

**SILVÉRIO APARECIDO GARBUIO**

**EFEITOS DO USO DO APARELHO INTRA-ORAL SOBRE  
PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES  
COM SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para  
obtenção do Título de Mestre em Ciências.

São Paulo

2010

# **Livros Grátis**

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

**SILVÉRIO APARECIDO GARBUIO**

**EFEITOS DO USO DO APARELHO INTRA-ORAL SOBRE  
PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES  
COM SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Tese apresentada à Universidade Federal de  
São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para  
obtenção do Título de Mestre em Ciências.

*Orientadora:*

Profa. Dra. Lia Rita Azeredo Bittencourt

*Co-orientadora:*

Profa. Dra. Vânia D'Almeida

São Paulo

2010

Garbuió, Silvério Aparecido

**Efeitos do uso do aparelhos intra-oral sobre parâmetros de estresse oxidativo em pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono.** / Silvério Aparecido Garbuió. -- São Paulo, 2010.

xiv, 84p

Tese (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia.

Título em inglês: Effects of the use of oral appliance on parameters of oxidative stress in obstructive sleep apnea syndrome patients.

1. Apnéia Obstrutiva do Sono.
2. Sono.
3. Polissonografia.
4. Aparelho Intra-Oral.
5. CPAP.
6. Estresse Oxidativo.
7. Catalase.

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO  
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM PSICOBIOLOGIA  
DEPARTAMENTO DE PSICOBIOLOGIA**

**Chefe de Departamento:**

Profa. Dra. Maria Lucia Oliveira de Souza Formigoni

**Coordenador do Programa de Pós-Graduação em Psicobiologia:**

Prof. Dr. Marco Túlio de Mello

**SILVÉRIO APARECIDO GARBUIO**

**EFEITOS DO USO DO APARELHO INTRA-ORAL SOBRE  
PARÂMETROS DE ESTRESSE OXIDATIVO EM PACIENTES  
COM SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO**

**PRESIDENTE DA BANCA:**

Profa. Dra. Lia Rita Azeredo Bittencourt

**BANCA EXAMINADORA:**

Prof. Dr. Cauby Maia Chaves Junior

Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho

Prof. Dr. Marco Túlio de Mello

*Esta dissertação de mestrado foi realizada em conjunto com a tese de doutorado da aluna Cibele Dal-Fabbro com o título “Eficácia de um Aparelho Intra-oral (AIO) comparado com o CPAP (“Continuous Positive Airway Pressure”) sobre a Pressão Arterial e o Estresse Oxidativo em pacientes com Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS) – um estudo randomizado, duplo cego, cruzado e controlado com placebo”, no Departamento de Psicobiologia na Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), sob o processo 98/14303-3 do Centro de Pesquisa, Inovação e Difusão (CEPID), do CNPq processo 47.4277/2004-6, e da Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (AFIP).*

*Dedico este trabalho aos meus pais, Maria Aparecida Contí Garbuio e Valdomiro Aparecido Garbuio, aos meus irmãos Sonia Garbuio e Rodrigo Garbuio, minha sobrinha Stephanie Xavier e a todos aqueles que me acompanharam nesta fase tão importante da minha vida.*



## AGRADECIMENTOS

Especialmente à minha orientadora e amiga **Profa. Dra. Lia Rita Azeredo Bittencourt**, pelo exemplo de ética profissional, por todas as oportunidades, dedicação e confiança.

A todos os amigos do **Laboratório de Erros Inatos do Metabolismo – LEIM/UNIFESP**, especialmente a **Profa. Dra. Vânia D’Almeida**, pela confiança e apoio, com imensa contribuição para a realização deste trabalho.

A amiga e companheira de trabalho **Cibele Dal-Fabbro**, que tem um papel extremamente importante neste estudo, por ser dedicada e criteriosa em tudo que faz.

Aos meus amigos que dividiram cada momento do mestrado desde o início até este momento: **Camila Diniz, Fabiana Yagihara, Francisca Veloso, Laura Castro, Leiko Zanin, Lia Matuzaki, Rogério Santos Silva e Viviane Carlos**.

A todos os amigos do **Instituto do Sono de São Paulo** que me seguiram nesta trajetória tão árdua.

Aos professores que me avaliaram no exame de suficiência do mestrado, **Professores Dalva Poyares, Deborah Suchecki e Marco Túlio de Mello**, que acrescentaram muito neste trabalho com suas valiosas críticas.

Ao **Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)** pelo apoio financeiro.

À **Associação Fundo de Incentivo à Psicofarmacologia (AFIP)**, pelo espaço concedido e ao apoio financeiro.

A todos os **pacientes** que foram avaliados e aceitaram participar deste estudo. Sem eles esse trabalho não seria possível.

# SUMÁRIO

Dedicatória .....	vi
Agradecimentos .....	vii
Lista de figuras .....	x
Lista de tabelas .....	xi
Lista de abreviaturas .....	xii
Resumo .....	xiii
Abstract .....	xiv
<b>1 INTRODUÇÃO</b> .....	<b>1</b>
1.1 Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono - Definição e Prevalência .....	2
1.2 Fisiopatologia da SAOS .....	3
1.3 Conseqüências da SAOS .....	3
1.4 Diagnóstico da SAOS .....	4
1.5 Tratamentos da SAOS .....	7
1.5.1 Tratamento Conservador: mudança de hábitos por meio da higiene do sono e do emagrecimento .....	7
1.5.2 Tratamento Farmacológico .....	7
1.5.3 Tratamento Cirúrgico .....	8
1.5.4 Tratamento com “Continuous Positive Airway Pressure” (CPAP) .....	9
1.5.5 Tratamento com Aparelhos Intra-Orais .....	10
1.6 SAOS e Estresse Oxidativo .....	11
<b>2 JUSTIFICATIVA</b> .....	<b>13</b>
<b>3 OBJETIVOS</b> .....	<b>15</b>
<b>4 METODOLOGIA</b> .....	<b>17</b>
4.1 Critérios de inclusão .....	18
4.2 Critérios de exclusão .....	18
4.3 Desenho experimental .....	19
4.4 Procedimentos .....	20
4.4.1 Escala de Sonolência de Epworth .....	20
4.4.2 Polissonografia .....	20
4.4.3 <i>Continuous Positive Airway Pressure</i> (CPAP) .....	22
4.4.4 Aparelho Intra-Oral .....	22
4.4.5 Placebo .....	23
4.4.6 Análise Laboratorial .....	24
4.4.6.1 Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico .....	24

4.4.6.2	Atividade das enzimas catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD) . . . . .	24
4.4.6.3	Folato e Vitamina B12 . . . . .	25
4.4.6.4	Homocisteína . . . . .	25
4.4.6.5	Ácido Úrico . . . . .	25
4.4.6.6	Vitamina C e vitamina E . . . . .	25
4.4.6.7	Vitamina B6 . . . . .	26
4.5	Análise Estatística . . . . .	26
<b>5</b>	<b>RESULTADOS</b> . . . . .	<b>27</b>
5.1	Descrição clínica . . . . .	28
5.2	Análise subjetiva da sonolência excessiva diurna . . . . .	29
5.3	Polissonografia . . . . .	30
5.4	Peroxidação lipídica . . . . .	31
5.5	Antioxidantes enzimáticos endógenos . . . . .	32
5.6	Antioxidantes não-enzimáticos endógenos . . . . .	32
5.7	Antioxidantes não-enzimáticos exógenos . . . . .	32
5.8	Homocisteína, folato, vitaminas B6 e B12 . . . . .	32
5.9	Adesão aos tratamentos . . . . .	35
<b>6</b>	<b>DISCUSSÃO</b> . . . . .	<b>36</b>
<b>7</b>	<b>CONCLUSÕES</b> . . . . .	<b>41</b>
<b>8</b>	<b>LIMITAÇÕES DO ESTUDO</b> . . . . .	<b>43</b>
<b>9</b>	<b>ANEXOS</b> . . . . .	<b>45</b>
	Anexo 1. Aprovação do Comitê de Ética . . . . .	46
	Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido . . . . .	48
	Anexo 3. Escala de Sonolência de Epworth . . . . .	51
	Anexo 4. Diário de sono . . . . .	52
	Anexo 5. Diário de uso do CPAP . . . . .	53
	Anexo 6. Diário de uso do aparelho intra-oral . . . . .	55
	Anexo 7. Valores individuais de cada variável coletada . . . . .	56
<b>10</b>	<b>REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b> . . . . .	<b>69</b>

## LISTA DE FIGURAS

<b>Figura 1.</b>	Descrição das fases do estudo . . . . .	20
<b>Figura 2.</b>	Foto ilustrativa da polissonografia em laboratório . . . . .	21
<b>Figura 3.</b>	Aparelho Intra-Oral BRD – Brazilian Dental Appliance . . . . .	23
<b>Figura 4.</b>	Descrição dos pacientes que desistiram do estudo . . . . .	28
<b>Figura 5.</b>	Análise das dosagens de Catalase, Vitamina C e Vitamina B6 em todas as fases . . . . .	34

## LISTA DE TABELAS

<b>Tabela 1.</b>	Características dos pacientes no momento basal . . . . .	29
<b>Tabela 2.</b>	Avaliação subjetiva da sonolência excessiva diurna e avaliação objetiva do sono dos pacientes nas quatro etapas do estudo . . . . .	31
<b>Tabela 3.</b>	Resultados dos parâmetros de estresse oxidativo avaliados nas 4 etapas do estudo . . . . .	33
<b>Tabela 4.</b>	Porcentagens de adesão, sucesso, sucesso parcial e falha aos tratamentos dos pacientes com IAH moderada e grave . . . . .	35

## LISTA DE ABREVIATURAS

<b>AIO:</b>	Aparelho Intra-Oral
<b>ANOVA:</b>	Análise de Variâncias
<b>BRD:</b>	<i>Brazilian Dental Appliance</i>
<b>CAT:</b>	Catalase
<b>CPAP:</b>	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
<b>ECG:</b>	Eletrocardiograma
<b>EEG:</b>	Eletroencefalograma
<b>EMG:</b>	Eletromiograma
<b>EO:</b>	Estresse Oxidativo
<b>ERO:</b>	Espécies Reativas do Oxigênio
<b>ESE:</b>	Escala de Sonolência Epworth
<b>HCY:</b>	Homocisteína
<b>IAH:</b>	Índice de Apnéias e Hipopnéias
<b>IMC:</b>	Índice de Massa Corpórea
<b>MDA:</b>	Malondealdeído
<b>PSG:</b>	Polissonografia
<b>REM:</b>	<i>Rapid Eyes Movements</i>
<b>SAOS:</b>	Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono
<b>SED:</b>	Sonolência Excessiva Diurna
<b>SOD:</b>	Superóxido Dismutase
<b>TBARS:</b>	<i>Thiobarbituric Acid Reactive Substances</i>
<b>UNIFESP:</b>	Universidade Federal de São Paulo

## RESUMO

**Introdução:** Esta cada vez mais evidente os efeitos da hipóxia intermitente e da fragmentação do sono, que ocorrem na Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono, na geração de espécies reativas do oxigênio, levando a doenças cardiovasculares. **Objetivo:** O objetivo deste estudo foi avaliar o efeito do tratamento com o aparelho intra-oral em parâmetros de estresse oxidativo em pacientes com Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono moderada a grave. **Métodos:** Pacientes com SAOS moderada a grave, ambos os sexos, idade entre 25 e 65 anos, IMC menor que 35 Kg/m<sup>2</sup>, com boas condições dentárias, participaram deste estudo randomizado, cruzado, duplo-cego com um mês em cada tratamento com *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP), um aparelho intra-oral (AIO) e um aparelho placebo. Avaliamos a sonolência excessiva diurna subjetiva pela Escala de Sonolência de Epworth (ESE), parâmetros polissonográficos e parâmetros de estresse oxidativo (*Thiobarbituric Acid Reactive Substances*, Superóxido Dismutase, Catalase, Vitaminas C, E, B6, B12 e Folato, Homocisteína, Ácido Úrico). **Resultados:** 29 pacientes (24 homens e 5 mulheres) participaram deste estudo, com idade média de 47,3 ± 8,9 anos, IMC de 28,4 ± 3,6 Kg/m<sup>2</sup> e escores na Escala de Sonolência de Epworth de 11,4 ± 5,3. Tanto o aparelho intra-oral quanto o CPAP levaram a uma redução no Índice de Apnéias e Hipopnéias, porém o efeito com o CPAP foi melhor (basal: 42,3 ± 4,5; placebo: 48,7 ± 5,6; AIO: 26,7 ± 4,8; CPAP: 3,2 ± 0,4; p < 0,05). O uso do CPAP também levou a uma diminuição no escore da ESE (basal: 11,3 ± 1,0 x CPAP: 9,7 ± 0,8; p < 0,05), embora a adesão ao AIO tenha sido maior que ao CPAP (86,3 ± 3,0 x 72,0 ± 4,2%; p < 0,05). Quanto aos parâmetros de estresse oxidativo, observamos uma queda dos níveis de atividade da enzima catalase em relação aos valores basais com o AIO (basal: 115,8 ± 5,2; placebo: 102,7 ± 4,4; AIO: 95,3 ± 4,6; CPAP: 107,1 ± 3,8 U/mg Hb; p < 0,01). Além disso, houve um aumento dos valores de vitamina C nas fases placebo e CPAP quando comparados ao basal (basal: 54,9 ± 2,5; placebo: 65,9 ± 3,0; AIO: 62,3 ± 2,6; CPAP: 64,3 ± 2,5 umol/L; p < 0,05) e dos valores de vitamina B6 em todas as fases de tratamento comparados aos valores iniciais (basal: 18,9 ± 1,2; placebo: 22,7 ± 1,5; AIO: 22,2 ± 1,3; CPAP: 24,6 ± 0,9 nmol/L; p < 0,05). **Conclusão:** Podemos concluir que, embora o CPAP tenha sido mais eficaz na melhora clínica e nos parâmetros polissonográficos de pacientes com SAOS moderada a grave, a adesão ao tratamento AIO neste grupo de pacientes foi mais eficiente e favoreceu a redução em uma das enzimas que participam da remoção de espécies reativas de oxigênio.

## ABSTRACT

**Introduction:** Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is associated with increased cardiovascular morbidity and mortality. The exact nature of the underlying pathophysiology of cardiovascular morbidity in OSAS patients has not been fully elucidated. One of the underlying mechanisms is the formation of Reactive Oxygen Species (ROS), increasing oxidative stress (OS) due to the intermittent hypoxia. Studies with OSAS patients highlighted an increase in markers of OS associated to vascular risk. Authors have demonstrated a decrease of OS after Continuous Positive Airway Pressure (CPAP). OS reduction by means of the Oral Appliance (OA) is yet to be comprehended. **Objective:** The purpose of this study was to evaluate the effect of an OA compared with CPAP regarding OS parameters in moderate to severe OSAS patients with a randomized, double blind and placebo controlled trial. **Methods:** Subjects were patients with moderate to severe OSAS, of both genders, BMI under 35, 25-65 years of age, in good dental condition. All patients were submitted to 3 treatments: mandibular repositioning appliance (BRD) in maximal comfortable protrusion, placebo appliance (PA) and CPAP with one month of each treatment and one week washout between them. It was a randomized, cross-over, double blind and placebo controlled trial. Epworth Sleepiness Scale (ESS), polysomnographic and OS parameters (Thiobarbituric Acid Reactive Substances -TBARS, Superoxide Dismutase, Catalase, Vitamins C, E, B6, B12 and Folate, Homocysteine, and Uric Acid) were evaluated at each phase (baseline and after one month of each treatment). **Results:** 29 patients (24 men and 5 women) took part of the study, with a mean age of  $47.3 \pm 8.9$  years, BMI of  $28.4 \pm 3.6$  Kg/m and scoring on ESS of  $11.4 \pm 5.3$ . Both OA and CPAP treatments led to a decrease on the Apnea and Hypopnea Index (AHI). The last, however, demonstrated better efficacy (baseline:  $42.3 \pm 4.5$ ; PA:  $48.7 \pm 6.5$ ; OA:  $26.7 \pm 4.8$ ; CPAP:  $3.2 \pm 0.4$ ;  $p < 0.05$ ), besides improving ESS (baseline:  $11.3 \pm 1.0$  versus CPAP:  $9.7 \pm 0.8$ ;  $p < 0.05$ ). Notwithstanding, compliance rate during OA period was higher than during CPAP ( $86.3 \pm 3.0\%$  versus  $72.0 \pm 4.2\%$ ;  $p < 0.05$ ). For the OS parameters, a significant drop in the levels of catalase activity was observed after OA compared to the baseline period (baseline:  $115.8 \pm 5.2$ ; PA:  $102.7 \pm 4.4$ ; OA:  $95.3 \pm 4.6$ ; CPAP:  $107.1 \pm 3.8$  U/mg Hb;  $p < 0.01$ ). Moreover, there was an increase in vitamin C levels after PA and CPAP (baseline:  $54.9 \pm 2.5$ ; PA:  $65.9 \pm 3.0$ ; OA:  $62.3 \pm 2.6$ ; CPAP:  $64.3 \pm 2.5$   $\mu\text{mol/L}$ ;  $p < 0.05$ ), and in vitamin B6 after all treatment periods compared to initial values in baseline period (baseline:  $18.9 \pm 1.2$ ; PA:  $22.7 \pm 1.5$ ; OA:  $22.2 \pm 1.3$ ; CPAP:  $24.6 \pm 0.9$   $\text{nmol/L}$ ;  $p < 0.05$ ). **Conclusion:** Even though CPAP proved to be more effective in attenuating OSAS and its subjective associated complaints, the better compliance to OA in this group of patients supported the reduction of one of the enzymes which participates in ROS removal.



# *1 INTRODUÇÃO*

---

## **1.1 Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono – Definição e Prevalência**

A Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) é um dos principais Distúrbios Respiratórios do Sono (DRS) (AASM, 2005). Esta síndrome é caracterizada por eventos recorrentes de obstrução da via aérea superior (VAS) durante o sono, associados a sinais e sintomas clínicos. A obstrução envolve desde um despertar relacionado ao esforço respiratório aumentado, até uma limitação, redução (hipopnéia) ou cessação completa (apnéia) do fluxo aéreo, com persistência dos movimentos respiratórios. A interrupção da ventilação resulta, em geral, em dessaturação da oxi-hemoglobina e, nos eventos prolongados, em hipercapnia. Os eventos são, com freqüência, finalizados por despertares, o que provoca a fragmentação do sono (AAMS, 1999; Iber et al., 2007; Bittencourt, 2008; Lopes et al., 2008; Somers et al., 2008).

Estudos epidemiológicos mostraram que a prevalência da SAOS em adultos pode variar de 1,2 a 7,5%, considerando como critérios diagnósticos a presença de sonolência excessiva diurna (SED) e o índice de apnéias e hipopnéias (IAH) acima de 5 eventos por hora de sono (Young et al., 1993; Bearpark et al., 1995; Bixler et al., 1998; Bixler et al., 2001; Durán et al., 2001; Ip et al., 2001; Ip et al., 2004; Kim et al., 2004; Udwadia et al., 2004). Em um estudo epidemiológico recente realizado na cidade de São Paulo, que utilizou a polissonografia em laboratório (padrão ouro para diagnóstico dessa síndrome), observou que a prevalência de SAOS chega aos números alarmantes de 32,8% da população analisada (Tufik et al., 2009).

Está cada vez mais evidente que a SAOS deve ser tratada como um problema de saúde pública (Lavie et al., 2005), por sua característica progressiva e crônica.

## **1.2 Fisiopatologia da SAOS**

Diversas teorias vêm sendo discutidas para tentar explicar a fisiopatologia da SAOS. Dentre elas, observamos a presença da faringe de tamanho reduzido e forma alterada em pacientes com SAOS, passando de forma elíptica latero-lateral para circular, o que a tornaria mais susceptível ao colapso (Schwab et al., 1993).

Além disso, ocorre uma provável diminuição da eficiência motora dos músculos dilatadores da faringe associado ao aumento do volume sanguíneo nessa região e aumento da aderência entre as superfícies da mucosa, colaborando para a ocorrência e perpetuação do colapso da VAS (Mezzanotte et al., 1992).

Acredita-se que pressão negativa intratorácica gerada pelo esforço respiratório nesses pacientes, estimule mecanoreceptores na parede torácica e na VAS, conduzindo a um despertar, momento em que há uma reabertura de VAS, seguido de adormecimento, quando estes fenômenos se repetem. Esse ciclo se repete várias vezes durante a noite e pode ser associado à dessaturação da oxihemoglobina (Kales et al., 1985; Shepard et al., 1991; Kuna et al., 2000).

A obesidade, principalmente na parte superior do corpo, o sexo masculino, as anomalias endócrinas como o hipotireoidismo e a acromegalia, a anormalidade craniofacial e a história familiar, são considerados fatores predisponentes para esta síndrome (Kales et al., 1985).

## **1.3 Conseqüências da SAOS**

Entre as principais conseqüências da SAOS encontram-se a fragmentação do sono, a hipóxia e a hipercapnia intermitentes (AASM, 1999). Esses fatores parecem contribuir para as alterações cardiovasculares (Bittencourt

et al., 1998; Bittencourt et al., 2003a; Bittencourt et al., 2003b; Drager et al., 2007; Somers et al., 2008; Drager et al., 2009), sonolência excessiva diurna (SED) (Gottlieb et al., 1999; Bittencourt et al., 2005; Weaver et al., 2007; Alonderis et al., 2008), e com isso aumento do risco de acidentes de trabalho (Mello et al., 2008; Paim et al., 2008) e de trânsito (Dement, 1993; Barbé et al., 1998; Mello et al., 2000; Pandi-Perumal et al. 2006; Mello et al., 2009), alterações de humor (Tsuno et al., 2005; Saunamäki & Jehkonen, 2007), alterações neurocognitivas (Beebe & Gozal, 2002; Alchanatis et al., 2005; Quan et al., 2006) e alterações metabólicas (Vgontzas et al., 2005; Carneiro et al., 2007; Parish et al., 2007; Garbuio et al., 2009), que comprometem a qualidade de vida dos pacientes (Lopes et al., 2008).

Diversos estudos de natureza clínico-epidemiológica têm demonstrado a associação da SAOS com a mortalidade não só por eventos cardiovasculares (Marin et al., 2005; Somers et al., 2008; Valham et al., 2008) como também por todas as causas morte (Marti et al., 2002; Lavie et al., 2005; Yaggi et al., 2005; Marshall et al., 2008). Recentemente, num estudo coorte em que os pacientes foram acompanhados por 18 anos, foi encontrado um risco maior de mortalidade em pacientes com SAOS não tratados de 3,8 vezes para todas as causas de morte, e 5,2 vezes para as causas de morte cardiovasculares em relação a indivíduos saudáveis (Young et al., 2008). Outros estudos comprovam esses achados e que há uma relação linear dessas taxas e riscos com a gravidade da síndrome (Marshall et al., 2008; Punjabi et al., 2009).

#### **1.4 Diagnóstico da SAOS**

A Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono descreve que o diagnóstico da SAOS parte de métodos simples como questionários específicos, história clínica, exame físico e a polissonografia (PSG) clássica (AASM, 2005). O uso da PSG em laboratório especializado com acompanhamento de profissionais

treinados nos permite avaliar o registro do eletroencefalograma (EEG), do eletrooculograma (EOG), da eletromiografia (EMG) não invasiva de mento e de membros, das medidas do fluxo oro-nasal, do movimento torácico-abdominal, do eletrocardiograma (ECG), da oximetria de pulso e da posição corporal. Com esses registros, podemos calcular o índice da apnéias e hipopnéias por hora de sono (IAH), a dessaturação da oxi-hemoglobina, as porcentagens dos estágios do sono, a eficiência e a fragmentação do sono, a qual pode ser atribuída aos eventos respiratórios. Este é o principal método considerado para diagnóstico da SAOS dentre outros métodos objetivos (Kushida et al., 2005).

Segundo a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (AASM, 2005), para diagnosticar a SAOS no adulto, devemos observar a presença dos itens A + B + D ou C + D, descritos abaixo:

A) No mínimo uma queixa de:

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

B) PSG apresentando:

- 5 ou mais eventos respiratórios obstrutivos detectáveis (apnéias e/ou hipopnéias e/ou despertares relacionados ao esforço respiratório - DRER) por hora de sono;
- Evidências de aumento do esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

C) PSG apresentando:

- 15 ou mais eventos respiratórios obstrutivos detectáveis (apnéia/hipopnéias e/ou DRER) por hora de sono;
- Evidências de aumento do esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

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

A SAOS é classificada baseando-se no índice de apnéias e hipopnéias (IAH), pela SED e pelo seu impacto nas funções sociais e profissionais. A SAOS leve está associada à sonolência excessiva leve, ou seja, quando ela ocorre durante atividades que exigem pouca atenção, tais como assistir à televisão, ler ou viajar na condição de passageiro, e quando o IAH se encontra entre 5 e 15 eventos por hora. Nesse grau da doença os sintomas já produzem uma discreta alteração na função social ou ocupacional. A SAOS moderada está associada à sonolência excessiva que ocorre durante atividades que exigem alguma atenção, como reuniões, apresentações ou concertos musicais, e quando o IAH permanece entre 15 e 30 eventos por hora. Os sintomas da síndrome, nesse grau, já produzem uma razoável alteração na função social ou ocupacional. A SAOS grave associa-se à sonolência excessiva durante a prática de atividades que exigem uma maior atenção, como comer, caminhar, conversar e dirigir, e quando o IAH se encontra superior aos 30 eventos/hora. Nesse caso os sintomas provocam uma marcada alteração na função social ou ocupacional (AASM, 1999).

## **1.5 Tratamentos da SAOS**

### **1.5.1 Tratamento Conservador: mudança de hábitos por meio da higiene do sono e do emagrecimento**

Simple medidas como a retirada de bebidas alcoólicas e de certos medicamentos (benzodiazepínicos e barbitúricos), a adequada posição do corpo e a perda de massa gorda, podem ser eficazes para o tratamento da SAOS (Bittencourt, 2008). A ingestão de bebidas alcoólicas próxima ao início do sono pode produzir um aumento do número de apnéias e dos episódios da dessaturação da oxi-hemoglobina e prolongar a apnéia nos indivíduos com a SAOS. A quantidade de álcool consumida aumenta a gravidade desses sintomas (Sullivan et al., 1981) pela diminuição da tonicidade dos músculos da faringe, de forma seletiva, a atividade diafragmática (Strollo & Rogers, 1996). Também é importante evitar o decúbito dorsal, onde a própria gravidade favorece o fechamento da via aérea superior (Aloé, 2000).

Sabe-se que o aumento da massa gorda está correlacionado à gravidade e à frequência da apnéia e da hipoxemia. Sendo assim, uma suficiente perda da massa gorda poderia melhorar os sintomas da SAOS. Poucos estudos avaliaram sistematicamente os efeitos da perda da massa gorda nos indivíduos obesos e com SAOS. Parece que essa perda está associada à melhora do IAH, à saturação da oxi-hemoglobina, à fragmentação do sono e à sonolência diurna (Rapoport et al., 1982).

### **1.5.2 Tratamento Farmacológico**

Alguns tratamentos farmacológicos, como a reposição hormonal nos indivíduos que apresentam a acromegalia ou o hipotireoidismo associados à SAOS, podem ser benéficos (Bittencourt et al., 2008). A reposição com hormônios

femininos nas mulheres na menopausa com SAOS, tem mostrado um papel adicional para o tratamento dessa síndrome (Hachul et al., 2008).

O tratamento farmacológico específico para a SAOS, apesar dos vários estudos envolvendo diversos grupos farmacológicos, tem apresentado resultados controversos, não havendo ainda evidências clínicas sobre a sua efetividade. Todas as drogas estudadas têm o objetivo de aumentar a permeabilidade da via aérea, pelo aumento da resposta do centro respiratório e do tônus muscular faríngeo e/ou pela redução do sono REM (Abad et al., 2006; Smith et al., 2006).

### **1.5.3 Tratamento Cirúrgico**

As cirurgias direcionadas para a SAOS têm por objetivo a modificação dos tecidos moles da faringe (palato, tonsilas palatinas, pilares amigdalianos e base da língua), e aqueles que abordam o esqueleto (maxila, mandíbula e hióide). Não existe um procedimento específico que possa resolver todas as necessidades do indivíduo e, muitas vezes, a combinação de cirurgias passa a ser a melhor forma de tratamento. Dependendo do problema anatômico a ser resolvido e da gravidade da SAOS, mais de uma modalidade cirúrgica pode ser utilizada de forma conjunta, num mesmo ato cirúrgico, ou de forma seqüencial na medida em que alguns benefícios são alcançados (Martinho et al., 2008). Atualmente, as cirurgias nasais têm sido mais utilizadas no auxílio para o uso do CPAP. Níveis pressóricos mais baixos do CPAP, após o tratamento cirúrgico nasal, tem sido observado e beneficia, principalmente, os casos em que as altas pressões dificultam ou até impedem o uso do CPAP nasal (Friedman et al., 2000; Zonato et al., 2006).



#### **1.5.4 Tratamento com “Continuous Positive Airway Pressure” (CPAP)**

Devido à maior susceptibilidade do colapso da VAS nos indivíduos com a SAOS, o tratamento com a pressão positiva mostra-se mais eficaz para a grande maioria destes indivíduos. Desde a primeira descrição do CPAP, em 1981, consideráveis avanços têm sido constatados nos sistemas usados para liberar a pressão positiva na via aérea dos indivíduos com a SAOS (Sullivan et al., 1981). Esses sistemas ainda permanecem como sendo a primeira escolha para o tratamento (Strollo & Rogers, 1996).

Considerado padrão ouro para tratamento da SAOS moderada a grave (Kushida et al., 2006a), o CPAP é um aparelho que gera e direciona um fluxo contínuo de ar filtrado através de um tubo flexível, para uma máscara nasal ou oro-nasal firmemente aderida à face do indivíduo. Quando a pressão positiva passa através das narinas ocorre a dilatação de todo o trajeto da VAS. Os benefícios do uso do CPAP estão relacionados ao fim das apnéias e hipopnéias, a redução da dessaturação da oxi-hemoglobina e à diminuição dos despertares relacionados aos eventos respiratórios (Rapoport et al., 1982). O padrão do sono, já na primeira noite de uso do CPAP, modifica-se com o aumento do sono de ondas lentas e do sono REM (Chervin & Guilleminault, 1996). Conseqüentemente, ocorre uma redução na queixa de sonolência excessiva diurna, efeito esse melhor avaliado durante o primeiro mês de tratamento, o qual é proporcional ao tempo de sono com o uso do CPAP (Yamashiro & Kryger, 1995; Weaver et al., 2007). Esse aparelho tem sido indicado para melhorar as funções neuropsíquicas, o desempenho subjetivo do trabalho e os resultados da depressão e da qualidade de vida (Yamashiro & Kryger, 1995; Engleman et al., 1999). O seu uso reduz as alterações cardiovasculares noturnas (Rapoport et al., 1982), podendo (Pepperell et al., 2002) ou não (Engleman et al., 1996; Barbé et al., 2001; Barnes et al., 2002; Becker et al., 2003; Barnes et al., 2004) diminuir a hipertensão arterial sistêmica diurna e a

chance de sofrer acidentes automobilísticos (Yamashiro & Kryger, 1995; Barbé et al., 2007). Também melhora a sobrevivência dos indivíduos com a SAOS (Chaouat et al., 1999). O CPAP, quando ajustado à pressão adequada, é quase sempre eficaz para o tratamento da SAOS. O fator que mais limita o seu uso é a sua não aceitação e baixa adesão por parte do indivíduo (Kushida et al., 2006a; Weaver & Grunstein, 2008).

### **1.5.5 Tratamento com Aparelhos Intra-Orais**

Existem atualmente dois modelos de aparelhos usados para o controle da SAOS: os de avanço mandibular, que neste estudo são denominados de aparelhos intra-orais (AIOs) e os dispositivos de retenção lingual. Ambos podem ser indicados para o tratamento do ronco primário (Kushida et al., 2006b).

Os AIOs, além de representarem uma modalidade de tratamento não invasiva, terem um baixo custo, serem reversíveis e de fácil confecção, vêm sendo cada vez mais utilizados, e com sucesso, para o tratamento do ronco primário, da resistência da via aérea superior e para o controle da SAOS leve (Hoekema et al., 2004; Ferguson et al., 2006; Kushida et al., 2006b; Hoffstein, 2007). Esses aparelhos podem, comprovadamente, trazer melhora importante na qualidade de vida e do sono desses pacientes (Shadaba et al., 2000, Bates & McDonald, 2006). Também podem ser uma opção de tratamento para os indivíduos com uma SAOS moderada e grave que não aceitam o CPAP, e para aqueles que são incapazes de tolerar ou que falharam nas tentativas do seu uso (McArdle et al., 1999; Yoshida, 2000; Cistulli et al., 2004; Ferguson et al., 2006; Kushida et al., 2006b; Lim et al., 2006).

Os AIOs mais utilizados atualmente são os que avançam a mandíbula progressivamente e que permitem os movimentos mandibulares laterais, entre os quais se destacam os aparelhos Klearway®, PM Positioner, Herbst, Silencer, Brazilian Dental Appliance® (Almeida et al., 2008).

O mecanismo de ação de um AIO se baseia na extensão/distensão da via aérea superior pelo avanço da mandíbula. Essa distensão previne o colapso entre os tecidos da orofaringe e da base da língua, evitando o fechamento da VAS, conforme se pode observar por meio de imagens e por videoendoscopia (Bonham et al., 1988; Lowe et al., 1990; Ryan et al., 1999; Lowe et al., 2000; Tsuiki et al., 2004). Como não provoca alterações permanentes na VAS, os AIOs podem ser uma forma de tratamento contínuo e por tempo indefinido.

A adesão ao AIO é o maior fator determinante para o sucesso desse tratamento, podendo variar de 68 à 100% (Schmidt-Nowara et al., 1995; Liu et al., 2000; Bates & McDonald, 2006). Numa avaliação de adesão à longo prazo, Almeida et al. (2005) relataram que 251 indivíduos (64,1% da amostra total) continuaram a usar o AIO 5,7 anos após sua instalação. Os autores observaram que 93,7% usaram o AIO mais de quatro noites por semana e todos esses usaram mais da metade das noites de uso. Desses pacientes, 95% estavam satisfeitos com o tratamento. Nessa pesquisa as razões mais freqüentes para o abandono do tratamento foram o desconforto causado pelo AIO (44,4%), o efeito reduzido ou não obtido pelo tratamento, sendo que 23,3% dos entrevistados havia trocado o AIO pelo CPAP.

O sucesso dessa modalidade de tratamento, segundo os critérios estabelecidos nas diversas publicações, tem se mostrado variável, pois atinge uma redução de 80% nos casos em que o IAH é menor do que 30, e de 61% nos em que o IAH é maior do que 30 (Lowe, 2000).

## **1.6 SAOS e Estresse Oxidativo**

A hipóxia intermitente presente na SAOS gera espécies reativas de oxigênio (ERO) que induzem alterações teciduais (Fletcher, 2000; Prabhakar et al.,

2001, Barreiro et al., 2007, Hoffmann et al., 2007, Jelic et al., 2008). Acredita-se que em função da hipóxia e da fragmentação do sono, que são características da SAOS, possa ocorrer um desequilíbrio entre pró-oxidantes e antioxidantes, levando a um estado de estresse oxidativo (EO) associado ao aumento da morbidade nesta síndrome. Diversos estudos têm demonstrado o aumento de ânions superóxido em neutrófilos de pacientes com SAOS (Schulz et al., 2000), além do aumento de ERO e de moléculas de adesão em neutrófilos desses pacientes (Dyugovskaya et al., 2002). Como o aumento de moléculas de adesão está associado ao aumento de ateromas pode-se inferir a existência de uma correlação entre o EO e o aumento do risco vascular na SAOS (Dyugovskaya et al., 2002).

Por outro lado, tem sido demonstrada em alguns trabalhos redução dos níveis de EO no tratamento com “Continuous Positive Airway Pressure” (CPAP) em pacientes com SAOS (Carpagnano et al., 2005; Schulz et al., 2000, Jelic et al., 2008).

Estudos mostram uma melhora na sonolência excessiva diurna, qualidade de vida, cognição e humor, além da redução da pressão arterial sistêmica com AIOs (Barnes et al., 2004; Gotsopoulos et al., 2004).

Ainda não está totalmente compreendido o efeito do AIO nos parâmetros de EO em pacientes com SAOS. Recentemente, Itzhaki e colaboradores avaliaram um marcador de estresse oxidativo (*Thiobarbituric acid reactive substances* – TBARS) e a função endotelial em pacientes com SAOS moderada a grave após 3 meses (16 pacientes) e um ano (12 pacientes) de tratamento com AIO (Itzhaki et al., 2007). Estes pacientes foram comparados a um grupo SAOS sem tratamento e um grupo controle sem SAOS, sendo que os níveis de peroxidação lipídica diminuíram especialmente após um ano de tratamento com AIO.

## *2 JUSTIFICATIVA*

---

Há escassez na literatura de trabalhos avaliando o efeito do AIO sobre parâmetros cardiovasculares e estresse oxidativo. Os trabalhos publicados (Barnes et al., 2004; Gotsopoulos et al., 2004; Itzhaki et al., 2007) apresentam limitações metodológicas, como ausência de placebo adequado, falta de comparação com o CPAP, ausência de randomização e cruzamento entre tratamentos. Buscando preencher essa lacuna da literatura, elaboramos um desenho de estudo que permitisse avaliar, em pacientes com SAOS moderada a grave, os efeitos do tratamento com o AIO em diferentes parâmetros de EO. Para isso, também analisamos os mesmos parâmetros após o tratamento com o CPAP e um aparelho placebo (splint em uma só arcada) para comparar com o AIO, por meio de um estudo randomizado, placebo controlado, cruzado e duplo-cego.

### *3 OBJETIVO*

---

O objetivo desse trabalho foi avaliar o impacto do uso do AIO sobre parâmetros de estresse oxidativo em pacientes com SAOS, através de um estudo com desenho randomizado, placebo controlado, cruzado e duplo-cego.



## *4 METODOLOGIA*

---

Os pacientes foram selecionados no ambulatório de distúrbios respiratórios do sono da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP), onde receberam diagnóstico clínico e polissonográfico (Índice de Apnéias e Hipopnéias - IAH  $\geq$  15) de SAOS moderada à grave.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da UNIFESP (Nº 0820/05) (Anexo 1) e todos os pacientes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido para a participação no estudo (Anexo 2).

Após o término do trabalho, cada paciente foi orientado a utilizar o tratamento mais eficaz e ao qual melhor se adaptou durante as fases do projeto, além de permanecer em acompanhamento pelo ambulatório de distúrbios respiratórios do sono da UNIFESP.

#### **4.1 Critérios de Inclusão**

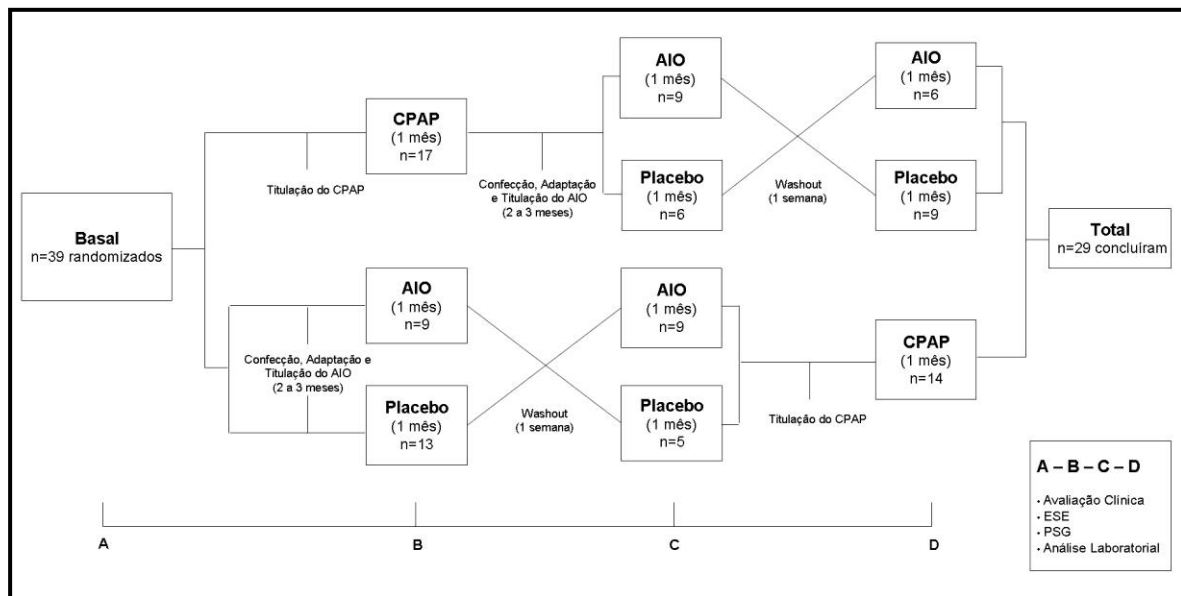
Foram incluídos pacientes de ambos os sexos, índice de massa corpórea (IMC)  $\leq$  35 Kg/m<sup>2</sup>, com idade entre 25 e 65 anos, com condições dentárias saudáveis (ausência de cáries e doença gengival e presença de número suficiente de dentes para a retenção do AIO) e com protrusão mandibular mínima de 7 mm.

#### **4.2 Critérios de Exclusão**

Foram excluídos os pacientes que apresentavam doença periodontal ativa e disfunção de articulação temporomandibular grave, outros distúrbios do sono, doenças clínicas graves, ou alterações que impossibilitassem o uso do CPAP e pacientes que já tinham sido submetidos a tratamentos prévios da SAOS.

### **4.3 Desenho experimental**

Todos os pacientes passaram por uma avaliação clínica com anamnese direcionada e exame físico. Além disso, preencheram a Escala de Sonolência de Epworth (Johns, 1991) (Anexo 3), realizaram a polissonografia (PSG) e a coleta de sangue periférico na manhã seguinte à PSG. Todos pacientes foram orientados a manter a mesma rotina de alimentação durante todo o estudo, sem adição de vitaminas. Após a inclusão, os pacientes foram distribuídos aleatoriamente em 3 grupos: placebo, AIO ou CPAP (Figura 1). O sorteio foi realizado e baseado na ordem de chegada do paciente por um membro da equipe que não participou das análises. Além disso, o paciente não tinha conhecimento se o tratamento com o AIO era efetivo ou placebo. Todos os pacientes passaram por todas as fases com um mês em cada tratamento. Inicialmente, os pacientes sorteados para o uso do placebo ou AIO passaram por um período de confecção e adaptação ao aparelho que durou em média 2 a 3 meses. Após o período de adaptação, titulação da posição mandibular até a protrusão máxima confortável e obtenção da posição final, cada paciente permaneceu um mês em cada fase (AIO ou placebo) supervisionado pelo dentista responsável, com uma semana entre as fases para não sobrepor o efeito dos tratamentos. Houve o cruzamento após este período. Na fase final, estes pacientes passaram para a fase CPAP. Os pacientes sorteados inicialmente para o uso do CPAP passaram pela PSG de titulação da pressão do CPAP mais adequada, antes da fase de tratamento. O tratamento, que também durou um mês, foi feito com o uso do aparelho supervisionado por profissionais especializados em adesão ao CPAP. Após essa fase, os pacientes passaram pelo período de confecção do AIO e um mês na fase AIO ou placebo.



**Figura 1.** Descrição esquemática das fases do estudo, os procedimentos e o número de pacientes em cada fase. As avaliações B, C e D foram realizadas após um mês, no final de cada fase. CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*; AIO: *Aparelho Intra-Oral*; ESE: *Escala de Sonolência de Epworth*; PSG: *Polissonografia*.

## 4.4 Procedimentos

### 4.4.1 Escala de Sonolência de Epworth

Todos os pacientes foram avaliados por um especialista em distúrbios do sono. Além disso, os pacientes preencheram a ESE, que consiste num instrumento de avaliação da sonolência diurna subjetiva, onde podemos observar através de 8 itens, uma escala ordinal de avaliação de sonolência em situações diurnas. Foi considerado sonolento aquele paciente que apresentou um escore > 9 (Johns, 1991).

### 4.4.2 Polissonografia

A polissonografia de noite inteira foi realizada utilizando o sistema Somnologica Science (versão 3.3.1; Reykjavík, Iceland) por profissionais

previamente treinados. As variáveis biológicas foram medidas através da eletroencefalografia (C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1), eletrooculografia bilateral, eletromiografia submentoniana e tibial, eletrocardiografia (V2 modificada), a respiração oral e nasal através de termístor e o fluxo nasal através de cânula com transdutor de pressão, movimentos torácicos e abdominais por pletismografia de indutância não calibrada, ronco por microfone, a saturação da oxi-hemoglobina através de oximetria de pulso e sensor de posição corporal (Figura 2). O estagiamento do sono foi realizado por um polissonografista treinado, baseado nos critérios de Rechtschaffen e Kales (1968). Os eventos respiratórios foram analisados segundo os critérios estabelecidos pela American Academy of Sleep Medicine (1999). Os despertares e os movimentos periódicos de membros inferiores foram definidos de acordo com os critérios da American Sleep Disorders Association (1992, 1993).



**Figura 2.** Foto ilustrando polissonografia realizada no laboratório com acompanhamento de profissional especializado.

#### **4.4.3 CPAP**

Todos os pacientes passaram por uma PSG de titulação da pressão adequada para eliminar apnéias/hipopnéias obstrutivas, dessaturação da oxihemoglobina, ronco e despertares breves e freqüentes. Cada paciente recebeu um CPAP (REMstar<sup>®</sup> Plus; Respirationics Inc., Murrysville, PA), que permite variações de pressão de 4 a 20 cmH<sub>2</sub>O. Foi estabelecido um período de 20 min para o aumento gradativo da pressão até o valor ideal. Todos os CPAPs tinham um controle de tempo de uso, que permitiu checar apenas as horas de uso com pressão na máscara. No final do tratamento, analisamos o total de horas registradas nesse controle do aparelho pelas noites em que permaneceu com o mesmo, resultando na média de horas de uso. Além disso, o paciente preencheu um diário de sono (Anexo 4) e diário de uso do CPAP (Anexo 5) que consistia em perguntas sobre o uso e horas de sono por noite. Dessa forma, comparamos a média de horas de uso do controle do aparelho com a média do tempo total de sono relatado no diário, resultando numa porcentagem média de uso por noite. Os pacientes foram acompanhados por uma enfermeira treinada após uma semana e após um mês, com telefonemas durante essa fase, caso necessário.

#### **4.4.4 Aparelho Intra-Oral**

Após a avaliação dos pacientes para o uso do AIO foram confeccionados individualmente os aparelhos reposicionadores mandibulares. Os aparelhos foram do modelo Brazilian Dental Appliance (BRD – Figura 3) (Dal-Fabbro et al., 2009) em resina acrílica com 2 expansores para possibilitar a protrusão progressiva mandibular. A adesão ao AIO foi avaliada através de um diário de uso do AIO (Anexo 6), onde os pacientes respondiam se não usavam, usavam metade da noite ou toda a noite, correspondendo uma pontuação de 0, 1 e 2 respectivamente. Após um mês de tratamento, somamos a pontuação de todas

as noites e dividimos pelo número total de noites com o aparelho, resultando numa porcentagem. Dessa forma, foi possível comparar a adesão objetiva do CPAP com a adesão subjetiva do AIO.



**Figura 3.** BRD – Brazilian Dental Appliance

#### **4.4.5 Placebo**

Na busca pelo placebo mais adequado para comparação ao AIO, utilizamos o mesmo AIO confeccionado para tratamento, mas apenas sobre uma arcada (inferior). Com isso, não havia fechamento bucal e protrusão da mandíbula, o que ocorre com o AIO com cobertura de 2 arcadas, que apresenta efeito terapêutico. Todos passaram por um mês nesta fase. Também receberam o diário de uso do aparelho para avaliação deste período.

#### **4.4.6 Análise Laboratorial**

Para a análise laboratorial foram coletados 4 tubos de amostras de sangue de cada paciente em cada fase, sendo um tubo contendo EDTA para análise da homocisteína, dois tubos contendo Heparina para análise dos parâmetros de estresse oxidativo e vitaminas, e um tubo sem anti-coagulante para análise de vitaminas. Os eritrócitos e o plasma foram separados por centrifugação por 10 min a 3.000 rpm, sendo que o plasma contendo Heparina foi usado imediatamente para a análise da peroxidação lipídica e vitaminas C e E. Os eritrócitos para os testes de enzimas antioxidantes, o plasma contendo EDTA para o teste da homocisteína e o plasma sem anticoagulante para os testes das vitaminas B6, B12, folato, e ácido úrico foram armazenados em freezer -80°C para análise posterior. As coletas foram realizadas pela manhã após as PSGs em jejum de aproximadamente 8 horas, e as medidas realizadas incluíram:

##### *4.4.6.1 Substâncias Reativas ao Ácido Tiobarbitúrico (Thiobarbituric acid reactive substances – TBARS)*

A análise das TBARS foi usada para avaliar os níveis plasmáticos de malondialdeído (MDA), produto da peroxidação lipídica. A análise colorimétrica foi realizada de acordo com Ohkawa e colaboradores (1979) e os resultados foram expressos em nmol MDA/ml.

##### *4.4.6.2 Atividade das enzimas catalase (CAT) e superóxido dismutase (SOD)*

A determinação da atividade da CAT eritrocitária foi baseada no método espectrofotométrico de Adamo e colaboradores (1989) e a da atividade da SOD eritrocitária foi baseada no método espectrofotométrico de McCord e Fridovich (1969) e os resultados foram expressos em U/mg Hb.



#### 4.4.6.3 Folato e Vitamina B12

As dosagens de folato e a vitamina B12 foram realizadas pelo teste de quimioluminescência direta, utilizando o sistema ADVIA Centaur® (Bayer Diagnostics; Tarrytown, NY). Os resultados do folato foram expressos em nmol/L e da vitamina B12 em pmol/L.

#### 4.4.6.4 Homocisteína (Hcy)

As dosagens de homocisteína plasmática foram baseadas no método de Pfeiffer e colaboradores (1999) para a aplicação em cromatografia líquida de alto desempenho (HPLC – *High Performance Liquid Chromatography*) com detecção fluorimétrica e eluição isocrática (Guerra-Shinohara et al., 2002). Os resultados da Hcy foram expressos em  $\mu\text{mol/L}$ .

#### 4.4.6.5 Ácido Úrico

O método para quantificação do ácido úrico foi baseado na reação enzimática de Fossati e colaboradores (1980), que utiliza uricase com uma reação de ponto final. Os resultados foram expressos em mg/dL.

#### 4.4.6.6 Vitamina C e Vitamina E

A vitamina E e a vitamina C foram quantificadas no plasma. Para a medida da vitamina E e C, utilizou-se o sistema HPLC analítico (Immun Diagnostics Corporation, Alemanha). Os resultados foram expressos em  $\mu\text{mol/L}$  de sangue.

#### 4.4.6.7 Vitaminas B6

A concentração sérica de vitamina B6 também foi determinada por HPLC (Shimadzu Corporation) com detecção ultravioleta (UV) e eluição isocrática, de acordo com o método descrito por Sharma e Dakshinamurti (1992), sendo que os resultados foram expressos em nmol/L.

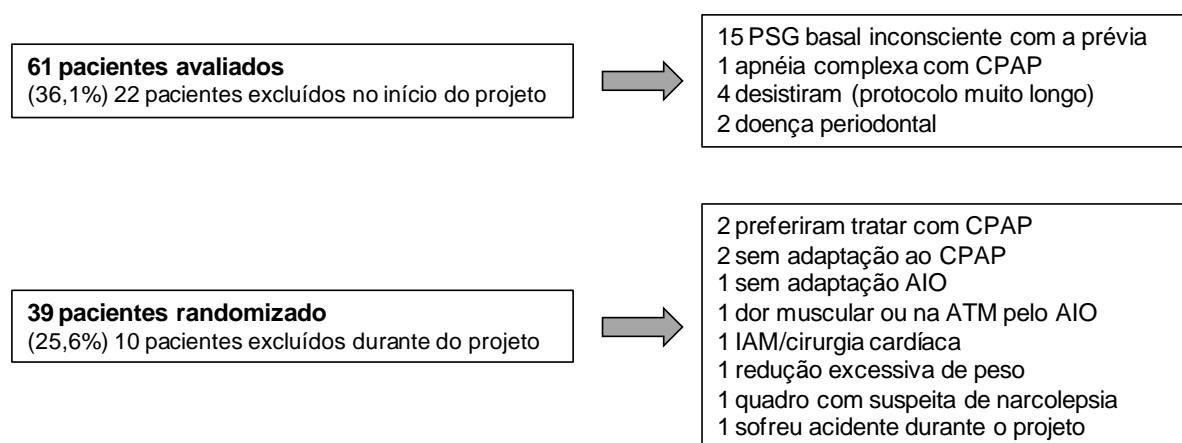
### 4.5 Análise Estatística

A análise estatística foi realizada pelo programa Statistica (versão 6.1; StatSoft, Inc., Tulsa, USA). Usou-se o teste de normalidade de Kolmogorov-Smirnov. Os dados foram descritos usando média, desvio-padrão ou erro-padrão. As variáveis contínuas com distribuição normal foram analisadas pelo teste ANOVA para medidas repetidas, com teste *post-hoc* de Tukey. Para as variáveis sem distribuição normal, foi realizado o teste de ANOVA de Friedman. Foi utilizado o teste de Fisher para comparar a variável sexo e o teste “t” de Student para comparar as demais variáveis da amostra final com a amostra de pacientes que não completaram o protocolo, além da comparação da adesão entre as fases de tratamento. A significância estatística foi considerada quando  $p < 0,05$ .

## *5 RESULTADOS*

---

Dos 61 pacientes que foram avaliados, 22 foram excluídos no início do projeto por não preencherem os critérios propostos. Conseqüentemente, 39 pacientes foram incluídos no estudo. Dez pacientes foram excluídos durante o estudo por diversas causas (Figura 4) totalizando 29 pacientes com todas as fases completas.



**Figura 4.** Dos 61 pacientes avaliados para o estudo, 22 pacientes não preencheram os critérios de inclusão, excluídos principalmente pelos resultados da PSG. Dos 39 pacientes que foram randomizados, 10 não completaram todas as fases do estudo. Conseqüentemente, concluímos o estudo com 29 pacientes que passaram por todas as fases.

Ao se comparar os 10 pacientes que saíram do projeto após a inclusão com os 29 que permaneceram, os primeiros tinham o IAH menor (media  $\pm$  desvio-padrão:  $25,0 \pm 12,4$  x  $42,3 \pm 24,3$ ;  $p < 0,04$ ). Nas demais variáveis não encontramos diferenças significativas (Tabela 1).

### 5.1 Descrição Clínica

A amostra foi composta predominantemente por homens (83%), com idade de  $47 \pm 8,9$  anos (média  $\pm$  desvio padrão), com IMC igual a  $28,4 \pm 3,6$  kg/m<sup>2</sup> e com IAH igual a  $42,3 \pm 24,3$  (Tabela 1). Não houve diferença significativa do IMC no decorrer do estudo.

O valor médio da pressão titulada do CPAP e usada durante a fase tratamento foi de  $9,6 \pm 2,4$  cmH<sub>2</sub>O.

**Tabela 1.** Características dos pacientes no momento basal (n=29).

	Pacientes que concluíram o estudo (Média ± DP)	Pacientes que não concluíram o estudo (Média ± DP)	P
Sexo (M/F)	24 (83%) / 5 (17%)	9 (90%) / 1 (10%)	NS
Idade (anos)	47,0 ± 8,9	42,0 ± 10,7	NS
IMC (Kg/m <sup>2</sup> )	28,4 ± 3,6	26,1 ± 2,4	NS
Eficiência do sono (%)	85,1 ± 9,1	83,7 ± 9,8	NS
Estágio 1 (%)	4,5 ± 2,4	4,9 ± 2,0	NS
Estágio 2 (%)	65,2 ± 11,1	63,7 ± 7,9	NS
Estágio 3 e 4 (%)	14,1 ± 7,5	15,9 ± 6,6	NS
SREM (%)	16,1 ± 6,0	15,6 ± 6,8	NS
Índice de despertares/h	35,9 ± 20,3	23,5 ± 9,3	NS
IAH /h	42,3 ± 24,3	25,0 ± 12,4	0,04
SpO <sub>2</sub> mín (%)	81,2 ± 6,1	84,2 ± 3,6	NS
SpO <sub>2</sub> < 90% (min)	7,9 ± 13,2	4,7 ± 9,4	NS

IMC: Índice de Massa Corpórea; SREM: Sono "Rapid Eyes Movements"; IAH: Índice de Apnéias e Hipopnéias; SpO<sub>2</sub> mín.: Saturação da oxi-hemoglobina mínima; SpO<sub>2</sub> < 90%: Tempo da saturação da oxi-hemoglobina < 90% / TTS. (Realizado Test t Student para grupos independentes)

## 5.2 Análise Subjetiva da Sonolência Excessiva Diurna

Na análise da ESE, observamos uma melhora na sonolência subjetiva com a redução do escore da ESE na fase em que os pacientes usaram CPAP quando comparado a fase basal [ $F_{(3, 81)} = 3,19$ ,  $p < 0,05$ , sendo *post-hoc* Tukey  $p < 0,05$ ] (Tabela 2).

### 5.3 Polissonografia

Comparando os resultados entre as fases basal, placebo, AIO e CPAP, observamos uma redução da porcentagem do estágio 2 (E2) durante a fase de tratamento com o CPAP contra as outras fases (basal, placebo e AIO) [ $F_{(3, 84)} = 8,64$ ,  $p < 0,001$ , sendo *post-hoc* Tukey  $p < 0,02$ ]. Quando comparamos as porcentagens dos estágios 3 e 4 (E3 + 4), observamos um aumento da porcentagem desses estágios na fase CPAP comparados as fases basal e placebo [ $F_{(3, 84)} = 8,47$ ,  $p < 0,001$ , sendo *post-hoc* Tukey  $p < 0,02$ ]. Da mesma forma houve um aumento de E3 + 4 quando comparamos os pacientes na fase AIO com a fase placebo, com o teste de *post-hoc* de Tukey mostrando  $p < 0,05$ .

Houve uma redução significativa do Índice de Despertares (ID) nas fases CPAP e AIO quando comparamos com as fases basal e placebo [ $F_{(3, 84)} = 32,67$ ,  $p < 0,001$ ] sendo essa redução mais acentuada no período CPAP (*post-hoc* Tukey  $p < 0,001$ ).

Houve também uma redução no IAH nas fases de tratamento, sendo que essa redução foi maior com o CPAP (*post-hoc* Tukey  $p < 0,001$ ) quando comparado a fase AIO [ $F_{(3, 84)} = 43,01$ ,  $p < 0,001$ ]. Houve um aumento da SpO<sub>2</sub> tanto na fase CPAP quanto na fase AIO quando comparados com as fases basal e placebo, sendo que a recuperação foi melhor com o CPAP (*post-hoc* Tukey  $p < 0,001$ ) do que com o AIO [ $F_{(3, 84)} = 43,71$ ,  $p < 0,001$ ]. Também houve uma piora da SpO<sub>2</sub> no período placebo quando comparado a fase basal (*post-hoc* Tukey  $p < 0,05$ ). Houve uma redução da porcentagem do tempo da SpO<sub>2</sub> abaixo de 90% com o uso do CPAP quando comparamos ao basal e ao placebo [ $F_{(3, 84)} = 8,29$ ,  $p < 0,001$ , *post-hoc* Tukey  $p < 0,002$ ] (Tabela 2).

**Tabela 2.** Avaliação subjetiva da SED e avaliação objetiva do sono dos pacientes nas quatro etapas do trabalho (n=29)

	<b>Basal</b>	<b>Placebo</b>	<b>AIO</b>	<b>CPAP</b>
	<b>Média ± EP</b>	<b>Média ± EP</b>	<b>Média ± EP</b>	<b>Média ± EP</b>
ESE	11,3 ± 1,0	11,1 ± 1,0	10,1 ± 0,9	9,7 ± 0,8*
LS (min)	9,5 ± 1,3	9,2 ± 2,2	12,4 ± 4,6	10,8 ± 1,7
LSREM (min)	93,8 ± 7,8	103,8 ± 9,7	84,9 ± 8,0	85,6 ± 9,1
TTS (min)	367,7 ± 8,7	373,3 ± 9,6	377,4 ± 16,5	370,0 ± 9,4
Eficiência do Sono (%)	85,1 ± 1,7	83,9 ± 1,7	84,1 ± 2,6	81,7 ± 3,3
Estágio 1 (%)	4,5 ± 0,4	4,9 ± 0,5	4,8 ± 0,5	4,7 ± 0,5
Estágio 2 (%)	65,2 ± 2,1	66,2 ± 1,9	63,1 ± 1,4	57,4 ± 1,3*#†
Estágio 3 e 4 (%)	14,1 ± 1,4	11,5 ± 1,4	15,3 ± 1,4†	18,6 ± 1,2*†
SREM (%)	16,1 ± 1,1	17,4 ± 1,2	16,8 ± 1,2	19,3 ± 0,9
ID /h	35,9 ± 3,8	40,8 ± 4,3	24,8 ± 3,9*,†	10,1 ± 0,7*†#
IAH /h	42,3 ± 4,5	48,7 ± 5,6	26,7 ± 4,8*,†	3,2 ± 0,4*†#
SpO2 mín (%)	81,2 ± 1,1	78,1 ± 1,5*	84,2 ± 1,2*,†	90,4 ± 0,5*†#
SpO2 < 90% (%)	7,9 ± 2,4	9,4 ± 2,6	4,2 ± 1,8	0,1 ± 0,1*†

ESE: Escala de Sonolência de Epworth; LS: Latência do Sono; LSREM: Latência do Sono REM; TTS: Tempo Total de Sono; SREM: Sono "Rapid Eyes Movements"; ID: Índice de Despertares; IAH: Índice de Apnéias e Hipopnéias; SpO2 mín.: Saturação da oxi-hemoglobina mínima; SpO<sub>2</sub> < 90%: Tempo da saturação da oxi-hemoglobina < 90% / TTS.

\* p < 0,05 comparado com o basal;

† p < 0,05 comparado com o placebo

# p < 0,05 comparado com o AIO

(Realizado o teste de ANOVA para medidas repetidas e post-hoc de Tukey para as diferenças entre as fases).

#### 5.4 Peroxidação Lipídica

Quando analisamos o produto da peroxidação lipídica (MDA) medido pela avaliação de TBARS entre os pacientes em cada uma das fases, não observamos diferença significativa, sendo [ $F_{(3,84)} = 0,73$ ,  $p = 0,53$ ] (Tabela 3).

### **5.5 Antioxidantes enzimáticos endógenos**

Não houve diferença significativa na atividade eritrocitária da SOD em todas as fases [ $F_{(3, 78)} = 0,78$ ,  $p = 0,51$ ]. De forma diferente, houve uma diferença estatística quando analisamos a atividade eritrocitária da CAT [ $F_{(3, 81)} = 4,94$ ,  $p < 0,01$ ], que se mostrou reduzida em pacientes com o AIO quando comparamos com a fase basal no teste de *post-hoc* de Tukey ( $p < 0,01$ ) (Tabela 3) (Figura 5).

### **5.6 Antioxidante não-enzimáticos endógenos**

Não houve diferença significativa nos valores de ácido úrico apresentados pelos pacientes em todas as fases avaliadas, sendo [ $F_{(3, 84)} = 0,92$ ,  $p = 0,43$ ] (Tabela 3).

### **5.7 Antioxidantes não enzimáticos exógenos**

Houve um aumento significativo nos níveis de vitamina C [ $F_{(3, 81)} = 5,16$ ,  $p < 0,01$ ] nos pacientes para as fases CPAP e placebo em relação ao basal pelo teste de *post-hoc* de Tukey ( $p < 0,02$ ) (Tabela 3) (Figura 5). Não observamos diferença significativa quando a analisamos a vitamina E, sendo [ $F_{(3, 81)} = 2,02$ ,  $p = 0,12$ ] (Tabela 3).

### **5.8 Homocisteína, folato, vitaminas B6 e B12**

As concentrações de Hcy, folato e vitamina B12 não apresentaram diferenças significativas entre os pacientes para todas as fases ( $p > 0,05$ ). Por outro lado, as concentrações de vitamina B6 estavam aumentadas em todas as



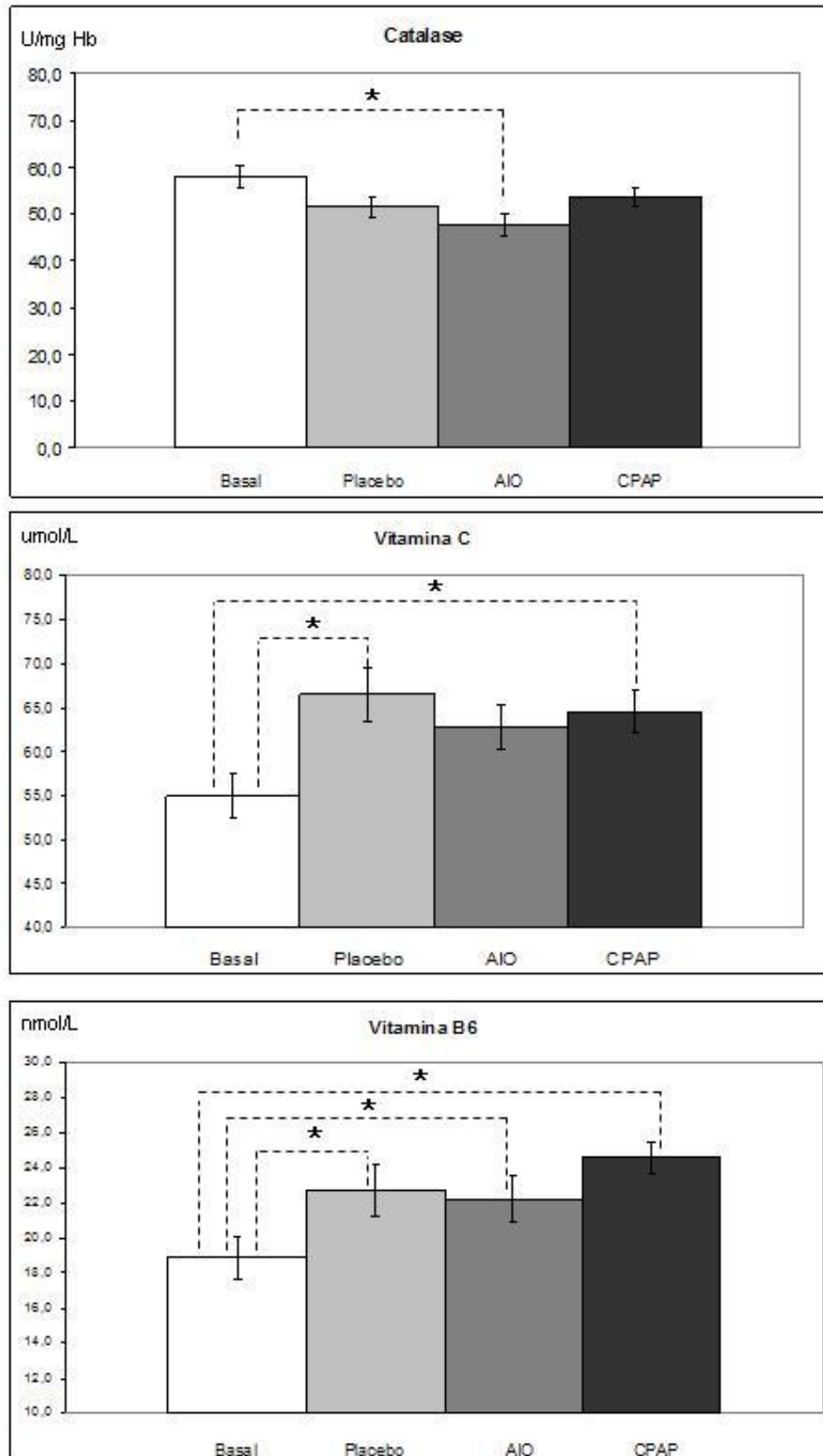
fases em comparação ao basal [ $F_{(3, 84)} = 8,19$ ,  $p < 0,001$ , sendo *post-hoc* Tukey  $p < 0,03$ ] (Tabela 3) (Figura 5).

**Tabela 3.** Resultados dos parâmetros de estresse oxidativo avaliados nas 4 etapas do trabalho (n=29).

	<b>Basal</b>	<b>Placebo</b>	<b>AIO</b>	<b>CPAP</b>
	<b>Média ± EP</b>	<b>Média ± EP</b>	<b>Média ± EP</b>	<b>Média ± EP</b>
TBARS, nmol MDA/ml	1,1 ± 0,2	1,3 ± 0,2	1,4 ± 0,2	1,4 ± 0,1
SOD U/mg Hb	5,7 ± 0,7	5,2 ± 0,6	5,2 ± 0,7	4,8 ± 0,6
CAT U/mg Hb	57,9 ± 2,6	51,3 ± 2,2	47,6 ± 2,3*	53,6 ± 1,9
Vitamina B12 pmol/L	489,0 ± 47,0	427,0 ± 26,6	473,2 ± 28,3	415,8 ± 27,9
Vitamina C umol/L	54,9 ± 2,5	65,9 ± 3,0*	62,3 ± 2,6	64,3 ± 2,5*
Vitamina E umol/L	22,9 ± 1,4	26,4 ± 1,1	25,3 ± 1,4	25,3 ± 1,2
Hcy μmol/L	9,1 ± 0,5	10,0 ± 0,6	10,4 ± 0,7	10,7 ± 0,6
Folato pmol/L	11,2 ± 0,8	11,4 ± 0,9	12,2 ± 1,1	10,8 ± 0,8
Vitamina B6 nmol/L	18,9 ± 1,2	22,7 ± 1,5*	22,2 ± 1,3*	24,6 ± 0,9*
Ácido Úrico mg/dL	5,9 ± 0,2	6,1 ± 0,2	6,0 ± 0,2	6,2 ± 0,2

TBARS: *Thiobarbituric Acid-Reactive Substance*; MDA: Malondealdeído; SOD: Superóxido dismutase; CAT: Catalase; Hcy = Homocisteína. \*  $p < 0,05$  comparado com o basal

(Realizado o teste de ANOVA para medidas repetidas e *post-hoc* de Tukey para as diferenças entre as fases).



**Figura 5.** Médias e erros padrão das dosagens de Catalase, Vitamina C e Vitamina B6 em todas as fases (\*  $p < 0,05$ ).

### 5.9 Adesão aos tratamentos

Quando comparamos o tempo de uso efetivo dos tratamentos AIO e CPAP, observamos uma maior adesão ao AIO do que ao CPAP ( $86,3 \pm 3,0\%$  x  $72,0 \pm 4,2\%$ ,  $p < 0,05$ ). Quando dividimos os indivíduos em dois grupos de acordo com a gravidade, observamos que os pacientes com IAH  $> 30$  (classificados como graves) apresentaram maior adesão ao AIO do que ao CPAP ( $p < 0,05$ ) (tabela 4), embora a porcentagem de sucesso com o CPAP tenha sido maior que com o AIO.

**Tabela 4.** Porcentagens de adesão, sucesso, sucesso parcial e falha aos tratamentos dos pacientes com IAH moderada e grave.

	% Adesão			% Sucesso (IAH $< 5$ )		% Sucesso Parcial (< 50% IAH basal)		% Falha (> 50% IAH basal)	
	Basal Média±DP	CPAP Média±DP	AIO Média±DP	CPAP N (%)	AIO N (%)	CPAP N (%)	AIO N (%)	CPAP N (%)	AIO N (%)
IAH $>15$ e $\leq 30$ (n=12)	21,5±3,5	79,5±18,2	89,1±10,2	12 (100)	6 (50)	0 (0)	3 (25)	0 (0)	3 (25)
IAH $>30$ (n=17)	37,4±27,8	67,0±23,4	85,2±17,6*	12 (70,6)	1 (5,9)	5 (29,4)	7 (41,2)	0 (0)	9 (52,9)

IAH: Índice de Apnéias/Hipopnéias; CPAP: *Continuous Positive Airway Pressure*; AIO: Aparelho Intra-Oral. \*  $p < 0,05$  comparado com o CPAP.

(Realizado o teste t de Student para variáveis independentes na comparação da % adesão).

Os valores das variáveis coletadas de cada paciente encontram-se no

Anexo 7.

## *6 DISCUSSÃO*

---

Em nosso trabalho, observamos uma redução da atividade da enzima catalase com o uso do AIO comparado ao período basal. Isso pode ter ocorrido por uma redução da produção de EROs durante este tratamento, resultando numa necessidade menor da atividade da enzima CAT. A melhor adesão ao AIO comparada ao CPAP pode explicar a redução da CAT nesta modalidade de tratamento.

A reversão do aumento dos níveis de EO no tratamento com CPAP em pacientes com SAOS tem sido observada (Carpagnano et al., 2005; Schulz et al., 2000, Jelic et al., 2008). Porém, ainda não está bem estabelecido o efeito do tratamento com CPAP na reversão parcial ou total do estresse oxidativo, em quais parâmetros, suas conseqüências, assim como de outras formas de tratamento da SAOS.

Além da redução da CAT, entre os antioxidantes não-enzimáticos, houve um aumento dos valores de vitamina C nas fases placebo e CPAP quando comparados ao basal e dos valores de vitamina B6 em todas as fases de tratamento comparado aos valores iniciais. Supomos que o aumento da vitamina C nas fases placebo e CPAP, e o aumento da vitamina B6 em todas as fases em relação ao basal, pode ter ocorrido pelo aumento da ingestão de alimentos com essas vitaminas, o que não podemos comprovar. Embora os pacientes tenham sido orientados a manter os mesmos hábitos alimentares durante todo o período de acompanhamento do estudo, acreditamos que nossos pacientes buscaram informações e passaram a cuidar dos hábitos alimentares, melhorando a dieta com alimentos com substâncias antioxidantes.

Sabemos que a vitamina C é um importante antioxidante não enzimático (Halliwell, 1996). Os resultados de alguns estudos revelam que a suplementação da vitamina C pode ser uma estratégia para prevenir doenças

cardiovasculares decorrentes da SAOS (Chambers et al., 1999; Grebe et al., 2006).

A homocisteína é considerada um fator de risco independente para o desenvolvimento e progressão das doenças cardiovasculares, devido à sua auto-oxidação, formando ERO (Selhub et al., 1995). Pacientes com SAOS apresentam um aumento deste marcador cardiovascular (Lavie et al., 2001). A vitamina B6 é um co-fator no metabolismo da homocisteína e pode modificar o risco para doenças cardiovasculares (Selhub et al., 1995). Parece que o aumento dos níveis de vitaminas C e B6, tanto com CPAP como com o AIO, sugerem um fator protetor que poderia evitar doenças cardiovasculares.

Até o momento, o único estudo que usou o AIO como alternativa na reversão da SAOS moderada a grave e, conseqüentemente, redução dos efeitos causadores de estresse oxidativo, foi realizado por Itzhaki e colaboradores em 2007. Este trabalho mostrou que o AIO pode ser uma alternativa de tratamento para este grupo de pacientes, embora ainda seja necessário realizar estudos que mostrem a redução de doenças cardiovasculares. Neste estudo, os grupos de pacientes tratados apresentaram valores maiores de peroxidação lipídica quando comparados ao grupo controle. Outros estudos mostram valores mais baixos de MDA plasmático (Svatikova et al., 2005) ou eritrocitário (Öztürk et al., 2003), mesmo em pacientes com SAOS moderada a grave e com altos índices de despertares. Uma limitação do estudo de Itzhaki e colaboradores (2007) foi a ausência de randomização no início do estudo entre o grupo de pacientes tratados e o grupo controle. Além disso, não houve uma comparação com grupos placebo e CPAP e não foram expressos os valores de adesão ao AIO (Itzhaki et al., 2007).

Apesar do grande número de trabalhos mostrando a presença de estresse oxidativo em pacientes com SAOS (Dyugovskaya et al., 2002; Schulz et al., 2000; Hernández et al., 2006), alguns trabalhos não observaram altos níveis de

estresse oxidativo nesses pacientes (Öztürk et al., 2003, Svatikova et al., 2005; Wali et al., 1998), assim como nosso grupo de pacientes que não apresentou altos níveis de peroxidação lipídica pelo teste de TBARS desde o início do protocolo. Além disso, as médias dos valores apresentadas pelos pacientes estão dentro dos limites de normalidade para esse parâmetro em todas as fases em que foram avaliadas (Junqueira et al., 2004).

Ocorreu o mesmo com os níveis de homocisteína que se encontravam dentro dos valores recomendados na literatura (Refsum et al., 2004). A ausência de doença cardiovascular grave ou descompensada, e a não inclusão de idosos e obesos (média  $\pm$  DP da nossa amostra: idade (anos)  $47,0 \pm 8,9$ ; IMC (Kg/m<sup>2</sup>)  $28,4 \pm 3,6$ ), podem ter favorecido este achado, já que são fatores que contribuem para o EO independentemente da SAOS (Lavie, 2009; Keaney et al., 2003; Olusi, 2002; Dröge, 2005; Özkan, 2002).

Dessa forma, embora nossos pacientes não apresentassem aumento de peroxidação lipídica nem dos níveis de homocisteína, houve uma redução na atividade de uma das enzimas antioxidantes (CAT), revelando que o AIO pode ser um bom tratamento da SAOS quando utilizado de forma correta.

Nosso estudo permitiu avaliar um tratamento proposto (AIO), comparado com o tratamento ouro para a SAOS (CPAP) e ainda comparado com um placebo mais adequado. Além disso, todos os pacientes passaram por todas as fases do estudo, permitindo avaliar os efeitos dos diferentes tratamentos no mesmo paciente. Esta metodologia tem sido a mais eficaz para comparar os efeitos dos tratamentos numa mesma população (Barnes et al., 2004; Gotsopoulos et al., 2004).

Em nosso estudo, a sonolência excessiva diurna apresentou menores pontuações no ESE com o CPAP quando comparado ao basal, o que é observado na literatura quando se avalia essa condição de forma subjetiva, sendo que a

resposta objetiva (Teste das Latências Múltiplas do Sono ou Teste da Manutenção da Vigília) ainda não está bem estabelecida (Kushida et al., 2006a).

Tanto o CPAP quanto o AIO produziram uma melhora significativa nos parâmetros polissonográficos, sendo que foi maior com o uso do CPAP, assim como já foi demonstrado em alguns trabalhos da literatura (Lam et al., 2007; Randerath et al., 2002). Essa resposta já era esperada uma vez que nossa população apresentava SAOS de grau moderado a grave, e a indicação do AIO se reserva mais para pacientes com ronco primário, pacientes com SAOS leve a moderada que preferem AIO ao CPAP ou não responderam positivamente ao CPAP ou a medidas comportamentais (Kushida et al., 2006b).

Embora a AASM recomende o uso do AIO para pacientes com ronco primário (Kushida et al., 2006b), observamos uma maior adesão nesse grupo de pacientes com SAOS moderada a grave ao AIO do que quando comparado ao CPAP. Outros estudos demonstram os mesmos resultados, mas para pacientes com SAOS de leve a moderada (Lam et al., 2007; Randerath et al., 2002). Embora o CPAP seja mais eficaz na redução das apnéias obstrutivas do sono, o AIO é a terapêutica preferida quando ambas são oferecidas aos pacientes (Gagnadoux et al., 2009).



## *7 CONCLUSÃO*

---

Podemos concluir que, embora o CPAP tenha sido mais eficaz na redução da SED e dos parâmetros polissonográficos em pacientes com SAOS, a adesão ao tratamento AIO neste grupo de pacientes foi mais eficiente, favorecendo a redução da atividade da enzima catalase, possivelmente pela redução da formação de ERO pela re-oxigenação intermitente causada pela apnéia e hipopnéias obstrutivas desta síndrome.

## *8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO*

---

Com um número maior de pacientes poderíamos observar resultados mais expressivos quanto aos efeitos do estresse oxidativo em indivíduos com SAOS. Além disso, o tempo de um mês de uso de cada tratamento pode ter sido pequeno. Mas essa medida foi tomada por cuidado ao tratar pacientes com SAOS moderada à grave por longos períodos sem o CPAP.

A adesão ao AIO foi medida subjetivamente através do diário de uso e do diário de sono, não permitindo a avaliação objetiva do uso deste tratamento. Além disso, apesar do CPAP conter um marcador de tempo de uso, é realizada uma média do tempo total de uso pelas noites que permaneceu com o CPAP, o que pode mascarar o uso inadequado do CPAP em determinada parte do tratamento.

Embora os pacientes tenham sido orientados a manter os mesmos hábitos alimentares durante o estudo, não foi feito um acompanhamento específico da dieta de cada paciente. Foi realizada uma anamnese onde havia uma questão sobre a ingestão de vitaminas. Todos os pacientes responderam negativamente a esta questão. Também não houve variação significativa do peso neste período.

Outro fato a questionar, seria a não avaliação de parâmetros cardiovasculares e cognitivos que poderiam estar alterados pelo EO e levariam a morbidade dessa síndrome. Mas a partir desses nossos resultados, estudos mais detalhados sobre essas conseqüências se fazem necessários.

## *9 ANEXOS*

---

**Anexo 1. Carta de aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa.**

Universidade Federal de São Paulo  
Faculdade Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

São Paulo, 12 de agosto de 2005  
CEP 0820/05

Ilmo(a). Sr(a).

Pesquisador(a) CIBELE DAL FABBRO DOS SANTOS

Co-Investigadores: Cibele Dal Fabbro dos Santos, Lia Rita Azeredo Bittencourt(orientador), Silvério A Garbuio, Vania D'Almeida, Sergio Tufik

Disciplina/Departamento: Psicobiologia da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo

Patrocinador: CNPq/FAPESP/AFIP/CEPID.

**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL**

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: **“Eficácia de um aparelho intra-oral (AIO) comparado com o CPAP (continuous positive airway pressure) sobre a pressão arterial e o estresse oxidativo em pacientes com síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS) - um estudo randomizado, duplo cego, cruzado e controlado com placebo”.**

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: Intervenção terapêutica.

RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: risco mínimo, desconforto leve, decorrente de coleta de sangue.

OBJETIVOS: Comparar o efeito do AIO versus CPAP na pressão arterial de 24 horas e em medidas de estresse oxidativo, num mesmo grupo de pacientes com apnéia de grau moderado a acentuado..

RESUMO: Serão selecionados 60 pacientes com diagnóstico de Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS) moderada a acentuada, pela avaliação através da polissonografia revelando índice de apnéia e hipopnéia (IAH)>20, provenientes de um ambulatório de distúrbios respiratórios do sono.Os pacientes deverão ter idade entre 20 e 65 anos, IMC <35Kg/m2 e movimento de protrusão mandibular mínimo de 7mm. O estudo é duplo cego, cruzado, randomizado e controlado com placebo. O estudo será dividido em 5 fases: fase I- todos os pacientes serão submetidos à avaliação clínica geral e para o sono, constando de: questionário de Fletcher e Lucke, escala de sonolência de Epworth, inventário de qualidade de vida SF-36, teste de tempo de reação (PVT), testes neurológicos, 2 polissonografias consecutivas e coleta de sangue para medidas de estresse oxidativo. Fase II- Instalação do aparelho intra-oral (AIO) com uso até chegar a posição de protrusão máxima, para avaliar a adaptação e adesão ao tratamento. Fase III-Nesta fase, os pacientes serão divididos em 3 grupos, de acordo com a ordem de tratamento com AIO, placebo e CPAP. Fase IV- após uma semana sem usar nenhum dispositivo ( wash-out, os grupos serão invertidos (cruzados) quanto ao tratamento e avaliados após 4 semanas de uso.. Fase V- os grupos serão novamente invertidos quanto ao tratamento. Após 4 semanas de uso, serão repetidas as avaliações da fase III..

FUNDAMENTOS E RACIONAL: O estudo visa avaliar pacientes com SAHOS, quanto aos parâmetros de sono, respiratórios, pressão arterial sistêmica e estresse oxidativo, com duas modalidades de tratamento:CPAP e AIO..

Rua Botucatu, 572 - 1º andar – conj. 14 - CEP 04023-062 - São Paulo / Brasil  
Tel.: (011) 5571-1062 - 5539.7162



Universidade Federal de São Paulo  
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa  
Hospital São Paulo

**MATERIAL E MÉTODO:** Estão descritos os procedimentos e métodos, sendo de domínio da equipe envolvida, com infraestrutura adequada para a realização do estudo..

**TCLE:** Adequado, de acordo com a resolução 196/96.

**DETALHAMENTO FINANCEIRO:** CNPq, FAPESP, AFIP - R\$ 179 151,00.

**CRONOGRAMA:** 24 meses.

**OBJETIVO ACADÊMICO:** Doutorado.

**ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA:** **12/8/2006** e **12/8/2007**.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

**Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana**  
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da  
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

## Anexo 2. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**Título do Projeto:** “Eficácia de um Aparelho Intra-oral (AIO) comparado com o CPAP (“Continuous Positive Airway Pressure”) sobre a Pressão Arterial e o Estresse Oxidativo em pacientes com Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS) – um estudo randomizado, duplo cego, cruzado e controlado com placebo”.

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem por objetivo diagnosticar e tratar a **Apnéia Obstrutiva do Sono** por meio de duas modalidades de tratamento: CPAP e AIO. O projeto será dividido em 5 fases (explicadas abaixo) e em cada uma dessas fases serão realizados os seguintes procedimentos (rotineiros ou experimentais):

- Mapa de Pressão Arterial de 24 horas (procedimento experimental): é a medida da pressão arterial que tem por objetivo monitorar alterações na pressão arterial sistêmica, que podem acompanhar o quadro de apnéia obstrutiva do sono. Esse exame será feito durante 24 horas, ou seja durante o dia e durante a noite (será feita juntamente com a polissonografia). Será colocada uma faixa com velcro no seu braço esquerdo, sendo essa ligada a um medidor da pressão arterial que ficará colocado na sua cintura, preso por um cinto. Esse aparelho irá inflar a faixa para medir sua pressão a cada 15 minutos durante o dia e a cada 30 minutos durante a noite. No dia desse exame o Sr(a) será orientado a preencher um diário das suas atividades durante o período do exame. Não há riscos envolvidos com esse procedimento.
- Exame de Polissonografia (procedimento rotineiro): esse exame é feito durante uma noite inteira de sono, na qual são monitorados vários parâmetros fisiológicos do sono, assim como são diagnosticados os distúrbios do sono, como no caso da apnéia obstrutiva do sono. É o único exame capaz de identificar com precisão esse distúrbio do sono. Para tanto são utilizados vários sensores colados sobre a pele com fita tipo “micropore” ou adesivos e eventualmente com colódio (cola biológica). Não são usados aqui procedimentos invasivos e não há riscos envolvidos. No presente projeto, esse exame tem por objetivo diagnosticar e medir a gravidade do quadro de apnéia obstrutiva do sono e a melhora de seus parâmetros após os tratamentos que serão testados.
- Questionários e Escalas (SF 36, Fletcher & Lucket e Escala de Sonolência de Epworth) (procedimento experimental): esses têm por objetivo avaliar respectivamente a qualidade de vida, a qualidade do sono e a sonolência diurna antes e após cada um dos tratamentos que serão aqui utilizados.
- Testes Neuropsicológicos e de Atenção (PVT) (procedimento experimental): são testes realizados no papel e na tela do computador que irão avaliar a memória e a atenção antes e após cada um dos tratamentos que serão aqui utilizados.
- Coleta de sangue (procedimento experimental): essa análise do sangue tem por objetivo avaliar a quantidade de determinadas substâncias que podem se apresentar alteradas nos pacientes com diagnóstico de apnéia do sono, e observar as possíveis alterações promovidas pelos tratamentos que serão utilizados. A coleta será feita por punção periférica da veia do antebraço (direito ou esquerdo), e apesar de se tratar de um procedimento invasivo, não há riscos associados a esse.



Etapas da Pesquisa:

- **Etapa 1:** como forma de diagnóstico, serão feitos os procedimentos acima descritos, sendo esses acompanhados sempre por um dos pesquisadores envolvidos neste projeto. Além desses, será realizado outro exame de polissonografia, da mesma forma descrita acima. Esse será feito na noite seguinte a primeira polissonografia, mas agora com CPAP, para obtenção da pressão de ar que será usada no CPAP.
- **Etapa 2:** todos os voluntários serão submetidos a uma documentação ortodôntica, que constará de duas radiografias da face (panorâmica e telerradiografia), fotos da face e da boca e moldes das arcadas. Nessa fase o seu aparelho intra-oral será confeccionado por um laboratório terceirizado e será usado pelo Sr(a) em sua casa por um (1) mês.

Nossa pesquisa tem como proposta avaliar o resultado de 2 tratamentos para apnéia obstrutiva do sono: CPAP e aparelho intra-oral (do tipo reposicionador mandibular), sendo esse último em duas posições diferentes (posição X e posição Y).

- **Etapas 3, 4 e 5:** os mesmos procedimentos descritos na etapa 1 serão repetidos após 1 mês de tratamento com o aparelho intra-oral na posição X, com o mesmo aparelho na posição Y e com o CPAP. A ordem de uso dos tratamentos lhe será indicada por um dos pesquisadores.

#### **Benefícios e possíveis riscos associados aos tratamentos:**

Os tratamentos que serão aqui utilizados têm sido demonstrados por melhorar os parâmetros de apnéia obstrutiva do sono, assim como seus sintomas. Os benefícios vão desde a melhora da qualidade do sono, do ronco e da pressão arterial, até melhora da qualidade de vida. Somente no final do estudo poderemos saber qual modalidade de tratamento apresentará melhores resultados no seu caso. Caso não se obtenha sucesso com nenhum desses dois tratamentos clínicos, outra modalidade de tratamento é a cirúrgica, a qual o paciente poderá optar.

Apesar dos benefícios, alguns pacientes podem apresentar desconfortos e efeitos colaterais com esses procedimentos.

Com o Aparelho Intra-oral, os possíveis desconfortos incluem: salivação excessiva, desconforto muscular (face) ao acordar, sensação de “morder diferente” e alterações na mordida. Em geral, esses são leves e passageiros, mas em cerca de 10% dos pacientes, esses desconfortos levam ao abandono do tratamento. Na eventual ocorrência dessas situações, os pesquisadores se comprometem a tratar as ocorrências acima descritas. Com menor frequência (3%), podem ainda ocorrer o deslocamento ou fratura de restaurações ou próteses.

Com o CPAP também podem ocorrer possíveis desconfortos, como o causado pela máscara ou ressecamento da mucosa do nariz. Esses devem ser comunicados a um dos pesquisadores envolvidos para que esses possam, da melhor forma possível serem sanados.

Em qualquer etapa do estudo você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dra Cibele Dal Fabbro, que pode ser encontrada no endereço: Rua Napoleão de Barros 925, Telefone(s): 5539 0155 ou 5575 1677. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Botucatu, 572 – 1º andar – cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162 – E-mail: [cepunifesp@epm.br](mailto:cepunifesp@epm.br)

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. O Sr(a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

O pesquisador se compromete de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Eficácia de um Aparelho Intra-oral (AIO) comparado com o CPAP ("Continuous Positive Airway Pressure") sobre a Pressão Arterial e o Estresse Oxidativo em pacientes com Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS) – um estudo randomizado, duplo cego, cruzado e controlado com placebo"

Eu discuti com a Dra. Cibele Dal Fabbro sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do paciente/representante legal

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
Assinatura da testemunha

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

*(Somente para o responsável do projeto)*

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

\_\_\_\_\_  
Assinatura do responsável pelo projeto

Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

### Anexo 3. Escala de Sonolência de Epworth

#### ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

**Qual a probabilidade de você cochilar ou adormecer nas situações apresentadas a seguir?**

**Preencha a casa correspondente a alternativa mais apropriada para cada situação.**

Ao responder, procure separar da condição de sentir-se simplesmente cansado.

Isso se refere ao seu estilo de vida normal recente.

Mesmo que você não tenha feito algumas dessas coisas recentemente, tente imaginar como elas poderiam lhe afetar.

Qual a probabilidade de você cochilar ou adormecer nas situações apresentadas a seguir?	0 - Nenhuma chance de cochilar	1 - Pequena chance de cochilar	2 - Moderada chance de cochilar	3 - Alta chance de cochilar
Sentado e lendo	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Assistindo televisão	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentado, quieto em um lugar público, sem atividade (sala de espera, cinema, teatro, reunião)	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Como passageiro de um trem, carro ou ônibus, andando uma hora sem parar	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Deitado para descansar a tarde, quando as circunstâncias permitem	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentado e conversando com alguém	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Sentado calmamente após o almoço, sem ter bebido álcool	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
Se você estiver de carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>

Pontuação total EPWORTH

**Anexo 4. Diário de Sono**

Nome: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ FASE \_\_\_\_\_

<b>DIA</b> <b>Dia da semana</b> <b>Dia do mês</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
Ontem me deitei às ____hs							
Consegui dormir às ____hs							
Acordei ____ vezes durante a noite							
Hoje acordei às ____hs							
Saí da cama às ____hs							
Devo ter dormido umas ____hs							
Acordei: 1.péssimo, 2.mal 3.mais ou menos 4.bem, 5.muito bem							
Meu sono foi: 1.péssimo, 2. ruim, 3.regular, 4. bom, 5.ótimo							
Ontem durante o dia eu passei: 1.péssimo, 2.mal 3.mais ou menos 4.bem, 5.muito bem							
Ontem eu: não cochilei (0) ou cochilei ____vezes							

Observações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

---

**Anexo 5. Diário de uso do CPAP**

Nome: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ FASE \_\_\_\_\_

**Adesão**

1) Você está usando o “CPAP” há quanto tempo?

\_\_\_\_\_

2) Tem dificuldade para iniciar o sono?  Não  Sim

\_\_\_\_\_

3) Utiliza a rampa?  Não  Sim  Qual o tempo usado na rampa?

\_\_\_\_\_

4) Quantas horas por noite você usa o CPAP?  < 5h  > 5h

\_\_\_\_\_

5) Houve melhora do ronco?  Não  Sim

\_\_\_\_\_

6) Houve melhora das paradas respiratórias?  Não  Sim

\_\_\_\_\_

7) Houve melhora da sonolência diurna?  Não  Sim

\_\_\_\_\_

8) Quantas noites/sem você tira a máscara dormindo ?

\_\_\_\_\_

9) Quantas noites/sem você deixa de usar o CPAP no fim da noite?

\_\_\_\_\_

Quanto tempo a mais você dorme sem o CPAP?

\_\_\_\_\_

10) Quantas noites/semana você deixa de usar o CPAP?

\_\_\_\_\_

**Efeitos colaterais**11) Houve lesões na pele?  Não  Sim (Descrever o local e a lesão)

\_\_\_\_\_

12) Houve obstrução nasal?  Não  Sim

\_\_\_\_\_

13) Houve coriza?  Não  Sim  
\_\_\_\_\_

14) Houve sangramento nasal?  Não  Sim  
\_\_\_\_\_

15) Houve vazamento pela máscara?  Não  Sim (Descrever o local)  
\_\_\_\_\_

16) Houve irritação ocular?  Não  Sim  
\_\_\_\_\_

17) Houve fobia (falta de ar / sentiu-se sufocado com o CPAP)?  Não  Sim  
\_\_\_\_\_

18) Houve dificuldade para expirar?  Não  Sim  
\_\_\_\_\_

19) Houve aerofagia (engolir ar) ?  Não  Sim  
\_\_\_\_\_

20) Houve ressecamento?  Não  Sim  nariz  boca  garganta  
\_\_\_\_\_

21) Está satisfeito com o uso do CPAP?  Não  Sim  Por quê?  
\_\_\_\_\_

Observações: \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_

Tipo de aparelho:  CPAP  C-FLEX  Auto-CPAP  Bi-level  
\_\_\_\_\_

Tipo de máscara:  nasal  intranasal  oronasal /  gel  silicone  
\_\_\_\_\_

Data da última PSG: \_\_\_\_\_ IAH : \_\_\_\_\_/h Pressão: \_\_\_\_\_ cm H<sub>2</sub>O

**Anexo 6.** Diário de uso do Aparelho Intra-Oral

Nome: \_\_\_\_\_ DATA: \_\_\_/\_\_\_/\_\_\_ FASE \_\_\_\_\_

<b>DIA</b>	<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>4</b>	<b>5</b>	<b>6</b>	<b>7</b>
<b>Dia da semana</b>							
<b>Dia do mês</b>							
Ontem dormi c/ o AIO:							
- a noite toda	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
- mais de ½ da noite	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
- menos de ½ da noite	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
- removi às _____hs							
Motivo: _____							
Ontem dormi sem o AIO	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
Motivo: _____							
O que o incomodou no uso do AIO:							
- dor nos dentes	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
- dor na face	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
- salivação intensa	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
- volume (tamanho)	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
- textura	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
- parafuso(s)	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
- dificuldade de colocar e/ou remover	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
- boca seca	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )
- _____	( )	( )	( )	( )	( )	( )	( )

Observações: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_

**Anexo 7.** Valores individuais de cada variável coletada

Paciente	Idade	IMC				ESE			
		Basal	AIO	Placebo	CPAP	Basal	AIO	Placebo	CPAP
01	38	25,2	24,6	24,3	24,9	16	12	19	8
02	44	30,1	30,1	30,1	29,7	3	6	6	3
03	44	19,0	19,7	19,6	19,6	7	9	6	6
04	44	29,9	27,9	28,7	29,1	12	12	15	11
05	45	24,9	25,3	25,3	25,3	15	3	11	8
06	39	32,1	31,4	30,0	31,8	15	8	8	11
07	54	23,0	22,3	22,3	22,7	9	11	11	10
08	50	33,5	36,0	33,4	33,1	6	5	4	5
09	34	23,5	23,5	23,5	24,1	14	10	-	4
10	47	32,2	32,2	32,6	32,9	11	13	17	12
11	57	32,5	32,5	32,2	32,2	13	8	8	10
12	28	26,8	25,2	25,9	25,6	5	3	3	3
13	46	27,7	27,7	27,7	28,7	17	20	21	14
14	57	33,1	33,8	33,1	33,8	11	16	15	13
15	50	23,5	25,0	25,0	24,7	14	10	9	8
16	51	29,8	30,5	30,5	30,5	17	19	19	16
17	63	28,7	27,8	28,5	28,4	12	12	8	13
18	48	31,4	32,4	31,7	32,4	14	12	15	12
19	37	30,5	30,8	31,1	30,8	6	8	9	11
20	53	24,8	24,8	24,8	24,8	17	15	17	16
21	50	32,5	32,5	32,5	33,3	18	12	16	11
22	36	30,3	30,9	34,7	30,9	18	13	15	12
23	51	29,8	30,1	29,8	29,8	3	6	4	3
24	32	26,1	25,8	26,1	25,5	12	7	9	10
25	48	25,9	26,0	26,0	27,5	16	11	13	15
26	60	28,4	28,4	-	28,0	18	15	16	18
27	51	29,4	29,1	30,4	29,7	4	4	2	5
28	44	28,4	28,7	28,6	28,7	8	10	11	7
29	63	29,6	31,9	-	29,2	0	3	4	1



Paciente	Latência para o início do sono (min)				Latência para o sono REM (min)			
	Basal	AIO	Placebo	CPAP	Basal	AIO	Placebo	CPAP
01	0,2	2,6	1,4	5,5	166,5	64,5	119,5	74,5
02	9,8	0,6	10,6	46,4	134,0	134,0	125,5	103,0
03	27,1	0	7,6	8,7	69,5	48,5	77,5	107,5
04	22,3	133,3	6,3	13,7	180,5	196,0	110,0	85,0
05	4,7	1,8	1,8	4,3	108,0	70,5	186,0	94,5
06	1,1	4,6	1,6	13,2	58,5	74,5	70,0	49,5
07	11,3	38,0	19,0	15,6	112,5	87,5	90,0	67,0
08	10,5	18,2	8,5	9,9	144,0	70,0	155,5	58,0
09	7,3	5,3	25,1	1,7	81,5	55,0	75,0	53,0
10	3,3	12,5	9,4	23,2	126,0	126,0	124,5	215,0
11	4,2	6,0	1,1	17,3	152,5	60,0	37,5	243,5
12	7,5	12,0	2,2	12,8	91,5	81,5	42,5	59,5
13	2,8	3,6	2,5	2,3	77,0	101,5	117,5	78,5
14	12,4	9,4	1,4	3,2	44,0	78,5	72,5	47,5
15	5,1	8,2	5,9	1,8	86,5	137,5	51,5	74,5
16	2,2	0	1,1	3,9	36,0	95,4	83,6	81,0
17	12,0	14,5	50,2	23,3	62,0	43,0	155,0	48,0
18	19,6	2,0	0,8	4,9	52,0	11,5	60,0	77,5
19	0,6	0,7	0	2,7	70,5	20,5	105,0	73,0
20	13,6	11,1	9,9	6,8	101,5	57,0	201,0	79,0
21	9,4	11,5	5,8	3,8	87,0	61,5	111,0	96,5
22	7,2	3,6	8,4	11,8	40,5	50,0	61,5,0	60,5
23	18,4	17,8	41,5	7,2	322,5	383,0	-	258,0
24	3,3	1,3	4,9	10,3	86,5	109,5	89,5	13,0
25	12,9	13,0	3,8	9,4	176,5	118,0	44,0	137,5
26	4,3	0	3,9	19,2	56,0	48,4	81,0	101,0
27	12,4	7,1	7,4	7,5	92,0	120,5	253,0	118,0
28	11,7	7,3	14,4	6,7	72,0	169,0	137,5	39,0
29	16,9	13,0	10,5	17,2	62,5	86,5	69,5	62,0

Paciente	Tempo Total de Sono (min)				Eficiência do Sono (%)			
	Basal	AIO	Placebo	CPAP	Basal	AIO	Placebo	CPAP
01	393,0	473,0	462,0	434,0	91,5	98,1	96,3	96,2
02	316,5	402,0	388,5	349,0	88,0	92,1	90,5	82,4
03	304,5	312,5	3910,	399,5	71,5	97,4	78,7	78,5
04	265,5	120,0	432,6	280,5	69,7	31,3	85,5	67,9
05	408,5	384,0	433,5	421,0	90,8	94,6	91,9	93,1
06	384,5	370,0	317,5	388,0	93,6	85,4	86,0	89,7
07	338,5	310,5	3540,	329,5	77,6	71,9	79,5	70,6
08	352,0	408,0	372,5	416,0	88,0	84,6	91,6	88,3
09	384,0	350,0	309,5	422,5	93,1	89,6	81,8	96,0
10	350,0	302,0	272,5	247,0	76,0	72,1	68,1	59,6
11	372,0	386,5	424,5	322,0	95,2	93,4	93,6	75,9
12	381,5	347,5	365,0	376,0	91,4	88,6	86,5	94,6
13	424,0	487,0	429,0	389,5	95,5	92,2	92,0	91,8
14	339,0	384,0	338,5	318,5	85,9	78,6	87,5	83,3
15	375,0	411,5	367,0	426,0	89,5	89,7	89,0	91,8
16	495,5	502,9	420,5	467,5	93,7	94,1	83,6	93,2
17	270,5	272,5	248,0	277,5	67,7	59,5	61,4	72,6
18	374,5	366,5	430,0	371,5	89,0	92,4	93,4	92,7
19	371,5	632,0	356,0	377,0	92,8	80,2	77,4	85,0
20	351,0	317,5	315,5	375,0	71,1	63,2	61,3	81,9
21	383,5	343,5	435,0	333,5	89,0	79,9	88,7	83,4
22	370,0	405,0	374,5	346,5	93,3	94,3	85,8	82,9
23	389,0	377,0	329,0	377,5	82,3	85,5	70,4	82,4
24	448,5	442,5	411,0	434,5	96,8	97,5	95,8	93,8
25	361,0	439,5	348,0	379,0	76,2	88,4	82,6	82,6
26	379,5	292,9	348,0	379,0	88,2	86,4	84,7	85,5
27	386,0	324,5	360,0	359,5	84,6	86,2	74,5	83,9
28	377,0	388,5	396,0	380,5	73,3	86,9	88,7	91,1
29	318,0	391,0	397,0	351,5	73,5	85,9	86,0	84,9

Paciente	Estágio 1 (%)				Estágio 2 (%)			
	Basal	AIO	Placebo	CPAP	Basal	AIO	Placebo	CPAP
01	2,3	1,2	1,2	1,6	91,5	61,8	77,4	45,0
02	3,9	4,0	6,6	4,2	66,7	64,7	67,8	59,2
03	9,5	1,3	11,8	9,5	56,8	57,1	56,5	53,2
04	2,8	10	4,3	8,6	60,1	60,8	50,8	53,3
05	2,8	3,3	4,4	2,4	78,6	60,5	66,1	72,1
06	3,6	3,2	5,4	3,0	51,6	58,1	54,0	55,2
07	4,7	2,7	3,2	3,0	74,7	66,5	71,5	57,4
08	7,8	6,9	4,6	2,3	74,4	55,1	77,4	56,3
09	1,3	7,4	3,7	0,8	69,3	56,7	69,3	55,0
10	9,9	5,0	10,3	6,1	80,7	59,3	78,9	58,7
11	2,8	1,9	4,1	7,6	80,5	55,6	60,2	62,0
12	3,4	4,5	1,2	2,5	57,5	51,4	53,6	47,5
13	2,8	4,2	4,5	3,3	68,5	66,5	65,0	61,6
14	3,7	3,4	3,2	3,5	58,4	81,8	67,4	61,5
15	3,7	1,7	1,9	2,3	69,7	67,8	59,0	58,6
16	6,6	10,4	6,1	9,0	66,9	63,6	68,0	68,4
17	3,0	2,8	6,9	2,7	68,2	69,2	67,9	52,1
18	2,8	4,8	4,0	3,8	56,9	63,6	69,7	49,4
19	6,3	6,5	6,9	5,7	59,2	56,6	63,5	56,6
20	7,8	9,6	10,5	4,4	50,9	61,6	63,7	60,4
21	2,7	4,4	3,6	4,5	45,0	57,9	66,7	51,3
22	3,1	3,0	6,0	3,6	52,8	59,6	67,6	58,3
23	8,2	5,4	7,0	9,3	81,0	82,8	93,0	70,1
24	2,9	1,8	1,9	4,0	61,6	60,5	80,3	69,5
25	4,4	5,8	3,9	6,1	58,0	59,0	47,8	53,3
26	3,0	6,8	6,0	9,2	73,4	80,2	73,6	59,2
27	4,1	4,6	5,8	4,2	65,4	66,1	75,7	60,4
28	7,8	8,9	1,5	5,9	62,6	64,4	51,6	51,4
29	3,5	2,8	2,9	3,1	50,8	60,0	54,8	46,9

Paciente	Estágios 3 e 4 (%)				Sono REM (%)			
	Basal	AIO	Placebo	CPAP	Basal	AIO	Placebo	CPAP
01	1,7	18,1	7,7	31,6	4,5	18,9	13,7	21,8
02	18,8	14,0	10,6	20,2	10,6	17,4	15,1	16,5
03	10,8	22,7	14,0	17,0	22,8	18,9	17,6	20,3
04	17,9	27,1	15,8	18,0	19,2	2,1	29,1	20,1
05	6,4	16,1	12,3	9,0	12,2	20,2	17,2	16,5
06	21,7	21,1	21,3	18,0	23,0	17,6	19,4	23,8
07	8,9	11,6	9,1	17,0	11,7	19,2	16,1	22,6
08	4,5	15,8	4,2	20,8	13,2	22,2	13,8	20,7
09	13,7	14,7	8,4	20,6	15,8	21,1	18,6	23,6
10	0,3	28,5	3,0	22,3	9,1	7,3	7,9	13,0
11	5,3	20,5	8,7	18,0	11,4	21,9	27,0	12,4
12	22,6	20,7	27,2	28,5	16,4	23,5	18,1	22,5
13	12,9	17,1	15,8	22,7	15,7	12,2	14,6	12,3
14	11,5	1,0	6,6	9,1	26,4	13,8	22,7	25,9
15	12,2	16,8	20,3	17,6	14,4	13,7	18,8	21,5
16	6,7	3,2	1,0	3,0	19,8	22,8	25,0	19,6
17	14,7	21,6	7,8	21,4	14,0	6,4	17,3	23,8
18	19,7	6,3	5,3	15,6	20,6	25,4	21,2	31,2
19	15,4	9,7	10	16,4	19,0	27,2	19,7	21,4
20	24,1	14,8	16,7	19,3	17,2	14,0	9,2	15,9
21	25,1	15,0	13,6	26,9	27,1	22,7	16,2	17,2
22	20,8	19,3	15,1	25,0	23,2	18,1	11,3	13,1
23	10,3	2	0	10,6	0,5	9,8	0	10,1
24	17,2	15,6	0	10,4	18,3	22,1	17,8	16,1
25	18,1	11,8	21,4	16,9	19,4	23,3	26,9	23,7
26	4,9	0	0	16,5	18,7	13,0	20,4	15,0
27	14,8	21,9	11,8	18,4	15,7	7,4	6,7	17,1
28	18,8	18,7	23,0	20,0	10,7	8,1	23,9	22,7
29	30,5	19,1	22,7	29,5	15,3	18,2	19,6	20,5

Paciente	Índice de Microdespertares (IMD)				Índice de Apnéias e Hipopnéias (IAH)			
	Basal	AIO	Placebo	CPAP	Basal	AIO	Placebo	CPAP
01	85,7	47,4	65,3	7,5	92,5	47,1	69,5	4,6
02	18,2	13,1	14,8	11,0	20,1	11,8	9,3	0,9
03	19,1	8,8	18,0	12,1	19,7	3,1	18,6	2,1
04	13,8	12,0	30,1	10,1	22,6	18,5	30,9	4,9
05	47,0	15,1	43,1	8,4	54,2	15,7	45,9	4,6
06	17,7	8,3	18,2	8,8	31,0	13,8	17,3	5,4
07	40,9	49,3	61,0	12,4	43,1	56,2	65,9	4,4
08	83,8	39,5	94,3	4,6	100	56,1	97,1	2,0
09	33,4	13,6	43,8	11,1	36,5	7,6	44,8	3,4
10	46,1	21,5	48,9	13,4	54,8	25,9	64,0	7,3
11	26,7	8,6	29,7	10,6	21,9	6,1	37,5	3,0
12	33,1	19,2	26,8	9,5	37,7	19,4	33,6	7,2
13	58,3	34,7	32,0	7,6	64,6	52,0	42,3	1,7
14	70,4	100,1	86,7	21,9	83,8	114,2	116,7	5,7
15	40,4	15,2	29,3	9,9	28,2	11,1	25,0	4,8
16	29,1	16,3	28,4	11,7	36,2	13,3	37,9	5,4
17	47,6	54,3	46,9	15,4	69,6	65,4	59,5	2,4
18	30,3	17,2	26,3	4,8	30,7	23,3	35,4	2,3
19	21,2	12,5	23,8	8,1	36,2	14,8	32,8	4,3
20	14,8	17,6	24,3	7,0	20,5	18,5	29,5	3,5
21	9,4	12,9	37,2	10,5	20,5	21,0	51,4	1,1
22	27,8	12,5	38,3	8,2	21,0	4,5	54,9	2,1
23	38,4	37,6	91,4	13,2	68,3	50,0	122,7	2,5
24	24,7	10,6	60,0	10,9	27,4	4,9	92,8	0,7
25	17,3	12,3	11,2	4,6	22,8	6,4	20,3	1,1
26	63,1	59,7	65,1	13,2	70,4	64,6	69,1	1,1
27	37,3	16,3	47,8	10,0	59,1	22,8	62,5	1,3
28	20,5	10,7	19,7	3,8	17,0	4,8	22,6	1,9
29	24,2	21,3	21,0	12,3	16,4	2,6	2,9	0,2

Paciente	SpO <sub>2</sub> mínima (%)				Tempo SpO <sub>2</sub> < 90 (%)			
	Basal	AIO	Placebo	CPAP	Basal	AIO	Placebo	CPAP
01	78	83	76	91	9,3	1,2	12,6	0
02	87	91	87	92	0,1	0	0,3	0
03	89	92	89	91	0	0	0	1,3
04	90	93	86	93	0	0	0,9	0
05	74	82	69	84	13,3	0,6	17,3	0,1
06	80	82	82	83	15,5	3,1	10,2	1,4
07	79	81	75	93	4,7	1,7	5,1	0
08	76	81	78	90	48,8	12,1	47,6	0
09	81	91	82	91	1,5	0	4,4	0
10	83	88	83	87	1,6	0,2	6,4	0
11	77	78	63	90	3	1,9	8,9	0
12	84	87	84	91	1,6	0,2	2,1	0
13	64	70	63	90	29,4	5,8	7,1	0
14	71	71	70	88	48,7	31,7	60,3	0,7
15	88	85	88	88	0	0,2	0,1	0,1
16	88	90	80	91	0	0	1,4	0
17	78	77	80	87	7,1	15,2	8,3	0,2
18	79	86	81	94	3,1	0,9	3,9	0
19	75	87	74	92	8,3	0,1	6,1	0
20	87	87	78	93	0,3	0,1	0,6	0
21	82	77	71	87	1,1	1,3	7,4	0,1
22	90	92	86	93	0	0	0,3	0
23	75	85	72	95	15,9	3	13,3	0
24	82	84	63	93	0,8	1,1	7,8	0
25	85	88	89	92	0,1	0	0	0
26	79	70	66	89	9,3	41,4	31,9	0,1
27	81	84	77	92	3,9	0,5	9,3	0
28	86	92	86	93	0,2	0	0,1	0
29	86	88	87	90	0,5	0	0,1	0

---

<b>Paciente</b>	<b>Pressão do CPAP</b>	<b>Horas/noite de uso</b>	<b>% uso com CPAP</b>	<b>% uso com AIO</b>
01	12	5,0	77,0	82,3
02	10	2,5	33,0	92,9
03	9	6,2	97,0	90,6
04	5	3,8	69,0	90,5
05	8	4,1	65,0	94,1
06	10	4,9	80,0	90,6
07	7	0,7	9,0	100
08	14	1,0	14,0	94,6
09	8	3,9	63,0	88,9
10	5	3,9	66,0	64,3
11	10	6,4	77,6	-
12	7	4,5	61,0	42,5
13	13	7,7	-	-
14	14	5,8	84,5	-
15	9	5,2	76,7	96,4
16	10	5,8	85,7	91,4
17	14	7,1	77,0	91,9
18	10	3,6	65,8	98,2
19	9	1,8	24,7	98,2
20	9	8,7	100,0	100
21	6	6,6	99,2	100
22	10	7,4	78,0	93,1
23	10	5,2	82,6	51,6
24	10	6,3	91,2	68,8
25	11	6,3	70,2	-
26	12	6,6	93,6	78,6
27	9	3,8	54,2	100
28	8	4,4	85,8	81,5
29	8	5,9	76,3	76,8

---

Paciente	TBARS (nmol MDA/ml)				Folato (pmol/L)			
	Basal	AIO	Placebo	CPAP	Basal	AIO	Placebo	CPAP
01	1,9	3,2	1,9	1,3	16,2	15,0	11,7	15,5
02	0,9	0,0	2,6	0,3	10,2	23,2	8,1	8,5
03	0,6	3,1	2,4	1,0	7,9	13,1	10,9	10,2
04	1,0	2,1	1,0	1,3	12,0	7,4	6,9	5,1
05	1,6	1,4	1,9	1,3	14,4	10,3	13,8	10,8
06	1,7	0,1	1,2	2,2	9,4	10,0	11,0	4,6
07	0,6	1,4	2,2	0,5	6,5	4,9	11,3	9,0
08	0,4	1,8	2,3	2,7	5,3	9,6	6,8	7,7
09	0,7	1,4	1,0	2,2	6,4	4,5	10,7	6,0
10	1,3	3,0	1,8	1,0	10,3	9,0	13,7	5,3
11	3,4	2,0	1,1	1,8	20,3	24,0	18,0	13,9
12	0,8	3,0	1,4	1,8	6,7	6,8	4,1	5,4
13	1,5	2,3	0,5	1,6	11,3	8,3	12,1	11,8
14	3,7	0,7	2,9	0,2	13,3	21,3	9,8	9,5
15	1,8	2,3	1,2	2,1	7,6	9,3	7,3	9,1
16	0,8	0,5	1,1	1,4	11,3	11,1	10,1	16,0
17	0,5	0,5	1,0	0,4	12,0	7,6	10,3	12,4
18	2,6	-0,3	0,9	3,2	11,2	12,2	10,0	10,2
19	0,2	0,3	1,0	1,8	8,8	8,4	6,7	9,2
20	0,8	0,5	1,7	1,8	10,1	16,2	9,2	9,6
21	0,8	2,5	1,0	1,5	10,2	12,6	12,2	16,5
22	0,5	0,3	2,1	1,1	7,7	9,4	10,8	9,8
23	0,6	0,2	-0,7	1,1	13,2	12,5	15,0	11,0
24	1,4	1,2	0,6	2,5	7,6	7,0	7,7	8,4
25	0,3	0,8	-0,4	0,2	24,0	24,0	24,0	24,0
26	0,0	1,6	0,2	0,8	17,7	15,7	19,2	17,1
27	0,4	1,0	2,7	2,0	13,6	24,0	23,2	11,4
28	1,0	3,3	1,7	1,3	10,6	8,5	5,8	7,9
29	0,3	0,5	-0,1	0,2	9,6	8,6	10,4	16,5



Paciente	Vitamina B6 (nmol/L)				Vitamina B12 (pmol/L)			
	Basal	AIO	Placebo	CPAP	Basal	AIO	Placebo	CPAP
01	13,1	12,8	24,7	21,6	646	487	485	374
02	15,9	26,3	14,2	27,1	516	404	444	314
03	11,4	12,8	23,1	21,4	467	324	307	374
04	12,4	10,3	20,3	20,0	501	434	357	238
05	15,3	6,4	16,1	25,1	525	405	613	447
06	10,4	24,0	15,9	25,3	1112	546	767	541
07	7,1	19,7	7,3	19,7	1438	231	756	684
08	14,7	23,7	8,0	26,4	711	476	635	752
09	16,5	6,2	6,6	24,6	732	618	398	355
10	10,6	27,0	26,2	25,2	421	397	350	212
11	22,2	29,3	32,8	25,7	426	488	307	344
12	12,6	19,8	14,9	20,4	353	473	292	690
13	27,6	24,6	29,7	29,2	350	380	377	457
14	15,8	20,2	26,8	24,1	269	313	332	285
15	16,4	25,6	22,6	26,0	340	611	293	328
16	20,4	22,6	26,3	20,3	450	351	523	402
17	20,3	29,3	32,8	27,3	447	787	421	535
18	21,0	25,0	24,4	24,4	370	663	350	455
19	25,2	28,0	30,8	26,1	431	456	395	445
20	24,7	23,8	28,5	23,4	270	759	286	320
21	19,8	25,5	24,4	23,4	298	318	355	341
22	22,1	25,4	23,6	20,6	284	298	344	314
23	16,9	16,3	17,8	15,8	308	350	396	235
24	19,1	26,5	16,9	20,2	502	548	571	262
25	18,5	14,4	21,0	17,2	531	560	669	736
26	34,6	34,9	40,9	35,5	430	443	394	315
27	24,9	27,7	24,8	30,9	435	713	354	378
28	27,8	27,1	24,4	30,7	320	667	213	375
29	31,2	29,9	31,9	35,4	297	224	400	551

Paciente	Homocisteína (µmol/L)				Vitamina C (umol/L)			
	Basal	AIO	Placebo	CPAP	Basal	AIO	Placebo	CPAP
01	6,5	5,8	14,9	12,0	51,3	51,3	45,4	46,7
02	11,9	7,9	12,4	12,3	58,5	80,8	62,5	78,5
03	7,7	8,1	13,4	8,9	42,8	42,8	66,3	75,8
04	8,5	10,1	6,7	10,1	49,5	45,1	47	82,4
05	6,3	14,2	6,2	9,0	68,1	77,1	70,5	77,0
06	7,7	11,3	7,2	8,5	50,1	66,9	48,3	51,6
07	4,3	5,4	5,5	7,8	40,3	71,5	51,9	73,3
08	6,8	7,5	8,0	8,3	43,3	50,3	47,3	55,2
09	6,9	9,3	7,3	8,3	44,3	45,8	77,1	78,4
10	7,7	9,1	7,9	7,6	60,1	58,0	44,2	68,3
11	7,9	11,8	15,5	14,4	84,3	80,3	64,3	57,8
12	10,1	10,9	13,7	9,7	42,8	62,8	59,1	60,9
13	8,0	7,0	11,9	7,0	68,8	71,9	72,6	43,0
14	8,0	18,7	8,1	8,4	68,1	48,2	72,7	73,0
15	10,1	16,6	7,5	16,6	71,8	79,5	76,6	60,9
16	6,6	15,7	12,8	16,6	41,7	46,6	48,8	46,1
17	8,7	10,8	10,4	8,4	51,0	45,5	51,5	47,5
18	10,0	16,1	17,5	20,1	41,6	58,3	88,9	44,3
19	9,1	14,8	13,9	14,4	42,5	58,5	61,3	53,6
20	14,8	12,0	10,3	14,6	63,5	88,8	93,8	75,9
21	12,0	8,0	8,0	11,4	-	47,7	48,5	58,5
22	14,6	9,8	8,6	16,0	77,7	79,6	80,3	79,1
23	13,5	8,8	8,5	9,7	81,1	80,5	81,7	79,4
24	12,1	7,4	7,5	9,2	44,7	71,1	55,6	71,4
25	5,8	4,3	4,9	6,4	63,2	71,7	89,1	58,9
26	10,0	11,0	11,9	8,3	44,2	59,6	53,9	53,7
27	9,2	11,1	11,8	9,6	45,3	56,4	93,3	87,1
28	10,9	9,9	9,7	9,5	43,3	67,8	68,4	49,5
29	8,2	8,6	8,2	8,5	53,3	42,7	89,5	76,1

Paciente	Vitamina E (umol/L)				Ácido Úrico (mg/dL)			
	Basal	AIO	Placebo	CPAP	Basal	AIO	Placebo	CPAP
01	22,6	22,6	19,0	22,3	6,3	5,7	6,5	5,7
02	22,6	36,3	27,1	35,9	7,0	7,3	7,1	7,1
03	14,1	14,1	23,9	22,8	4,7	5,1	5,8	5,9
04	17,4	15,9	17,3	33,7	5,6	4,9	4,8	5,1
05	27,4	29,5	28,9	28,3	5,2	5,7	5,5	6,2
06	24,8	28,2	21,5	23,9	6,1	5,9	6,9	7,0
07	20,5	37,1	26,3	35,9	5,6	4,8	5,9	5,1
08	17,5	15,7	20,9	17,8	5,5	6,5	5,9	7,2
09	19,3	17,3	28,5	29,3	5,4	6,9	5,6	6,6
10	26,8	27,1	20,4	29,6	6,6	8,3	4,7	6,3
11	40,1	42,1	31,8	22,4	6,5	8,0	8,8	6,5
12	15,8	30,1	23,5	21,8	5,6	5,3	6,4	5,3
13	27,0	28,8	29,5	19,5	7,1	7,6	7,4	7,8
14	36,6	24,3	36,0	39,7	5,9	5,8	6,5	6,9
15	39,5	24,3	21,6	27,4	8,0	7,2	6,7	7,0
16	19,3	19,8	26,3	15,7	5,4	5,1	6,5	5,4
17	28,3	17,3	23,5	28,0	5,2	5,3	5,9	5,6
18	21,7	22,4	37,0	20,6	5,9	6,5	6,4	6,7
19	10,9	16,8	16,4	15,9	7,0	6,0	7,2	6,9
20	15,0	25,1	27,1	18,3	6,2	6,3	5,4	6,2
21	-	21,8	26,7	23,1	5,4	5,9	5,9	6,2
22	16,1	18,8	18,9	16,9	5,9	5,6	5,7	5,5
23	34,6	44,8	31,5	32,1	4,3	4,1	4,1	4,1
24	17,2	28,9	25,2	26,2	4,9	5,0	4,9	5,4
25	20,9	26,5	38,5	23,2	3,9	4,0	4,2	4,0
26	19,4	28,1	32,0	27,1	7,8	7,3	9,1	7,3
27	20,1	23,7	26,3	28,1	6,1	6,0	5,2	6,3
28	20,9	23,1	21,1	21,0	6,5	5,7	5,3	6,5
29	24,2	22,1	38,1	26,0	6,8	6,4	6,6	7,4

Paciente	Superóxido Dismutase (U/mg Hb)				Catalase (U/mg Hb)			
	Basal	AIO	Placebo	CPAP	Basal	AIO	Placebo	CPAP
01	2,9	3,6	3,9	3,9	63,2	53,1	59,6	36,5
02	7,7	4,0	4,3	4,2	67,7	53,3	41,2	56,3
03	4,9	1,6	3,8	3,0	85,2	59,0	51,5	67,3
04	3,2	4,6	3,4	0,4	79,6	55,4	72,3	53,9
05	4,9	4,4	3,8	3,5	76,9	64,7	48,9	52,5
06	4,8	3,8	3,1	2,9	68,7	51,9	44,5	55,2
07	2,5	5,0	3,5	6,1	72,5	61,0	53,1	62,6
08	5,8	5,4	4,0	4,8	70,0	51,1	39,7	55,9
09	7,8	3,4	4,8	6,0	75,0	54,4	62,0	69,3
10	4,8	1,5	3,3	3,6	79,4	48,6	57,6	65,3
11	6,6	9,6	3,1	1,9	55,9	44,3	50,1	46,6
12	4,2	3,9	3,5	0,8	54,2	50,1	61,1	63,3
13	4,2	2,5	5,5	3,3	63,1	48,4	57,9	43,0
14	2,6	3,1	4,5	2,1	53,4	56,2	62,4	56,1
15	3,5	4,3	3,7	11,4	44,1	63,8	44,3	54,9
16	4,7	4,0	3,1	3,8	38,5	40,9	44,4	50,6
17	10,2	6,8	-	7,1	39,7	49,2	-	63,6
18	2,2	1,4	0,1	2,2	52,3	32,4	43,5	31,8
19	4,9	1,3	4,0	4,5	43,2	49,4	43,2	54,9
20	3,2	3,0	3,8	3,0	49,8	36,6	42,7	33,2
21	2,8	3,3	3,8	-	39,1	42,9	49,3	57,6
22	3,8	3,9	4,3	3,7	44,1	47,7	49,5	55,1
23	4,1	3,7	3,6	0,5	58,8	50,0	49,7	56,6
24	5,3	12,8	10,0	5,3	58,7	60,9	60,6	50,9
25	2,0	14,1	13,7	5,5	41,1	57,7	37,3	42,5
26	14,3	14,5	8,9	9,4	61,9	17,6	64,4	54,2
27	9,5	6,1	12,6	10,1	54,6	38,2	18,0	67,1
28	14,9	10,6	7,1	10,6	51,3	25,7	53,9	60,5
29	13,8	4,7	12,4	10,3	36,8	17,2	74,5	36,3

## *10 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS*

---

Abad VC, Guilleminault C. Pharmacological management of sleep apnoea. *Expert Opin Pharmacother* 2006;7:11-23.

Adamo AM, Llesuy SF, Pasquini JM, Boveris A. Brain chemiluminescence and oxidative stress in hyperthyroid rats. *Biochem J* 1989;263:273-277.

Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, Amfilochiou A, Dionellis G, Orphanidou D. Sleep apnea-related cognitive deficits and intelligence: an implication of cognitive reserve theory. *J Sleep Res* 2005;14:69-75.

Almeida FR, Lowe AA, Tsuiki S, Otsuka R, Wong M, Fastlicht S, et al. Long-term compliance and side effects of oral appliances used for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea syndrome. *J Clin Sleep Med* 2005;1:143-52.

Almeida FR, Dal-Fabbro C, Chaves Jr CM. Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS): tratamento com aparelhos intra-orais. In: Tufik S, org. *Medicina e Biologia do Sono*. São Paulo:Manole; 2008. p. 263-80.

Alóe F. Distúrbio respiratório sono-dependente. In: Pinto JÁ, org. *Ronco e Apnéia do Sono*. Rio de Janeiro:Revinter; 2000. p. 21-32.

Aloia MS, Arnedt JD, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:772-785.

Alonderis A, Barbé F, Bonsignore M, Calverley P, De Backer W, Diefenbach K, et al. Medico-legal implications of sleep apnoea syndrome: driving license regulations in Europe. *Sleep Med* 2008;9:362-375.

American Academy of Sleep Medicine. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurements techniques in clinical research; the report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22:667-689.

American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders. Diagnostic & Coding Manual*. 2nd ed. Westchester: 2005.

American Sleep Disorders Association. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the sleep disorders Atlas Task Force. *Sleep* 1992;2:173-184.

American Sleep Disorders Association. Recording and scoring leg movements. The Atlas Task Force. *Sleep* 1993;16:748-759.

Barbé F, Pericás J, Muñoz A, Findley L, Antó JM, Agustí AG. Automobile accidents in patients with sleep apnea syndrome. An epidemiological and mechanistic study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158:18-22.

Barbé F, Mayoralas LR, Duran J, Masa JF, Maimó A, Montserrat JM, et al. Treatment with continuous positive airway pressure is not effective in patients with sleep apnea but no daytime sleepiness: a randomized, controlled trial. *Ann Intern Med* 2001;134:1015-1023.

Barbé F, Sunyer J, de la Peña A, Pericas J, Mayoralas LR, Antó JM, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the risk of road accidents in sleep apnea patients. *Respiration* 2007;74:44-49.

Barnes M, Houston D, Worsnop CJ, Neill AM, Mykytyn IJ, Kay A, et al. A randomized controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:773-780.

Barnes M, McEvoy RD, Banks S, Tarquinio N, Murray CG, Vowles N, et al. Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Resp Crit Care Med* 2004;170:656-664.

Barreiro E, Nowinski A, Gea J, Sliwinski P. Oxidative stress in the external intercostal muscles of patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007;62:1095–1101.

Bates CJ, McDonald JP. Patients' and sleeping partners' experience of treatment for sleep-related breathing disorders with a mandibular repositioning splint. *Br Dent J.* 2006;200:95-101.

Becker HF, Jerrentrup A, Ploch T, Grote L, Penzel T, Sullivan CE, et al. Effect of nasal continuous positive airway pressure treatment on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:68-73.

Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;151:1459-1465.

Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res* 2002;11:1-16.

Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157:144-148.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-613.

Bittencourt LRA, Marson O, Nery L, Tufik S. Complicações cardiovasculares da síndrome da apnéia do sono obstrutiva. *J Pneumologia* 1998;24:311-316.

Bittencourt LRA, Poyares DLR, Tufik S. Hipertensão arterial sistêmica e síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono: aspectos fisiopatológicos. *Hipertensão* 2003a;6:86-90.

Bittencourt LRA, Poyares DLR, Tufik S. Hipertensão arterial sistêmica e síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono: aspectos clínicos e terapêuticos. *Hipertensão* 2003b;6:91-95.

Bittencourt LRA, Silva RS, Santos RF, Pires MLN, Mello MT. Sonolência excessiva. *Rev Bras Psiquiatr* 2005;27:16-21.



Bittencourt LRA. Tratamento clínico da síndrome da apnéia obstrutiva do sono. In: Bittencourt LRA. Diagnóstico e tratamento da síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS). Guia Prático. São Paulo: Ed. Livraria Médica Paulista; 2008. p. 57-68.

Bonham PE, Currier GF, Orr WC, Othman J, Nanda RS. The effect of a modified functional appliance on obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1988;94:384-392.

Carneiro G, Ribeiro Filho FF, Togeiro SM, Tufik S, Zanella MT. Interactions between obstructive sleep apnea syndrome and insulin resistance. *Arq Bras Endocrinol Metabol* 2007;51:1035-1040.

Carpagnano GE, Foschino-Barbaro MP, Resta O, Barnes PJ. Oxidative stress and cardiovascular complications in sleep apnea. *Chest* 2005;127:2294.

Chambers JC, McGregor A, Jean-Marie J, Obeid OA, Kooner JS. Demonstration of rapid onset vascular endothelial dysfunction after hyperhomocysteinemia: an effect reversible with vitamin C therapy. *Circulation* 1999;99:1156-1160.

Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Sforza E, Hammad H, Oswald M, et al. Prognostic value of lung function and pulmonary haemodynamics in OSA patients treated with CPAP. *Eur Respir J* 1999;13:1091-1096

Chervin RD, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea and related disorders. *Neurol Clin* 1996;14:583-609.

Cistulli PA, Gotsopoulos H, Marklund M, Lowe AA. Treatment of snoring and obstructive sleep apnea with mandibular repositioning appliances. *Sleep Med Rev* 2004;8:443-457.

Dal-Fabbro C, Chaves-Jr CM. Tratamento com aparelhos intra-orais (AIO). In: Dal-Fabbro C, Chaves-Jr CM, Tufik S, org. *A odontologia na medicina do sono*. Maringá, PR: Dental Press Editora; 2009. p. 201-228.

Dement WC. Wake up America. A national sleep alert. A Report of the National Commission on Sleep Disorders Research, Volume 1. Washington, DC: US Government Printing Office; 1993.

Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi Filho G. Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest* 2007;131:1379-1386.

Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension* 2009;53:64-69.

Dröge W. Oxidative stress and ageing: is ageing a cysteine deficiency syndrome? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2005;360:2355-2372.

Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:685-689.

Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:934-939.

Engleman HM, Gough K, Martin SE, Kingshott RN, Padfield PL, Douglas NJ. Ambulatory blood pressure on and off continuous positive airway pressure therapy for the sleep apnea/hypopnea syndrome: effects in "non-dippers". *Sleep* 1996;19:378-381.

Engleman HM, Kingshott RN, Wraith PK, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled crossover trial of continuous positive airway pressure for mild sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:461-467.

Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 2006;29:244-262.

Fletcher EC. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea: experimental hypoxia and sympathetic activity. *Sleep* 2000;23 Suppl 4:S127-131.

Fossati P, Prencipe L, Berti G. Use of 3,5-dichloro-2-hydroxybenzenesulfonic acid/4-aminophenazone chromogenic system in direct enzymic assay of uric acid in serum and urine. *Clin Chem* 1980;26:227-231.

Friedman M, Tanyeri H, Lim JW, Landsberg R, Vaidyanathan K, Caldarelli D. Effect of improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg* 2000;122:71-74.

Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Pételle B, Meslier N, N'guyen XL, et al. Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J* 2009;34:914-920.

Garbuio S, Salles LV; D'Almeida V, Tufik S, Bittencourt, LRA. Study of metabolic changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome before and after use of continuous positive airway pressure. *Sleep Sci* 2009;2:76-81.

Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance Index. The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:502-507.

Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral appliance therapy reduces blood pressure in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep* 2004;27:934-941.

Grebe M, Eisele HJ, Weissmann N, Schaefer C, Tillmanns H, Seeger W, et al. Antioxidant vitamin C improves endothelial function in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:897-901.

Guerra-Shinohara EM, Paiva AA, Rondo PH, Yamasaki K, Terzi CA, D'Almeida V.

Relationship between total homocysteine and folate levels in pregnant women and their newborn babies according to maternal serum levels of vitamin B12. *BJOG* 2002;109:784-791.

Hachul H, Bittencourt LRA, Andersen ML, Haidar MA, Baracat EC, Tufik S. Effects of hormone therapy with estrogen and/or progesterone on sleep pattern in postmenopausal women. *Int J Gynecol Obstetrics* 2008;103:207–212.

Halliwell B. Antioxidants in human health and disease. *Annu Rev Nutr* 1996;16:33-50.

Hedner J. Vascular function in OSA. *Sleep* 1996;19(10 Suppl):S213-217.

Hernández C, Abreu J, Abreu P, Colino R, Jiménez A. Effects of Nasal Positive Airway Pressure Treatment on Oxidative Stress in Patients With Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Arch Bronconeumol* 2006;42:125-129.

Hoekema A, Stegenga B, de Bont LGM. Efficacy and co-morbidity of oral appliances in the treatment of obstructive sleep apnea-hypopnea: a systematic review. *Crit Rev Oral Biol Med* 2004;15:137-155.

Hoffmann MS, Singh P, Wolk R, Romero-Corral A, Raghavakaimal S, Somers SK. Microarray studies of genomic oxidative stress and cell cycle responses in obstructive sleep apnea. *Antioxid Redox Signal* 2007;9:661-669.

Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007;11:1-22.

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester: IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

Ip MS, Lam B, Launder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119:62-69.

Ip MS, Lam B, Tang LC, Launder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004;125:127-134.

Itzhaki S, Dorchin H, Clark G, Lavie L, Lavie P, Pillar G. The effects of 1-year treatment with a Herbst Mandibular Advancement Splint on obstructive sleep apnea, oxidative stress, and endothelial function. *Chest* 2007;131:740-749.

Jelic S, Padeletti M, Kawut SM, Higgins C, Canfield SM, Onat D, et al. Inflammation, oxidative stress, and repair capacity of the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Circulation* 2008;117:2270-2278.

Johns MW. A new method of measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991;14:540-545.

Junqueira VB, Barros SB, Chan SS, Rodrigues L, Giavarotti L, Abud RL, et al. Aging and oxidative stress. *Mol Aspects Med* 2004;25:5-16.

Kales A, Cadieux RJ, Bixler EO, Soldatos CR, Vela-Bueno A, Misoul CA, et al. Severe obstructive apnea. I: onset, clinical course, and characteristics. *J Chron Dis* 1985;38:419-425.

Keaney JF Jr, Larson MG, Vasan RS, Wilson PW, Lipinska I, Corey D, et al. Obesity and systemic oxidative stress: clinical correlates of oxidative stress in the Framingham Study. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2003;23:434-439.

Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1108-1113.

Kuna SRJE. Anatomy and physiology of upper airway obstruction. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC eds. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. 3rd edition. Philadelphia: W. B. Saunders; 2000. p. 840-858.

Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep* 2005;28:499-521.

Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep* 2006a;29:375-380.

Kushida CA, Morgenthaler TI, Littner MR, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea with oral appliances: An Update for 2005. An American Academy of Sleep Medicine Report. *Sleep* 2006b;29:240-243.

Lam B, Sam K, Mok WY, Cheung MT, Fong DY, Lam JC, et al. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007;62:354-359.

Lavie L, Perelman A, Lavie P. Plasma homocysteine levels in obstructive sleep apnea: association with cardiovascular morbidity. *Chest* 2001;120:900-908.

Lavie P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. *Eur Respir J* 2005;25:514-520.

Lavie L. Oxidative stress--a unifying paradigm in obstructive sleep apnea and comorbidities. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:303-312.

Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;1:CD004435.

Liu Y, Park YC, Lowe AA, Fleetham JA. Supine cephalometric analyses of an adjustable oral appliance used in the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2000;4:59-66.

Lopes C, Esteves AM, Bittencourt LR, Tufik S, Mello MT. Relationship between the quality of life and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:908-913.

Lowe AA, Fleetham JA, Ryan F, Mathews B. Effects of a mandibular repositioning appliance used in the treatment of obstructive sleep apnea on tongue muscle activity. In: Issa FG, Suratt PM, Remmers JE, editors. Sleep and respiration. New York: Wiley-Liss; 1990. p. 395-405.

Lowe AA, Sjöholm TT, Ryan CF, Fleetham JA, Ferguson KA, Remmers JE. Treatment, airway and compliance effects of a titratable oral appliance. *Sleep* 2000;23(Suppl 4):S172-178.

Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046-1053.

Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 2008;31:1079-1085.

Marti S, Sampol G, Munoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, et al. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J* 2002;20:1511-1518.

Martinho FL, Bittencourt LRA, Gregório LC, Tufik S. Análise crítica da indicação do tratamento cirúrgico na SAOS. *Pneumol Paulista* 2008;21:51-54.

McArdle N, Devereux G, Heidarnejad H, Engleman HM, Mackay TW, Douglas NJ. Long-term use of CPAP therapy for sleep apnea / hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;159:1108-1114.

McCord JM, Fridovich I. Superoxide dismutase. An enzymic function for erythrocyte hemocuprein (hemocuprein). *The Journal of biological chemistry* 1969;244:6049-6055.

Mello MT, Santana MG, Souza LM, Oliveira PC, Ventura ML, Stampi C, et al. Sleep patterns and sleep-related complaints of Brazilian interstate bus drivers. *Braz J Med Biol Res* 2000;33:71-77.

Mello MT, Esteves AM, Pires MLN, Santos DC, Bittencourt LRA, Santos-Silva R, et al. Relation between brazilian airline pilot errors and time of day: a descriptive analysis. *Braz J Med Biol Res* 2008;41:1129-1131.

Mello MT, Bittencourt LRA, Cunha RCF, Esteves AM, Tufik S. Sleep and transit in Brazil: a new legislation. *J Clin Sleep Med* 2009;5:164-166.

Mezzanotte WS, Tangel DJ, White DP. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). *J Clin Invest* 1992;89:1571-1579.

Ohkawa H, Ohishi N, Yagi K. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal Biochem* 1979;95:351-358.

Olusi SO. Obesity is an independent risk factor for plasma lipid peroxidation and depletion of erythrocyte cytoprotective enzymes in humans. *Int J Obes Relat Metab Disord* 2002;26:1159-1164.

Özkan Y, Özkan E, Simşek B. Plasma total homocysteine and cysteine levels as cardiovascular risk factors in coronary heart disease. *Int J Cardiol* 2002;82:269-277.

Öztürk L, Mansour B, Yüksel M, Yalçın S, Çelikoglu F, Gökhan N. Lipid peroxidation and osmotic fragility of red blood cells in sleep-apnea patients. *Clic Chim Acta* 2003;332:83-88.

Paim SL, Pires MLN, Bittencourt LRA, Santos-Silva R, Santos RF, Esteves AM, et al. Sleep complaints and polysomnographic findings: a study of nuclear power plant shift workers. *Chron Int* 2008;25:321-331.

Pandi-Perumal SR, Verster JC, Kayumov L, Lowe AD, Santana MG, Pires MLN, et al. Sleep disorders, sleepiness and traffic safety: a public health menace. *Braz J Med Biol Res* 2006;39:863-871.

Parish JM, Adam T, Facchiano L. Relationship of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2007;15:467-472.



Pepperell JC, Ramdassingh-Dow S, Crosthwaite N, Mullins R, Jenkinson C, Stradling JR, et al. Ambulatory blood pressure after therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised parallel trial. *Lancet* 2002;359:204-210.

Pfeiffer CM, Huff DL, Gunter EW. Rapid and accurate HPLC assay for plasma total homocysteine and cysteine in a clinical laboratory setting. *Clinical chemistry* 1999;45:290-292.

Prabhakar NR. Oxygen sensing during intermittent hypoxia: cellular and molecular mechanisms. *J Appl Physiol* 2001;90:1986-1994.

Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al.

Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009;6:e1000132.

Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, Kuo TF, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med* 2006;7:498-507.

Randerath WJ, Heise M, Hinz R, Ruehle KH. An individually adjustable oral appliance vs continuous positive airway pressure in mild-to-moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:596-575.

Rapoport DM, Sorkin B, Garay SM, Goldring RM. Reversal of the "Pickwickian syndrome" by long-term use of nocturnal nasal airway pressure. *N Engl J Med* 1982;307:931-933.

Rechtschaffen A, Kales A, eds. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, CA: University of California Los Angeles; 1968.

Refsum H, Smith AD, Ueland PM, Nexø E, Clarke R, McPartlin J, et al. Facts and recommendations about total homocysteine determinations: an expert opinion. *Clin Chem* 2004;50:3-32.

Ryan CF, Love LL, Peat D, Fleetham JA, Lowe AA. Mandibular advancement oral appliance therapy for obstructive sleep apnoea: effect on awake calibre of the velopharynx. *Thorax* 1999;54:972-977.

Saunamäki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand* 2007;116:277-288.

Schmidt-Nowara W, Lowe A, Wiegand L, Cartwright R, Perez-Guerra F, Menn S. Oral appliances for the treatment of snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep* 1995;18:501-510.

Schulz R, Mahmoudi S, Hattar K, Sibelius U, Olschewski H, Mayer K, et al. Enhanced release of superoxide from polymorphonuclear neutrophils in obstructive sleep apnea. Impact of continuous positive airway pressure therapy. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:566-570.

Schwab RJ, Geffter WB, Hoffman EA, Gupta KB, Pavk AI. Dynamic upper airway imaging during awake respiration in normal subjects and patients with sleep disordered breathing. *Am Rev Respir Dis* 1993;148:1358-1400.

Selhub J, Jacques PF, Bostom AG, D'Agostino RB, Wilson PW, Belanger AJ, et al. Association between plasma homocysteine concentrations and extracranial carotid-artery stenosis. *N Engl J Med* 1995;332:286-291.

Shadaba A, Battagel JM, Owa A, Croft CB, Kotecha BT. Evaluation of the Herbst mandibular advancement splint in the management of patients with sleep-related breathing disorders. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2000;25:404-412.

Sharma SK, Dakshinamurti K. Determination of vitamin B6 vitamers and pyridoxic acid in biological samples. *J Chromatogr* 1992;578:45-51.

Shepard JW Jr, Geffter WB, Guilleminault C, Hoffman EA, Hoffstein V, Hudgel DW, et al. Evaluation of the upper airway in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep* 1991;14:361-371.

Smith I, Lasserson TJ, Wright J. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;2:CD003002.

Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, 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. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation* 2008;118:1080-1111.

Strollo PJ Jr, Rogers RM. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 1996;334:99-104.

Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1:862-865.

Svatikova A, Wolk R, Lerman LO, Juncos LA, Greene EL, McConnell JP, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *Eur Heart J* 2005;26:2435-2439.

Tsuiki S, Lowe AA, Almeida FR, Fleetham JA. Effects of an anteriorly titrated mandibular position on awake airway and obstructive sleep apnea severity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2004;125:548-555.

Tsuno N, Besset A, Ritchie K. Sleep and depression. *J Clin Psychiatry* 2005;66:1254-1269.

Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Med* 2009; in press.

Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:168-173.

Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008;118:955-960.

Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev* 2005;9:211–224.

Wali SO, Bahammam AS, Massaeli H, Pierce GN, Iliskovic N, Singal PK, et al. Susceptibility of LDL to oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1998;21:290-296.

Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep* 2007;30:711-717.

Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:173-178.

Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-2041.

Yamashiro Y, Kryger MH. CPAP titration for sleep apnea using a split-night protocol. *Chest* 1995;107:62-66.

Yoshida K. Effects of a mandibular advancement device for the treatment of sleep apnea syndrome and snoring on respiratory function and sleep quality. *Cranio* 2000;18:98-105.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.

Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep* 2008;31:1071-1078.

Zonato AI, Bittencourt LR, Martinho FL, Gregório LC, Tufik S. Upper airway surgery: the effect on nasal continuous positive airway pressure titration on obstructive sleep apnea patients. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2006;263:481-486.

# Livros Grátis

( <http://www.livrosgratis.com.br> )

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)  
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)  
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)  
[Baixar livros de Matemática](#)  
[Baixar livros de Medicina](#)  
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)  
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)  
[Baixar livros de Meteorologia](#)  
[Baixar Monografias e TCC](#)  
[Baixar livros Multidisciplinar](#)  
[Baixar livros de Música](#)  
[Baixar livros de Psicologia](#)  
[Baixar livros de Química](#)  
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)  
[Baixar livros de Serviço Social](#)  
[Baixar livros de Sociologia](#)  
[Baixar livros de Teologia](#)  
[Baixar livros de Trabalho](#)  
[Baixar livros de Turismo](#)