGÓRIO, 2017). O RERA é caracterizado pelo aumento do esforço respiratório devido à limitação do fluxo de ar na inspiração, com duração de 10 segundos ou mais, causando omicrodespertar (GUILLEMINAULT, 1993; HADDAD; GREGÓRIO, 2017).

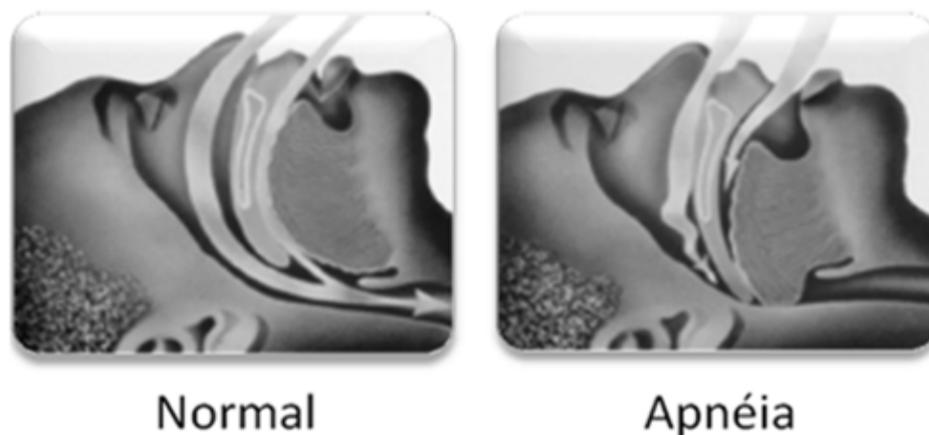


Figura 1: Representação dos locais de obstrução e do comportamento da faringe durante a obstrução da via aérea superior na Apneia obstrutiva do sono (AOS). Imagem do site: www.cetrobh.com/2015/01/apneia-diagnostico-e-tratamento.

Os principais fatores de risco associados à AOS são a idade, o gênero, o índice de massa corpórea (IMC), a medida da circunferência do pescoço, as alterações craniofaciais e as alterações anatômicas da VAS (HADDAD, BITTENCOURT, 2013). Vários estudos evidenciam que indivíduos do sexo masculino, na faixa etária acima dos 50 anos apresentam mais frequentemente os sintomas da AOS (BIXLER et al., 1998; CAFFO et al., 2010; VINER et al., 1991; YOUNG et al., 1997; MONTOYA et al., 2007). Os principais preditores para o desenvolvimento da AOS são a elevação do peso ponderal, mensurado pelo IMC e a circunferência cervical (superior a 40 cm) (STRADLING, CROSBY, 1991; VINER et al., 1991; DAVIES et al., 1992; HOFFSTEIN, SZALAI, 1993; KUSHIDA et al., 1997; YOUNG et al., 2002). Dentre as alterações craniofaciais as que mais se relacionam com a AOS são a hipoplasia maxilar e/ou mandibular. (KUSHIDA et al., 1997; TSAI et al., 2003; ZONATO et al., 2005). Já dentre aquelas relacionadas à VAS as mais descritas são as alterações nasais, índice de Mallampati modificado classes III e IV (inadequada relação entre a base da língua e a orofaringe), tonsilas palatinas hiperplásicas e alterações do palato mole, úvula e pilares tonsilares (HOFFSTEIN,

SZALAI, 1993; FRIEDMANN et al., 1999; ZONATO et al., 2005; MARTINHO et al., 2008).

O estudo polissonográfico de noite inteira (PSG), realizado em laboratório ou em domicílio, constitui-se no método de diagnóstico “padrão ouro” para os distúrbios respiratórios do sono e diagnóstico da AOS (KUSHIDA et al., 2005; PATIL et al., 2007; HADDAD; GREGÓRIO, 2017). Este exame, quantitativo e específico, consiste na monitoração contínua de variáveis fisiológicas, tais como eletroencefalograma, eletro-oculograma (movimentos oculares), eletromiograma da região do queixo e dos músculos tibiais anteriores, eletrocardiograma, movimentos tóraco-abdominais (esforço respiratório), fluxo aéreo bucal e nasal, oximetria, ronco e posição do corpo (HADDAD, GREGÓRIO, 2017) (Figura 2). A PSG não identifica o local onde está ocorrendo a obstrução, porém quantifica a gravidade da AOS pela qualificação dos eventos respiratórios obstrutivos no sono. Estes eventos são classificados na PSG de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH) ou com o índice de distúrbio respiratório (IDR) por hora de sono (BUCHANAN et al., 2016). O IAH é uma medida que quantifica o número de colapsos da VAS a cada hora de sono (VOS et al., 2007). A gravidade da AOS é classificada em leve quando o IAH fica entre 5 e 15 eventos por hora; em moderada quando o IAH fica entre 15 e 30 eventos por hora; e, em grave quando o IAH fica superior a 30 eventos por hora (BUCHANAN et al., 2016; EPSTEIN et al., 2009). O IDR inclui todos os tipos de despertares respiratórios durante o sono, e é calculado como: $IDR = IAH + RERAs$ (GUIMARÃES, 2010).

Atualmente o diagnóstico da AOS em adultos é realizado pela Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (CIDS-3), definido pela Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) em 2014. De acordo com a CIDS-3, é necessária a presença dos itens (A e B) juntos ou C isolado, descritos abaixo:

- A: uma queixa mínima de: episódios de sono involuntários quando acordado, sonolência diurna excessiva (SDE), sono não reparador, fadiga ou insônia, despertares com pausas respiratórias, engasgos ou asfixia, ronco alto e/ou pausas respiratórias durante o sono relatados pelo acompanhante, pacientes diagnosticados com hipertensão, depressão, alteração cognitiva, doença coronariana, doença cerebrovascular, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial ou diabetes do tipo 2;
- B: PSG basal ou monitorização portátil detectando cinco ou mais eventos respiratórios obstrutivos (apneia obstrutiva ou mista e/ou hipopneia e/ou aumento da resistência da via aérea superior – RERA – por hora de sono);
- C: PSG basal ou monitorização portátil detectando 15 ou mais eventos respiratórios (apneia obstrutiva e/ou hipopneia e/ou RERA – por hora de sono).

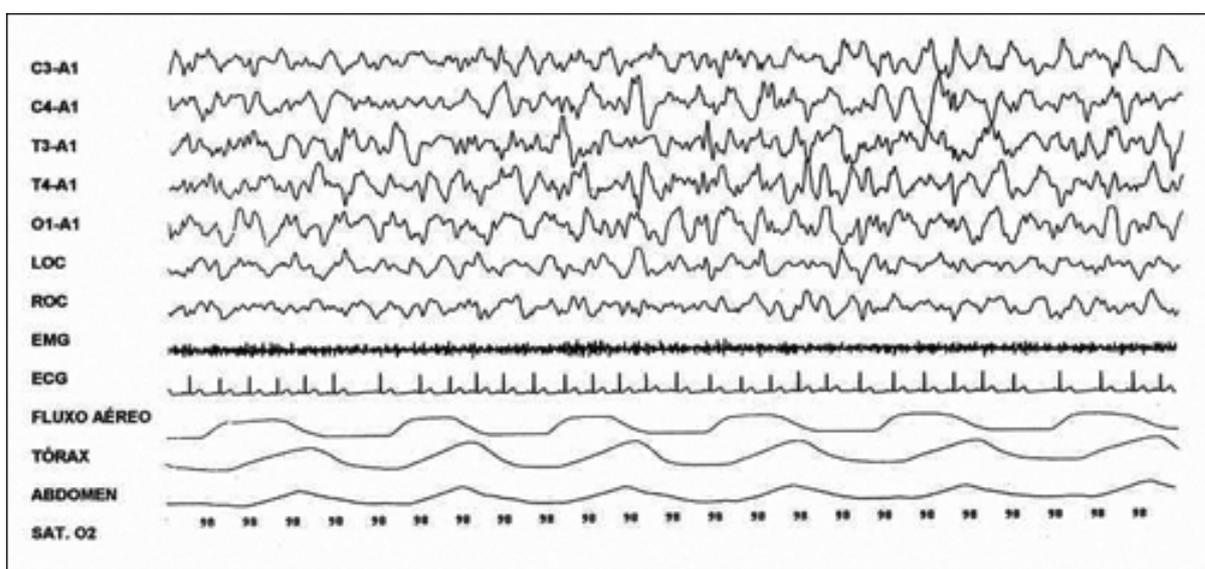


Figura 2 - Superior. Montagem dos parâmetros necessários para o exame. Imagem retirada do site: www.clinicadosono.com.pt. **Inferior.** Derivações do eletroencefalograma (C3-A1, C4-A1, T3-A1, T4-A1, O1-A1); Eletro-oculograma olho esquerdo e direito (LOC e ROC); Eletromiografia do queixo (EMG); Eletrocardiograma (ECG); Fluxo aéreo; Registro das cintas torácicas e abdominal (Tórax e Abdômen); Saturação. Adaptado de Alves et al, 2002.

Uma variedade de instrumentos para medidas subjetivas podem ser utilizados na rotina clínica para fins diagnósticos, bem como para monitorização da resposta aos tratamentos instituídos. Esses instrumentos também podem ser utilizados em estudos epidemiológicos e na pesquisa clínica. Alguns deles avaliam o sono em seus aspectos gerais, destacando a qualidade do sono, os aspectos comportamentais associados à presença de despertares e a sonolência diurna excessiva.

O Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (PSQI), é um questionário que avalia a qualidade geral do sono (BUYSSE et al, 1989) e diferencia os bons e maus dormidores (BUYSSE et al, 2008; NISHIYAMA et al, 2013; SPIRA et al, 2012). Segundo Buysse et al, (1989), o uso do PSQI em clínicas do sono tem o objetivo de fornecer uma discriminação confiável de bons e maus dormidores e não o de diagnosticar a AOS. Recentemente, Kalcina et al, (2017) demonstraram por meio do PSQI que os pacientes com AOS foram classificados como maus dormidores, determinando uma má qualidade do sono nesses pacientes (KALCINA et al, 2017). O questionário PSQI apresenta uma sensibilidade de 89,6% e uma especificidade de 86,5% para indivíduos que têm alta probabilidade de apresentar distúrbios do sono (BUYSSE et al, 1989). No estudo de Barros (2014) foi demonstrado por meio do PSQI que a maioria dos indivíduos diagnosticados com AOS apresentaram qualidade de sono ruim, mas que após o tratamento com pressão positiva contínua na via aérea (CPAP) 94,1% dos indivíduos melhoraram sua qualidade de sono (BARROS, 2014).

A Escala de Sonolência de Epworth (ESE), é um instrumento autoavaliativo de oito itens que aborda a probabilidade de adormecer sob uma variedade de situações diárias rotineiras em uma escala de 0 a 3, com escore total de 24. Sugere-se que a pontuação superior a 10 indique sonolência diurna excessiva de forma subjetiva (JOHNS, 1991). Devido à facilidade de administrá-lo e pela comprovação de sua confiabilidade em vários idiomas e culturas (BHAT et al, 2016), a ESE se tornou um instrumento de rotina na avaliação de pacientes com AOS. Segundo Matnei et al, 2017, a capacidade da ESE de detectar precocemente a existência da sonolência, estimando sua gravidade, faz com que esse questionário se torne um método de avaliação rápida em pacientes com a AOS (MATNEI et al, 2017). Por

meio desse instrumento, Engleman et al. (1994) puderam verificar que em indivíduos com a AOS o escore médio da ESE foi de 15 e, que esse escore reduziu para 7 quando esses indivíduos iniciaram o uso do CPAP (ENGLEMAN et al, 1994).

Atualmente sabe-se que se não diagnosticada e tratada corretamente, a AOS pode levar as diversas consequências, como, sonolência diurna excessiva (SDE), estresse, cefaleia matutina e falta de memória, que são provocadas pela fragmentação do sono. Além dessas consequências, a AOS também promove alterações moleculares, tais como, aumento do estresse oxidativo e da inflamação que conduzirá para uma disfunção endotelial, favorecendo o aumento do risco cardiovascular para esses pacientes.

1.2 –Apneia Obstrutiva do Sono e Risco Cardiovascular

Sabe-se que os episódios recorrentes de oclusão da via aérea superior durante o sono provocam alterações, como hipóxia intermitente crônica (HIC), fragmentação do sono e aumento da pressão intratorácica. A fragmentação do sono e a HIC induzem a mecanismos intermediários, como ativação do sistema nervoso simpático, estresse oxidativo e inflamação sistêmica, responsáveis por consequências cardiometabólicas. Todas essas alterações aumentam o risco cardiovascular em pacientes com AOS (JULLIAN-DESAYES et al, 2014) (Figura 3).

A HIC induz a geração de espécies reativas de oxigênio (ERO) nos níveis sistêmico e tissular. O estresse oxidativo desempenha um papel fundamental na ativação de mecanismos intermediários, incluindo a ativação simpática e a inflamação vascular que, por sua vez, favorecem o desenvolvimento de comorbidades relacionadas à AOS, como hipertensão. O aumento do estresse oxidativo exacerba a inflamação, gerando um ciclo vicioso que leva à morbidade cardiovascular (LAVIE ET AL 2009). A inflamação induzida por estresse oxidativo e a hiperatividade simpática, por sua

vez, levará à disfunção endotelial, aterosclerose e hipertensão, que, por fim, causam morbidade cardiometabólica (Figura 3). Por fim, o aumento do sistema nervoso simpático, redução do óxido nítrico (NO) e aumento da inflamação, todos esses fatores estimulados pela ERO, colaboram com o desenvolvimento da disfunção endotelial, que por consequência acarretam no desenvolvimento da aterosclerose, aumentando o risco cardiovascular (Figura 3) (JULLIAN-DESAYES et al, 2014)

Segundo, Eisele et al, (2015), as EROs estão fortemente correlacionadas com as doenças cardiovasculares, como aterosclerose, hipertensão e disfunção endotelial (HALLIWELL, 1993; EISELE et al, 2015). Baseado em estudos longitudinais, transversais e observacionais, as diretrizes internacionais identificaram a AOS como um fator de risco para doença cardiovascular (CHOBANIAN et al. 2003; BAGUET et al. 2006; SOMERS et al. 2008).

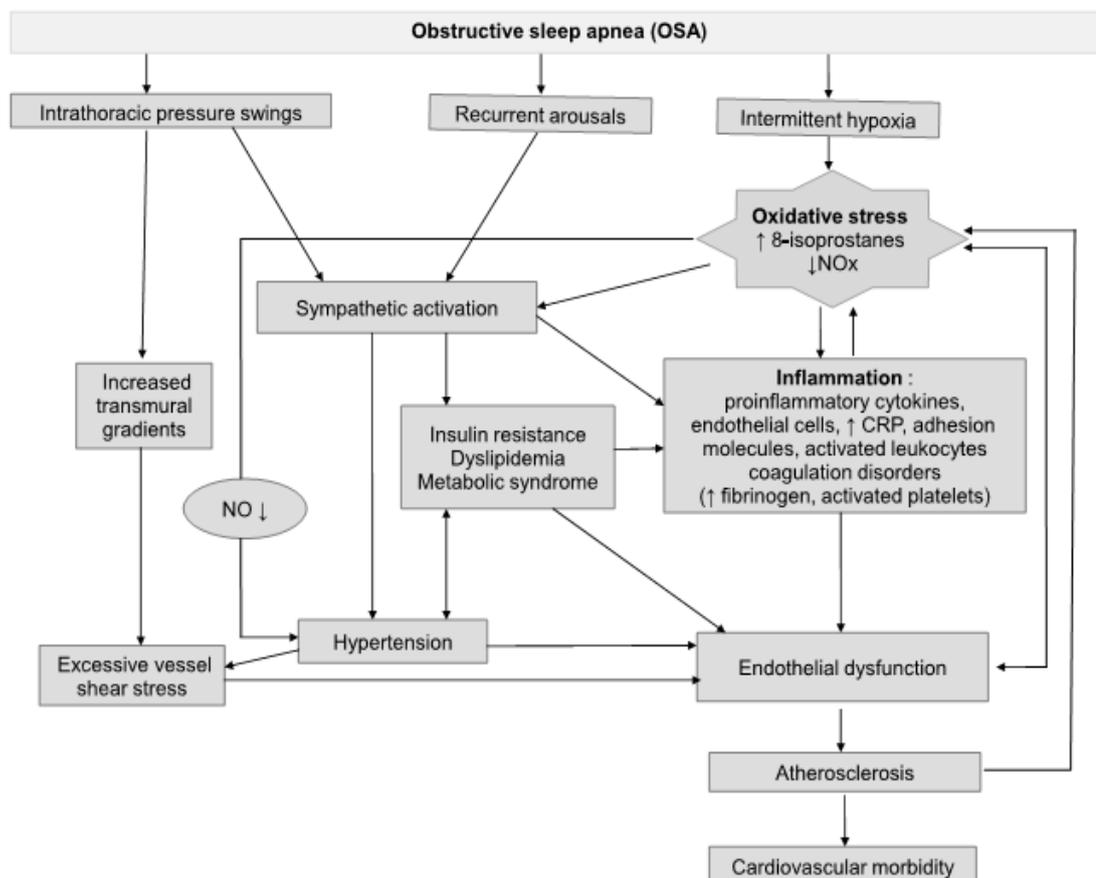


Figura - 3. Apneia obstrutiva do sono e suas consequências cardiometabólicas. Adaptado de Kohler et al., 2010 e Lavie et al., 2009. Hipóxia intermitente, uma das consequências do AOS, leva a um aumento no estresse oxidativo que desempenha um papel fundamental na AOS e no desenvolvimento de morbidades cardiometabólicas associadas. Uma série de interações intrincadas entrevárias vias de transdução promovem estresse oxidativo e inflamação. O aumento do estresse oxidativo induz a inflamação e, em seguida, aumenta as citocinas pró-inflamatórias, moléculas de adesão e atividades pró-coagulantes, que por sua vez, exacerbam o estresse oxidativo. Além disso, a hiperatividade simpática e adiminuição do NO induzido pelo estresse oxidativo leva à hipertensão. Tanto a hipertensão quanto a inflamação promovem disfunção endotelial responsável pela aterosclerose. Finalmente, essa disfunção endotelial e aterosclerose podem exacerbar o estresse oxidativo. Além disso, as oscilações da pressão intratorácica e o aumento dos gradientes de pressão transmural acarretam em aumento do “shear stress”, culminando em disfunção endotelial e morbidade cardiovascular. As paredes dos vasos também provavelmente resultam em disfunção endotelial. Isto é, além de despertares que parecem ativar o sistema nervoso simpático e, portanto, também causar disfunção endotelial. O aumento da produção de catecolaminas também pode ser responsável pelo aumento da pressão arterial e elevação sustentada da pressão arterial. PCR: proteína C reativa; IH: hipoxia intermitente; NO: óxido nítrico; NOx: nitrato e nitrito total; AOS: apneia obstrutiva do sono.

1.3–Apneia Obstrutiva do Sono e Espécies Reativas de Oxigênio

AHIC, consequência do ciclo repetitivo de hipóxia-reoxigenação, leva ao aumento das espécies reativas de oxigênio (ERO). Na AOS as ERO são consideradas como precursoras da resposta inflamatória, devido ao fato de estimularem os fatores de transcrição, como o fator nuclear kB (NFkB) e a proteína ativadora 1 (AP1) (REUTER et al, 2010). A ativação desses fatores de transcrição (NFkB e AP1) aumentam a atividade pró-inflamatória, liberando as citocinas pró-inflamatórias, que estimularão os leucócitos, plaquetas e células endoteliais, a liberarem mais citocinas inflamatórias, moléculas de adesão e ERO. Em conjunto, o excesso de ERO, o aumento de citocinas inflamatórias e a redução do NO, exacerbam a expressão de moléculas de adesão de leucócitos, plaquetas e células endoteliais, promovendo as interações de células endoteliais com os leucócitos e plaquetas, aumentando ainda mais a disfunção endotelial (Figura 4). Esse processo leva ao desenvolvimento de aterosclerose e, eventualmente, a morbidade cardiovascular (LAVIE, 2015).

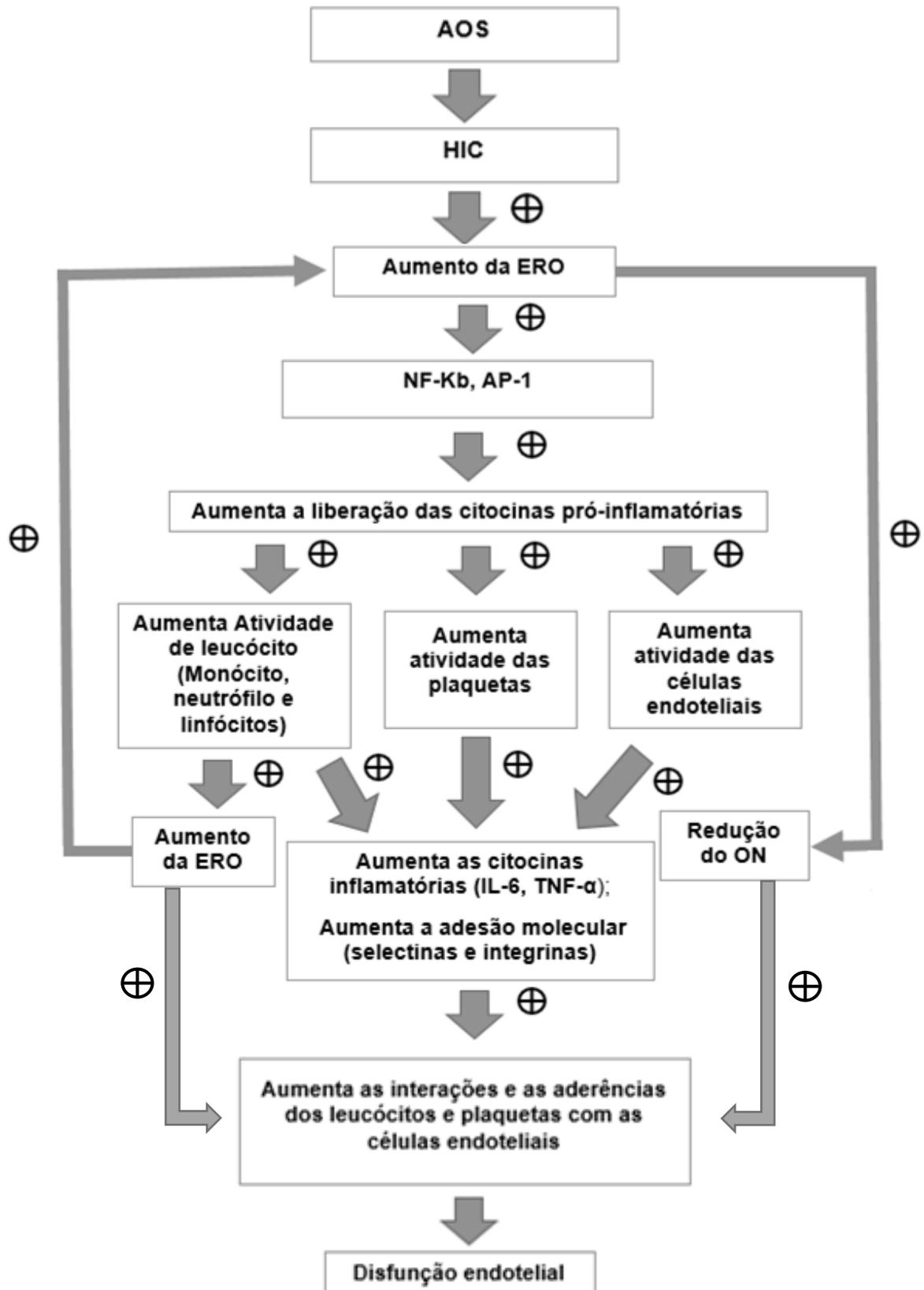


Figura 4 – A sequência de eventos da ERO (espécie reativa de oxigênio) até a disfunção endotelial. AOS= apneia obstrutiva do sono; HIC= hipóxia intermitente crônica;NFkB= fator nuclear Kb; AP1= proteína ativadora 1; TNF- α = fator de necrose tumoral alfa; IL-6= interleucina-6; ON= óxido nítrico; += estímulo. Adaptado de Lavie, 2015.

Devido ao fato das EROs terem meia-vida extremamente curta, elas são difíceis de serem mensuradas diretamente. Em vez disso, os vários produtos dos danos produzidos pelas EROs, tais como os marcadores de peroxidação lipídica, oxidação proteica e os marcadores anti-oxidantes são utilizados para mensurar o aumento ou a redução do estresse oxidativo.

1.3.1 –Apneia Obstrutiva do Sono e Marcadores de Estresse Oxidativo (TBARS eAOPP)

As substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico –TBARS (do inglês: ThiobarbituricAcidReactiveSubstances), são substâncias formadas a partir da peroxidação lipídica, devido a reação do malondialdeído (MDA) com o ácido tiobarbitúrico (TBA). Segundo o Svatikova et al, 2005, os indivíduos com AOS não apresentam peroxidação lipídica anormal, indicando que não há aumento do estresse oxidativo. Para esse autor, essa não seria uma via que mediaría o desenvolvimento de doenças cardiovasculares em pacientes com AOS(SVATIKOVA et al, 2005). Em contrapartida, o estudo de Okur et al, 2013, demonstrou diminuição da atividade de paraoxonase (PON1) e aumento dos níveis de TBARS em pacientes com AOS em comparação com indivíduos controles (OKUR et al, 2013). Esses achados mostraram que os pacientes com AOS, apresentam redução das enzimas antioxidantes e aumento do estresse oxidativo e, que esse desequilíbrio redox, está relacionado com a HIC noturna. (OKUR et al, 2013).

Já o produto da oxidação avançada de proteínas – AOPP (do inglês: AdvancedOxidationProteinProducts)é gerado por meio da ação do estresse oxidativo sobre as proteínas e aminoácidos (KALOUSOVA, SKRHA, ZIMA, 2002).Uma correlação positiva desse marcador com o IAH (principal parâmetro da intensidade da AOS) foi demonstrado no estudo de Sonka et al, 2008. O AOPP e o IAH foram

encontrados mais elevados em pacientes com AOS, mas não houve diferença significativadestes parâmetros em relação ao grupo controle (SONKA et al, 2008). No entanto, mesmo com o tamanho pequeno e a heterogeneidade de idade das amostras deste estudo, os autores consideraram o AOPP como possível indicador de risco de aterosclerose em pacientes com diagnóstico de AOS. Em contrapartida, o estudo de Mancuso et al, 2012, observou que os níveis de AOPP foram maiores nos pacientes com AOS do que nos controles ($P < 0,0005$), sugerindo que a oxidação proteica foi maior em pacientes com AOS. Além disso, foi mostrado neste estudo que os níveis de Poder Antioxidante de Redução Férrico (FRAP) e a Glutathiona (GSH) foram menores nos pacientes com AOS que nos controles ($P < 0,0001$). Isso sugere que as defesas antioxidantes estão prejudicadas em pacientes com AOS (MANCUSO et al, 2012).

Além dos estudos demonstrarem a influência da AOS sobre o TBARS e AOPP, o fator gravidade da AOS pode interferir no aumento desses dois marcadores. Segundo Hopps et al, 2014, a peroxidação lipídica e a oxidação proteica dependem do grau de gravidade dos pacientes com AOS (HOPPS et al, 2014), sendo assim, quanto maior for a gravidade da AOS, maior será os níveis de TBARS e AOPP no plasma.

1.3.2 - Apneia Obstrutiva do Sono e Agentes Antioxidantes (SOD)

Nos pacientes com AOS as enzimas antioxidantes estão reduzidas (BARCELO et al, 2006; CHRISTOU et al, 2008; SALES et al, 2013). Entretanto, essa redução dos agentes antioxidantes, ainda não é totalmente compreendida. Segundo o estudo de Lavie et al, (2015), a AOS é capaz de ativar a via do fator nuclear eritroide 2 (Nrf2), por meio de ERO. Essa via é considerada como o regulador chave da resposta antioxidante do organismo, sendo responsável por induzir a expressão de genes que

codificam proteínas e enzimas antioxidantes (HAHN et al, 2017). Desta forma, o Nrf2 desempenha um mecanismo de importância crítica para a proteção e sobrevivência celular.

Devido a essa ação compensatória provocada pela via Nrf2, seria esperado que com o aumento das EROs, as enzimas antioxidantes tendessem a aumentar, principalmente a Superóxido Dismutase (SOD). No entanto, essa ação compensatória não acontece na AOS. O estudo de Wang et al, (2017) induziu HIC em ratos para mimetizar a AOS e determinar o mecanismo de inflamação pulmonar. Neste estudo os pesquisadores analisaram vários marcadores de estresse oxidativo e inflamação, e diante desses marcadores duas substâncias foram analisadas a Nrf2 e a SOD. Os resultados desse estudo mostraram o aumento da atividade da via Nrf2, devido ao aumento de ERO e redução da enzima antioxidante SOD. A possível explicação dos autores para esse resultado foi que independente do aumento da atividade da via Nrf2, a redução da SOD foi devido a aumento exacerbado das EROs, que teve a capacidade de suprimir a atividade da SOD (WANG et al, 2017).

A redução da SOD é um fator que colabora com o desenvolvimento da disfunção endotelial, porque na ausência da enzima antioxidante, as células endoteliais ficam vulneráveis a ação das EROs.

1.4 – Apneia Obstrutiva do Sono e Inflamação

A HIC na AOS estimula a via inflamatória através do envolvimento das células e moléculas imunes/inflamatórias específicas que contribuem para um fenótipo pró-inflamatório/pró-trombótico nos vasos sistêmicos, especialmente no endotélio vascular. Este fenótipo ativado por várias células sanguíneas circulantes, incluindo monócitos, neutrófilos, linfócitos, células dendríticas e plaquetas, promovem

interações e adesão com células endoteliais. Um grande número de moléculas é expresso por essas células ativadas e facilita as interações com células endoteliais. Entre estas destacam-se as moléculas de adesão tais como: selectinas e integrinas, ROS, NO e citocinas inflamatórias, fator de necrose tumoral- α (TNF- α) e interleucina-6 (IL-6). Juntos, esses complexos se interagem danificando o endotélio e promovendo a disfunção endotelial, exacerbando a aterosclerose na AOS (DYUGOVSKAYA et al, 2008; LAVIE et al, 2012; LAVIE, 2015). (Figura 5).

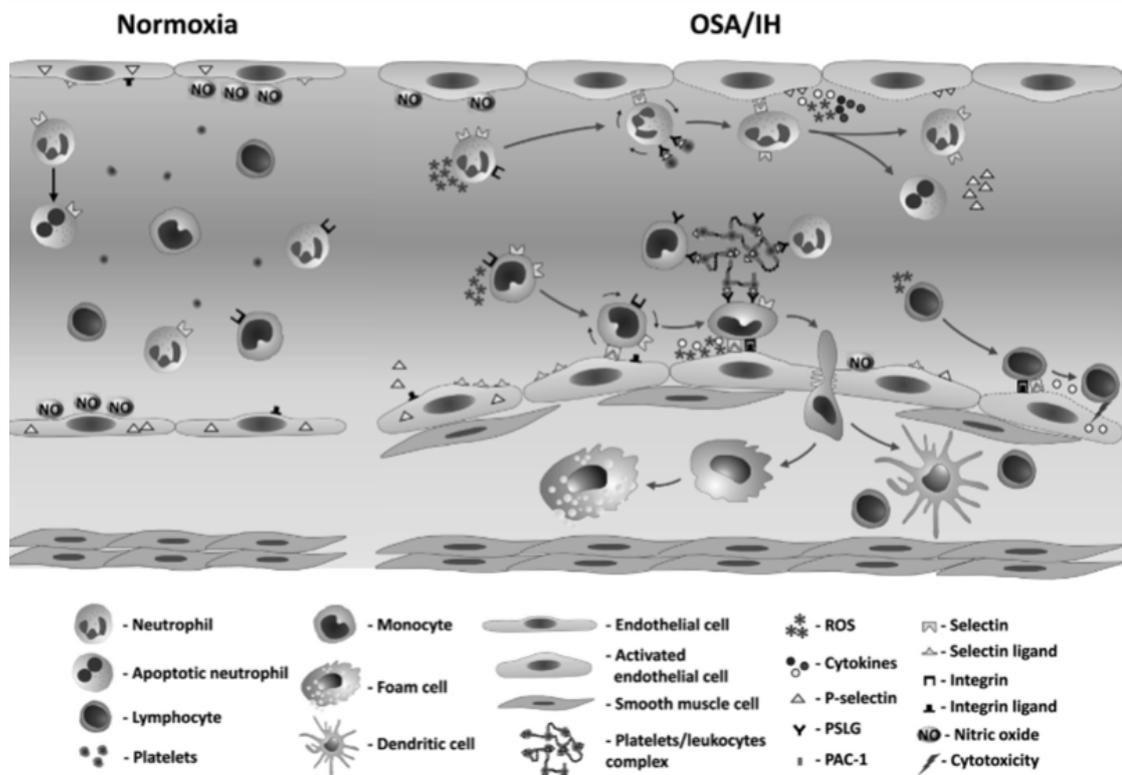


Figura - 5. Interações entre células endoteliais de leucócitos na AOS/IH, comparadas à normóxia. Neutrófilos, monócitos, linfócitos, plaquetas e células endoteliais são ativados na AOS/ HI, produzindo maior quantidade de espécies reativas de oxigênio, moléculas de adesão e citocinas inflamatórias e menor quantidade de óxido nítrico. Estes promovem interações leucócitos, plaquetas, células endoteliais e induzem lesão de células endoteliais. A OSA/IH também promove a formação de células espumosas e células dendríticas que induzem aterosclerose. IH, hipoxia intermitente; AOS, apneia obstrutiva do sono; EROs, espécies reativas de oxigênio; PAC-1, marcador específico para glicoproteína (GP) IIb/IIIa; PSLG-1, ligante da glicoproteína da selectina P 1.

A inflamação tem diversos marcadores que podem ser mensurados de forma direta, tais como a proteína C-reativa (PCR), proteína quimiotática de monócitos 1 (MCP-1), adiponectina e, as mais utilizadas como marcadores inflamatórios são as interleucinas pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. Nas pesquisas que envolvem a influência da AOS sobre a inflamação, os marcadores mais abordados são as interleucina –6 (IL-6), fator de necrose tumoral alfa (TNF α), e a interleucina – 10 (IL-10).

1.4.1 - Apneia Obstrutiva do Sono e as Interleucinas (IL-6, TNF α , IL-10)

Na AOS há um aumento do marcador inflamatório IL-6 (Interleucina-6) (YOKOE et al, 2003; ALBERTI et al, 2003) e ele está envolvido com o desenvolvimento da aterosclerose (YUDKIN et al, 2000; CICCONE et al, 2014). A IL-6 tem a capacidade de aumentar a captação basal de glicose, de alterar a sensibilidade à insulina, aumentar a liberação de moléculas de adesão pelo endotélio e de aumentar a liberação hepática de fibrinogênio, além de ter efeitos pró-coagulantes sobre as plaquetas (YUDKIN et al, 2000).

Outro marcador inflamatório que também está elevado nos pacientes com AOS é o fator de necrose tumoral alfa (TNF α) (ALBERTI et al, 2003; JIANG et al, 2015). Ele também tem um papel importante na aterosclerose, devido a sua ação de estimular a adesão de monócitos na superfície das células endoteliais, de promover a infiltração do monócito pela parede vascular e de converter o monócito em macrófago na região subendotelial (LYON et al, 2003; CICCONE et al, 2014). Além disso, o TNF α estimula a expressão de citocinas envolvidas na aterogênese (YUDKIN et al, 2000; CICCONE et al, 2014), como é o caso da IL-6 citada anteriormente.

Por outro lado, a IL-10 que é um marcador anti-inflamatório, está reduzida na AOS (ALBERTI et al, 2003; JIANG et al, 2015). Ela tem um papel na repressão da inflamação produzida principalmente pelos linfócitos T-helper tipo 2 (Th2) que é um leucócito que atua ativando e estimulando a atividade pró-inflamatória de outros leucócitos (GRÜTZ, 2005; JIANG et al, 2015).

Diante disso, fica claro que o aumento das interleucinas inflamatórias (IL-6 e TNF α) e a redução da interleucina anti-inflamatória (IL-10), contribuem para o aumento da inflamação na AOS, independente se o paciente com AOS está acompanhado ou não de alguma doença secundária.

A gravidade da AOS também interfere no aumento da inflamação. Segundo Micha, 2014 e Jiang, (2015), quanto mais grave é o IAH, maior é a concentração de IL-6 e TNF α no plasma (MICHA, 2014; JIANG, 2015). Sendo assim, o fato das interleucinas estarem elevadas na AOS, colabora com a teoria de que o aumento da inflamação sistêmica desempenha um papel importante no desenvolvimento da disfunção endotelial em pacientes com AOS. No estudo de Ciccone, (2014), a relação entre a espessura íntima-média da carótida (cIMT) e os níveis plasmáticos dos marcadores inflamatórios em pacientes com AOS foi avaliada e identificou-se uma correlação positiva, indicando que, quanto maior a concentração de citocinas inflamatórias no plasma maior a espessura íntima-média da carótida (CICCONE et al, 2014). Isso confirma uma ligação da inflamação com a disfunção endotelial e, por consequência a aterosclerose em pacientes com AOS.

1.5 - Apneia Obstrutiva do Sono e DNA livre circulante (cfDNA)

O DNA livre circulante – cfDNA (do inglês: Cell-free DNA) representa fragmentos de DNA liberados no plasma sanguíneo. Os mecanismos de liberação dessas

moléculas de DNA na circulação ainda não estão completamente compreendidos. Todavia, a principal hipótese é que o cfDNA seja originado a partir de células apoptóticas e/ou necróticas de diferentes tecidos. Em condições fisiológicas normais, macrófagos e outras células especializadas são responsáveis por fagocitar células necrosadas ou apoptóticas, sendo verificados níveis baixos de cfDNA em indivíduos saudáveis. No entanto, em condições de dano ao tecido por exercício exaustivo, inflamação e crescimento tumoral, a remoção dessas células por fagocitose não ocorre eficientemente e pode resultar no acúmulo de detritos celulares, como esses cfDNA (SCHWARZENBACH, HOON et al, 2011; CROWLEY, DI NICOLANTONIO et al, 2013). Além do exercício exaustivo, inflamação e crescimento tumoral, o cfDNA também pode aumentar em diferentes situações envolvendo hipóxia (YE et al, 2010), como é o caso da AOS. Segundo Ye et al, (2010), os pacientes com AOS aumentam significativamente as concentrações séricas de DNA, que se correlacionam positivamente com a gravidade da doença (YE et al, 2010).

1.6 – Apneia Obstrutiva do Sono e Pressão Positiva Contínua na Via Aérea (CPAP)

A pressão positiva contínua na via aérea (Continue Positive Airway Pressure - CPAP) é aplicada através de um aparelho que libera um fluxo contínuo de ar na via aérea superior (VAS) por meio de um tubo flexível que se liga à máscara nasal e esta, por sua vez, é adaptada ao rosto do paciente por meio de tiras elásticas (Figura 6) (GILLES, 2006). O fluxo contínuo de ar com CPAP impede o colapso da mesma por aumentar a pressão intraluminal acima do ponto crítico de fechamento da orofaringe e hipofaringe. Essa pressão é definida para cada indivíduo por meio de um exame chamado de polissonografia de titulação.



Figura 6 – O paciente em uso do CPAP (pressão positiva contínua na via aérea). Imagem adaptada da www.festcineamazonia.com.br.

Segundo Sullivan et al, (1981), a CPAP é o principal tratamento para AOS (SULLIVAN et al, 1981) e a sua utilização é efetiva em eliminar os distúrbios respiratórios anormais. A atuação da CPAP para manter a VAS permeável pode ser explicada por dois mecanismos que também não reúnem consenso e que envolvem o aumento do volume pulmonar expiratório final ou a tração caudal da traqueia pelo aumento do volume pulmonar (BEGLE, 1990). Além disso, permite distender passivamente os músculos dilatadores da faringe reduzindo a atividade fásica dos músculos constritores promotores da redução da integridade da VAS (SCHWAB, 1996). É bem descrito na literatura que a partir da primeira noite de utilização da CPAP, as apneias e os roncos desaparecem acompanhados pela normalização da saturação da oxiemoglobina e subsequente redução da sonolência diurna excessiva (LOREDO, 2006; MCDAID, 2009).

A CPAP tem a capacidade de reduzir o estresse oxidativo e a inflamação de forma direta, devido a sua ação na HIC que é a principal causadora do aumento do estresse oxidativo e da inflamação. Sendo assim, quando a CPAP é utilizada, o fluxo

de ar contínuo liberado pelo o aparelho faz com que a pressão intraluminal da VAS aumente acima do ponto crítico de fechamento da orofaringe e hipofaringe, evitando a apneia e automaticamente a HIC durante a noite. Sendo assim, todas as alterações como o aumento das EROs e da inflamação desencadeadas pela HIC deixarão de coexistir, evitando a disfunção endotelial.

1.6.1 – Pressão Positiva Contínua na Via Aérea (CPAP) e Marcadores de Estresse Oxidativo (TBARS, AOPP, SOD)

Barcelos et al, (2000), hipotetizaram, a princípio, que um ano de uso de CPAP não foi capaz de alterar os níveis de TBARS no plasma. No entanto, os autores consideraram que esse resultado poderia ter sido causado pela ausência de alterações no IMC. Entretanto, o estudo também observou que após a CPAP, na ausência de alterações no IMC, os pacientes tiveram uma menor susceptibilidade à oxidação do LDL. Dessa forma, os autores sugeriram que a obesidade não foi o fator que contribuiu para o resultado que relacionava a CPAP e o TBARS e, sim, pode ter sido desencadeado por outros fatores. Entretanto, existem outros estudos que indicam que a CPAP tem a capacidade de reduzir o TBARS nos pacientes com AOS (LAVIE et al, 2004; HERNÁNDEZ et al, 2006; DORKOVA et al, 2008; YE et al, 2010; CELEC et al, 2012; OYAMA et al, 2012).

Segundo Celec et al, (2012), o uso de CPAP de curto a longo prazo foi capaz de alterar o TBARS no plasma, sugerindo que CPAP em indivíduos com AOS grave seria um preditor de proteção contra complicações cardiovasculares. No entanto, neste mesmo estudo, a CPAP, não alterou os níveis de AOPP no plasma. O mesmo foi observado no estudo de Mancuso et al, (2012). Estes autores mostraram que três meses de uso de CPAP não foram suficientes para alterar os níveis de AOPP. Recentemente, Tóthová et al, (2018), mostraram que curto período de CPAP foi

capaz de reduzir os níveis de AOPP na saliva de pacientes com AOS grave (TÓTHOVÁ et al, 2018).

Enquanto isso, os estudos que investigam a ação da CPAP sobre a SOD ainda são escassos. Entre os estudos que fizeram essa investigação a maioria mostrou que a CPAP não tem a capacidade de alterar a SOD (ALZOGHAIBI e BAHAMMAM, 2012; DAL-FABBRO et al, 2014). Segundo o Alzoghaibi e Bahammam, (2012), curto período de CPAP reduz os níveis de estresse oxidativo,mas não afeta a SOD, impedindo a defesa antioxidante em pacientes hipertensos com AOS grave.(ALZOGHAIBI e BAHAMMAM, 2012).

1.6.2 –Pressão Positiva Contínua na Via Aérea (CPAP) e Marcadores Inflamatórios (IL-6, TNF α , IL-10)

Vicent et al, (2016) mostraram que um ano de CPAP não foi suficiente em reduzir os marcadores inflamatórios(IL-6 e TNF α) no plasma de pacientes com AOS de moderado a grave (VICENT et al, 2016). O mesmo aconteceu no estudo multicêntrico de OSA intervencionista cardiovascular (MOSAIC), que analisou seis meses de CPAP em pacientes com AOS leve a moderada. Após seis meses de CPAP não houve alteração dos marcadores inflamatórios IL-6 e TNF- α e, também não houve alteração do marcador anti-inflamatório IL-10 (STRADLING et al, 2015).

Neste mesmo ano o estudo de Jiang et al, (2015), mostrou que um mês de terapia com CPAP em pacientes com AOS grave não foi suficiente para alterar o marcador anti-inflamatório IL-10. Em contrapartida, o marcador inflamatório TNF- α reduziu. Em concordância, o estudo de Oyama et al, (2012), mostrou que três meses de CPAP em pacientes com AOS e síndrome metabólica foi suficiente em reduzir os marcadores inflamatórios TNF- α e IL-6. Esse estudo vislumbrou que a CPAP pode

ser útil para prevenir o desenvolvimento progressivo de fatores de risco aterogênicos devido à redução dos marcadores inflamatórios (OYAMA et al, 2012).

Com base nos resultados dos estudos de Stradling et al, (2015) e de Jiang et al, (2015), o uso de CPAP não é capaz de influenciar o marcador anti-inflamatório IL-10. Porém é necessário mais estudo para poder entender melhor a real função de CPAP sobre os marcadores anti-inflamatórios em pacientes com AOS.

Em contrapartida, a influência do CPAP sobre o marcador inflamatório é mais reconhecido, sendo que o CPAP tem a capacidade de reduzir os marcadores inflamatórios, como foi citado no estudo de Oyama et al, (2012) e por outros estudos (YOKOE et al, 2003; YE et al, 2010; DORKOVA et al, 2008).

1.6.3 - Pressão Positiva Contínua na Via Aérea (CPAP) e DNA livre circulante(cfDNA)

O estudo de Ye et al, (2010), mostrou que os pacientes com AOS aumentaram significativamente as concentrações séricas de cfDNAe,que isso teve uma correlação positiva com a gravidade da doença. Além disso, este estudo foi o primeiro a relatar que concentrações elevadas de DNA sérico podem ser gradualmente revertidas pelo tratamento com CPAP (YE ET AL, 2010). Outro estudo, o de Hernandez et al, (2015), também verificou que os níveis de cfDNA diminuem após a CPAP e, que essa redução é maior nos pacientes com doença mais grave (HERNANDEZ et al, 2015). No entanto,houve diferença no tempo do uso de CPAP nos dois estudos. Enquanto no estudo de Ye, et al, (2010) o tempo de uso de CPAP foi de seis meses, no de Hernandez et al, (2015), foi de três meses. Segundo Ye, et al, (2010), o cfDNA pode se tornar um parâmetro importante para monitorar a gravidade da doença e a eficácia terapêutica (YE ET AL, 2010).

Tabela 1: Revisão bibliográfica da ação do CPAP sobre os marcadores do estresse oxidativo (AOPP; TBARS e SOD), marcadores inflamatórios (IL-6; TNF- α e IL-10) e cfDNA.

Autores, Ano	Gravidade da AOS	Nº Amostral	Tempo de CPAP	Material de coleta	Resultado dos biomarcadores	Conclusão
Barcelos et al, 2000	Grave	AOS= 14 CON= 13	48 semanas	Plasma	S/A TBARS; Redução da oxidação do LDL	O tratamento crônico com pressão positiva contínua nas vias aéreas não altera o TBARS, porém diminui a suscetibilidade da LDL à oxidação. Esses resultados podem contribuir para explicar a relação entre a apnéia obstrutiva do sono e a doença cardiovascular.
Yokoe et al, 2003	Leve para grave	CON= 14 AOS LEVE= 13 AOS MODERADO= 17	4 semanas	Soro	Reduziu IL-16	Em conclusão, demonstramos que os níveis de IL-6 e a produção espontânea de IL-6 pelos monócitos são elevados em pacientes com SAOS, mas são diminuídos pela CPAP. Portanto, a SAOS está associada a riscos aumentados de morbidade e mortalidade cardiovascular, e o tratamento com CPAP pode ser útil para diminuir esses riscos.
Lavie et al, 2004	Grave	AOS s/RC= 55 AOS c/RC= 59 CON= 30	36 semanas	Plasma	Reduziu TBARS	O tratamento com CPAP reduziu efetivamente as concentrações de TBARS. Isso sugere o envolvimento do

						estresse oxidativo nas sequelas cardiovasculares na AOS.
Hernandez et al, 2006	Grave	AOS= 36 CON= 10	12 semanas	Plasma	Reduziu TBARS	Em conclusão, o estresse oxidativo, medido pelas concentrações plasmáticas de TBARS, é significativamente reduzido no grupo de pacientes com AOS estudados após o tratamento com CPAP.
Dorkova et al, 2008	Grave	AOS adaptados= 16 AOS não adaptados= 16	8 semanas	Plasma e soro	Reduziu TBARS Reduziu TNF- α S/A IL-6	O estudo demonstrou uma redução significativa no risco global de DCV em pacientes com AOS grave e síndrome metabólica concomitante por terapia CPAP efetiva, associada a melhorias na sensibilidade à insulina e reduções na inflamação sistêmica e no estresse oxidativo.
Ye et al, 2010	Leve a grave	CON= 52 AOS leve= 43 AOS moderado= 39 AOS grave= 45	24 semanas	Soro	Reduziu TBARS Reduziu IL-6 Reduziu cfDNA	A presente investigação é a primeira a relatar que concentrações elevadas de cfDNA podem ser gradualmente revertidas pelo tratamento com CPAP. Consequentemente, cfDNA pode se tornar um parâmetro importante para monitorar a gravidade da doença e a eficácia terapêutica.
Celec et al,	Grave	AOS= 89	4 semanas	Plasma	4 semanas- Plasma:	Nosso estudo mostra que o

2012			e 24 semanas	e Saliva	reduziu TBARS; S/A AOPP; Saliva: S/A TBARS e AOPP. 24 semanas- Plasma: reduziu TBARS; S/A AOPP; Saliva: S/A AOPP e TBARS.	tratamento com CPAP reduz no plasma o estresse oxidativo em pacientes com AOS.
Oyama et al, 2012	Grave	AOS= 32	12 semanas	Plasma	Reduziu TBARS Reduziu TNF- α Reduziu IL-6 Reduziu IL-8 S/A IL-1 β	Demonstramos que a terapia com CPAP melhora a disfunção endotelial e diminui os níveis de estresse oxidativo e citocinas inflamatórias em pacientes com síndrome metabólica e AOS. Nossos dados sugerem que a CPAP pode ser útil para prevenir o desenvolvimento progressivo de fatores de risco aterogênicos.
Mancuso et al, 2012	Leve a grave	AOS leve= 7 AOS moderado= 15 AOS grave= 19	12 semanas	Plasma	S/A AOPP Aumentou FRAP	Em conclusão, nossos achados indicam que marcadores de estresse oxidativo pode ser útil para detectar desequilíbrio redox na AOS. Em particular, Níveis de FRAP, que estimam o anti-oxidante não enzimático estão fortemente relacionados com o índice IAHS e podem aumentar com o Tratamento com CPAP.
Alzoughaibi e	Grave	AOS= 34	1 noite	Plasma	S/A SOD	Em resumo, os resultados aqui

Bahamman et al, 2012					Reduziu TBARS	apresentados apoiam a teoria de que a terapia com CPAP diminui os níveis de estresse oxidativo em pacientes com AOS grave com hipertensão, mas pode não afetar a defesa antioxidante.
Dal-fabro et al, 2014	Moderado a grave	CPAP= 14 Aparelho oral= 6 Placebo= 9	4 semanas	Plasma	S/A SOD S/A TBARS	Um mês de CPAP não foi suficiente em reduzir o TBARS e nem a SOD.
Strandling et al, 2015	Leve a moderado	AOS= 391	24 semanas	Plasma	S/A IL-6 S/A IL-8 S/A TNF- α	Não demonstramos alterações em um conjunto limitado de marcadores inflamatórios após 6 meses de terapia com CPAP versus controles não tratados, em pacientes com AOS leve a moderada.
Jiang et al, 2015	Grave	AOS= 135 CON= 94	4 semanas	Soro	Reduziu TNF- α S/A IL-10	Conclui-se que um mês de terapia com CPAP teve um efeito apreciável nos parâmetros TNF- α e IAH, mas não nos níveis de IL-10.
Hernandez et al, 2015	Moderado a grave	AOS= 30	12 semanas	Soro	Reduziu cfDNA	Nossos resultados indicam que os níveis de cfDNA caem após o CPAP e que essa diminuição é maior nos pacientes com AOS mais grave. Este foi o segundo estudo que avaliou o cfDNA na AOS.
Vicent et al, 2016	Moderado a grave	CON= 26 Ronco= 28 AOS= 89	48 semanas	Plasma	S/A IL-6 S/A IL-8 S/A TNF- α	Cirurgia das vias aéreas superiores ou tratamento com CPAP não tiveram efeito sobre

						os biomarcadores inflamatórios no plasma após 12 meses de acompanhamento.
Tóthová et al, 2018	Grave	AOS= 24	1 Noite	Saliva	Reduziu TBARS Reduziu AOPP	Em conclusão, nosso estudo mostra que, em AOS grave, uma noite com CPAP é suficiente para reduzir as concentrações da manhã de TBARS e AOPP salivar.

CON= Controle; S/A= Sem alteração; DCV= Doença cardiovascular; IAH= Índice de Apneia e hipopneia; LDL= lipoproteína de baixa densidade; FRAP= Atividade antioxidante total pelo método de Redução do Ferro.

1.7 –Efeitos Colaterais do uso de Pressão Positiva Contínua na Via Aérea (CPAP)

Por outro lado, têm-se verificado que o uso de CPAP pelos indivíduos é muitas vezes menor do que o recomendado. Estudos monitorizaram o tempo de uso de CPAP por registros gravados no aparelho e relataram uma média de utilização em torno de 4,7 horas por noite. Muitas vezes a justificativa dessa média é atribuída aos efeitos colaterais e a intolerância às pressões elevadas dos aparelhos(ENGLEMAN et al,1994). A incapacidade de ajuste da pressão durante o uso da CPAP tem sido considerada como uma causa comum e repentina a não adesão à terapia (RICHARDS et al1996). Segundo Richards et al. (1996), os efeitos adversos relacionados aos sintomas nasofaríngeos, tais como a congestão nasal e a rinorreia causados pela diminuição da umidade do ar inspiradosão também causas comuns para a não adesão ao aparelho (RICHARDS et al., 1996). Nesse sentido, a utilização de umidificadores seria uma boa alternativa, pois poderia melhorar a tolerância do paciente à adaptação ao CPAP, independente da pressão positiva contínua instituída. Isso foi verificado no estudo de Winck et al, (2002), que mostrou os efeitos benéficos da umidificação aquecida sobre os sintomas nasais causados pela inflamação nasal induzida pelo uso de CPAP (WINCK et al, 2002).

É importante salientar que mesmo entre os participantes que aderem à CPAP por 4h/noite, pelo menos 25% não apresentam benefício terapêutico para a redução da hipertensão (BARBE et al, 2013; MARTÍNEZ-GARCÍA et al, 2013). Isso deixa um número significativo de participantes em risco de sequelas cardiovasculares. Sendo assim, é importante que hajam outros recursos que possam cobrir esses pacientes que não se beneficiam com a CPAP. Apesar de os mecanismos ainda não estarem claros, os programas de exercícios físicos destinados aos indivíduos com AOS têm

recebido atenção especial, pois eles têm se mostrado eficientes para atenuar consequências nocivas da AOS, entre elas os distúrbios cardiovasculares (YAMAMOTO et al, 2007; QUAN et al, 2007).

1.8 – Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) e Exercício

Os efeitos da atividade física em pacientes com AOS também têm sido bastante explorados, pois esta funciona não apenas como tratamento complementar, mas como uma abordagem alternativa para tratar pacientes que não podem ou não querem se adaptar ao CPAP (ANDRADE e PEDROSA, 2016; BOLLENS e REYCHLER, 2018). Segundo Norman et al, (2000), seis meses de exercício supervisionado foi capaz de melhorar a sonolência diurna subjetiva, a qualidade de vida e o estado de humor em pacientes com AOS leve a moderada (NORMAN et al, 2000). No entanto, o impacto do exercício físico sobre asEROs e inflamação em pacientes com AOS, ainda não é muito pesquisado. O exercício físico pode induzir a efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios em diversas condições fisiológicas (PETERSEN e PEDERSEN, 1985; KAROLKIEWICZ et al, 2009; DE OLIVEIRA et al, 2012).

1.8.1 –Exercício e Espécies Reativas de Oxigênio (ERO)

Vários estudos mostraram que o aumento ou a redução deERO dependem da intensidade ou quantidade de trabalho realizado durante o exercício físico (AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE POSITION STAND, 2009; MATSUO et al 2014). Um determinado nível de atividade física como, por exemplo, os exercícios de alta intensidade, pode induzir um aumento deEROs(FISHERWELLMAN e BLOOMER, 2009), enquanto o exercício de intensidade moderada reduz. Sendo assim, pode-se inferir que o aumento ou a redução deEROs pode

variar de acordo com as características do exercício, como intensidade, tempo e frequência (FISHER-WELLMAN e BLOOMER, 2009).

É amplamente aceito que o aumento da EROs provocado pelo exercício, principalmente o de alta intensidade, resulta em danos moleculares, que podem causar desgastes fisiológicos progressivos, aumentando a suscetibilidade à doença e risco de morte (METCALF et al, 2002). Entretanto, não podemos esquecer de que as EROs também são capazes de estimular várias vias de sinalização celular e, dessa forma, as células podem se adaptar, determinando uma melhor resistência ao estresse. Porém esse efeito adaptativo da célula contra as EROs acontece com a prática regular de exercício físico, no qual estudos tem mostrado que o exercício físico tem a capacidade de regular positivamente as vias antioxidantes, devido à expressão de fatores transcricionais para as enzimas antioxidantes (RADAK et al, 2007; SIU et al, 2011). Sendo assim, pode-se inferir que o exercício físico regular, reduz a produção de EROs e aumenta a capacidade antioxidante. Segundo Mota et al, (2010), a aptidão física é inversamente relacionada com a produção de EROs, informando que quando maior for a aptidão física do paciente menor será a produção de EROs. Isso revela o efeito protetor eficaz sobre o estresse oxidativo em indivíduos bem preparados fisicamente (MOTA et al 2010).

1.8.2 - Exercício e Inflamação

O impacto do exercício físico sobre o perfil inflamatório nos pacientes com AOS, ainda não está claro (ALVES ET AL, 2012), embora vários estudos tenham demonstrado os efeitos antioxidantes e anti-inflamatórios do treinamento físico aeróbio em diversas condições. Smith et al, (1999), demonstraram que o exercício físico a longo prazo pode reduzir significativamente os níveis de mediadores

inflamatórios, sugerindo um benefício anti-inflamatório do exercício. Isso poderia contribuir para a prevenção de doenças cardiovasculares (SMITH et al, 1999). Entretanto, em um estudo recente, realizado em pacientes com AOS, Cavagnolli et al, (2014), mostraram que dois meses de exercício aeróbico não foram capazes de reduzir os níveis de mediadores inflamatórios em pacientes com AOS (CAVAGNOLLI et al, 2014). Porém, Kasapis e Thompson, (2005), mostraram que a duração do exercício pode interferir na resposta inflamatória, sendo que o exercício realizado a curto prazo pode gerar respostas inflamatórias, enquanto o exercício realizado a longo prazo, tem um efeito anti-inflamatório (KASAPIS E THOMPSON, 2005). No entanto, são necessários mais estudos para definir se a duração do exercício interfere na inflamação de pacientes com AOS.

1.8.3 - Exercício e DNA livre circulante (cfDNA)

A relação do exercício físico com o cfDNA em pacientes com AOS, ainda não é algo investigado no meio científico. Ainda não se sabe a real influência do exercício sobre o cfDNA. Segundo Vittori et al, (2019), o conhecimento sobre o efeito do exercício agudo e crônico sobre o cfDNA é insuficiente. No entanto, acredita-se que a intensidade, o modo do exercício e a duração, são fatores que interferem na resposta do cfDNA (VITTORI et al, 2019).

1.9 – Justificativa

A terapia com a CPAP diminui os episódios de hipóxia intermitente, trazendo como consequência a redução do estresse oxidativo e da inflamação, resultando em uma melhora na função vascular, por meio das atividades antiinflamatórias e antiapoptóticas (OYAMA et al, 2012; MUÑOZ-HERNANDEZ et al, 2015; BARCELO et al, 2006; CELEC et al, 2012). No entanto, os efeitos do CPAP em vários

biomarcadores oxidativos e inflamatórios foram investigados em diversos estudos clínicos abertos, nos quais os efeitos reais do CPAP foram conflitantes, principalmente devido a diferentes desenhos de estudo.

Os efeitos da atividade física em pacientes com AOS também têm sido bastante explorados, pois funciona não apenas como tratamento complementar, mas como uma opção de tratamento alternativo para os pacientes que não puderam ou não se adaptaram ao CPAP (ANDRADE e PEDROSA, 2016; BOLLENS e REYCHLER, 2018). No entanto, já se sabe que o exercício físico tem a capacidade de reduzir a sonolência diurna subjetiva e de melhorar a qualidade de vida e o estado de humor em pacientes com AOS leves a moderada. Porém a eficiência do exercício físico sobre o estresse oxidativo e a inflamação em pacientes com AOS, permanece incerto, principalmente na definição da intensidade e na duração do exercício. Sendo assim, é de grande relevância investigar a influência da atividade física sobre o estresse oxidativo e inflamação em pacientes com AOS.

Em suma, o tempo de uso do CPAP ainda é algo conflitante sobre a ação dessa intervenção nos biomarcadores do estresse oxidativo; inflamação e cfDNA, como demonstrado na tabela 1. Mesmo com esses conflitos de resultados, há maioria dos estudos que investigaram a ação do CPAP a longo prazo, obtiveram resultados positivos, reduzindo o estresse oxidativo, inflamação e cfDNA, em contrapartida, os estudos que investigaram o CPAP a curto prazo, também demonstram resultados positivos sobre os biomarcadores, porém, a quantidade de estudos que tiveram esses resultados é menor comparados com os estudos de CPAP a longo prazo. Diferente do CPAP, a influência do exercício aeróbico na intensidade moderada, sobre os biomarcadores do estresse oxidativo e inflamação em pacientes com AOS, ainda não é algo muito investigado no meio científico, sendo assim, não se sabe a

real influência do exercício aeróbico, sobre os biomarcadores do estresse oxidativo, inflamação e cfDNA em pacientes com AOS, no entanto, temos conhecimentos prévios de que o exercício aeróbico sobre outras doenças, tem a capacidade de reduzir o estresse oxidativo e a inflamação, porém a intensidade e o tempo que prática o exercício, são fatores que interfere no aumento ou redução desses biomarcadores, no entanto, esses fatores, precisam ainda ser mais investigados. Diante disso, e de grande relevância estudar a curto prazo a influência do CPAP e do exercício aeróbico na intensidade moderada, sobre os biomarcadores do estresse oxidativo, inflamação e cfDNA.

Sendo assim, hipotetizou-se no estudo que: (i) A terapia com CPAP em curto período de tempo (oito semanas) tem efeitos rápidos sobre as condições relacionadas à inflamação e/ou o estresse oxidativo em pacientes com AOS moderada e grave. (ii) Oito semanas de treinamento com exercício físico aeróbico de intensidade moderada atenua o estresse oxidativo e as condições relacionadas à inflamação em pacientes com AOS moderada e grave; e (iii) A influência, a curto prazo do CPAP e do exercício aeróbico na intensidade moderada, sobre a concentração de cfDNA no plasma de pacientes com AOS, ainda permanece desconhecido, sendo assim, sugere-se avaliar e quantificar os níveis de cfDNA, após as duas intervenções propostas de tratamento.

2. OBJETIVO

2.1 –Objetivo geral

O objetivo do presente estudo foi avaliar as alterações nos marcadores de estresse oxidativo (TBARS, AOPP, SOD), marcadores de citocinas pro-inflamatórias

(TNF- α , IFN- γ IL-2, IL-6, IL-8), citocinas anti-inflamatórias (IL-4, IL-10) e marcador cfDNA, antes e após 8 semanas de tratamento com CPAP ou 8 semanas de exercício aeróbio de intensidade moderada em pacientes com AOS moderada e grave.

2. 2 -Objetivos específicos

Analisar a oxidação proteica (AOPP), antes e após oito semanas de CPAP ou exercício aeróbico na intensidade moderada em indivíduos com AOS moderada e grave.

Analisar a peroxidação lipídica (TBARS), antes e após oito semanas de CPAP ou exercício aeróbico na intensidade moderada em indivíduos com AOS moderada e grave.

Analisar o cfDNA, antes e após oito semanas de CPAP ou exercício aeróbico na intensidade moderada em indivíduos com AOS moderada e grave.

Analisar a atividade antioxidante (SOD), antes e após oito semanas de CPAP ou exercício aeróbico na intensidade moderada em indivíduos com AOS moderada e grave.

Analisar as citocinas pró-inflamatórias TNF- α , IL-2, IL-6, IFN- γ , IL-17A, antes e após oito semanas de CPAP ou exercício aeróbico na intensidade moderada em indivíduos com AOS moderada e grave.

Analisar as citocinas anti-inflamatórias IL 4, IL-10, antes e após oito semanas de CPAP ou exercício aeróbico na intensidade moderada em indivíduos com AOS moderada e grave.

Estudar parâmetros de sono através da Escala de Sonolência de Epworth e, do Índice de qualidade de sono de Pittsburgh, antes e após oito semanas de CPAP ou exercício aeróbico na intensidade moderada em indivíduos com AOS moderada e grave.

3.METODOLOGIA

3.1. Tipo de estudo

Trata-se de um ensaio clínico comparativo aberto, aprovado pelo Comitê de Ética do CCS/UFES (CAAE: 79412217.6.0000.5060). Nossa casuística incluiu participantes, na faixa etária de 30 a 70 anos, procedentes da comunidade capixaba com diagnóstico de AOS. Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo II).

3.2. Critérios de inclusão

1. Indivíduos diagnosticados com AOS moderada e grave por meio de PSG;
2. Indivíduos que não utilizavam ou que estavam mal adaptados ao CPAP nos últimos seis meses;
3. Indivíduos que não praticaram atividade física regular (>3 dias/semanas e > 30min/dia) nos últimos seis meses.

3.3. Critérios de exclusão

1. Acometimentos ortopédicos, visuais e neurológicos que limitassem o exercício;
2. Hipertensão arterial sistêmica e Diabetes Mellitus tipo II não controladas;
3. Doenças respiratórias que limitassem a prática de exercício físico;
4. Início do uso ou retirada de algum anti-hipertensivo no último mês;

5. Uso de betabloqueador;
6. Não utilização de CPAP durante o estudo;
7. Ser fumantes;
8. Não ter diagnóstico comprovado por meio de PSG.

3.4. Participantes

O recrutamento dos participantes foi via e-mail, com a inscrição de 90 indivíduos. Destes, 19 indivíduos foram excluídos e os 71 indivíduos que permaneceram nesta fase do estudo foram submetidos a dois instrumentos subjetivos, a escala de sonolência de Epworth e o questionário de Pittsburgh, para verificação da qualidade do sono e da sonolência diurna. Esses instrumentos foram aplicados via e-mail. Em seguida, os indivíduos foram convocados a comparecer ao Laboratório e Clínica de Investigação Cardiovascular para realizarem as análises de composição corporal (Bioimpedância), mensurações antropométricas, verificação da PA, FC e coleta de sangue. Após as avaliações, 32 indivíduos desistiram do projeto. Os 39 indivíduos que permaneceram no estudo foram divididos aleatoriamente em dois grupos: grupo Exercício (N= 21) e grupo CPAP (N= 18) (**Figura 7**).

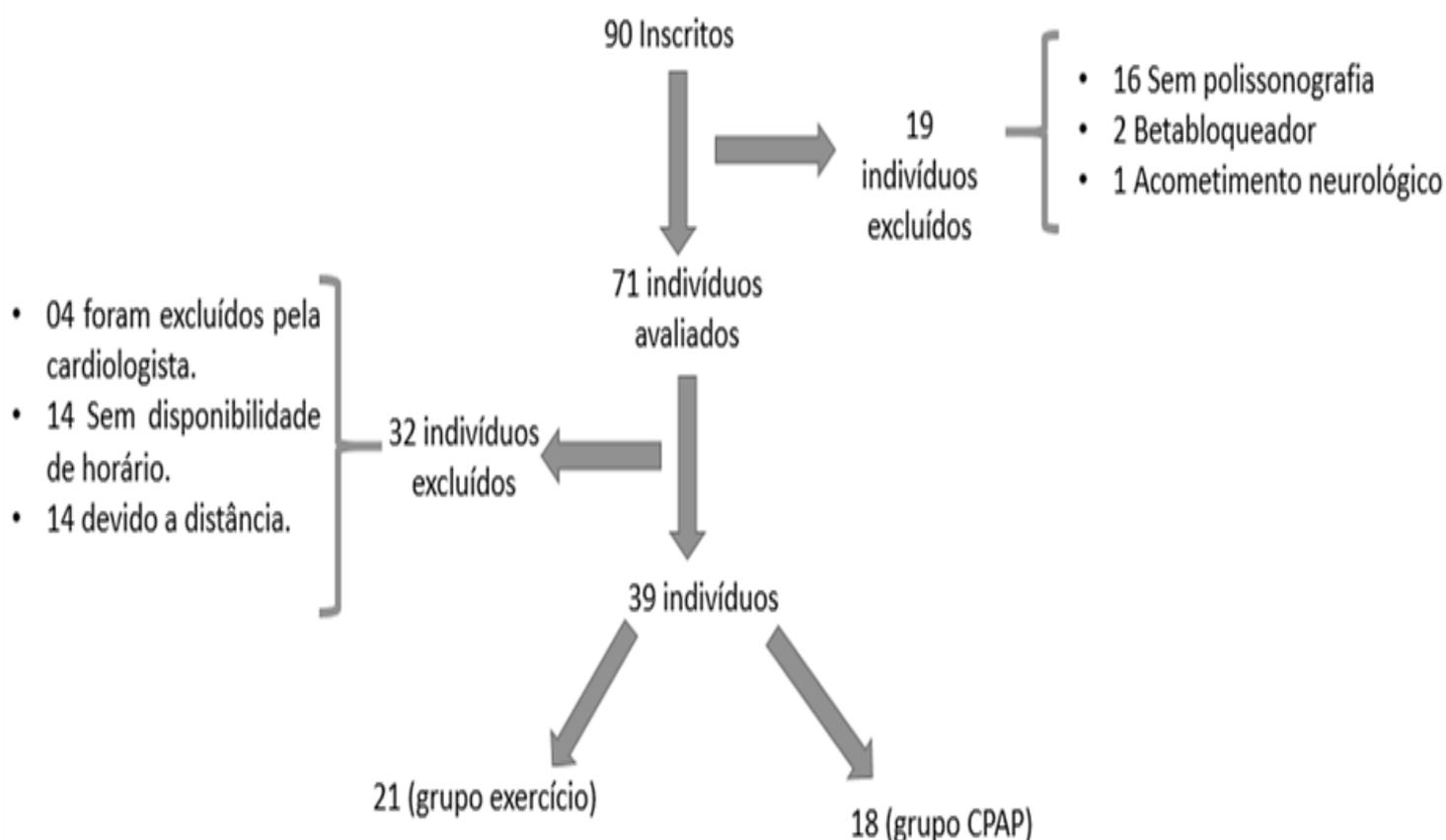


Figura 7: Fluxograma detalhando os motivos das exclusões e desistências.

3.5 - Avaliação

3.5.1- Escala de Sonolência de Epworth

A Escala Sonolência de Epworth (Anexo III) quantificou o nível de sonolência diurna dos indivíduos com AOS. Esta escala avalia oito situações rotineiras relacionadas à probabilidade de cochilar ou dormir numa escala de 0 a 3, onde 0 refere-se a nenhuma chance de cochilar e, os valores de 1 a 3 referem-se a ligeira, moderada e, grande chance de cochilar, respectivamente. O score total varia de 0 a 24, sendo a interpretação do resultado realizada da seguinte forma: de 0-7 pontos (pouca probabilidade de sonolência; de 8 e 9 pontos (quantidade média de sonolência diurna); de 10-15 pontos sonolência excessiva; e, de 16-24 pontos (excessivamente sonolento) (Johns, 1999). As pontuações superiores a 10 têm uma sensibilidade de 93,5% e especificidade de 100% para distinguir a sonolência diurna normal

patológica. Esse foi o ponto de corte usado para definir a sonolência subjetiva normal (Johns, 2000).

3.5.2- Questionário de Pittsburgh

O questionário de Pittsburgh (Anexo IV) avaliou a qualidade do sono dos indivíduos, além de classificar os participantes em “bons dormidores” e “maus dormidores”. O questionário consiste em 19 questões auto-administrativas e cinco questões respondidas pelos(as) companheiros(as) de quarto. Estas últimas questões foram utilizadas somente para informações clínicas. As questões são agrupadas em sete componentes, com pesos distribuídos numa escala de 0 a 3. Estes componentes avaliam a qualidade subjetiva do sono, a latência para o sono, a duração do sono, a eficiência habitual do sono, o uso de medicamentos para dormir e a disfunção diurna. As pontuações foram somadas e o escore foi produzido variando de 0 a 21. O escore de 0 a 4 foi considerado como boa qualidade de sono, 5 a 10 má qualidade de sono e acima de 10 os indivíduos foram classificados com distúrbios do sono (BUYSSE, et al, 1989).

3.5.3 - Medidas Hemodinâmicas

A aferição casual da pressão arterial foi realizada por meio de sfigmomanômetro digital (Omron® HEM 705CP, Tokyo, Japan) validado na literatura. O protocolo de aferição foi adaptado ao protocolo de medida de pressão arterial estabelecido pelo Laboratório e Clínica de Investigação Cardiovascular. Para aferir a pressão arterial e a frequência cardíaca, o paciente permaneceu sentado por cinco minutos em uma cadeira confortável, com as costas relaxadas e apoiadas no encosto, sem cruzar as pernas, com o braço esquerdo no apoio (mesa) e livre de roupas na altura do braço. O indivíduo foi orientado a esvaziar a bexiga, não ingerir

líquido, não fumar ou exercitar-se 30 minutos antes da aferição e durante a aferição não podia falar. Foram realizadas três aferições com intervalo de 2 minutos entre elas, e o valor da PA e FC foram obtidos com as médias das duas últimas medidas.

3.5.4 - Medidas antropométricas

A avaliação antropométrica foi mensurada considerando a altura, a circunferência cervical, a abdominal e a do quadril. Por fim, foi quantificada a relação cintura e quadril.

A altura foi aferida com o estadiômetro de parede (Gbynk, Alemanha) com precisão de 1 mm, o qual é afixado em uma parede lisa e sem rodapé. O indivíduo ficou em posição supina, descalço, encostando cabeça, nádegas e calcanhares na parede e com o olhar fixo no plano horizontal. A mensuração foi verificada no período inspiratório do ciclo respiratório.

A circunferência cervical (CC) foi realizada com uma fita métrica inextensível posicionada ao nível da metade da cartilagem tireoide, de forma horizontal. Em mulheres a média da CC é de 34,5 cm, enquanto nos homens é de 40 cm, sendo relacionada com a gravidade da AOS (YOUNG et al., 1997).

A circunferência da cintura (CCi) foi medida com o indivíduo em jejum e com a bexiga vazia. O participante ergueu parte da vestimenta, deixando o abdome desnudo; ficou em posição ereta, com os pés juntos, os braços cruzados na frente do tórax e respirou normalmente. A medida foi realizada com uma fita métrica inextensível no ponto médio entre a crista ilíaca e a borda inferior do arco costal. Em concordância com as medidas da CCi estabelecidas pela OMS (1998), foram consideradas as referências para homens ≥ 102 cm e para mulheres ≥ 88 cm como

risco substancialmente aumentado de desenvolver doenças CVs e síndrome metabólica(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

A medida da circunferência do quadril (CQ) foi feita com uma fita métrica inextensível posicionada sobre o trocânter maior do fêmur e na maior proeminência das nádegas.

A partir das circunferências de cintura e quadril, foi calculada a relação cintura quadril (RCQ).Os valores da RCQ foram classificados de acordo com as referências da OMS. Homens com valores superiores a 0,90 e mulheres superiores a 0,85, indicaram alto risco de desenvolver doenças CVs e síndrome metabólica(WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

3.5.5 - Medidas da composição corporal

A análise da composição corporal foi realizada pela bioimpedância tetrapolar (Inbody® 230). Para realizar a bioimpedância o participante foi orientado a evitar tanto a hiperhidratação quanto a hipohidratação 2h antes do teste; ele deveria consumir somente a quantidade de água a que estava habituado. Além disso, ele não poderia ingerir alimentos ou outros tipos de líquidos neste período, incluindo entre estes: café, chá, refrigerantes (tipo cola), suplementos termogênicos e chocolate; não poderia ter praticado exercício físico intenso nas últimas 24h; urinasse pelo menos 30min antes da medida; deveria remover adornos (brincos, piercings, colares); e, deveria se manterem repouso absoluto em posição supina pelo menos 8-10min antes de efetuar a medida. Os valores obtidos pela bioimpedância foram índice de massa corporal (IMC), peso, massa de músculo esquelético (MME), massa de gordura (MG).

3.5.6 - Coleta de sangue para dosagem bioquímica

A coleta de sangue para dosagem dos biomarcadores (AOPP, TBARS, cfDNA, SOD, IL-17A, IL-6, IL-2, TNF- α , INF- γ , IL-10 e IL-4). A coleta de sangue foi realizada com o indivíduo sentado em uma cadeira confortável e os braços estendidos sobre o apoio da cadeira. Antes de realizar a coleta, o profissional especializado higienizou as mãos, antes e após, o contato com o participante, evitando, assim, a contaminação cruzada. A higienização foi realizada com água, sabão e álcool gel. Uma gaze umedecida com solução de álcool isopropílico ou etílico a 70% foi utilizada para limpar o local onde foi feita a coleta de sangue a vácuo. Após a coleta de sangue, a agulha utilizada no procedimento foi descartada diretamente no coletor de material perfuro cortante – (Descarpack). Cinco tubos, dois tubos sem EDTA e três tubos com EDTA foram usados para a coleta de 20 ml de sangue. Em seguida os cinco tubos foram centrifugados por 15 min a 3000 rotações por minutos. Após a centrifugação, o soro que estava no tubo sem EDTA e o plasma que estava no tubo com EDTA foram pipetados e 4ml de soro foram armazenados em 4 microtubos (1ml em cada) e 4ml de plasma foram armazenados em 4 microtubos (1ml em cada). No final os microtubos foram acondicionados em freezer -80 até o momento da análise bioquímica.

3.6. - Análise bioquímica

3.6.1 - Produtos Proteicos de Oxidação Avançada (AOPP)

O dano oxidativo às proteínas foi medido por produtos proteicos de oxidação avançada (AOPP) o qual já foi descrito anteriormente (HANASAND et al, 2012). Os níveis de AOPP presente no plasma foram quantificados pipetando diretamente na

placa de Elisa 160 μL de PBS seguidos de 10 μL de iodeto de potássio (KI) e 40 μL da amostra do plasma (diluído em 5x). Após o termino da primeira etapa do protocolo foram adicionados 20 μL de ácido acético glacial (ultrapuro). Em seguida a placa foi submetida ao shaker para agitação com velocidade de 90 rpm durante um tempo de 6 minutos. Imediatamente ao processo de agitação a leitura da placa foi realizada com o comprimento de onda de 340nm. A curva padrão para quantificar os níveis de AOPP foi feita com o uso de cloramina-T (0 a 100 μM). Todas as amostras foram feitas em triplicata e o resultado final foi expresso em μM de cloramina-T. Os valores foram calculados pela curva e corrigidos pelo volume.

3.6.2.- Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (TBARS)

Os níveis de peroxidação lipídica foram determinados usando o ensaio de substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico (TBARS). O ensaio espectrofotométrico foi baseado na reação entre malondialdeído (MDA) e ácido tiobarbitúrico (TBA)(LEAL et al, 2015). Os níveis de peroxidação lipídica foram colocados em um eppendorf 75 μl de água destilada (ISSO NÃO FAZ SENTIDO), 50 μl de plasma, 125 μl de ácido tricloroacético 17,5% e 125 μl ácido tiobarbitúrico 0,6% e rapidamente foram misturados em um vortex. Em seguida as amostras foram colocadas em banho seco a 100°C durante o período de 20 minutos. Após serem retiradas do banho seco, as amostras foram resfriadas em gelo e, em seguida, foram acrescentados 125 μl de ácido tricloroacético 70% e novamente misturado em vortex. As amostras foram incubadas no gelo por 20 minutos. Após o período de incubação as amostras foram centrifugadas a 3.000 rpm por 15 minutos a uma temperatura de 4°C. Ao final do processo de centrifugação, 100 μl do sobrenadante foram coletados e colocados em triplicata em placa de Elisa e, usando espectrofotômetro foi realizada a leitura em comprimento de onda de 532nm. A

curva padrão para quantificar os níveis de TBARS foi feito com uso de MDA (0 a 16,7 μ M). Todas as amostras foram feitas em triplicata e o resultado final foi expresso em μ M de MDA. Os valores foram calculados pela curva e corrigidos pelo volume.

3.6.3 - DNA livre no plasma (cfDNA)

A análise do cfDNA foi realizada com sete concentrações conhecidas de DNA (0-0,5 ng/ μ l) (Sigma-Aldrich), utilizando a curva padrão para quantificar os níveis de DNA livres. As concentrações do cfDNA foram analisadas com um marcador nuclear fluorescente (SYBER Gold) nas amostras de soro. O SYBER Gold (diluído em 1/1.000 em DMSO e novamente diluído em 1/8 em água destilada) foi adicionado ao soro (diluído em 5x) em uma placa preta opaca de 96 poços, protegido da luz. Os valores de fluorescência foram obtidos por meio de um leitor de Microplacas - Multidetecção Híbrido Synergy/H1 (BioTek®), com comprimento de onda de excitação de 485nm e comprimento de onda de emissão de 535nm. Todas as amostras foram feitas em triplicata e o resultado final foi expresso em cfDNA ng/ μ l (GOLDSHTEIN et al, 2009).

3.6.4 - Superóxido Dismutase(SOD)

A atividade da SOD no plasma foi realizada com sete concentrações conhecidas da SOD(0; 0.0625; 0.125; 0.25; 0.50; 1 e 2 U/ml) (colorimetric activity – invitrogen, ThermoFisher scientific), para formar a curva padrão que foi utilizado para quantificar a atividade da SOD. Antes de iniciar o protocolo experimental, o soro foi diluído cinco vezes com o tampão. Em seguida os reagentes, xantina oxidase e substrato foram preparados. Após o preparo dos reagentes, 10 μ l de padrão e 10 μ l de amostras foram aplicadas em duplicatas nos poços, em seguida foram aplicados 50 μ l de substrato + 25 μ l de xantina oxidase em cada poço. Ao final a placa ficou

incubada por 20 minutos em temperatura ambiente e após a incubação a placa foi lida no leitor de Microplacas - Multidetecção Híbrido Synergy/H1 (BioTek®) com absorvância a 450nm. O resultado final foi expresso em U/ml.

3.6.5 - Citocinas Pro e Anti-inflamatórias

As citocinas IL-17A, INF- γ , TNF- α , IL-10, IL-6, IL-4, IL-2 foram medidas pelo kit CBA (Cytometryc Bead Array - Human Th1/Th2/Th17) da BD Biosciences. O princípio do método de dosagem com o kit CBA consiste na ligação de anticorpos com as citocinas de interesse. O kit oferece seis grupos de microesferas, apresentando intensidades de fluorescência diferentes, revestidas com anticorpos específicos para cada tipo de citocina, denominadas “esferas de captura”. Para as dosagens, as esferas de captura específicas para cada citocina, foram agrupadas e posteriormente misturadas com 50 μ L de cada amostra (plasma) a fim de permitir a ligação das esferas de captura com as possíveis citocinas presentes na amostra. Em seguida, foram adicionados a essa mistura anticorpos monoclonais específicos para cada citocina humana, conjugados com o fluorocromoficoeritrina (PE). Após esta etapa (de marcação), as fluorescências de um total de 5000 eventos por amostra foram registradas em citômetro de fluxo FACSCanto II (BD), com base em gráficos de tamanho (FSC) versus granulosidade (SSC). As populações das microesferas foram detectadas de acordo com suas respectivas intensidades de fluorescência, se distribuindo ao longo de eixo Y (detector de fluorescência 4, PE, o qual capta luz no comprimento de onda ~650 nm, correspondente a cor vermelha). O mesmo procedimento foi realizado previamente para a construção de uma curva padrão com concentrações de 20 a 5000 μ g/ml, e empregada para determinar as concentrações de cada citocina na amostra em análise. As amostras foram quantificadas utilizando

o software FCAP Array (BD) e os valores foram expressos em pg/mL(KAUR et al, 2018).

3.7 - Intervenção

3.7.1 - Grupo exercício

O programa de treinamento aeróbico de oito semanas foi elaborado de acordo com as recomendações de atividade física de saúde pública (HASKELL et al, 2007) e realizado sob supervisão dos pesquisadores que são fisioterapeutas. O exercício foi realizado no Núcleo de Pesquisa e Extensão em Ciências do Movimento Corporal (NUPEM), onde os indivíduos tiveram que realizar o exercício físico aeróbico por oito semanas. A frequência do exercício foi três vezes na semana. A execução do exercício teve duração de 50 minutos distribuídos da seguinte maneira: 5 minutos de aquecimento, 35 minutos de caminhada na esteira (Intensidade moderada) e 10 minutos de relaxamento. A intensidade da caminhada foi moderada e o controle da intensidade durante o exercício foi visualizada pela frequência cardíaca (FC) momento a momento, por meio do frequencímetro (Polar® RS 400, Polar Electro Oy, Kempele, Finland). Diante disso, o indivíduo treinou com a intensidade dentro da faixa de 50 -70 % da FC de reserva. A FC máxima foi estimada pela fórmula de Karvonen ($FC_{m\acute{a}x}: 220 - idade$). Em seguida utilizamos a $FC_{m\acute{a}x}$ originada da fórmula e a $FC_{repouso}$, que foi obtida no momento da avaliação e as aplicamos na fórmula da frequência cardíaca alvo ($FC\ alvo = ((FC\ Max - FC\ de\ repouso) \times 0.5\ ou\ 0.7) + FC\ de\ repouso$). Sendo assim, a faixa de intensidade moderada de cada indivíduo foi determinada pelo resultado final desta fórmula. A pressão arterial e a frequência cardíaca foram aferidas cinco minutos antes e cinco minutos após a caminhada. A

escala Borg (Anexo V) foi aplicada a cada cinco minutos durante todo o período de exercício. Essa escala foi utilizada pelo indivíduo para apontar sua própria percepção de esforço. Ela varia de 0 a 10 e quanto mais próximo do valor máximo, maior é o esforço e quanto mais próximo do valor mínimo menor é o esforço.

3.7.2 - Grupo CPAP

A intervenção do grupo CPAP foi realizada no Laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono, onde os indivíduos utilizaram o CPAP por oito semanas. Inicialmente foram definidas as pressões de cada participante, sendo estas fixas ou variáveis de acordo com o exame de polissonografia de titulação que o paciente trazia na primeira consulta. Se o participante não tivesse esse exame específico optou-se em triar os níveis pressóricos obtidos com o CPAP automático pelo período de dois dias e, após essa triagem foi estipulada a pressão do CPAP desses outros participantes. A definição das máscaras (nasal ou intranasal) para cada indivíduo foi realizada após verificar o tipo de face, a dimensão do nariz e, se a máscara seria compatível com o nível de pressão estabelecida no aparelho CPAP. A máscara foi adaptada à face do indivíduo por meio de tiras e, em seguida foi conectada ao aparelho de CPAP (sem ou com humidificador) por meio de um tubo flexível. O equipamento na pressão titulada foi programado com uma pequena rampa de 5 minutos para evitar desconforto e, com isso foi avaliada a presença de vazamentos nas diferentes posições corporais e nas diferentes pressões. Caso fosse percebida a ocorrência de vazamento, a máscara era ajustada ou até mesmo substituída até que o vazamento fosse interrompido. Na tentativa de evitar a sensação de desconforto em relação à pressão do aparelho, optou-se pelo ganho gradativo da pressão até que a pressão estipulada fosse alcançada, instituiu-se a modalidade de rampa nos aparelhos, num tempo mínimo de 15 e máximo de 30 minutos. O indivíduo

permaneceu por aproximadamente uma hora com o aparelho ligado e, durante este período, ele foi orientado a verificar se havia algum incômodo com a pressão estipulada, a realizar mudanças de decúbito para conferência se a máscara não se movimentava e causava escapamento de ar em algum desses decúbitos. Ao término desse período de supervisão, ainda no laboratório, o avaliador solicitava ao indivíduo que repetisse todo o procedimento de instalação da máscara, de acionamento do aparelho e de mudanças de decúbito, como se estivesse em domicílio pronto para dormir. Ao término dessa etapa, o indivíduo foi orientado em relação aos cuidados e higienização da máscara, do aparelho e à troca do filtro do aparelho. Para confirmar o uso do CPAP, os indivíduos compareciam ao Laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono a cada 15 dias com o cartão de memória do CPAP para verificação dos parâmetros de utilização do equipamento (horas de uso diária, uso acima de quatro horas por noite, pressão em percentil 95, IAH residual e o vazamento em percentil 95). Essas informações foram salvas no computador e, por meio de software foi emitido um relatório com os resultados obtidos nesse período de utilização do aparelho. Os participantes foram considerados adaptados e com boa adesão ao CPAP, quando utilizavam os aparelhos por mais de 4 horas/noite, o vazamento do equipamento ficasse abaixo de 25 l/min e o IAH residual tivesse abaixo de cinco eventos/hora. Além dos retornos quinzenais ao laboratório, os participantes foram orientados e acompanhados via celular e e-mail.

3.8 - Análise estatística

As análises dos dados foram realizadas no programa StatisticalPackage for the Social Sciences (SPSS®, versão 20). A caracterização da amostra foi determinada pelas quantidades, porcentagens, médias e desvio padrão. Para testar a normalidade dos dados, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk, pressuposto básico

Variáveis	CPAP (N=18)	EXERCÍCIO (N=21)	<i>p</i>
-----------	----------------	---------------------	----------

para a
escolh
a da
utilizaç
ão de
testes

paramétricos ou não paramétricos. Constatada a normalidade, as comparações entre médias foram feitas pela aplicação do Teste t-Student para amostras dependentes quando os dados foram normais e, para comparação das variáveis de dados não normais, foi utilizado o Teste de Wilcoxon e para as correlações o teste de Spearman's. Após a avaliação dos dados descritivos, o teste de Qui-Quadrado foi realizado para analisar os parâmetros qualitativos. Para todos os testes utilizados foi considerado um intervalo de confiança de 95% e um nível de significância de 5% ($p < 0,05$). No anexo VI se encontra as correlações.

4 - RESULTADOS

As características descritivas de todos os indivíduos que compõem as amostras do presente estudo estão agrupadas na tabela 2. Quanto à idade, sexo, hemodinâmica, composição corporal e antropometria, os grupos não diferiram significativamente. Embora os indivíduos recrutados apresentassem formas moderadas a graves de AOS, a maioria dos participantes ficou na classificação moderada, sendo ambas divididas igualmente entre os dois grupos estudados (CPAP ou Exercício). Vale ressaltar que as doenças secundárias mais prevalentes observadas no estudo foram formas controladas de hipertensão e diabetes, que estavam sendo tratadas com alguns tipos diferentes de medicamentos na época.

				Tabela
Idade	53 ± 10	47 ± 12	0.11	2:
Sexo				
Masculino	11 (50%)	11 (50%)	1.00	Caract
Feminino	7 (41%)	10 (59%)	0.46	
Gravidade da AOS				erístic
Moderado (15 a 30 ev/h)	11 (42%)	15 (58%)	0.43	as
Grave (acima de 30 ev/h)	7 (54%)	6 (46%)	0.78	
Doenças secundárias				descri
Hipertensão e/ou diabetes	12 (50%)	12 (50%)	1.00	ivas
Medicamentos				
Beta bloqueador	2 (50%)	2 (50%)	1.00	das
BRA	3 (30%)	7 (70%)	0.20	
BCC	2 (67%)	1 (33%)	0.56	amostr
Diuréticos	2 (33%)	4 (67%)	0,41	
IECA	1 (50%)	1 (50%)	1.00	as.
Metformina	3 (60%)	2 (40%)	0.65	
Hemodinâmica				
PAS (mmHg)	131 ± 9	130 ± 18	0.72	
PAD (mmHg)	80 ± 5	79,1 ± 9	0.61	
FC (bpm)	74 ± 8	76 ± 9	0.96	
Composição corporal				
IMC	31 ± 6	28 ± 4	0.14	
Peso (kg)	85 ± 15	77 ± 12	0.09	
MME (kg)	32 ± 7	29 ± 6	0.14	
MG (kg)	28 ± 12	24 ± 6	0.32	
Circunferências				
Cervical (cm)	38 ± 5	35 ± 4	0.12	
Cintura(cm)	97 ± 12	92 ± 11.30	0.18	
Quadril(cm)	106 ± 11	101 ± 6.17	0.09	
RCQ	0.91 ± 0.06	0.91 ± 0.08	0.78	

BRA= Bloqueador do receptor de angiotensina; BCC= Bloqueadores de canais de cálcio; IECA= Inibidor da Enzima Conversora de Angiotensina; PAS= Pressão Arterial Sistólica; PAD= Pressão arterial diastólica; FC= Frequência Cardíaca; IMC= Índice de Massa Corpórea; MME= Massa de Músculo Esquelético; MG= Massa de gordura; RCQ= Relação Cintura e Quadril. Número (porcentagem); Média \pm Desvio Padrão; Teste t; Teste qui-quadrado; * $p < 0,01$.

Em relação aos parâmetros da sonolência diurna excessiva e a qualidade do sono avaliados pela escala de Epworth e questionário de Pittsburgh, respectivamente, foi observado que ambas as intervenções (CPAP e Exercício) no período de 8 semanas foram incapazes de alcançar os escores de normalidade para sonolência diurna e para a classificação de “bons dormidores”. (Tabela 3). Entretanto, houve uma redução significativa na pontuação de Pittsburgh dos participantes submetidos à terapia com CPAP, bem como pequenas melhorias na eficiência do sono e nas horas de sono durante esta intervenção. É de suma importância afirmar que os indivíduos que realizaram a terapia com CPAP neste estudo estavam bastante adaptados ao dispositivo (dias de uso: 52 ± 8 ; percentual de uso do dispositivo ao longo de 4 horas: 82 ± 17 ; média de horas por dia: $5,35 \pm 1$; vazamento = 20 ± 10 ; IAH residual: 2 ± 1 ; pressão: 9 ± 2).

Tabela 3: Sonolência diurna subjetiva e parâmetros de qualidade do sono após oito semanas de terapia com CPAP ou treinamento com exercícios aeróbicos em pacientes com AOS moderada e grave

Os dados são apresentados como média \pm DP. * $P < 0,05$. Teste t de Student (comparação de variáveis paramétricas intragrupo); comparação delta (Δ ; comparação entre grupos).

Após oito semanas de terapia com CPAP ou exercício, não foram observadas diferenças significativas nos níveis de estresse oxidativo e marcadores de inflamação, exceto para um aumento nos níveis de AOPP e IL-17A nos participantes que passaram pela terapia com CPAP (Tabela 4). Mediante este resultado foi questionado se a própria natureza da terapia com CPAP, que causa efeitos colaterais como ressecamento e desconforto nasal, promovidos pelo ar seco e pressurizado que o equipamento emite sobre a via aérea superior, seria a causadora das mudanças observadas nesses parâmetros. A fim de abordar essa questão, foram analisados os níveis de AOPP e IL-17A em pacientes que usaram CPAP juntamente com um umidificador e aqueles que usaram o CPAP isoladamente.

	CPAP (N=18)			EXERCÍCIO (N=21)			Δ
	PRÉ	PÓS	<i>p</i>	PRÉ	PÓS	<i>p</i>	
Escala de Epworth							
Score total	11 \pm 5	9 \pm 4	0.23	12 \pm 3	10 \pm 3	0.10	0.60
Questionário de Pittsburgh							
Latência do sono (min)	1 \pm 0.1	1 \pm 0.8	0.85	1 \pm 0.1	0 \pm 0.4	0.11	0.43
Horas na cama	7.1 \pm 1.5	7.3 \pm 0.7	0.50	6.9 \pm 2	6.8 \pm 1	0.91	0.65
Horas de sono	6 \pm 1.6	7 \pm 0.7	0.03*	5.7 \pm 2	6.1 \pm 1	0.39	0.40
Eficiência do sono (%)	86 \pm 13	96 \pm 6	0.01*	84 \pm 11	90 \pm 10	0.12	0.54
Score Total	11 \pm 3	6 \pm 3	0.00*	11 \pm 2	10 \pm 2	0.24	0.02*

Observou-se que as mudanças nos níveis de ambos os biomarcadores antes e após o tratamento foram maiores nos indivíduos que não usaram o umidificador (Figura 8 A e B). Finalmente, verificou-se que nem a terapia com CPAP nem o exercício

aeróbico moderado foram capazes de alterar significativamente os níveis de cfDNA

Oxidants	CPAP (n=18)			EXERCÍCIO (n=21)			Δ
	PRÉ	PÓS	<i>p</i>	PRÉ	PÓS	<i>p</i>	

após oitosemanas de tratamento (Figura 9 A e B).

Tabela 4: Biomarcadores de estresse oxidativo e inflamação após oito semanas de terapia com CPAP e treinamento físico aeróbico em indivíduos com AOS moderada e grave.

Oxidants	CPAP (n=18)			EXERCÍCIO (n=21)			Δ
	PRÉ	PÓS	<i>p</i>	PRÉ	PÓS	<i>p</i>	
ACDP (ng/ml)	6.62	3.93	0.00*	8.22	5.65	0.07	0.05

AOPP (μM)	6.62 ± 3.92	10.48 ± 6.77	0.02*	8.28 ± 5.65	9.87 ± 6.47	0.32	0.35
TBARS (μM)	0.16 ± 0.08	0.22 ± 0.26	0.37	0.14 ± 0.05	0.14 ± 0.05	0.97	0.90
Antioxidants							
SOD U/mL	1.06 ± 0.64	1.08 ± 0.57	0.88	0.72 ± 0.45	0.46 ± 1.13	0.21	0.30
Proinflammatory							
IL-17A (pg/ml)	21 (8,39)	29 (6,66)	0,00*	21 (8,32)	20 (0,33)	0.43	0.02*
INF (pg/ml)	5 (0,8)	6 (3,9)	0,12	5 (0,8)	5 (0,8)	0.77	0.27
TNF (pg/ml)	3 (0,5)	3 (2,5)	0,49	3 (0,6)	3 (0,5)	0.92	0.50
IL-6 (pg/ml)	8 (3,12)	7 (4,20)	0,16	6 (3,9)	6 (414)	0.59	0.70
IL-2 (pg/ml)	6 (4,7)	6 (5,6)	1,00	5 (4,7)	5 (4,6)	0.79	0.44
Anti-inflammatory							
IL-10 (pg/ml)	4 (1,6)	4 (3,5)	0,78	3 (1,5)	3 (1,5)	0.96	0.84
IL-4 (pg/ml)	9 (4,10)	8 (7,12)	0,60	9 (3,10)	9 (3,11)	0.71	0.43

Os valores são expressos como média \pm DP. * $p < 0,05$. Teste t de Student (comparação de variáveis paramétricas intragrupo); Teste de Wilcoxon (comparação entre grupos de variáveis intra-não paramétricas) e comparação delta (Δ ; comparação entre grupos). TBARS, substâncias reativas ao ácido tiobarbitúrico; AOPP, Produtos proteicos de oxidação avançada; TNF- α = fator de necrose tumoral- α ; INF- γ = Interferon- γ ; IL = interleucina.

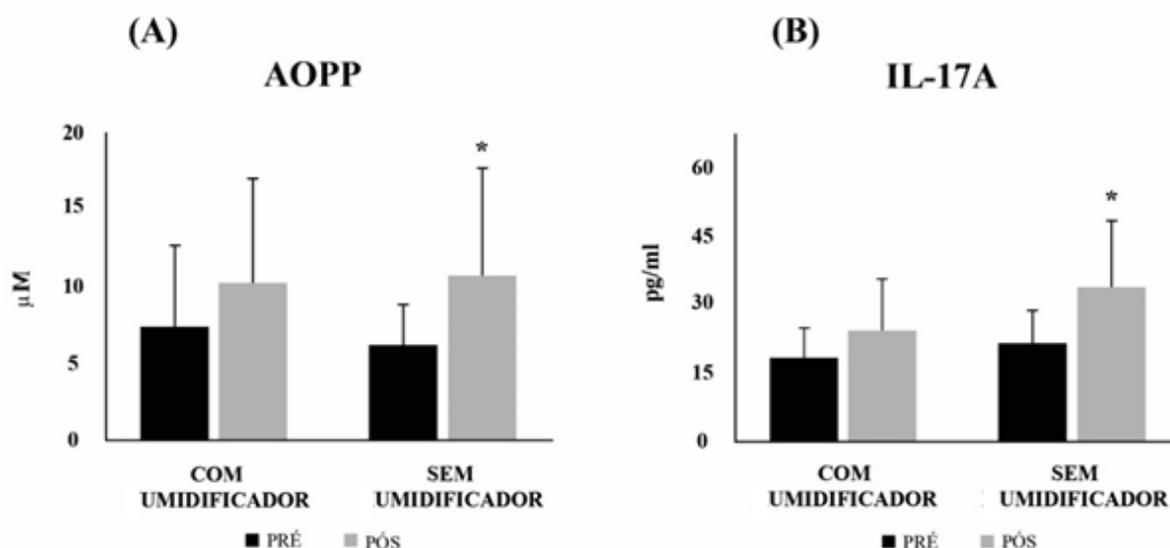


Figura 8. Comparação entre os níveis de AOPP **(A)** e IL-17A **(B)** antes e após o CPAP com (N = 8) e sem (N = 10) umidificador. AOPP: Produtos de Proteína de Oxidação Avançada; IL-17A: Interleucina 17A. Teste t de Student, * $p < 0,05$.

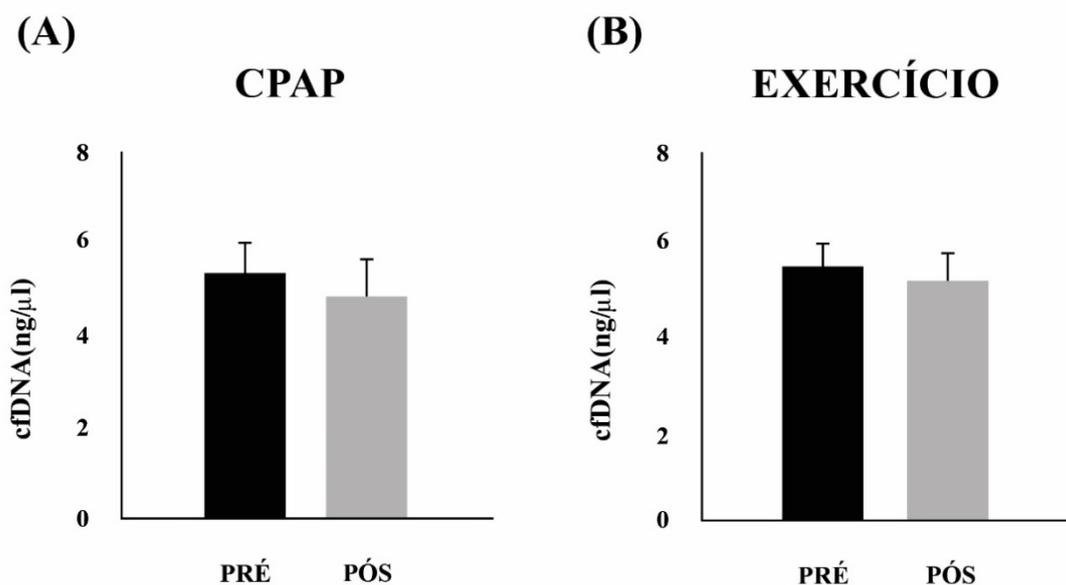


Figura 9. (A). Comparação entre os níveis de cfDNA antes e após oito semanas de CPAP ($p = 0,86$). **(B)** Comparação entre os níveis de cfDNA antes e após oito semanas de exercício aeróbico de intensidade moderada ($p = 0,25$). cfDNA: DNA livre de células. Teste t de Student, $p < 0,05$.

5 - DISCUSSÃO

A alta prevalência da AOS na população adulta, bem como a associação desse distúrbio com comorbidades cardiovasculares (ANDRADE E PEDROSA, 2016), propiciam o desejo de melhor entender seus mecanismos e melhorar seu tratamento. Para tanto, os efeitos das estratégias de tratamento, como a terapia com CPAP e a atividade física, têm sido extensivamente estudados, sendo ambos relatados para melhorar o bem-estar geral dos pacientes com AOS. Devido à natureza da doença, a maneira pela qual a AOS afeta o estresse oxidativo e os perfis inflamatórios, tem estado sob criteriosas discussões ao longo do tempo (STIEFEL et al, 2013; LAVIE et al, 2004; HERNANDEZ et al, 2015; TÓTHÓVA et al, 2014). Além disso, já foi demonstrado que os pacientes com AOS apresentam níveis mais elevados de cfDNA, que geralmente é liberado durante apoptose (SHIN et al., 2008). Embora as intervenções de médio e longo prazo sejam capazes de produzir

resultados positivos em relação às mudanças nos marcadores bioquímicos do estresse oxidativo e processos inflamatórios (OYAMA et al, 2012; LAVIE L et al, 2004; HERNÁNDEZ et al, 2006; YE et al, 2010; HERNANDEZ et al, 2015), especialmente em indivíduos que sofrem de AOS grave, essas alterações após tratamentos agudos, permanecem comparativamente menos exploradas. Quanto aos efeitos da terapia com CPAP e do exercício sobre os níveis de cfDNA de pacientes com AOS, pouco foi feito. Assim, no presente estudo, procuramos abordar esses mesmos pontos.

Começamos estabelecendo se a terapia CPAP de curto prazo afetava a qualidade do sono e os índices de sonolência diurna dos indivíduos. Devemos ressaltar que a terapia com CPAP foi bem aceita pelos indivíduos do nosso estudo, que apresentaram boa adesão ao tratamento (mais de 70% de uso por noite), sendo o uso médio de $5,35 \pm 1$ h/noite, período maior do que o encontrado em uma meta-análise de 82 ensaios clínicos cuja média foi de 4,6 h/noite (ROTENBERG et al, 2016). Embora tenha sido observado que o uso de CPAP tenha melhorado a qualidade do sono, principalmente nos itens eficiência do sono e horas de sono, as mudanças foram um tanto modestas e outros parâmetros de qualidade do sono permaneceram praticamente inalterados. Nos participantes que utilizaram o CPAP por mais de 4 horas por noite, o CPAP foi eficaz na melhora da sonolência subjetiva, pois os escores de Epworth reduziram a sonolência de excessiva para média sonolência diurna, embora as mudanças nos valores médios não tenham sido estatisticamente significativas, devido ao pequeno tamanho da amostra. Também é provável que, uma vez que a terapia com CPAP elimina os eventos respiratórios hipóxicos, outros fatores poderiam levar as melhorias no sono e sonolência diurna,

desempenhando um papel na redução de despertares recorrentes e, assim promoveria o restabelecimento do sono não-fragmentado.

O papel da terapia com CPAP nos episódios intermitentes de hipóxia-reoxigenação está bem estabelecido. Estudos anteriores mostraram que a terapia com a CPAP de longo prazo diminui os marcadores de estresse oxidativo no plasma e na saliva (CELEC et al, 2012). Além disso, os níveis circulantes de marcadores inflamatórios também parecem ser reduzidos pela terapia com CPAP conduzida à longo prazo (STEIROPOULOS et al, 2009; BAESSLER et al, 2013; ARNARDOTTIR et al, 2015). No entanto, também há evidências que indicam que a terapia com CPAP de 1 ano não é capaz de melhorar o perfil inflamatório de pacientes com AOS que sofrem de doença arterial coronariana (THUNSTRÖM et al, 2017). Acredita-se que se a terapia de longo prazo nem sempre produz resultados benéficos em melhorar o perfil inflamatório, as expectativas em relação às intervenções de curto prazo deveriam ser atenuadas. De fato, em nosso estudo, não encontramos melhorias estatisticamente significativas nos níveis de antioxidantes e marcadores anti-inflamatórios em resposta à terapia CPAP de curta duração. Além disso, alguns estudos também mostraram que, para pacientes com formas leves e moderadas de AOS, a CPAP não induziu mudanças significativas nos marcadores de estresse oxidativo, embora aqueles que sofriam de AOS grave se beneficiaram mais do tratamento (TOTHOVA et al., 2014 e 2018). Considerando que a maioria dos nossos pacientes apresentou AOS moderada, em vez de AOS grave, sugere-se que os resultados sobre marcadores oxidativos observados neste estudo poderiam ser diferentes se a maioria de nossos pacientes apresentasse AOS grave.

Na mesma direção foi observado que dois meses de tratamento com a CPAP não atenuaram a peroxidação lipídica, e que os níveis da maioria das citocinas pró-

inflamatórias permaneceram inalterados. Os achados deste estudo discordam com os resultados relatados por um estudo anterior (TÓTHOVÁ et al., 2018), que mostrou que a terapia com a CPAP de curta duração diminuiu os níveis matinais de marcadores salivares de estresse oxidativo em pacientes que sofrem de AOS grave. Acredita-se que essa discrepância possa ser parcialmente explicada pelo fato de que a maioria dos pacientes em nosso estudo exibiu AOS moderada em vez de grave. De fato, os mesmos autores já haviam relatado que os marcadores salivares de estresse oxidativo em pacientes que sofrem de AOS leve a moderada não foram afetados por uma noite de terapia com CPAP (TÓTHOVÁ et al., 2014). Como nossos resultados não expressam necessariamente os níveis matinais dos marcadores analisados, e pelo fato de eles terem sido obtidos a partir de amostras de plasma e não de saliva, sugere-se que um resultado diferente era de fato esperado.

Foi intrigante descobrir que os níveis de AOPP e IL-17A ficaram realmente maiores após oito semanas de terapia com a CPAP. Considerando que níveis elevados de AOPP podem estar associados à inflamação (CAPEILLÈRE-BLANDIN et al, 2004), é razoável presumir que o aumento concomitante nos valores de IL-17A e AOPP observados poderia estar de alguma forma relacionado. Vale ressaltar, que o uso do dispositivo de CPAP pode trazer sintomas de desconforto nasal, como congestão, ressecamento e rinorreia, os quais têm sido descritos não apenas em pacientes com AOS, mas também em indivíduos saudáveis (AGUILAR et al, 2016). O mecanismo pelo qual o desconforto nasal, consegue promover o aumento da AOPP e da IL-17A, ainda não é compreendido pelo nosso grupo de pesquisa; no entanto, acredita-se que o aumento desses dois biomarcadores possa ser devido ao desconforto nasal provocado pela pressão do CPAP. Acredita-se que o organismo do indivíduo que utiliza a CPAP reconhece esse desconforto nasal como um agente nocivo e, como

forma de proteção, as células não imunes (células epiteliais e outras parenquimatosas) ativam a citocina IL-17A, que induzirá outras citocinas pró-inflamatórias, incluindo IL-1, IL-6, fator de necrose tumoral (TNF) e IL-8, tornando o tecido mais propenso à infiltração celular e à inflamação. Além de sua expressão em células não imunes, estudos recentes mostram que a IL-17A também é expressa em células imunes incluindo células T onde a sinalização da IL-17A é considerada como um feedback positivo e, portanto, promove o desenvolvimento ou função de Th17 (YOSEF et al., 2013). Embora o AOPP tenha sido bem descrito como um marcador de estresse oxidativo, ele também pode ser considerado como um mediador de inflamação (CAPEILLÈRE-BLANDIN et al, 2004), porque a principal via de geração de AOPP é derivado da mieloperoxidase (MPO) (GORUDKO et al, 2014) e superóxido (O_2^-) (MAZAKI et al, 2006) produzidos por neutrófilos ativados (BOCHI et al, 2016). O neutrófilo como célula de defesa, libera a enzima MPO, para facilitar a reação do Cloreto (Cl^-) com o peróxido de hidrogênio (H_2O_2), formando o ácido hipocloroso ($HOCl^-$). Além da MPO, o neutrófilo também libera o superóxido que por meio da ação da SOD, se transforma em H_2O_2 , que em seguida realiza a reação de fenton transformando H_2O_2 em hidroxil ($HO\bullet$). Tanto o $HOCl^-$ quanto o $HO\bullet$ são substâncias reativas que são liberadas para poder combater os agentes nocivos, mas essas duas substâncias atuam também sobre a albumina e o colágeno, formando o AOPP. Sendo assim, acredita-se que quanto maior for o número de neutrófilos, maior será a reação inflamatória e maior será a liberação de AOPP. Isso foi mostrado no estudo de Cisternas et al, 2017, indicando que o tratamento com a CPAP aumenta os níveis de neutrófilos nasais, sugerindo a presença de uma reação inflamatória nas cavidades nasais (CISTERNAS et al, 2017).

Evidências apontam que acrescentar a umidificação aquecida, contornaria os sintomas que poderiam resultar na inflamação nasal induzida pelo uso de CPAP (WINCK et al, 2002). Esse fato foi verificado neste estudo onde os níveis de AOPP e IL-17A foram maiores em pacientes sob terapia com CPAP sem umidificação do que naqueles que faziam uso do umidificador. Diante disso, apresentamos a hipótese de que o impacto da administração de CPAP poderia causar estímulos oxidativos e inflamatórios a serem aplicados de forma sequencial e talvez sinérgica, com o resultado sendo significativamente reduzido com o auxílio do umidificador.

Já foi relatado que os níveis de cfDNA podem aumentar em condições patológicas envolvendo hipóxia, incluindo AOS (SHIN et al., 2008; MIRANDA et al., 2013). Embora estudos anteriores tenham relatado que a terapia com a CPAP teve um efeito positivo na diminuição dos níveis de cfDNA em pacientes com AOS (HERNANDEZ et al., 2015; YE et al., 2010), especialmente aqueles que sofrem também de doenças mais graves, não encontramos alterações nos níveis de cfDNA após oito semanas de terapia com CPAP nos participantes deste estudo. Mais uma vez, acreditamos que esta discrepância seja uma consequência da duração de curto prazo do nosso tratamento, pois os estudos anteriores acima, analisaram os efeitos de uma terapia com a CPAP de três a seis meses.

Além da terapia com CPAP, a atividade física tem sido recomendada pela Academia Americana de Medicina do Sono como uma estratégia alternativa ou combinada de atendimento ao paciente com AOS. Mas, embora o exercício tenha benefícios claros em relação à qualidade de vida geral desses pacientes (NORMAN et al, 2000), o impacto do exercício sobre o estresse oxidativo e perfil inflamatório nos pacientes com AOS, ainda não está claro (ANDRADE E PEDROSA, 2016), devido ao fato de não haver conhecimento, de qual intensidade e tempo de exercício que é necessário

para influenciar no estresse oxidativo e na inflamação. Segundo o Fisher-wellman e Bloomer, 2009, o exercício de intensidade alta, tem a capacidade de aumentar o estresse oxidativo, enquanto, o de intensidade moderada tem a capacidade de reduzir (FISHER-WELLMAN E BLOOMER, 2009). Entretanto, em relação a inflamação, a revisão literária de Kasapsis e Thompson, 2005, mostraram que o exercício a longo prazo, tem um efeito anti-inflamatório, enquanto, a de curto prazo, gera resposta inflamatória (KASAPSIS E THOMPSON, 2005), porém, acredita-se que nesta revisão o aumento da inflamação ocorreu a curto prazo, porque, a seleção dos estudos foram a partir do tempo do exercício e não pela intensidade, talvez, se está revisão tivesse o cuidado de analisar os artigos pela intensidade, a resposta poderia ter sido diferente.

. No presente estudo, observamos que oito semanas de exercício aeróbico de intensidade moderada não foram suficientes para alterar os níveis séricos de IL-2, IL-6, IL-17A, TNF- α , INF- γ , IL-10 e IL-4. Um estudo anterior também mostrou que marcadores inflamatórios em indivíduos com obesidade e não obesos não foram afetados por um programa de exercícios aeróbicos de oito semanas (CAVAGNOLLI et al, 2014), reforçando nossa inferência de que estímulos de treinamento de curto prazo, mesmo em intensidade moderada, não seriam suficientes para alterar o perfil inflamatório na AOS. O mesmo aconteceu com o estresse oxidativo e cfDNA desses indivíduos, que, até onde sabemos, não foram bem explorados na literatura em conexão com o exercício físico.

Porém outra possibilidade dos biomarcadores do estresse oxidativo e inflamação, não alteraram após as intervenções, pode ser devido, ao fato dos indivíduos deste estudo já estarem antes da intervenção com os biomarcadores reduzidos, no entanto, na literatura, não existe valores de normalidade para fazer a comparação.

Diante disso usando como base os valores do estudo de Ye et al, 2010, no qual mostrou o aumento de TBARS (AOS moderado = 6,3 μM ; AOS grave= 8,1 μM) e IL-6 (AOS moderado= 121,2 pg/ml; AOS grave= 144,5 pg/ml) em pacientes apneicos, os indivíduos do presente estudo tiveram valores de TBARS (AOS grupo CPAP= 0,16 μM ; AOS grupo exercício= 0,14 μM) e IL-6 (AOS grupo CPAP= 8 pg/ml; AOS grupo exercício= 6 pg/ml) inferiores ao do estudo de Ye et al, 2010, indicando que os indivíduos com AOS deste estudo já iniciaram com os biomarcadores reduzidos.

Outros achados deste estudo revelaram que o treinamento aeróbico de moderada intensidade por oito semanas não foi eficaz na redução da sonolência e na promoção da percepção da qualidade do sono. Achados semelhantes já foram relatados por outros autores (JOKIC et al., 1999; SENGUL et al, 2009). Por outro lado, seis meses de exercício supervisionado melhoraram a sonolência diurna subjetiva, a qualidade de vida e o estado de humor em pacientes com AOS leves a moderada (NORMAN et al, 2000). Considerando que a duração do treinamento físico parece influenciar os parâmetros subjetivos do sono, sugerimos que a falta de uma clara melhora na sonolência diurna excessiva e na qualidade do sono observada no presente estudo pode ser o resultado da duração de curto prazo do programa de exercício aplicado nessa pesquisa.

Nosso estudo tem algumas limitações potenciais que devem ser reconhecidas. Em primeiro lugar, o pequeno tamanho da nossa amostra poderia ter tido um impacto em alguns dos resultados relatados. Um esforço para um recrutamento mais substancial deve ser feito para estudos posteriores. Além disso, biomarcadores antioxidantes adicionais, que não exclusivamente a SOD, devem ser analisados em estudos posteriores, a fim de obter uma melhor imagem do perfil de estresse oxidativo em pacientes com AOS antes e após os dois tipos de tratamento.

Finalmente, realizar umacompanhamento em diferentes períodos de tempo sobre os efeitos de CPAP e de exercício aeróbio, tanto como abordagens únicas como combinadas, sobre os perfis bioquímicos de pacientes com AOS. Esses são todos os objetivos para o futuro.

6 - CONCLUSÃO

A principal conclusão do nosso estudo é que o tratamento a curto prazo para OSA, seja terapia com a CPAP ou com o exercício aeróbico de intensidade moderada, não é suficiente para alterar significativamente o estresse oxidativo e perfis inflamatórios ou os níveis de DNA livre de células em indivíduos com AOS moderada e grave, afetando os parâmetros de qualidade do sono apenas de forma modesta.

Acreditamos que os resultados deste estudo têm um papel importante de mostrar aos profissionais da área da saúde, a necessidade de acompanhar de perto, ou seja, nos primeiros meses, a adaptação dos pacientes ao CPAP. Nesse momento a orientação do profissional em relação ao tipo de máscara que o paciente deve usar, a importância do uso do umidificador e o fato de incentivar o paciente a continuar por longo prazo usando o aparelho diariamente e acima de 4h/noite, são orientações que facilitam a adesão do paciente ao CPAP e ainda favorecem a adesão contínua da terapia com a CPAP. Ficou claro neste estudo que curto período de tempo com o CPAP não é suficiente para trazer benefícios aos pacientes com AOS.

Mesmo que o exercício não tenha tido resultados satisfatórios em curto prazo, acreditamos que o exercício seja uma excelente alternativa terapêutica, que pode ser aplicado individualmente ou em conjunto com o CPAP. Entretanto, é necessário que os profissionais de saúde, que pretendem utilizar o exercício como forma de tratamento para a AOS, tenham o cuidado de definir a intensidade e o tipo de

exercício, porque esses dois fatores interferem no resultado. Outro fator que o profissional deverá se atentar é com a duração da prática do exercício, pois um curto período de tempo não é suficiente para trazer benefícios aos pacientes com AOS.

7 - REFERENCIAS

ADEDAYO, A. M., OLAFIRANYE, O., SMITH ET AL, D. "Obstructive sleep apnea and dyslipidemia: evidence and underlying mechanism," ***Sleep and Breathing***, v.18, n.1, p.13–18, 2014.

AGUILAR, F., CISTERNAS, A., MONTSERRAT, J.M., et al. Effect of nasal continuous positive pressure in the nostrils of patients with sleep apnea syndrome and no previous nasal pathology. Predictive factors for compliance. ***Arch Bronconeumol***, v.52, n.10, p.519-526, 2016.

AL LAWATI, N. M., PATEL, S. R., AYAS, N. T. Epidemiology, risk factors, and consequences of obstructive sleep apnea and short sleep duration. ***Prog Cardiovasc Dis***, v.51, n.4, p.285-93, 2009.

ALBERTI, A., SARCHIELLI, P., GALLINELLA, E., et al. Plasma cytokine levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a preliminary study. ***J. Sleep Res***, v. 12, p. 305–311, 2003.

ALVES, E. S., ACKEL-D'ELIA, C. A., LUZ, G. P., et al. Does physical exercise reduce excessive daytime sleepiness by improving inflammatory profiles in obstructive sleep apnea patients? ***Sleep Breath***, p.1-6, 2012.

ALZOGHAIBI, M. A., BAHAMMAM, A. S. O. Lipid peroxides, superoxide dismutase and circulating IL-8 and GCP-2 in patients with severe obstructive sleep apnea: a pilot study. ***Sleep Breath***. v. 9, p.119–126, 2005.

ALZOGHAIBI, M. A., BAHAMMAM, A. S. The effect of one night of continuous positive airway pressure therapy on oxidative stress and antioxidant defense in hypertensive patients with severe obstructive sleep apnea. ***Sleep Breath***, v.16; p.499–504, 2012.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE POSITION STAND. Progression models in resistance training for healthy adults. American College of Sports Medicine. ***Med Sci Sports Exerc***, v. 4; n.3, p.687–708, 2009.

AMERICAN COLLEGE OF SPORTS MEDICINE. ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 8th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2010.

ANDRADE, F. M. D., PEDROSA, R. P. The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. ***J Bras Pneumol***, v.42, n.6, p.457-64, 2016.

APPLETON, S., GILL, T., TAYLOR, A., et al. Influence of Gender on Associations of Obstructive Sleep Apnea Symptoms with Chronic Conditions and Quality of Life. *Int. J. Environ. Res. Public Health*, v.15, p.1-12, 2018.

ARNARDOTTIR, E. S., LIM, D. C., KEENAN, B. T., et al. Effects of obesity on the association between long-term sleep apnea treatment and changes in interleukin-6 levels: the Icelandic Sleep Apnea Cohort. *J Sleep Res*, v.24, n.2, p.148–159, 2015.

ARZT, M., LUIGART, R., SCHUMETAL, C. “Sleep-disordered breathing in deep vein thrombosis and acute pulmonary embolism,” *European Respiratory Journal*, v.40, n.4, p.919–24, 2012.

BAESSLER, A., NADEEM, R., HARVEY, M., et al. Treatment for sleep apnea by continuous positive airway pressure improves levels of inflammatory markers—a meta-analysis. *J Inflamm (Lond)*, v.10, n.13, p.1-10. 2013.

BAGUETTE, J. P., NARKIEWICZ, K., MALLION, JM. Update on Hypertension Management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens*, v.24, p.205-8, 2006.

BARBE, F., et al. Pressure on the incidence of hypertension. *Jama*, n.307, p.2161–2168, 2013.

BARCELO, A., BARBE, F., DE LA PENA, M., et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *EurRespir J*, v.27, p.756-60, 2006.

BARCELO, A., MIRALLES, Â. C., BARBE F., et al. Abnormal lipid peroxidation in patients with sleep apnoea. *EurRespir J*, v.16, p.644-647, 2000.

BARROS, J. L. **Função pulmonar em indivíduos com SAOS antes e após o uso do CPAP: estudo randomizado duplo cego**. 2014. 72 f. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista Júlio de Mesquita Filho, Faculdade de Medicina de Botucatu, 2014.

BEGLE, R. L., et al. Effect of lung inflation on pulmonary resistance during NREM sleep. *Am Rev Respir Dis*, Wisconsin, vol. 141, n. 4, p. 854–60, 1990.

BERRY, R. B., BUDHIRAJA, R., GOTTLIEB, D. J., et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J. Clin. Sleep Med*, v.8, p.597–619, 2012.

BERTOLAZI, A. N., FAGONDES, S. C., HOFF, L. S., et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*, v.12, n.1, p.70–75, 2011.

BHAT, S., UPADHYAY, H., DEBARI, V. A., et al. The utility of patient-completed and partner-completed Epworth Sleepiness Scale scores in the evaluation of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*, p. 1-8, 2016.

BIXLER, E. O. et al. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. **Am J Respir Crit Care Med**, Pennsylvania, v.1, n. 57, p.144-8, 1998.

BLAIR, S. N., CHENG, Y., HOLDER, J. S. Is physical activity or physical fitness more important in defining health benefits? **Med Sci Sports Exerc**, v.33, p.379–99, 2001.

BOCHI, G. V., TORBITZ, V. D., CAMPOS, L. P et al. In Vitro Oxidation of Collagen Promotes the Formation of Advanced Oxidation Protein Products and the Activation of Human Neutrophils. **Inflammation**, p.1-12, 2016.

BOLLENS, B., REYCHLER, G. Efficacy of exercise as a treatment for Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A systematic review. **Complement Ther Med**, v.41, p.208-214, 2018.

BOULE, N. G., HADDAD, E., KENNY, G. P., et al. Effects of exercise on glycemic control and body mass in type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of controlled clinical trials. **JAMA**, v.286, p.1218–1227, 2001.

BRADLEY, T. D., FLORAS, J. S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. **Lancet**, v.373, p.82–93, 2009.

BUCHANAN, A., COHEN, R., LOONEY, S., et al. Cone-beam CT analysis of patients with obstructive sleep apnea compared to normal controls. **Imaging science in dentistry**, v.46, n.1, p.9-16, 2016.

BUYSSE D. J. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. **Psychiatry Res**. n.28,v.2,p.193–213, 1989.

BUYSSE, D. J., HALL, M. L., STROLLO, P. J., et al. Relationships between the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and clinical/polysomnographic measures in a community sample. **J Clin Sleep Med**, v.4, n.6, p.563–571, 2008.

CAFFO. B. et al. A novel approach to prediction of mild obstructive sleep disordered breathing in a population-based sample: the Sleep Heart Health Study. **Sleep**. Los Angeles, v.33, n.12, p.1641-8, 2010.

CAIMI, G., MONTANA, M., CANINO, B., et al. Erythrocyte deformability, plasma lipid peroxidation and plasma protein oxidation in a group of OSAS subjects. **Clinical Hemorheology and Microcirculation**, v.64, p.7–14, 2016.

CAMPOS-RODRIGUEZ, F., MARTINEZ-GARCIA, M. A., CRUZ MORON, I., et al. “Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study”. **Annals of Internal Medicine**, v.156, n.2, p.115–22, 2012.

CAPEILLÈRE-BLANDIN, C., GAUSSON, V., DESCAMPS-LATSCHA, B., et al. Biochemical and spectrophotometric significance of advanced oxidized protein products. **Biochimica et Biophysica Acta**, v.1689, p.91–102, 2004.

CAPPUCCIO, F. P., COOPER, D., D'ELIA, L., et al. "Sleep duration predicts cardiovascular outcomes: a systematic review and meta-analysis of prospective studies," **European Heart Journal**, v.32, n.12, p.1484–92,2011.

CARLSON, J. T., RANGEMARK, C., HEDNER, J. A. "Attenuated endothelium-dependent vascular relaxation in patients with sleep apnoea," **Journal of Hypertension**, v. 14, n. 5, p. 577– 84,1996.

CAVAGNOLLI, D. A., ESTEVES, A. M., ACKEL-D'ELIA, C., et al. Aerobic exercise does not change Creactive protein levels in non-obese patients with obstructive sleep apnoea. **Eur J Sports Sci**, v.14, p.142–47, 2014.

CELEC, P., HODOSY, J., BEHULIAK, M., et al. Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. **Sleep Breath**, v.16, p.393–398, 2012.

CHENG, J. H., HUA C. C., CHEN, N. H., et al. Autonomic activity difference during continuous positive airway pressure titration in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome with or without hypertension. **Chang Gung Med J**. n.34, v.4, p.410-7, 2011.

CHOBANIAN, A. V., BAKRIS, G. L., BLACK, H. R, et al. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, v.42, n.6, p.1206-52, 2003.

CHRISTOU, K., MOULAS, A. N., PASTAKA, C., et al. Antioxidant capacity in obstructive sleep apnea patients. **Sleep Med**, v.4, p.225-8, 2008.

CICCONE, M. M., SCICCHITANO, P., ZITO, A., et al. Correlation between Inflammatory Markers of Atherosclerosis and Carotid Intima-Media Thickness in Obstructive Sleep Apnea. **Molecules**, v.19, p.1651-1662, 2014.

CISTERNAS, A., AGUILAR, F., MONTSERRAT, J. M et al. Effects of CPAP in patients with obstructive apnoea: is the presence of allergic rhinitis relevant? **Sleep Breath**, p.1-8, 2017.

CROWLEY, E., DI NICOLANTONIO, F., LOUPAKIS, F., et al. Liquid biopsy: Monitoring cancer-genetics in the blood. **Nat Rev Clin Oncol**, v.10, n.8, p.472-84, 2013.

CURCIO, G., TEMPESTA, D., SCARLATA, S., et al. Validity of the Italian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). **NeuroSci**, v.34, n.4, p.511–19, 2013.

DAL-FABBRO, C., GARBUIO, S., D'ALMEIDA, V., et al. Mandibular advancement device and CPAP upon cardiovascular parameters in OSA. **Sleep Breath**, p. 1-11, 2014.

DAVIES, R. J.; ALI, N. J.; STRADLING, J. R. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. **Thorax**, Oxford, v.47, p.101-5, 1992.

DE OLIVEIRA, V. N., BESSA, A., JORGE, M. L et al. The effect of different training programs on antioxidant status, oxidative stress, and metabolic control in type 2 diabetes. **ApplPhysiolNutrMetab**, v.37, n.2, p.334–44, 2012.

DEVRIES, M. C., HAMADEH, M. J., GLOVER, A. W., et al. Endurance training without weight loss lowers systemic, but not muscle, oxidative stress with no effect on inflammation in lean and obese women. **Free Radic Biol Med**, v.45, n.4, p.503–11, 2008.

DORKOVA, Z., PETRASOVA, D., MOLCANYIOVA, A., et al. Effects of Continuous Positive Airway Pressure on Cardiovascular Risk Profile in Patients With Severe Obstructive Sleep Apnea and Metabolic Syndrome. **CHEST**, v.134, p.686-692, 2008.

DRAGER, L. F., YAO, Q., HERNANDEZ, K. L., et al. Chronic intermittent hypoxia induces atherosclerosis via activation of adipose angiopoietin-like 4. **Am J RespirCrit Care Med**, v.188, p.240-8, 2013.

DYUGOVSKAYA, L., POLYAKOV, A., LAVIE, P., et al. Delayed neutrophil apoptosis in patients with sleep apnea. **Am J RespirCrit Care Med**, v.177, p.544-54, 2008.

EISELE, H.J, MARKART, P, AND SCHULZ, R. Review Article Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, and Cardiovascular Disease: Evidence from Human Studies. **Oxidative Medicine and Cellular Longevity**, Germany, v. 2015, n. 608438, p. 1-9, 2015.

ENGLEMAN, H. M., MARTIN, S. E., DEARY I. J., et al. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnea/hypopnea syndrome. **Lancet**, v.343, p.572-5,1994.

ENGLEMAN, H. M., MARTIN, S. E., DOUGLAS, N. J. Compliance with CPAP therapy in patients with the sleep apnoea/hypopnea syndrome. **Thorax**, v. 49, p. 263–266, 1994.

EPSTEIN, L. J., KRISTO, D., STROLLO, P. J., et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. **Journal of clinical sleep medicine : JCSM**, v.5, n.3, p.263-76, 2009.

FAVA, C., DORIGONI, S., DALLE VEDOVE, F., et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with OSA/hypopnea a systematic review and meta-analysis. **Chest**, v.145, p.4, p.762–71, 2014.

FAVA, C., MONTAGNANA, M., FAVALORO, E. J., et al. Obstructive sleep apnea syndrome and cardiovascular diseases. **SeminThrombHemost**, v.37, n.3, p.280-97, 2011.

FERBER, R., MILLMAN, R., COPPOLA, M., et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice. **Sleep**, v.17, n.4, p.378-92, 1994.

FISHER-WELLMAN, K., BLOOMER, R. J. Acute exercise and oxidative stress: a 30-year history. ***Dyn Med***, n.8, v.1, 2009.

FRIEDMAN, M. et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. ***Laryngoscope***, Philadelphia, v.109, p.1901-7, 1999.

FUSETTI, M., FIORETTI, A. B, VALENTI, M., et al. Cardiovascular and metabolic comorbidities in patients with obstructive sleep apnea syndrome. ***Acta Otorhinolaryngologica Italica***, v.32, n.5, p.320-5, 2012.

GIANNOPOULOU, I., FERNHALL, B., CARHART, R., et al. Effects of diet and/or exercise on the adipocytokine and inflammatory cytokine levels of postmenopausal women with type 2 diabetes. ***Metabolism***, v.54, n.7, p.866–75, 2005.

GILES, T. L., et al. Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnoea in Adults (Review). The Cochrane Library, Australia, 2006.

GOLDSHTEIN, H., HAUSMANN, M.J., DOUVDEVANI, A. A rapid direct fluorescent assay for cell-free DNA quantification in biological fluids. ***Ann Clin Biochem***, v.46, p.488–494, 2009.

GORUDKO, I. V., GRIGORIEVA, D. V., SHAMOVA, E. V., et al. Hypohalous acid-modified human serum albumin induces neutrophil NADPH oxidase activation, degranulation, and shape change. ***Free Radic Biol Med***, v.68, p.326–34, 2014.

GRUNSTEIN, R. R., et al. Acute withdrawal of nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea does not cause a rise in stress hormones. ***Sleep***, v. 19, p. 774–782, 1996.

GRÜTZ G. New insights into the molecular mechanism of interleukin-10-mediated immunosuppression. ***J Leukoc Biol***, n.77, p.3–15, 2005.

GUILLEMINAULT, C., STOOHS, R., CLERK, A., et al. A cause of daytime sleepiness: the upper airway resistance syndrome. ***Chest***, v.104, n.3, p.781-7, 1993.

GUIMARÃES, G. M. Obstructive sleep apnea syndrome: clinical history and physical examination. ***J Bras Pneumol***, v.36, p.1-3, 2010.

GUPTA, M. A., KNAPP, K. "Cardiovascular and psychiatric morbidity in Obstructive Sleep Apnea (OSA) with Insomnia (sleep apnea plus) versus obstructive sleep apnea without insomnia: a case-control study from a nationally representative US sample," ***PLoS ONE***, v.9, n.3, p.1-10, 2014.

HADDAD, F.; BITTENCOURT, L. Diretrizes recomendações para o diagnóstico e tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono no adulto. ***Associação Brasileira do sono***, São Paulo, 1º edição, p. 1 – 106, 2013.

HADDAD, F. L. M.; GREGÓRIO, L. C. **Manual do residente: medicina do sono**. Barueri: Manole, 2017;

HAHN G. F., OLIVEIRA J. R., BOCK P. M. The role of factor 2 erythroid nuclear factor 2 (nrf2) in diabetes mellitus. ***Clin Biomed Res***, n.3, p. 203-213, 2017.

HALLIWELL, B. "The role of oxygen radicals in human disease, with particular reference to the vascular system," ***Haemostasis***, v. 23, n.1, p.118–126,1993.

HANASAND, M., OMDAL, R., NORHEIM, K.B., et al. Improved detection of advanced oxidation protein products in plasma. ***ClinChimActa***, v.413, n.9, p.901–6, 2012.

HASKELL, W. L., LEE, I. M., PATE, R. R., et al. Physical activity and public health: updated recommendation for adults from the American College of Sports Medicine and the American Heart Association. ***Med Sci Sports Exerc***, v.39, p.1423-34, 2007.

HEINZER, R., VAT, S., MARQUES-VIDAL, P., et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus study. ***Lancet Respir. Med***, v.3, p.310–18, 2015.

HERNÁNDEZ, C. J., ABREUA, J., ABREUC, P., et al. Efectos del tratamiento con CPAP nasal en el estrés oxidativo en pacientes con síndrome de apnea del sueño. ***Arch Bronconeumol***, v.42, n.3, p.125-9, 2006.

HERNANDEZ, R., VALLEJO-VAZ, A. J., ARMENGO, A. S., et al. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome, Endothelial Function and Markers of Endothelialization. Changes after CPAP. ***PLoS ONE***, v.10, n.3, p.1-13, 2015.

HOFFSTEIN, V.; SZALAI, J. P. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. ***Sleep***, Toronto, v.16, n. 2, p.118-22, 1993.

HOPPS, E., CANINO, B., CALANDRINO, V., et al. Lipid peroxidation and protein oxidation are related to the severity of OSAS. ***European Review for Medical and Pharmacological Sciences***. v. 18, p.3773-3778, 2014.

IP, M. S. M; LAM, B; NG, M. M. T; et al. "Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance." ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***, v.165, n.5, p.670–76, 2002.

JELIC, S., et al. Vascular inflammation in obesity and sleep apnea. ***Circulation***, n.121, v.8, p.1014-21, 2010.

JELIC, S., PADELETTI, M., KAWUT, S. M., et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. ***Circulation***. n.117, v.17, p.2270-8, 2008.

JIANG, H., CAO, H., WANG, P., et al. Tumour necrosis factor- α /interleukin-10 ratio in patients with obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. ***The Journal of Laryngology & Otology***, v.129, p.73–78, 2015.

JOHNS M. W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. ***Sleep***, v.14, p.540–45, 1991.

JOKIC, R., KLIMASZEWSKI, A., CROSSLEY, M., et al. Positional treatment vs continuous positive airway pressure in patients with positional obstructive sleep apnea syndrome. **Chest**, v.115, p.771–781, 1999.

JULLIAN-DESAYES, I., JOYEUX-FAURE, M., TAMISIER, R., et al. Impact of obstructive sleep apnea treatment by continuous positive airway pressure on cardiometabolic biomarkers: A systematic review from sham CPAP randomized controlled trials. **Sleep Medicine Reviews**, p.1-6, 2014.

KALCINA, L. L., VALIC, M., PECOTIC, R., et al. Good and poor sleepers among OSA patients: sleep quality and overnight polysomnography findings. **NeuroSci**, p.1-8, 2017.

KALOUSOVA, M., SKRHA, J., ZIMA, T. Advanced glycation end – products and advanced oxidation protein products in patients with diabetes mellitus. **Physiol. Res.**, v. 51, n. 2, p. 597-604, 2002.

KAROLKIEWICZ, J., MICHALAK, E., POSPIESZNA, B., et al. Response of oxidative stress markers and antioxidant parameters to an 8-week aerobic physical activity program in healthy, postmenopausal women. **Arch GerontolGeriatr**, v.49, v.1, p.67–71, 2009.

KASAPIS, C., THOMPSON, P. D. The effects of physical activity on serum C-reactive protein and inflammatory markers: A systematic review. **Journal of the American College of Cardiology**, v.45, p.1563-69, 2005.

KAUR, R. P., Vasudeva, K., Singla, H., et al. Analysis of pro- and anti-inflammatory cytokine gene variants and serum cytokine levels as prognostic markers in breast cancer. **J Cell Physiol**, v.233, p.9716–23, 2018.

KHAYAT, R., PLEISTER, A. Consequences of Obstructive Sleep Apnea Cardiovascular Risk of Obstructive Sleep Apnea and Whether Continuous Positive Airway Pressure Reduces that Risk. **Sleep Med Clin**, v.11, p.273–286, 2016.

KRIBBS, N. B., et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. **American Reviews in Respiratory Diseases**, v.147, p. 887–895, 1993.

KUFOY, E., et al. Changes in the heart rate variability inpatients with obstructive sleep apnea and its response to acute CPAP treatment. **PloS One**, n.7, v.3, 2012.

KUSHIDA C. A.; EFRON B.; GUILLEMINAULT C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. **Ann Intern Med**, California, v.127, n.8, p. 581-7, 1997.

KUSHIDA, C. A., LITTNER, M. R., MORGENTHALER, T., et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. **Sleep**, v.28, n.4, p.499-521, 2005.

LAVIE L. Obstructive sleep apnoea syndrome e an oxidative stress disorder. **Sleep Med Rev**, v.7, p.35-51, 2003.

LAVIE L. Oxidative stress inflammation and endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. **Front Biosci**, v.4, p.1391-403, 2012.

LAVIE, L. Clinical review oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermitente hypoxia e Revisited e The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. **Sleep Medicine Reviews**, v.20, p.27-45, 2015.

LAVIE, L., DYUGOVSKAYA, L., GOLAN-SHANY, O., et al. Heat-shock protein 70: expression in monocytes of patients with sleep apnoea and association with oxidative stress and tumour necrosis factor- α . **J. Sleep Res**, v. 19, p. 139–147, 2010.

LAVIE, L., VISHNEVSKY, A., LAVIE, P. Evidence for lipid peroxidation in obstructive sleep apnea. **SLEEP**, v.27, n.1, p.123-8, 2004.

LEAL, M. A., BALARINI, C. M., DIAS, A. T., et al. Mechanisms of Enhanced Vasoconstriction in the Mouse Model of Atherosclerosis: the Beneficial Effects of Sildenafil. **Curr Pharm Biotechnol**, v.16, p.517–30, 2015.

LEE N. R. Evaluation of the obstructive sleep apnea patient and management of snoring. **Oral maxillofac Surg Clin North Am**, USA, v. 21, n. 4, p. 377-87, 2009.

LOREDO, J., et al. Effect of Continuous Positive Airway Pressure versus Supplemental Oxygen on Sleep Quality in Obstructive Sleep Apnea: A Placebo-CPAP-controlled study. **Sleep**, California, v. 29, n. 4, p. 564-71, 2006.

LYON, C. J., LAW, R. E., HSUEH, W. A. Minireview: Adiposity, inflammation, and atherogenesis. **Endocrinology**, v. 144, p.2195–2200, 2003.

MANCUSO, M; BONANNI, E; LOGERFO, A., et al. Oxidative stress biomarkers in patients with untreated obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep medicine**, v.13, p.632–636, 2012.

MARIN, J. M., AGUSTI, A., VILLAR, I., et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. **JAMA**, v.307, n.20, p.2169-76, 2012.

MARIN, J. M., CARRIZO, S. J., VICENTE, E., et al. “Long term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study,” **The Lancet**, v.365, n.9464, p.1046–53, 2005.

MARTÍNEZ-GARCÍA M. A., et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension. **Jama**, n.310, p.2407-2415, 2013.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M. A., CAMPOS-RODRÍGUEZ, F., CATALÁN-SERRA, P., et al. “Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive air way pressure treatment: a prospective observational

study," **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 186, n. 9, p.909–16, 2012.

MARTINHO, F. L. et al. Systematic head and neck physical examination as a predictor of obstructive sleep apnea in class III obese patients. **Braz J Med Biol Res**, São Paulo, v. 41, n. 12, p.1093-7, 2008.

MASON, R. H., RUEGG, G., PERKINSETAL, J. "Obstructive sleep apnea in patients with abdominal aortic aneurysms: highly prevalent and associated with aneurysm expansion," **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v.183, n.5, p.668–74, 2011.

MATNEI, T., DESCHK, M. A. S., SABATINI, J. S et al. Correlation of Epworth Sleepiness Scale with polysomnography changes in the assessment of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. **Medicina (Ribeirão Preto, Online.)**, v.50, n.2, p.102-8, 2017.

MATSUO, T., SAOTOME, K., SEINO, S., et al. Low-volume, high-intensity, aerobic interval exercise for sedentary adults: VO₂max, cardiac mass, and heart rate recovery. **Eur J Appl Physiol**, v.114; n.9, p.1963–1972, 2014.

MAZAKI, Y., HASHIMOTO, S., TSUJIMURA, T., et al. Neutrophil direction sensing and superoxide production linked by the GTPase-activating protein GIT2. **Nature Immunology**, v.7, p.724–731, 2006.

MCDAID, C., DURÉE, K. H., GRIFFIN, S. C., et al. A systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. **Sleep Med Rev**, v.13, p.427-36, 2009.

METCALF, B. S., CURNOW, J. S., EVANS, C., et al. Technical reliability of the CSA activity monitor: the early bird study. **Med Sci Sports Exerc**, v.34, n.9, p.1533–1537, 2002.

MICHA, T., WERNER, S., MICHAEL C., et al. Comprehensive biomarker profiling in patients with obstructive sleep apnea, **Clinical Biochemistry**, p. 3-27, 2014.

MIRANDA, M. L., MACHER, H. C., MUÑOZ-HERNÁNDEZ, R., et al. Role of Circulating Cell-free DNA Levels in Patients with Severe Preeclampsia and HELLP Syndrome. **Am J Hypertens**, v.26, p.1377-80, 2013.

MOGHADDAM, F. J., NAKHAE, N., SHEIBANI, V., et al. Reliability and validity of the Persian version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI-P). **Sleep Breath**, v.16, n.1, p.79–82, 2012.

MONTESI, S. B., EDWARDS, B. A., MALHOTRA, A., et al. The Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Blood Pressure: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 8, n. 5, 2012.

MONTOYA, F. S. et al. The predictive value of clinical and epidemiological parameters in the identification of patients with obstructive sleep apnea (OSA): a

clinical prediction algorithm in the evaluation of OSA. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, Spain, v. 264, p. 637-43, 2007.

MOTA, M. P., PEIXOTO, F. M., SOARES, J. F., et al. Influence of aerobic fitness on age-related lymphocyte DNA damage in humans: relationship with mitochondria respiratory chain and hydrogen peroxide production. *Age (Dordr)*, v.32, n.3, p.337–346, 2010.

NG S. S., Chan T. O., TO K. W. et al. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology*.v.15, n. 2, p. 336-42, 2010.

NISHIYAMA, T., MIZUNO, T., KOJIMA, M., et al. Criterion validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and Epworth Sleepiness Scale for the diagnosis of sleep disorders. *Sleep Med*, v.15, n.4, p.:422–429, 2013.

NORMAN, J. F., VON ESSEN, S. G., FUCHS, R. H., et al. Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res*, v.3, p.121-29, 2000.

NTALAPASCHA, M., MAKRIS, D., KYPAROS, A., et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. v. 17, p.549–555, 2013.

OKUR, H. K., PELIN, Z., YUKSEL, M., et al. Lipid peroxidation and paraoxonase activity in nocturnal cyclic and sustained intermittent hypoxia. *Sleep Breath*, v.17, p.365–371, 2013.

OYAMA, J. I., YAMAMOTO, H., MAEDA, T., et al. Continuous Positive Airway Pressure Therapy Improves Vascular Dysfunction and Decreases Oxidative Stress in Patients With the Metabolic Syndrome and Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Clin.Cardiol*.n.35, v.4, p. 231–236, 2012.

PALOMBINI, L. O. Fisiopatologia dos distúrbios respiratórios do sono. *J Bras Pneumol*, v.36, n.2, p.1-6, 2010.

PAPANDREOU, C. “Levels of TBARS are inversely associated with lowest oxygen saturation in obese patients with OSAS,” *Sleep and Breathing*, v.17,n.4, p.1319–22, 2013.

PASCHOAL, M. A., POLESSI, E. A., SIMIONI, F. C. Evaluation of heart rate variability in trained and sedentary climacteric women.*Arq Bras Cardiol*. V. 90, p. 74-9, 2008.

PASSALI, D. G., CORALLO, G., YAREMCHUK, S., et al. Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *ACTA otorhinolaryngologica italic*, v.35, p.420-425, 2015.

PATIL, S., et al. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*, v.132, n.1, p.325-337, 2007.

PEDROSA, R. P., KRIEGER, E. M., FILHO, G. L., et al. Avanços Recentes do Impacto da Apneia Obstrutiva do Sono na Hipertensão Arterial Sistêmica. *ArqBrasCardiol*, n. 97, v. 2, p. 40-47, 2011.

PEPIN, J. L., et al. Side Effects of Nasal Continuous Positive Airway Pressure in Sleep a Apnea Syndrome: Study of 193 patients in Two French Sleep Centers. **Chest**, v. 107 n. 2, p. 375-81, 1995.

PETERSEN, A. M., PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. *J Appl Physio*, v.98, n.4, p.1154–62, 1985.

PRYOR, W. The antioxidant nutrients and disease prevention— what, do we know and what, do we need to find out. ***Am J ClinNulr.*** v.1, n. 53, p. 391–393, 1991.

QUAN, S. F., et al. Association of physical activity with sleep-disordered breathing. ***Sleep Breath***, n.11, v.3, p.149-57, 2007.

RADAK, Z., KUMAGAI, S., NAKAMOTO, H., et al. 8-Oxoguanosine and uracil repair of nuclear and mitochondrial DNA in red and white skeletal muscle of exercise-trained old rats. ***J ApplPhysiol***, v.102, n.4, p.1696–1701, 2007.

REUTER, S., GUPTA, S. C., CHATURVEDI, M. M., et al. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? ***Free RadicBiol Med***, v.49, p.1603-16, 2010.

RICHARDS, G. N., et al. Mouth Leak with Nasal Continuous Positive Airway Pressure Increases Nasal Airway Resistance. ***Am J RespirCrit Care Med***, v. 154, p. 182-6,1996.

ROTENBERG, B. W., MURARIU, D., PANG, K. P. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. ***J Otolaryngol Head Neck Surg***, v.45, n.1, p.43, 2016.

SAJKOV, D., WANG, T., SAUNDERS, N. A., et al. “Day time pulmonary hemodynamics in patients with obstructive sleep apnea without lung disease.” ***American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine***,v.159, n.51, p.1518–26,1999.

SALES, L. V., BRUIN, V. M., D’ALMEIDA V., et al. Cognition and biomarkers of oxidative stress in obstructive sleep apnea. ***Clinics***, v.68, n.4, p.449-455, 2013.

SANTOS-SILVA, R., SARTORI, D. E., TRUKSINAS, V., et al. Validation of a portable monitoring system for the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome. ***Sleep***, v.32, n.5, p.629-36, 2009.

SCARLATA, S., PEDONE, C., CURCIO, G., et al. Pre-polysomnographic assessment using the Pittsburgh Sleep Quality Index questionnaire is not useful in identifying people at higher risk for obstructive sleep apnea. ***J MedScreen***, v.20, n.4, p.220– 26, 2013.

SCHNEIDER, C. D., OLIVEIRA, A. R. Artigo de revisão: Radicais livres de oxigênio e exercício: mecanismos de formação e adaptação ao treinamento físico. ***Rev Bras Med Esporte***, v. 10, n. 4, p. 1-6, 2004.

SCHULZ, R., SEEGER, W., FEGBEUTELETAL, C. "Changes in extracranial arteries in obstructive sleep apnoea," **European Respiratory Journal**, v.25, n.1, p.69–74, 2005.

SCHWAB, R. J. Properties of tissues surrounding the upper airway. **Sleep**, Philadelphia, v. 19, n. 10, p.170-4. 1996.

SCHWARZENBACH, H., HOON, D. S., PANTEL, K. Cell-free nucleic acids as biomarker in cancer patients. **Nat Rev Cancer**, v.11, n.6, p.426-37, 2011.

SEGAL, Y., MALHOTRA, A., PILLAR, G. Upper airway length may be associated with the severity of obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep Breath**, v.12, n.4, p.311-16, 2008.

SENGUL, Y. S., OZALEVLI, S., OZTURA, I., et al. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. **Sleep Breath**, v.15, n.1, p.49-56, 2009.

SHIH, K. C., JANCKILA, A. J., KWOK, C. F., et al. Effects of exercise on insulin sensitivity, inflammatory cytokines, and serum tartrate-resistant acid phosphatase 5a in obese Chinese male adolescents. **Metabolism**, v.59, n.1, p.144-51, 2010.

SIES, H. "Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine," **Redox Biology**, v.4, p.180–83, 2015.

SIU, P. M., PEIX, M., TENG, B. T., et al. Habitual exercise increases resistance of lymphocytes to oxidant-induced DNA damage by upregulating expression of antioxidant and DNA repairing enzymes. **Exp Physiol**, v.96, n.9, p.889–906, 2011.

SMITH, J. K., DYKES, R., DOUGLAS, J. E., et al. Long-term exercise and atherogenic activity of blood mononuclear cells in persons at risk of developing ischemic heart disease. **Journal of American Medical Association**, v.281, p.1722-27, 1999.

SOFI, F., CESARI, F., CASINI, A, et al. "Insomnia and risk of cardiovascular disease: a metaanalysis," **European Journal of Preventive Cardiology**, v.21, n. 1, p.57–64, 2014.

SOMERS, V. K et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. **J Am Coll Cardiol**. v.52, n.8, p.686-717. 2008.

SOMERS, V. K., DYKEN, M. E., CLARY M. P., et al. "Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea," **The Journal of Clinical Investigation**, v.96, n.4, p.1897–1904, 1995.

SONKA, K., FIALOVÁ, L., VOLNÁ, J., et al. Advanced Oxidation Protein Products in Obstructive Sleep Apnea. *Prague Medical Report*. v. 109, n. 2–3, p. 159–165, 2008.

SPIRA, A. P., BEAUDREAU, S. A., STONE, K. L., et al. Reliability and validity of the Pittsburgh Sleep Quality Index and the Epworth Sleepiness Scale in older men. *J Gerontol Ser A-BiolSciMedSci*, v.67, n.4, p.433–439, 2012.

STEIROPOULOS, P., KOTSIANIDIS, I., NENA, E., et al. Long-term effect of continuous positive airway pressure therapy on inflammation markers of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*, v.32, n.4, p.537–543, 2009.

STIEFEL, P., SANCHEZ-ARMENGOL, MA., VILLAR, J., et al. Obstructive sleep apnea syndrome, vascular pathology, endothelial function and endothelial cells and circulating microparticles. *Arch Med Res*, v.44, p.409–14, 2013.

STRADLING, J. R., CRAIG, S. E., KOHLER, M., et al. Markers of inflammation: data from the MOSAIC randomised trial of CPAP for minimally symptomatic OSA. *Thorax*, v.70, p.181–182, 2015.

STRADLING, J. R.; CROSBY, J. H. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax*, Oxford, v. 46, n. 2, p. 85-9, 1991.

SULLIVAN, C. E., et al. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, Australia, v. 8225, n. 1, p. 862-5, Apr 1981.

SVATIKOVA, A., WOLK, R., LERMAN, L.O., et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *European Heart Journal*. v. 26, p.2435–2439, 2005.

THUNSTRÖM, E., GLANTZ, H., YUCEL-LINDBERG, T., et al. CPAP does not reduce inflammatory biomarkers in patients with coronary artery disease and nonsleepy obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep*, v.40, n.11, p.1-9, 2017.

TONELLI DE OLIVEIRA, A. C., MARTINEZ, D., VASCONCELOS, L. F., et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*, v.135, n.2, p.330-6, 2009.

TÓTHÓVA, L., CELEC, P., MUCSKA, I., et al. Short-term effects of continuous positive airway pressure on oxidative stress in severe apnea. *Sleep and Breathing*, p.1-8, 2018.

TÓTHÓVA, L., HODOSY, J., MUCSKA, I., et al. Salivary markers of oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*, v.18, p.563–70, 2014.

TROMBETTA, I. C., et al. Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Sleep*, v. 36, p. 41-49, 2013.

TSAI W. H. et al. A decision rule for diagnostic testing in obstructive sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med**, Canada, v.167, n.10, p.1427-32, 2003.

TSAI, P. S., WANG, M. Y., WANG, S. Y., et al. Psychometric evaluation of the Chinese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index (CPSQI) in primary insomnia and control subjects. **Qual Life Res**, v.14, p.1943–52, 2005.

VICENTE, E., MARIN, J. M., CARRIZO, S. J., et al. Upper airway and systemic inflammation in obstructive sleep apnoea. **EurRespir J**, v.48, p.1108–1117, 2016.

VICTOR LD. Obstructive sleep apnea. **Am Fam Physician**, v.60, p.2279-86, 1999.

VINER, S.; SZALAI, J. P.; HOFFSTEIN, V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? **Ann Intern Med**, Toronto, v.115, n.5, p.356-9, 1991.

VITTORI, L. N., TAROZZI, A., LATESSA, P. M. Circulating Cell-Free DNA in Physical Activities. **Methods in Molecular Biology**, v.1909, p.183-197, 2019.

WALI, S. O., BAHAMMAM, A. S., MASSAELI, H et al. Susceptibility of LDL to Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea. **Sleep-disordered breathing**. v. 21, n. 3, p. 1-7, 1998.

WANG, Y., CHAI, Y., HE, X et al. Intermittent hypoxia simulating obstructive sleep apnea causes pulmonary inflammation and activates the Nrf2/HO-1 pathway. **Experimental and therapeutic medicine**, n.14, p.3463-3470, 2017.

WINCK, J. C., DELGADO, J. L., ALMEIDA, J. M., et al. Heated Humidification During Nasal Continuous Positive Airway Pressure for Obstructive Sleep Apnea Syndrome: Objective Evaluation of Efficacy with Nasal Peak Inspiratory flow Measurements. **Am J Rhinol**, v.16, p.175-7, 2002.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. (1998). Obesity: Preventing and managing the global epidemic. Report of a WHO Consultation on Obesity. Geneva (Suíça).

YAMAMOTO, U., et al. Six-month aerobic exercise training ameliorates central sleep apnea in patients with chronic heart failure. **J Card Fail**, n.13, v.10, p.825-9, 2007.

YE, L., MA, G. H., CHEN, L; et al. Quantification of Circulating Cell-Free DNA in the Serum of Patients with Obstructive Sleep Apnea–Hypopnea Syndrome. **Lung**, v.188, p.469–474, 2010.

YOKOE, T., MINOGUCHI, K., MATSUO H., et al. 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**, v. 107; p.1129-1134, 2003.

YOSEF, N., SHALEK, A. K., GAUBLomme, J. T., et al. Dynamic regulatory network controlling TH17 cell differentiation. **Nature**, v.496, p.461–68, 2013.

YOUNG T, EVANS L, FINN L, PALTA M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. **Sleep**, v.20, p.705---6, 1997.

YUDKIN, J. S., KUMARI, M., HUMPHRIES, S. E., et al. Inflammation, obesity, stress and coronary heart disease: Is interleukin-6 the link? **Atherosclerosis**, v.148, p. 209–214, 2000.

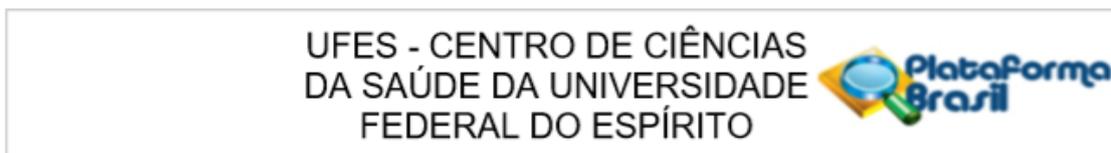
ZHANG, J., VEASEY, S. Making sense of oxidative stress in obstructive sleep apnea: mediator or distracter? **Front Neur**, n.3, p.179-85, 2012.

ZINSLY, S. R., MORAES, L. C., MOURA, P., et al. Assessment of pharyngeal airway space using Cone-Beam Computed Tomography. **Dental Press J Orthod**, v.15, v.5, p.150-8, 2010.

ZONATO, A. I. et al. Head and neck physical examination: comparison between nonapneic and obstructive sleep apnea patients. **Laryngoscope**, São Paulo, v.115, p.1030-4, 2005.

8 - ANEXO I

APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA DA UFES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: AVALIAÇÃO DE BIOMARCADORES PARA RISCO CARDIOVASCULAR NA SÍNDROME DE APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM DIFERENTES TRATAMENTOS: USO DE PRESSÃO POSITIVA CONTINUA DE VIA AÉREA E

Pesquisador: Maria Teresa Martins de Araújo

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 79412217.6.0000.5060

Instituição Proponente: Centro de Ciências da Saúde

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

UFES - CENTRO DE CIÊNCIAS
DA SAÚDE DA UNIVERSIDADE
FEDERAL DO ESPÍRITO



Continuação do Parecer: 2.433.704

Folha de Rosto	FOLHA_DE_ROSTO.pdf	24/10/2017 15:22:56	Maria Teresa Martins de Araújo	Aceito
----------------	--------------------	------------------------	-----------------------------------	--------

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

VITORIA, 13 de Dezembro de 2017

Assinado por:

**Maria Helena Monteiro de Barros Miotto
(Coordenador)**

9 - ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **“Avaliação de biomarcadores para risco cardiovascular na Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono em diferentes tratamentos: uso de pressão positiva contínua na via aérea e exercício aeróbico”** sob a responsabilidade da Professora Dra. Maria Teresa Martins Araújo.

LEIA COM ATENÇÃO

Você está sendo convidado(a) a fazer parte voluntariamente deste estudo. Antes de dar seu consentimento como participante, por favor, leia o que está escrito a seguir e peça qualquer esclarecimento que julgar necessário para o seu entendimento.

JUSTIFICATIVA

A apneia causa queda do oxigênio e, essa queda pode promover efeitos de estresse oxidativo, inflamatório, metabólico e hormonal no organismo tendo como consequência doenças cardiovasculares. O uso do CPAP, bem como a prática de atividade física aeróbia, ambas controlam a liberação de moléculas pro-hipertensivas mediadas pela elevação do estresse oxidativo, processo inflamatório, metabólico e hormonal. Associado ao CPAP, outros instrumentos complementam a avaliação comportamental da SAOS por meio da abordagem dos sintomas de sonolência diurna excessiva e da qualidade de sono. Entretanto, o uso de CPAP e da prática de exercício físico aeróbio na promoção da resposta antiinflamatória sistêmica e hormonal, em curto período de tempo, tanto em homens como em mulheres com SAOS ainda não é bem discutido no meio científico. Assim sendo, este estudo verificará os componentes de controle hormonal e metabólico pela avaliação sanguínea, bem como acompanhará a composição corporal, verificando o IMC, a circunferência abdominal e a cervical dos participantes com SAOS antes e após as intervenções. Na expectativa de avaliar como as abordagens clínicas impactarão na qualidade de vida e de sono dos participantes aplicar-se-á a Escala de Sonolência de Epworth (ESE), o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburg (PSQI), o Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI) e o questionário Short Form-36 (SF36).

OBJETIVO DA PESQUISA

Avaliar o risco cardiovascular em participantes diagnosticados com SAOS, por meio dos níveis hormonais e metabólicos sanguíneos após a prática de exercício aeróbio, o uso do CPAP e na associação do uso de CPAP e prática de exercício aeróbico no período de oito meses.

PROCEDIMENTOS QUE SERÃO REALIZADOS DURANTE O ESTUDO

Os participantes com diagnóstico polissonográfico de apneia obstrutiva (SAOS) comparecerão ao Laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono, onde serão aplicados os instrumentos: a ESE para avaliar a sonolência durante o dia, o PSQI e o SAQLI para avaliar o comportamento do sono e influência dele nas atividades de vida e o SF36 para verificar como está a qualidade de vida. Em seguida, os participantes serão submetidos à análise de composição corporal, será

pesado e medida em balança de precisão, será verificada a PA, a FC. Para essas medidas algumas instruções prévias serão necessárias tais como: evitar a hiperhidratação ou hipohidratação nas 2 horas que precedem o teste; consumir a quantidade de água que está habituado; não ingerir alimentos ou líquidos 2h antes do teste; ter-se absterido da prática de exercício físico intenso nas últimas 24h e urinar pelo menos 30min antes da medida; manter-se pelo menos 8-10min em repouso absoluto em posição supina antes de se efetuar a medida; não consumir cafeína antes da avaliação, principalmente café, chá, chocolate, refrigerantes do tipo cola e suplementos termogênicos; remover adornos (brincos, piercings, colares) na hora do exame. Ao término dessas medidas será coletado 22 ml de sangue para dosagem de fatores hormonais e metabólicos. A coleta será realizada por profissional de saúde devidamente treinado e capacitado. Isto poderá trazer algum desconforto por causa da picada da agulha, sendo que é muito pequeno o risco de ocorrência de trauma. Os materiais utilizados serão descartáveis, não havendo risco de contaminação. O sangue coletado será processado e armazenado no -80°C , ou seja, congelado, para posterior análise. Concordando com este estudo você estará autorizando que estas amostras sejam armazenadas por um período de 05 anos, podendo ser solicitada prorrogação deste prazo, para serem utilizadas em investigações futuras. Toda nova pesquisa a ser realizada utilizando estas amostras deverá ser submetida à nova aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. O procedimento com o aparelho de CPAP será realizado da seguinte maneira: após a verificação se a máscara indicada (nasal, oronasal ou intranasal) está compatível com o nível de pressão estabelecida para o aparelho de CPAP, esta será adaptada à face do participante e conectada ao aparelho de CPAP por meio de um tubo flexível. O aparelho será ligado e será verificada a ocorrência ou não de vazamentos. Caso ocorra a sensação de desconforto em relação à pressão positiva do aparelho, a mesma será ajustada de forma gradativa para que o participante se acostume lentamente com os diferentes níveis de pressão. Caso haja ocorrência de vazamento, serão realizados ajustes na máscara e/ou na fixação da mesma até que o mesmo seja interrompido. Ao término dessa etapa, será entregue um panfleto com as orientações por

escrito discriminando à sequência do passo a passo a ser realizado em domicílio, cuidados e higienização da máscara e do aparelho e a troca do filtro do aparelho. Nesse panfleto constarão os contatos telefônicos dos profissionais do laboratório caso o participante ainda apresente alguma dificuldade no uso do aparelho em seu domicílio. Para verificar os parâmetros de utilização do CPAP (horas de uso diária e o uso acima de 4 horas por noite do CPAP), serão agendados encontros semanais e/ou quinzenais com os participantes por um período de dois meses. Antecedendo a execução do exercício físico aeróbio, o participante será avaliado por um cardiologista para avaliar e liberar a atividade física sendo esta estipulada com uma duração de 50 minutos, sendo distribuídos da seguinte maneira: 10 minutos de aquecimento, 30 minutos de caminhada na esteira e 10 minutos de relaxamento. A intensidade da caminhada na esteira será prescrita para cada participante e controlada por frequencímetro para obter a resposta da FC durante a caminhada. Os participantes treinarão com a intensidade moderada dentro da faixa de 50-70 % da Frequência Cardíaca de reserva. Com intuito de evitar os riscos que poderão advir da prática do exercício físico aeróbico tais como: fadiga, aumento exagerado da frequência cardíaca e da pressão arterial a PA e a FC serão mensuradas de 5 em 5 minutos. Para verificar a percepção do participante de fatores como desconforto respiratório ou falta de ar, cansaço e dor muscular durante a caminhada na esteira, a Escala Modificada de Borg será usada. Nos 10 minutos estipulados para o descanso, os participantes serão orientados a permanecerem sentados em uma cadeira com intuito de se avaliar o pós-exercício por meio da aferição da PA e da FC. Cada participante realizará o treinamento três vezes por semana durante dois meses. Assim sendo, nos oito meses do estudo o participante passará pelas seguintes etapas: 1- avaliação pré-treinamento; 2- prática de exercício aeróbio isolado 3 vezes na semana durante dois meses; 3- reavaliação; 4- uso do CPAP isolado diariamente acima de 4h/noite de uso durante dois meses; 5- reavaliação; 6- manutenção do uso do CPAP associado a prática de exercício aeróbio 3 vezes na semana durante dois meses; 7- reavaliação. Em todos os procedimentos de avaliação e intervenção os participantes serão acompanhados por equipe especializada e, caso haja qualquer imprevisto na execução do projeto, esta equipe estará preparada para assisti-lo.

DURAÇÃO E LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa terá duração de oito meses. Os participantes serão previamente agendados pelo Laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono para comparecerem ao Laboratório e realizarem as avaliações, a adaptação ou verificação da adaptação do CPAP e a coleta de sangue que serão realizados no mesmo dia. Para a prática de atividade física aeróbica o participante deverá comparecer ao NUPEM três vezes na semana durante dois meses. Durante o uso do CPAP por dois meses, o participante deverá comparecer ao Laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono mediante agendamento semanal ou quinzenal para ser acompanhado, ler o cartão do aparelho, realizar orientações e, intervenções que se fizerem necessárias para obtenção de melhor adesão ao aparelho. Durante a associação das duas intervenções que transcorrerá em mais dois meses o participante deverá comparecer novamente ao NUPEM três vezes na semana, e, o acompanhamento da adesão ao CPAP se fará mediante agendamento semanal ou quinzenal. Ao final de cada intervenção será agendado o dia para realização das avaliações e a coleta de sangue no Laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono que serão simultâneas a uma visita já agendada para acompanhamento do CPAP.

RISCOS E DESCONFORTOS

1- Durante a coleta de sangue poderá ocorrer:

Incômodo mínimo devido a perfuração da veia; Hematoma (mancha roxa) no braço, caso não se faça a compressão adequada; Possibilidade de pequeno sangramento no local da punção após a retirada da agulha e a não compressão imediata do local; Ligeiro mal-estar, caso o participante tenha medo de agulhas. Esses riscos são improváveis de ocorrer, pois a equipe é especializada para coletar o sangue e tomar todas as medidas preventivas, mas caso ocorram, o participante será imediatamente atendido pelos profissionais do setor para as devidas providências de atendimento imediato. É importante informar que em qualquer momento do estudo, o participante poderá se negar a coletar amostra de sangue, por qualquer motivo que seja.

2 - Durante toda a realização do exercício físico poderá ocorrer:

Cansaço muscular nas pernas principalmente, pela caminhada programada; Desconforto respiratório ou pequena falta de ar durante o tempo do exercício, cansaço muscular, aumento exagerado da frequência cardíaca e da pressão arterial. Esses riscos serão contornados pela verificação de falta de ar a cada cinco minutos por meio da Escala modificada de Borg, bem como serão medidas a pressão arterial, a frequência cardíaca e a frequência respiratória para acompanhamento se o desconforto é normal ou não. Caso sejam verificadas anormalidades dos dados vitais, o exercício físico será interrompido e o participante será atendido pelos profissionais do setor.

3 - Durante adaptação e uso do CPAP poderá ocorrer:

Nariz entupido ou nariz escorrendo, ou ainda secreção no nariz e na boca causadas pelo fluxo de ar seco do aparelho; Irritação dos olhos quando ocorrer vazamento de ar pela máscara; Desconforto na região próxima da máscara quando esta não ficou bem posicionada; Incômodo com o fluxo de ar emitido pelo CPAP causado pelo nível de pressão estipulado no exame de polissonografia de titulação. Esses possíveis riscos serão contornados ou atenuados pelo uso de dispositivo de umidificação que pode ser acoplado ao aparelho de CPAP, instilação de soro fisiológico nas narinas antecedendo o uso do CPAP, umidificação do ambiente (quarto) com recipiente com água ou umidificadores de ambiente, onde será

utilizado o aparelho. Mesmo sendo verificado o tamanho ideal da máscara para cada participante, com o tempo de uso algumas máscaras as tiras de fixação podem afrouxar, a almofada da máscara pode perder sua consistência e, isso gera vazamento de ar, causando irritação dos olhos. A substituição destes itens que se desgastaram é a solução para este risco. O incômodo com o fluxo de ar emitido pode ser contornado aumentando o tempo da rampa do aparelho para que haja o aumento da pressão seja gradativo e, o participante vai se adaptando lentamente.

4 - Durante aplicação dos questionários poderá ocorrer:

Dificuldades na interpretação de algumas perguntas; Constrangimento com alguma dessas perguntas.

Nestes casos o avaliador irá modificar a abordagem da questão para que a mesma seja compreendida e, para evitar constrangimento em respondê-la.

5 – Durante a avaliação antropométrica poderá ocorrer:

Constrangimento pela exposição da área do abdome para verificar a circunferência abdominal; Constrangimento pela verificação do peso corporal. Caso o avaliador perceba que o participante ficará constrangido com essa intervenção, a avaliação poderá ser realizada sobre a roupa e, o pesquisador descontará um centímetro na medida e sobre o constrangimento do conhecimento do peso, este poderá ser omitido no momento da avaliação.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

Diretos

1- Com o uso do CPAP:

O participante terá momentos no Laboratório para que seja realizada a adaptação correta do aparelho de pressão positiva, ou seja, do CPAP, onde será instalada a máscara de forma adequada para evitar incômodos e vazamentos, além de ser verificada se esta é a ideal para a face do participante. Os encontros frequentes para as orientações e para verificações sobre o uso diário do CPAP e, do tempo de uso superior a 4h/noite serão agendados. Com o uso adequado e frequente do aparelho de CPAP o participante obterá redução e/ou abolição das apneias/hipopneias e, conseqüentemente dos seus efeitos anatomofuncionais (inflamação da via aérea, redução dos roncos) e sistêmicos (queda do oxigênio no sangue e aumento do dióxido de carbono). Estes últimos efeitos reduzirão o estresse oxidativo e o processo inflamatório atenuando os efeitos maléficos sobre o sistema cardiovascular.

2- Com a prática de atividade física aeróbia:

A prática de exercício físico modulará a atividade nervosa, reduzindo níveis de substâncias sanguíneas que contribuem para aumentar a pressão arterial. Por meio do exercício com intensidade moderada e praticado de forma regular haverá como com o CPAP redução do estresse oxidativo e do processo inflamatório com atenuação dos efeitos maléficos sobre o sistema cardiovascular. Além dos benefícios clínicos sistêmicos proporcionados pelo exercício físico, os participantes com SAOS submetidos a um

programa regular de exercícios, predominantemente aeróbicos, poderão controlar o peso corporal, e melhorar a qualidade de vida e de sono.

3- Com o uso do CPAP e a prática de exercícios aeróbicos:

Os participantes que praticarem exercício físico e usarem o CPAP ao mesmo tempo reduzirão a gravidade da SAOS pela redução da apneia e da sonolência diurna, assim como aumentará a eficiência do sono, haverá melhora do descenso noturno, redução do processo inflamatório e oxidativo e, da resistência à insulina e, também haverá aumento dos níveis dos hormônios sexuais, em especial, da testosterona. Todos esses fatores serão essenciais para a diminuição dos riscos cardiovasculares.

Indiretos

O participante melhorará a sonolência diurna excessiva, fadiga diurna, dores de cabeça matinais, alterações comportamentais e cognitivas, com menores chances de envolvimento em acidentes automobilísticos e de trabalho, melhor desempenho nos estudos, no trabalho, nas relações familiares e sociais, melhora na fixação e manutenção da atenção e da memória, melhora da capacidade de planejamento estratégico; melhora da coordenação motora fina; melhora das disfunções sexuais; e, com o aumento do tempo de uso e de horas/noite do CPAP, haverá melhora na qualidade do sono.

O participante também terá a possibilidade de melhorar sua qualidade de vida devido à prática de exercício físico, melhora em suas atividades de vida diária, já que estará mais disposto. O exercício físico ainda melhorará a interação social, a autoestima, pelo fato de poder perder peso, a satisfação do participante pelo fato de ele estar liberando endorfinas e, predominantemente diminuirá os fatores de risco para doenças cardiovasculares.

GARANTIA DE RECUSA EM PARTICIPAR DA PESQUISA E/OU RETIRADA DE CONSENTIMENTO

A participação neste estudo é totalmente voluntária. Se você não desejar participar, isto não lhe causará qualquer situação desconfortável ou prejuízo na forma como você recebe o seu tratamento. Além disto, você poderá a qualquer momento durante a pesquisa retirar o seu consentimento e sair do estudo sem também qualquer prejuízo. E caso os pesquisadores participantes do estudo e o Comitê de Ética julguem necessário suspender sua participação na pesquisa, isso será realizado, mesmo sem o seu consentimento, levando sempre em consideração o seu bem-estar e a sua segurança.

GARANTIA DE MANUTENÇÃO DO SIGILO E PRIVACIDADE

Você terá a garantia do sigilo que assegura a sua privacidade em relação ao fato de que os dados obtidos na pesquisa são confidenciais. Os resultados do estudo serão publicados na forma de artigos científicos, independente se estes forem satisfatórios ou insatisfatórios e, a sua identidade permanecerá anônima. É permitido a você o acesso aos seus dados e aos documentos médicos obtidos com o estudo. Serão cumpridas as regulamentações da Resolução CSN 466/12.

NOTIFICAÇÃO, CUSTO E COMPENSAÇÃO

Todos os exames realizados nas avaliações e a prática de atividade física não acarretarão em nenhum custo financeiro para você. A sua participação no estudo não lhe causará nenhum dano, pois as avaliações utilizadas são empregadas em exames clínicos de rotina, os questionários utilizados já foram e são utilizados com frequência em estudos científicos e, as amostras sanguíneas serão utilizadas apenas para fins de investigação. Qualquer material que não seja imediatamente utilizado permanecerá armazenado. Você tem o direito de saber, a qualquer momento, sobre os resultados de exames realizados em sua amostra, tendo ou não aplicabilidade clínica. Não haverá nenhuma compensação ou pagamento pelo preenchimento do questionário, fornecimento da amostra biológica e durante a atividade física.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa ou para relatar algum problema, o(a) Sr.(a) pode contatar a pesquisadora Professora Dra. Maria Teresa Martins Araújo telefone 3335-7550 ou no Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, Vitória, ES, CEP: 29.040-090, Brasil. O(A) Sr.(a) também pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (CEP/CCS/UFES) através do telefone (27) 3335-7211, e-mail cep.ufes@hotmail.com ou correio: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, Prédio Administrativo do CCS, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, CEP 29.040-090, Vitória - ES, Brasil. O CEP/CCS/UFES tem a função de analisar projetos de pesquisa visando à proteção dos participantes dentro de padrões éticos nacionais e internacionais.

Declaro que fui verbalmente informado(a) e esclarecido(a) sobre o presente documento, entendendo todos os termos acima expostos, e que voluntariamente aceito participar deste estudo. Também declaro ter recebido uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de igual teor, assinada pelo(a) pesquisador(a) principal ou seu representante, rubricada em todas as páginas.

Vitória, ____/____/____

Participante da pesquisa/Responsável legal

Na qualidade de pesquisador responsável pela pesquisa **“Avaliação de biomarcadores para risco cardiovascular na Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono em diferentes tratamentos: Uso de Pressão Positiva Contínua de Via Aérea e exercício aeróbico”** eu, Professora Dra. Maria Teresa Martins de Araújo, declaro ter cumprido as exigências do (s) item(s) IV.3 e IV.4 (se pertinente), da Resolução CNS 466/12, a qual estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Pesquisadora

10. ANEXO III

ESCALA DE SONOLÊNCIA DIURNA DE EPWORTH (ESS-BR)

Nome:

Data:

Idade:

Sexo:

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansada, nas seguintes situações?

Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam.

Escolha o número mais apropriado para responder cada questão:

- 0 - Nunca cochilaria
- 1 - Pequena probabilidade de cochilar
- 2 - Probabilidade média de cochilar
- 3 - Grande probabilidade de cochilar

	0	1	2	3
1-Sentado e lendo				
2-Assistindo TV				
3-Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)				
4-Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro (a)				
5-Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível.				
6-Sentado conversando com alguém				
7-Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool				
8-Em um carro parado no trânsito por alguns minutos				
Total:				

11. ANEXO IV

ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH

Instruções:

- 1) As questões a seguir são referentes aos hábitos de sono apenas durante o mês passado.
- 2) Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado.
- 3) Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, à que horas você foi deitar à noite na maioria das vezes?

HORÁRIO DE DEITAR: _____:_____

2) Durante o mês passado, quanto tempo (minutos) você demorou para pegar no sono, na maioria das vezes?

QUANTOS MINUTOS DEMOROU PARA PEGAR NO SONO: _____

3) Durante o mês passado, a que horas você acordou de manhã, na maioria das vezes?

HORÁRIO DE ACORDAR: _____:_____

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)

HORAS DE SONO POR NOITE: _____

Para cada uma das questões seguinte escolha uma única resposta, que você ache mais correta.

Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir por causa de:

a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

c) Levantar-se para ir ao banheiro

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

d) Ter dificuldade para respirar

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

e) Tossir ou roncar muito alto

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

f) Sentir muito frio

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

g) Sentir muito calor

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

h)Ter sonhos ruins ou pesadelos

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

i) Sentir dores

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

j)Outra razão: _____

Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão durante o mês passado?

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

6) Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?

Muito boa ruim

Boa muito ruim

7) Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado

por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

Qual(is)?

8) Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo,

fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso

aconteceu?

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

9) Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?

Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo

- indisposição e falta de entusiasmo pequenas
 Indisposição e falta de entusiasmo moderadas
 muita indisposição e falta de entusiasmo
Comentários do entrevistado (se houver):

10) Você cochila? () Não () Sim

Comentários do entrevistado (se houver): Vendo televisão.

Caso Sim –Você cochila intencionalmente, ou seja, pôr que quer?

- Não () Sim

Comentários do entrevistado (se houver):

11) Para você, cochilar é

- Um prazer () Uma necessidade () Outro – qual?

Comentários do entrevistado (se houver):

Pontuação do componente:

1: _____; 2: _____; 3: _____; 4: _____ 5: _____; 6: _____; 7: _____

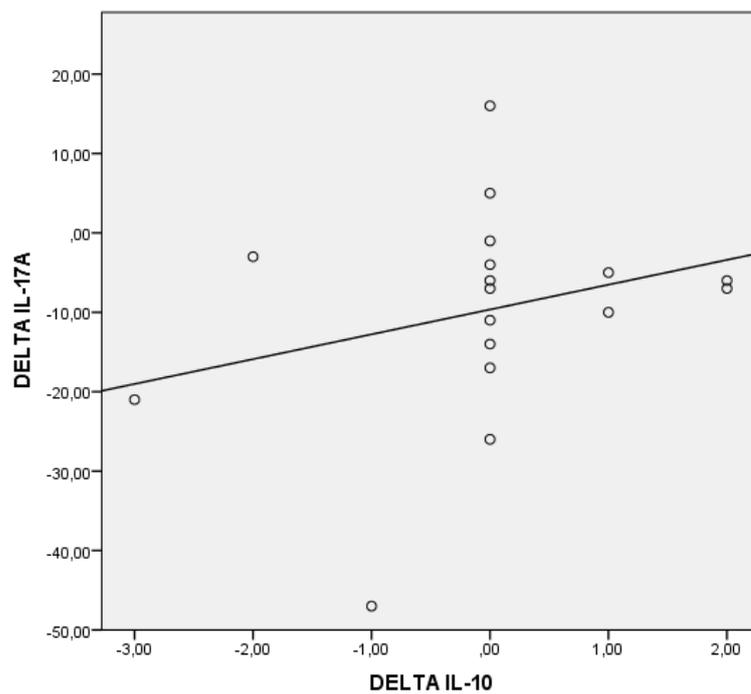
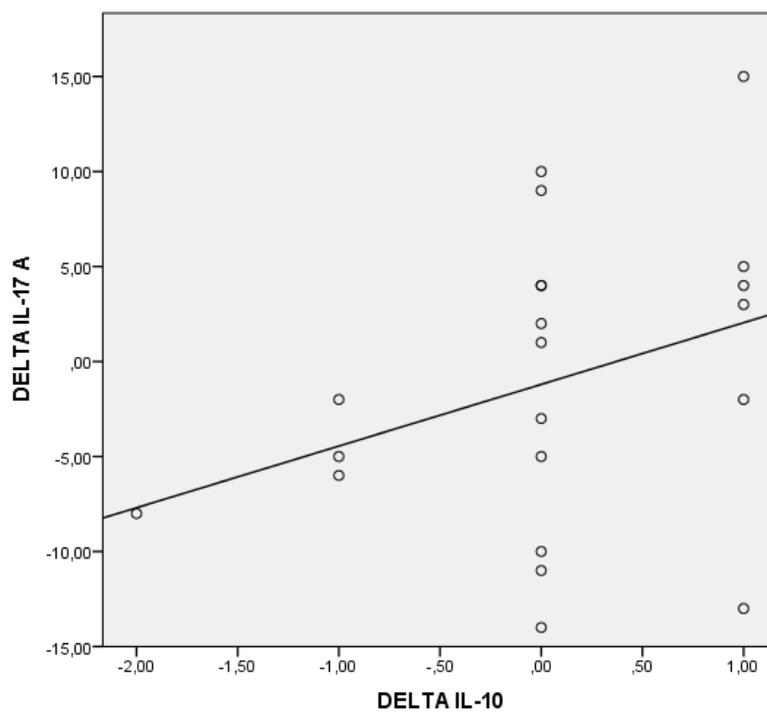
12. ANEXO V

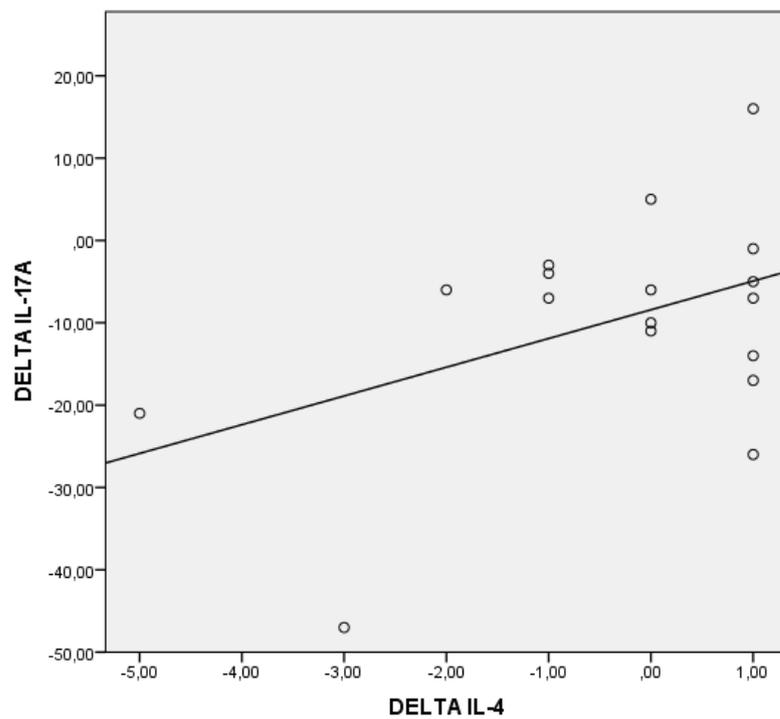
ESCALA MODIFICADA DE BORG

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima

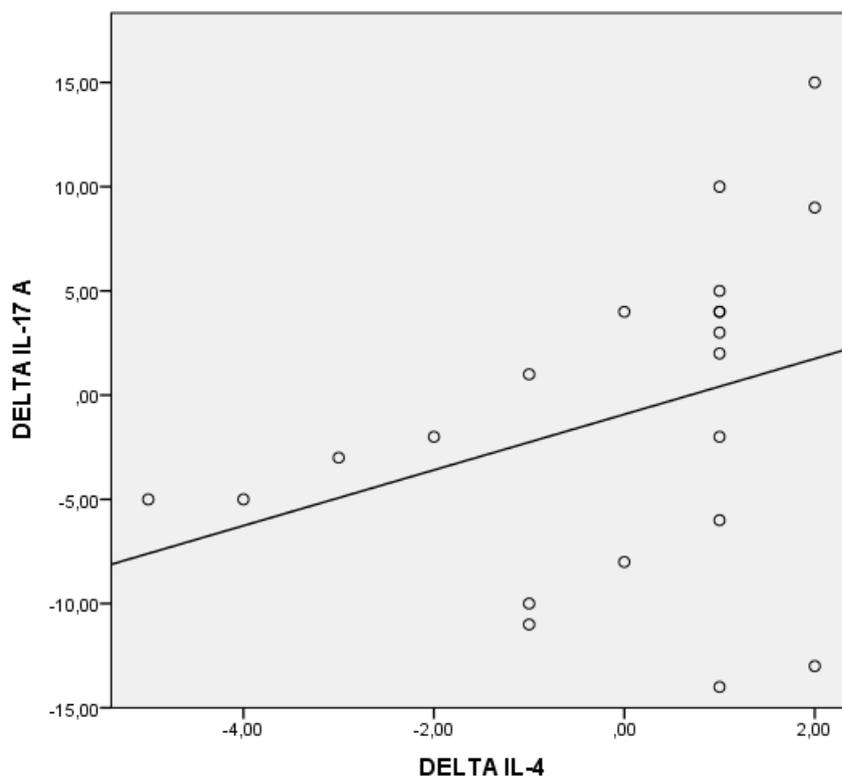
13. ANEXO VI

CORRELAÇÕES

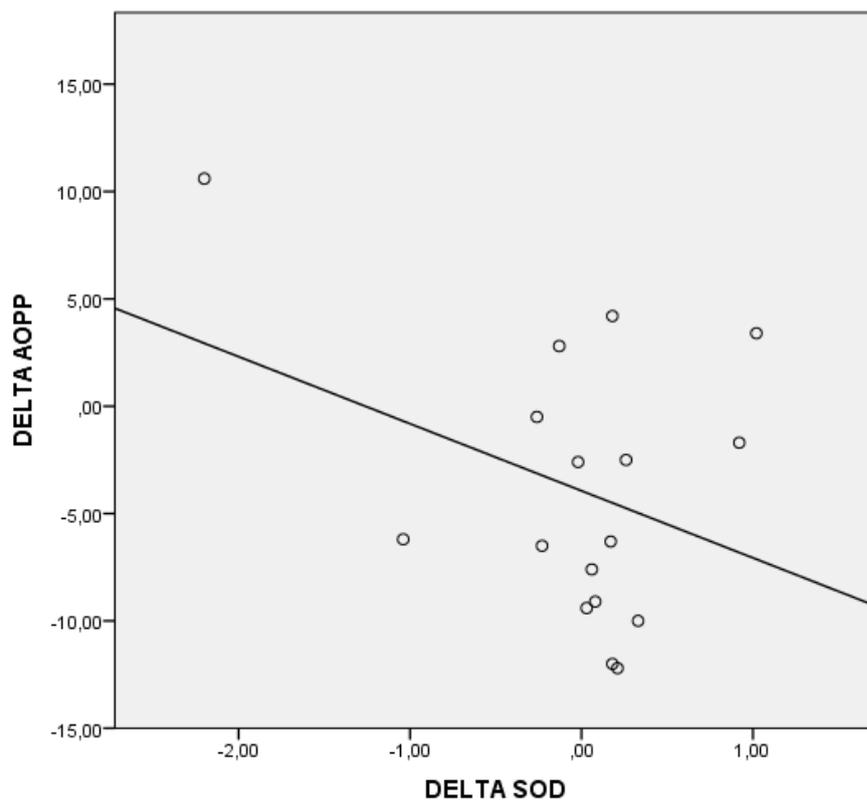
Grupo CPAP / $r = 0,19$; $p = 0,45$ Grupo Exercício / $r = 0,35$; $p = 0,11$ Grupo CPAP / $r = 0,15$; $p = 0,54$



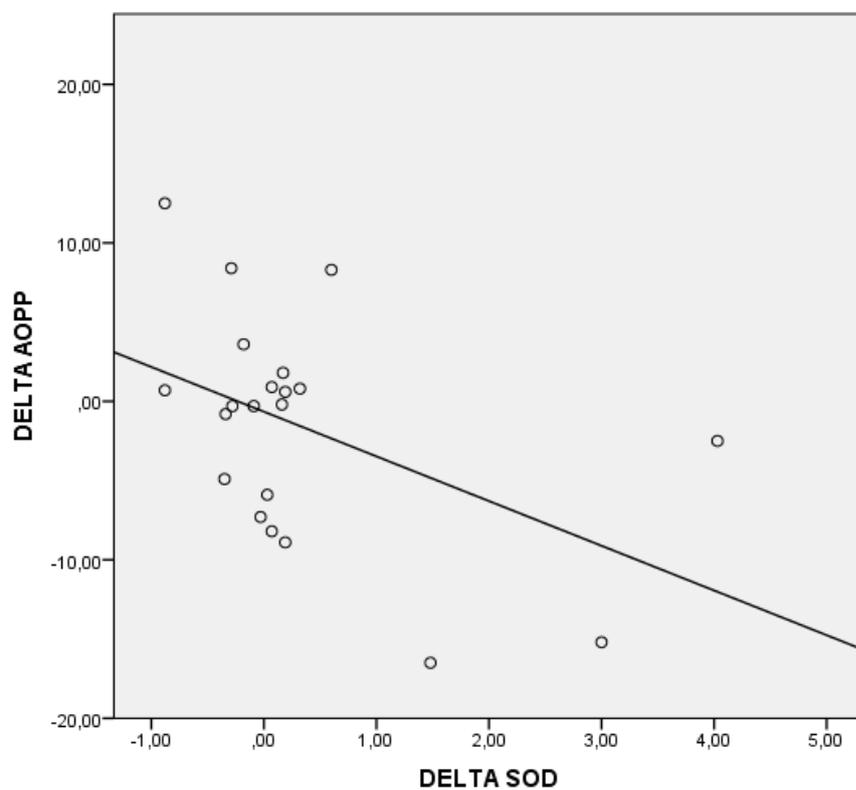
Grupo Exercício / $r = 0,38$; $p = 0,08$

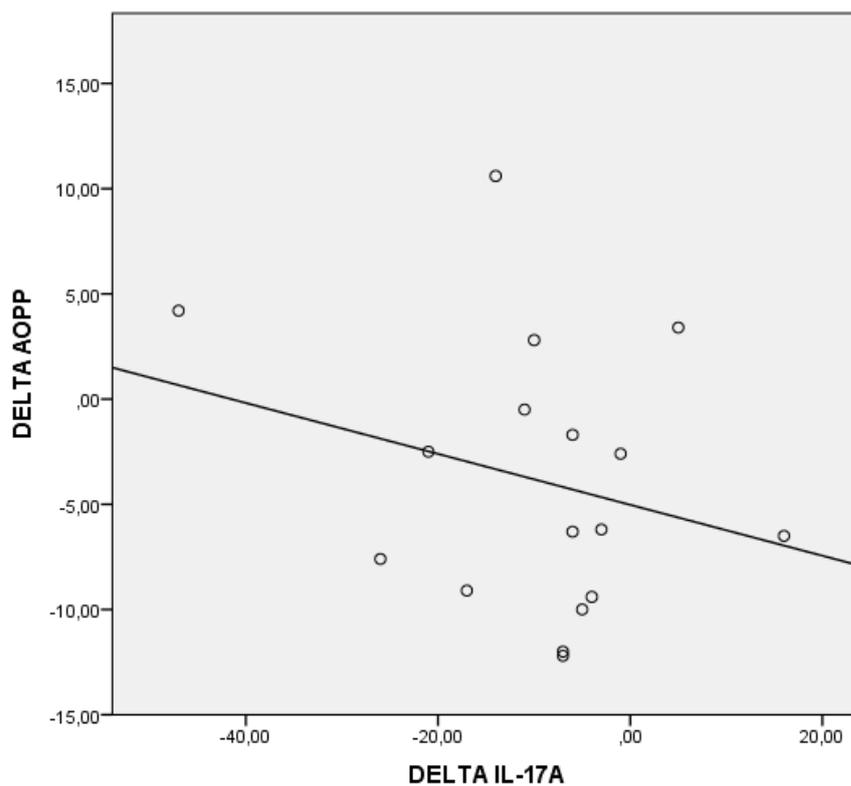
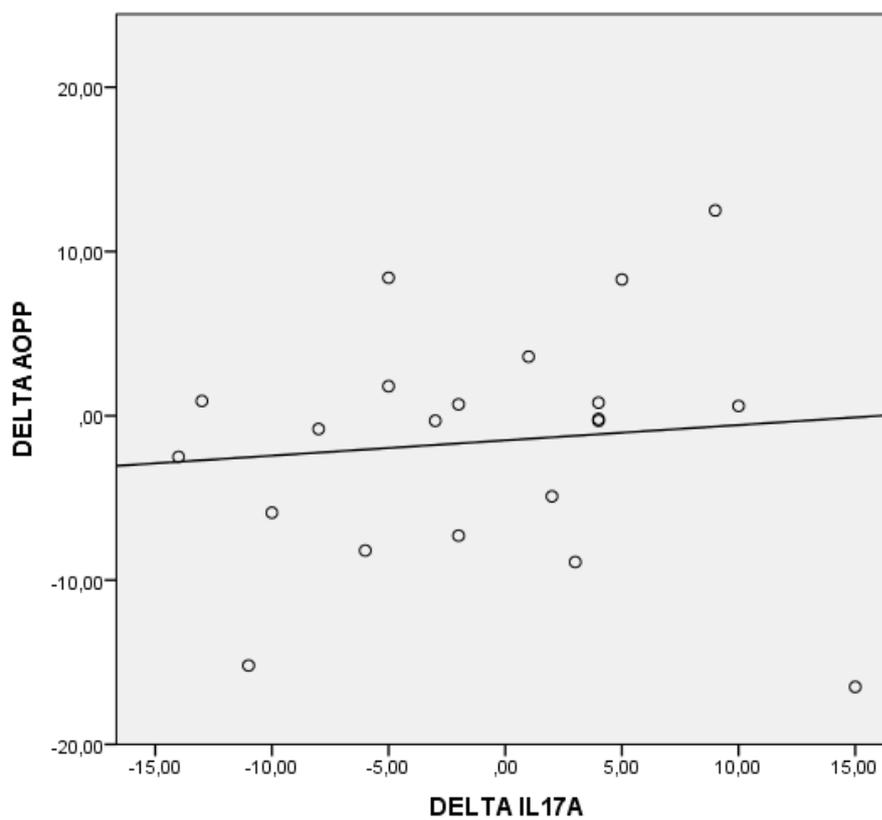


Grupo CPAP / $r = -0,19$; $p = 0,46$

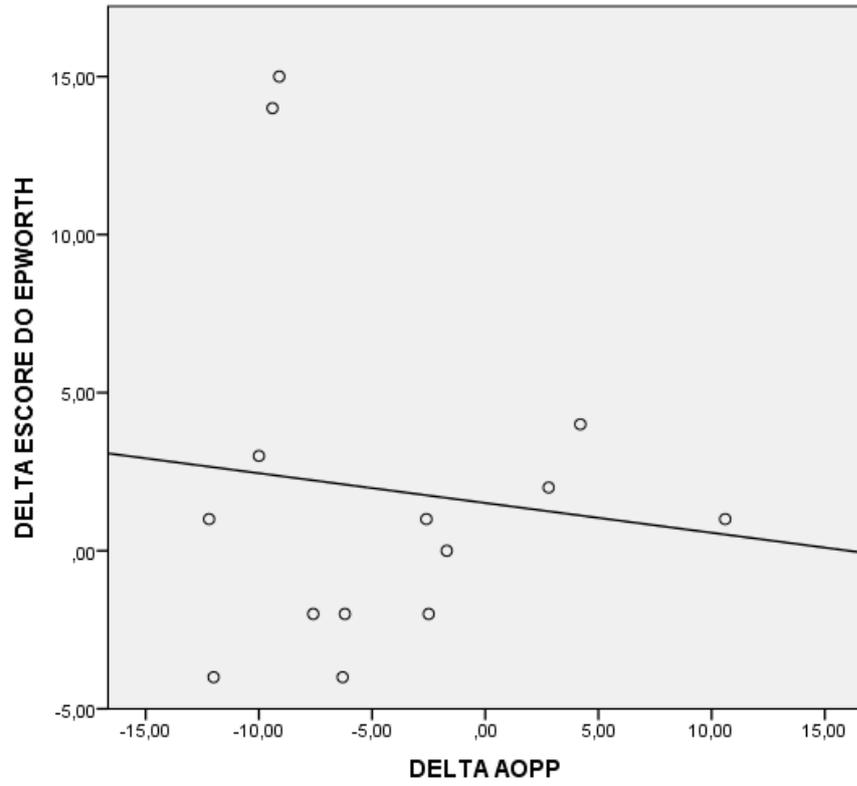


Grupo Exercício / $r = -0,46$; $p = 0,03$

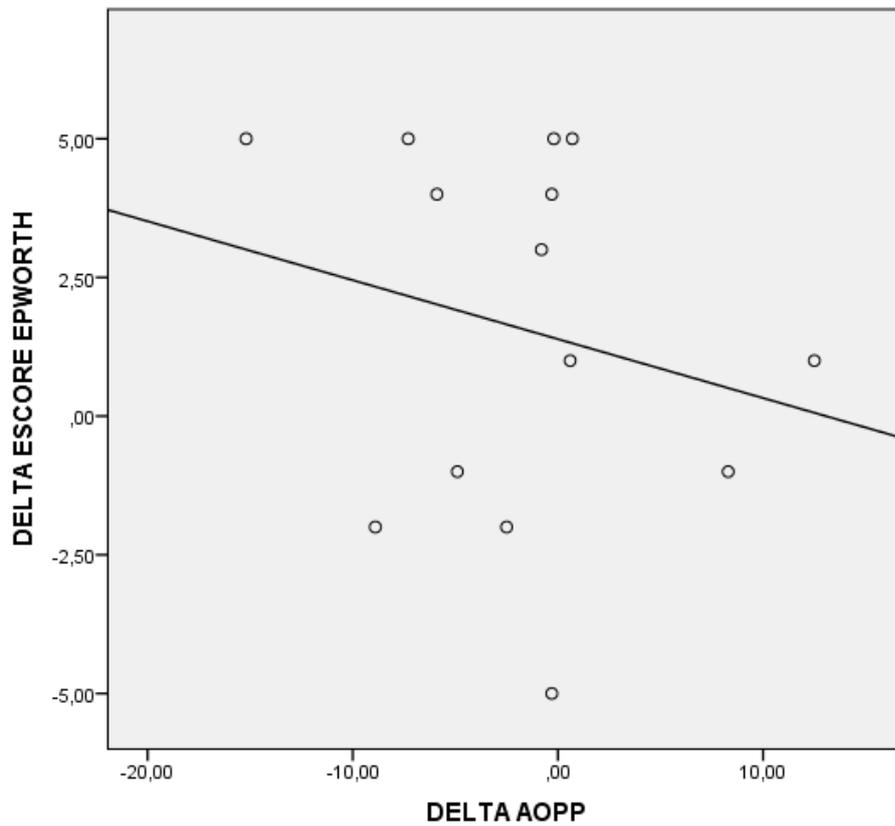


Grupo CPAP / $r = -0,18$; $p = 0,47$ Grupo Exercício / $r = 0,18$; $p = 0,42$ 

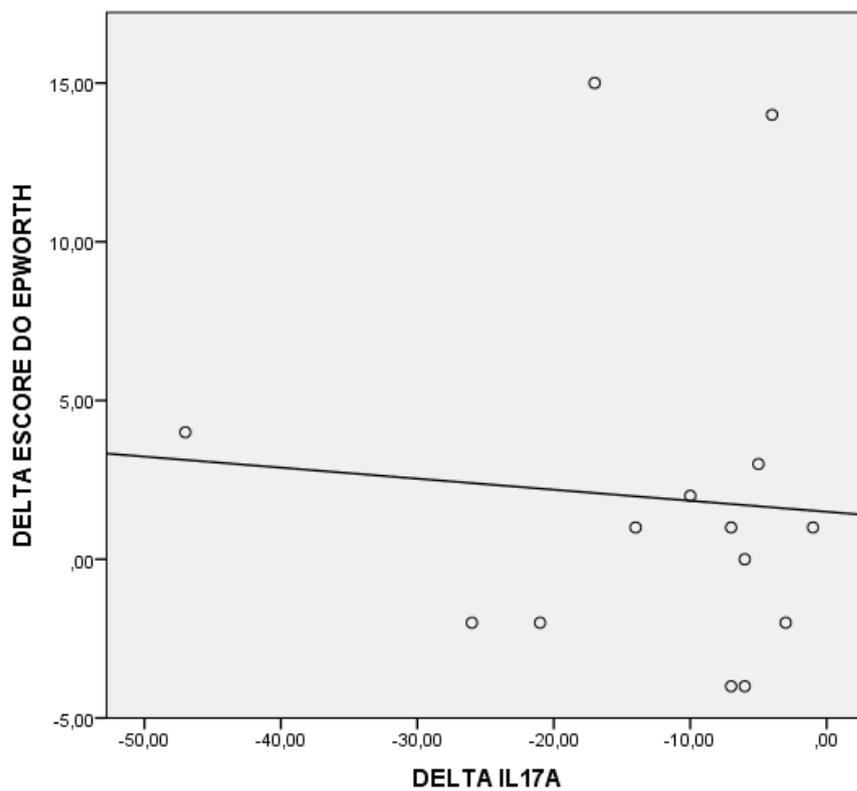
Grupo CPAP / $r = 0,49$; $p = 0,86$



Grupo Exercício / $r = -0,07$; $p = 0,81$



Grupo CPAP / $r = -0,71$; $p = 0,80$



Grupo Exercício $r = -0,05$; $p = 0,84$

