



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DOUTORADO EM NEUROPSIQUIATRIA

**APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO: CORRELAÇÃO ENTRE
GRAVIDADE DA SÍNDROME, ESTRESSE OXIDATIVO E
SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS**

Clélia Maria Ribeiro Franco

RECIFE, 2009

RELATÓRIO DA BANCA EXAMINADORA DA DEFESA DE TESE DA
DOUTORANDA CLÉLIA MARIA RIBEIRO FRANCO

No dia 22 de Dezembro de 2009, às 09h, no Auditório do Centro de Ciências Biológica da Universidade Federal de Pernambuco, os Professores: Anna Myrna Jaguaribe de Lima, Doutora Professora do Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal da Universidade Federal Rural de Pernambuco; Roberto José Vieira de Mello, Doutor Professor do Departamento de Patologia da Universidade Federal de Pernambuco; Otávio Gomes Lins, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco; João Ricardo Mendes de Oliveira, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco e Luiz Ataíde Júnior, Doutor Professor do Departamento de Neuropsiquiatria da Universidade Federal de Pernambuco, componentes da Banca Examinadora, em sessão pública, argüiram a Doutoranda CLÉLIA MARIA RIBEIRO FRANCO, sobre a sua Tese intitulada **“APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO: CORRELAÇÃO ENTRE GRAVIDADE DA SÍNDROME, ESTRESSE OXIDATIVO E SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOOS”**, orientada pelo Professor Dr. Luiz Ataíde Júnior. Ao final da argüição de cada membro da Banca Examinadora e resposta da Doutoranda, as seguintes menções foram publicamente fornecidas:

Profª. Drª. Anna Myrna Jaguaribe de Lima

APROVADA

Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello

Aprovado

Prof. Dr. Otávio Gomes Lins

Aprovado

Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira

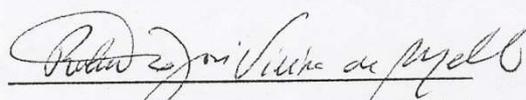
APROVADA

Prof. Dr. Luiz Ataíde Júnior

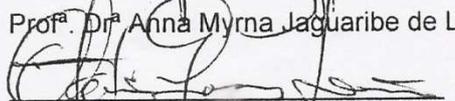
Aprovada



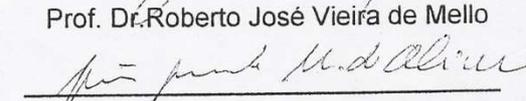
Profª. Drª. Anna Myrna Jaguaribe de Lima



Prof. Dr. Roberto José Vieira de Mello



Prof. Dr. Otávio Gomes Lins



Prof. Dr. João Ricardo Mendes de Oliveira



Prof. Dr. Luiz Ataíde Júnior
Presidente da Banca

CLÉLIA MARIA RIBEIRO FRANCO

**APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO: CORRELAÇÃO ENTRE
GRAVIDADE DA SÍNDROME, ESTRESSE OXIDATIVO E
SINTOMAS DEPRESSIVOS E ANSIOSOS**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação
em Neuropsiquiatria e Ciências do
Comportamento do Centro de Ciências da Saúde
da Universidade Federal de Pernambuco para
obtenção do título de Doutor em Neuropsiquiatria
e Ciências do Comportamento.

Orientador: Prof. Dr. Luiz Ataíde Júnior

RECIFE, 2009

Franco, Clélia Maria Ribeiro

Apnéia obstrutiva do sono: correlação entre gravidade da síndrome, estresse oxidativo e sintomas depressivos e ansiosos / Clélia Maria Ribeiro Franco. – Recife : O Autor, 2009.

77 folhas; il., tab. fig.

Tese (doutorado) – Universidade Federal de Pernambuco. CCS. Neuropsiquiatria, 2009.

Inclui bibliografia e anexo

1. Apnéia do sono tipo obstrutiva. 2. Estresse oxidativo. 3. Óxido nítrico. 4. Depressão. 5. Ansiedade I. Título.

616.8-009.836

616.2

CDU (2.ed.)

CDD (22.ed.)

UFPE

CCS-11/2010

DEDICATÓRIA

A toda minha família, em especial, aos meus pais, Clélia Ribeiro Franco & Creso de Albuquerque Paula Franco (in memoriam), que me alimentaram corpo e alma com energia, ética, respeito, dedicação, conhecimento, incentivo, coragem, companheirismo, fé e amor, mantendo as luzes acesas, permitindo-me sonhar e trilhar os caminhos das minhas conquistas, que sempre serão deles também.

Com amor, hoje e sempre, dedico este trabalho

AGRADECIMENTOS

Muitos me auxiliaram na realização deste trabalho, desde uma palavra de incentivo até horas gastas trabalhando na aquisição e revisão dos dados, agradeço a todos.

Em especial, agradeço:

A Deus, motivo de tudo e todos, por esta vida, pela saúde, pela família e amigos, pela iluminação a cada dia no caminho do bem, permitindo concluirmos também este trabalho.

Ao meu orientador, Prof. Dr. Luiz Ataíde Jr., pela oportunidade e confiança em mim depositada, permitindo o acesso à sua clínica privada na busca de dados e dedicando seu valioso tempo na orientação deste estudo.

À Coordenação do curso de Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, Prof. Dr. Everton Botelho Sougey & Prof. Dr. Marcelo Moraes Valença, pela competência e perseverança na condução deste curso, viabilizando oportunidades de crescimento científico em nossa região.

Às amigas queridas, Helena Cristina de Araújo Lima e Anna Myrna Jaguaribe de Lima, profissionais competentes nas áreas da psicologia e da fisioterapia, respectivamente, que muito me socorreram na fase de coleta de dados.

Ao amigo e professor, brilhante neurofisiologista, Prof. Dr. Otávio Lins, pelo incentivo, ensinamentos e auxílio na realização da avaliação estatística, me proporcionando tranquilidade e segurança essenciais.

À Profa. Dra. Célia Barbosa de Castro e sua gentil estagiária, Alice de Andrade Bezerra, pela imprescindível colaboração na realização gratuita das análises laboratoriais no LIKA - UFPE.

Às funcionárias da Pós-Graduação em Neuropsiquiatria e Ciências do Comportamento, em especial Solange Martins, pela prestimosa colaboração nos trâmites burocráticos necessários ao curso.

Aos colegas de curso, pelo companheirismo e apoio.

Aos meus queridos pupilos da residência médica em Neurologia do Hospital das Clínicas da UFPE, pela compreensão nos momentos de minha ausência, em prol da realização deste trabalho.

Aos pacientes voluntários neste estudo, pela disponibilidade em contribuir para a pesquisa clínica, que sem eles não existiria.

Aos professores que compõem minha banca examinadora, pessoas de valor inestimável, enchendo-me de orgulho, por estarem comigo marcando este importante momento de minha vida.

A minha família, amados, pela compreensão nos meus momentos de ausência, pelo apoio, dedicação e afeto, imprescindíveis para meu equilíbrio e fortalecimento.

A todos, meus sinceros agradecimentos

SUMÁRIO

| SUMÁRIO | Pg. |
|---|-----|
| LISTA DE ABREVIATURAS | I |
| LISTA DE TABELAS | III |
| LISTA DE FIGURAS | IV |
| RESUMO | VI |
| ABSTRACT | VII |
| | |
| 1. INTRODUÇÃO | 01 |
| 1.1 Apnéia Obstrutiva do Sono: Considerações Gerais | 01 |
| 1.2 Fisiopatologia da Apnéia Obstrutiva do Sono | 06 |
| 1.3 Apnéia Obstrutiva do Sono e Estresse Oxidativo | 08 |
| 1.4 Distúrbios do Humor e Ansiosos | 10 |
| 1.5 Apnéia Obstrutiva do Sono e Distúrbios Neuropsicológicos | 12 |
| 2. OBJETIVOS | 15 |
| 2.1 Objetivos Gerais | 15 |
| 2.2 Objetivos Específicos | 15 |
| 3. CASUÍSTICA E MÉTODOS | 16 |
| 3.1 Amostra e Critérios de Inclusão | 16 |
| 3.2 Critérios de Exclusão | 16 |
| 3.3 Medidas Antropométricas | 17 |
| 3.4 Estudo Laboratorial do Sono: Polissonografia | 17 |
| 3.5 Anamnese do Sono: Questionário do Sono | 18 |
| 3.6 Parâmetros para Avaliar o Estresse Oxidativo | 19 |
| 3.6.1 Dosagem para o Radical Superóxido | 20 |
| 3.6.2 Avaliação da Produção do Óxido Nítrico | 22 |
| 3.7 Avaliação de Sintomas Ansiosos e Depressivos | 22 |
| 3.8 Análise Estatística | 24 |
| 4. RESULTADOS | 25 |
| 4.1 Avaliação de dados gerais, antropométricos e estudo do sono | 25 |
| 4.2 Avaliação de sintomas depressivos e ansiosos | 32 |

| | |
|---|-----------|
| 4.3 Avaliação dos Marcadores para Estresse Oxidativo | 36 |
| 4.4 Estudo das Correlações | 40 |
| 4.4.1 Correlação entre o IAH e os níveis de Nitritos e Nitratos séricos em portadores de SAOS | 41 |
| 4.4.2 Correlação entre o IAH e a Produção de Radical Superóxido em portadores de SAOS | 41 |
| 4.4.3 Correlação entre a saturação mínima de O2 noturno e os níveis de Nitritos e Nitratos Séricos (NO) em portadores de SAOS | 42 |
| 4.4.4. Correlação entre a saturação mínima de O2 noturno e a produção de Radical Superóxido em portadores de SAOS | 43 |
| 4.4.5 Correlação entre o escore de sonolência subjetiva pela escala de sonolência de Epworth e os níveis de Nitritos e Nitratos séricos (NO) em portadores de SAOS | 43 |
| 4.4.6 Correlação entre o escore de sonolência subjetiva pela ESE e a produção de Radical Superóxido em portadores de SAOS. | 44 |
| 4.4.7 Correlação entre o IAH e os escores totais da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) em portadores de SAOS | 45 |
| 4.4.8 Correlação entre o IAH e os escores totais da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) em portadores de SAOS | 45 |
| 4.4.9 Correlação entre os níveis de Nitritos e Nitratos séricos (NO) e os escores totais da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) em portadores de SAOS | 46 |
| 4.4.10 Correlação entre os níveis de Nitritos e Nitratos séricos (NO) e os escores totais da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) em portadores de SAOS | 47 |
| 4.4.11 Correlação entre a produção de Radical Superóxido e os escores totais da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) em portadores de SAOS | 47 |
| 4.4.12 Correlação entre a produção de Radical Superóxido e os escores totais da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) em portadores de SAOS | 48 |
| 4.4.13 Correlação entre a saturação mínima de O2 noturno e o | |

| | |
|---|-----------|
| escore total pela Escala de depressão de Hamilton (HAM-D) em portadores de SAOS | 49 |
| 4.4.14 Correlação entre a saturação mínima de O2 noturno e o escore total pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) em portadores de SAOS | 49 |
| 4.4.15 Correlação entre a Idade e o escore total pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) em portadores de SAOS | 50 |
| 4.4.16 Correlação entre a Idade e o escore total pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) em portadores de SAOS | 51 |
| 4.4.17 Correlação entre o IMC e o escore total pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) em portadores de SAOS | 51 |
| 4.4.18 Correlação entre o IMC e o escore total pela Escala de Hamilton – Ansiedade (HAM-A) em portadores de SAOS | 52 |
| 5. DISCUSSÃO | 53 |
| 6. CONCLUSÕES | 61 |
| 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS | 62 |
| 8. ANEXOS | 74 |

LISTAS

LISTA DE ABREVIATURAS

AVDs- Atividades de Vida Diária

CO₂- Gás Carbônico

CPAP- Pressão Positiva Contínua das Vias Aéreas

DO- Densidade Ótica

ECG- Eletrocardiograma

EEG- Eletroencefalograma

EOG- Eletro-oculograma

EMG- Eletromiograma

ESE- Escala de Sonolência de Epworth

FC- Frequência Cardíaca

GH- Hormônio do crescimento

HAM-A- Escala de Hamilton para Ansiedade

HAM-D- Escala de Hamilton para Depressão

HCI- Hipoxemia Crônica Intermitente

HHA- Eixo Hipotálamo-Hipófise-Adrenal

IAH- Índice Apnéia-Hipopnéia

IL-6- Interleucina-6

IL-8- Interleucina-8

IMC- Índice de Massa Corpórea

IOTF- International Obesity Task Force

NO- Óxido Nítrico

NREM- Sono Não REM (Non Rapid Eyes Movement)

PA- Pressão Arterial

PaCO₂ – Pressão Parcial de Gás Carbônico

PaO₂ – Pressão Parcial de Oxigênio

PMA- Acetato Miristato de Forbol

PSG- Polissonografia

K- Constante Calculada para o Volume Final em Cada Poço.

RAS- Radical Superóxido

REM- Sono dos movimentos rápidos dos olhos (Rapid Eyes Movement)

ROS- Espécies Reativas de Oxigênio

RPMI- Meio de Cultura Roswell Park Memorial Institute

SNS- Sistema Nervoso Simpático

SAOS- Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono

SED- Sonolência Excessiva Diurna

SOD- Superóxido Dismutase

SpO₂- Saturação Periférica de Oxigênio

TNF- α - Fator de Necrose Tumoral- α

V- Volume da Amostra

VAS- Via Aérea Superior

LISTA DE TABELAS

| TABELA | Pg |
|---|-----------|
| Tabela 1 – Apresentação demográfica da amostra. | 25 |
| Tabela 2 - Características gerais dos três grupos experimentais. | 27 |
| Tabela 3 - Questionário do Sono: queixas relativas ao sono | 29 |
| Tabela 4 – Variáveis da PSG de acordo com o grau da SAOS. | 31 |
| Tabela 5 – Escore total e dos sintomas individuais da Escala de Hamilton – Depressão (HAM-D) – média e desvio padrão. | 33 |
| Tabela 6 - Percentagens de pacientes com Sintomas Depressivos de acordo com a gravidade segundo o escore total da Escala de Hamilton-Depressão para os grupos de Apnéicos classificados pelo IAH. | 34 |
| Tabela 7 - Escore total e dos sintomas individuais na Escala de Hamilton – Ansiedade (HAM-A) - média e desvio padrão. | 35 |
| Tabela 8 - Percentagens de pacientes com Sintomas Ansiosos de acordo com a gravidade segundo o escore total da Escala de Hamilton-Ansiedade (HAM-A) para os grupos de Apnéicos classificados pelo IAH. | 36 |
| Tabela 9 – Níveis do RAS e NO em portadores da SAOS de acordo com a gravidade pelo IAH (média e desvio padrão). | 37 |
| Tabela 10 - Estudo das Correlações utilizando o Coeficiente de Pearson | 40 |

LISTA DE FIGURAS

| FIGURA | Pg |
|--|-----------|
| Figura 1 - Níveis de nitritos e nitratos séricos (NO) em $\mu\text{g/ml}$ em indivíduos com SAOS classificados de acordo com a gravidade. | 38 |
| Figura 2 - Níveis de produção do radical Superóxido (RAS) em nmol/ml em indivíduos com SAOS classificados de acordo com a gravidade. | 39 |
| Figura 3 - Correlação entre o IAH e os níveis de nitritos e nitratos séricos (NO) em indivíduos portadores de SAOS. | 41 |
| Figura 4 - Correlação entre o IAH e a produção do radical superóxido (RAS) em indivíduos portadores de SAOS. | 42 |
| Figura 5 - Correlação entre a saturação mínima de O_2 noturno e os níveis de Nitritos e Nitratos Séricos (NO) em portadores de SAOS. | 42 |
| Figura 6 - Correlação entre a saturação mínima de O_2 noturno e a produção de Radical Superóxido em portadores de SAOS. | 43 |
| Figura 7 - Correlação entre o escore de sonolência subjetiva pela escala de Epworth e os níveis de nitritos e nitratos séricos em portadores de SAOS. | 44 |
| Figura 8 - Correlação entre o entre o escore de sonolência subjetiva pela escala de Epworth e a produção de Radical Superóxido em portadores de SAOS. | 44 |
| Figura 9 - Correlação entre o IAH e o escore total pela escala HAM-D em portadores de SAOS. | 45 |
| Figura 10 - Correlação entre o IAH e o escore total pela escala HAM-A em portadores de SAOS. | 46 |
| Figura 11 - Correlação entre o escore total pela escala HAM-D e os níveis de nitratos e nitritos séricos (NO) em portadores de SAOS. | 46 |
| Figura 12 - Correlação entre o escore total pela escala HAM-A e os níveis de nitratos e nitritos séricos (NO) em portadores de SAOS. | 47 |
| Figura 13 - Correlação entre o escore total pela escala HAM-D e a produção de RAS em portadores de SAOS. | 48 |
| Figura 14 - Correlação entre o escore total pela escala HAM-A e a produção de RAS em portadores de SAOS. | 48 |
| Figura 15 - Correlação entre a saturação mínima de O_2 noturno e o escore total pela escala HAM-D em portadores de SAOS. | 49 |

Figura 16 - Correlação entre a saturação mínima de O₂ noturno e o escore total pela escala HAM-A em portadores de SAOS. **50**

Figura 17 - Correlação entre a Idade e o escore total pela escala HAM-A em portadores de SAOS. **50**

Figura 18 - Correlação entre a Idade e o escore total pela escala HAM-D em portadores de SAOS. **51**

Figura 19 - Correlação entre o IMC e o escore total pela escala HAM-D em portadores de SAOS. **52**

Figura 20 - Correlação entre o IMC e o escore total pela escala HAM-A em portadores de SAOS. **52**

RESUMO

Franco, C.M.R. *Apnéia Obstrutiva do Sono: correlação entre a gravidade da síndrome, estresse oxidativo e sintomas depressivos e ansiosos*. 2009. 90 p. Tese de Doutorado. Recife: Pós-graduação em Neuropsiquiatria, Universidade de Federal de Pernambuco - UFPE.

A Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) é considerada um transtorno respiratório relacionado ao sono, caracterizada por episódios repetitivos de completa (apnéia) ou parcial (hipopnéia) obstrução da passagem do ar na via aérea superior (VAS) durante o sono, em vigência de esforço respiratório. A fisiopatologia da obstrução da VAS na SAOS é multifatorial, levando a situação crônica recorrente de hipoxemia intermitente e reoxigenação em sono, mantendo estado de estresse oxidativo, que parece ser a chave das manifestações fisiopatológicas da SAOS, estando associada ao desenvolvimento de várias complicações sistêmicas de alta morbi-mortalidade, tais como a obesidade, diabetes tipo 2, síndrome metabólica, hipertensão arterial e doenças cardíacas e cerebrovasculares, transtornos neuropsiquiátricos, além do aumento do risco de acidentes de trabalho e de trânsito, podendo ter desfecho fatal. Este estudo é um ensaio clínico, aberto, transversal e comparativo, cujo objetivo geral foi avaliar a correlação entre a gravidade da SAOS, marcadores de estresse oxidativo e presença de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes portadores da SAOS. Estudamos 38 adultos, do sexo masculino, com diagnóstico de SAOS por polissonografia de noite inteira, com idade entre 18-60 anos, divididos em 3 grupos: **Grupo 1:** 10 indivíduos com SAOS de grau leve (IAH entre 5-14,9/hora); **Grupo 2:** 13 indivíduos com SAOS de grau moderado (IAH entre 15-30/hora); **Grupo 3:** 15 indivíduos com SAOS grave (IAH > 30/hora). Todos foram avaliados para nível de sonolência subjetiva utilizando a escala de Epworth, para sintomas depressivos e ansiosos pelas escalas de Hamilton depressão (HAM-D) e ansiedade (HAM-A) e para parâmetros do estado de estresse oxidativo, dosando radical superóxido e nitratos e nitritos séricos. Houve aumento progressivo e significativo do estado de estresse oxidativo ($p < 0,05$), no escore total de sintomas depressivos ($p=0,001$) e no escore geral dos sintomas ansiosos ($p=0,004$) diretamente proporcional a gravidade da apnéia, comparando os grupos leve e grave. Foram verificadas correlações positivas entre a produção de superóxido e o índice apnéia-hipopnéia (IAH) ($r= 0,48$), escore de sonolência de Epworth ($r= 0,36$) e com o escore de Hamilton-depressão (HAM-D) ($r= 0,40$); entre os níveis de nitritos e nitratos séricos e o SpO_2 mín ($r= 0,44$); entre o IAH e os escores HAM-D ($r=0,51$) e escore HAM-A ($r=0,40$). Foram observadas correlações negativas entre o IAH e os níveis de nitritos e nitratos séricos ($r= -0,42$), entre a produção de superóxido e a SpO_2 mín ($r= -0,31$), entre os níveis de nitritos e nitratos séricos e os escores HAM-D ($r= -0,50$) e HAM-A ($r= -0,42$) e entre a SpO_2 mín e os escores HAM-D ($r= -0,48$) e HAM-A ($r= -0,40$). Conclusões: a) Indivíduos portadores de SAOS apresentam aumento na produção de radical superóxido e redução nos níveis de nitritos e nitratos séricos, sinais objetivos de um estado de estresse oxidativo. b) Quanto maior a gravidade da SAOS, maior fragmentação do sono e maior hipoxemia noturna, mais grave é o estado de estresse oxidativo e maior é a incidência de sintomas diurnos, principalmente sonolência, sintomas depressivos e ansiosos. **Palavras-chave:** Apnéia do sono tipo obstrutiva, estresse oxidativo, óxido nítrico, depressão, ansiedade.

ABSTRACT

Franco, C.M.R. *Obstructive Sleep Apnea: correlation between the severity of the syndrome, oxidative stress and depressive and anxiety symptoms*. 2009. 90 p. Doctoral thesis. Recife: Post graduation in Neuropsychiatry, Federal University of Pernambuco - UFPE.

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is considered a sleep related respiratory disorder, characterized by repetitive episodes of complete (apnea) or partial (hypopnea) obstruction of airflow in the upper airway (UA) during sleep, with respiratory effort being present. The pathophysiology of upper airway obstruction in OSAS is multifactorial, leading to a chronic recurrent situation of intermittent hypoxemia and reoxygenation during sleep, maintaining a state of oxidative stress, which seems to be the key to the pathophysiological manifestations of OSAS, and is associated to the development of a number of high morbidity-mortality systematic complications, such as obesity, type 2 diabetes, metabolic syndrome, arterial hypertension and cardiovascular and cerebrovascular diseases, neuropsychiatric disorders, in addition to increased risk of traffic and work accidents, with a possible fatal outcome. This study is an open, cross-sectional and comparative clinical trial, whose general objective was to assess the correlation between OSAS severity, oxidative stress markers and the presence of depressive and anxiety symptoms in OSAS patients. We studied 38 adult males, who had been diagnosed with OSAS by overnight polysomnography, between 18 and 60 years of age, divided into 3 groups: **Group 1:** 10 individuals with mild OSAS (AHI between 5-14,9/hour); **Group 2:** 13 individuals with moderate OSAS (AHI between 15-30/hour); **Group 3:** 15 individuals with severe OSAS (AHI > 30/hour). All individuals were evaluated for level of subjective sleepiness using the Epworth Sleepiness Scale, for depressive and anxiety symptoms by the Hamilton Depression (HAM-D) and Anxiety (HAM-A) Scales, and for parameters of the oxidative stress state, measuring superoxide radical and serum nitrates and nitrites levels. There was a progressive and significant increase in the state of oxidative stress ($p < 0,05$), in the total score of depressive symptoms ($p=0,001$) and in the overall score of anxiety symptoms ($p=0,004$) directly proportional to the severity of apnea when comparing the mild group to the severe group. Positive correlations were identified between superoxide production and the apnea-hypopnea index (AHI) ($r= 0,48$), Epworth sleepiness score ($r= 0,36$) and Hamilton-depression score (HAM-D) ($r= 0,40$); between serum nitrates and nitrites levels and SO_2 min ($r= 0,44$); between the AHI and the HAM-D ($r=0,51$) score and HAM-A ($r=0,40$) score. Negative correlations were observed between the AHI and serum nitrates and nitrites levels ($r= -0,42$), between superoxide production and SO_2 min ($r= -0,31$), between serum nitrates and nitrites levels and HAM-D ($r= -0,50$) and HAM-A ($-0,42$) scores and between SO_2 min and HAM-D ($r= -0,48$) and HAM-A ($r= -0,40$) scores. According to the results of this study, we can conclude that: a) Individuals with OSAS show an increase in the production of superoxide radical and a decrease in serum nitrates and nitrites levels, which are objective signs of a state of oxidative stress. b) The more severe the OSAS, the more fragmented the sleep and the greater the nocturnal hypoxemia, the more severe is the oxidative stress state and the greater is the incidence of daytime symptoms, especially sleepiness and depressive and anxiety symptoms. **Key words:** Obstructive sleep apnea, oxidative stress, nitric oxide, depression, anxiety.

1- INTRODUÇÃO

1.1 Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono: Considerações Gerais

A Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) é considerada um transtorno respiratório relacionado ao sono, segundo a mais recente Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono de 2005 (CIDS - THE INTERNATIONAL CLASSIFICATION OF SLEEP DISORDERS: DIAGNOSTIC AND CODING MANUAL, AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2005). Esta síndrome é caracterizada por episódios repetitivos de completa (apnéia) ou parcial (hipopnéia) obstrução da via aérea superior (VAS) durante o sono, prejudicando parcial ou totalmente a passagem do fluxo de ar nasal e bucal, tendo a duração de 10 segundos ou mais, em vigência de esforço respiratório (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE TASK FORCE, 1999; CIDS, 2005). Estes eventos frequentemente resultam em redução da saturação sanguínea de oxigênio e, ocasionalmente hipercapnia, comumente terminando com despertares ou microdespertares, estes caracterizados pelo aumento súbito da frequência do eletroencefalograma com duração variando de 3 a 15 segundos (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE TASK FORCE, 1999; CIDS, 2005). A parada respiratória acontece quase sempre pelo fechamento da VAS ao longo da faringe, na naso, oro ou hipofaringe, sendo mais comum a obstrução nasofaríngea (PETROF & HENDRICKS, 2002; OLSON et al., 2003; CAPLES; GAMI; SOMERS, 2005; CIDS, 2005).

Durante episódio de apnéia obstrutiva, o fluxo aéreo sofre redução de mais de 90%, mesmo na presença de esforço da musculatura intercostal, geralmente, associado a ronco forte, do tipo ressuscitativo (CAPLES; GAMI; SOMERS, 2005). A redução parcial do fluxo aéreo menor que 90%, porém maior que 50%, caracteriza a hipopnéia (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE TASK FORCE, 1999; CIDS, 2005; IBER; ANCOLI-ISRAEL; CHESSON; QUAN, FOR THE AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2007). Os eventos respiratórios obstrutivos podem ocorrer em qualquer estágio do sono, embora mais

frequentemente nos estágios superficiais 1 e 2 do sono NREM (“non rapid eyes movements” ou movimentos não-rápidos dos olhos) e no estágio REM (“rapid eyes movements” ou movimentos rápidos dos olhos), do que no estágio de sono profundo 3 NREM, também chamado sono delta. No estágio REM, costumam ocorrer eventos de maior duração e maiores reduções na saturação do oxigênio (GUILLEMINAULT; TILKIAN; DEMENT, 1976; AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, TASK FORCE, 1999; STRADLING & DAVIES, 2004; CAPLES; GAMI; SOMERS, 2005; GUILLEMINAULT & BASSIRI, 2005).

A gravidade da SAOS é determinada pela quantidade total de apnéias e/ou hipopnéias por hora de sono, sendo considerado anormal o índice de apnéia-hipopnéia (IAH) maior ou igual a cinco eventos respiratórios por hora de sono, pelo nível de dessaturação do oxigênio avaliados pelo exame de polissonografia noturna, além do grau de sonolência diurna associada (CIDS, 2005; GUILLEMINAULT & BASSIRI, 2005; BITTENCOURT et al, 2008).

Clinicamente, a SAOS é subdividida nas formas que afetam a população adulta e a pediátrica, baseada na idade do paciente, com apresentação clínica e critérios diagnósticos específicos (BANNO & KRYGER, 2007; BITTENCOURT et al, 2008). Em adultos, a prevalência está em torno de 2% das mulheres e 4% dos homens (YOUNG & PALTA, 1993), enquanto que a prevalência geral varia de 0,3 a 5% (BIXLER et al., 1998; LINDBERG & GISLASON, 2000; YOUNG & PEPPARD, 2002). Muito embora a SAOS seja mais freqüente e mais grave em homens que em mulheres em idade fértil, as mulheres estando no período do climatério, passam a ter prevalência e gravidade semelhantes aos homens (DANCEY & HANLY, 2003). A progesterona, hormônio sexual feminino, tem ação protetora na manutenção da patência da VAS, sendo ativador dos músculos dilatadores da VAS, e sofre queda em seus níveis no período pós-menopausa, o que parece ser responsável pela susceptibilidade à SAOS neste período (BANNO & KRYGER, 2007).

Condições clínicas herdadas ou adquiridas que determinem ou contribuam para o estreitamento da VAS podem ser considerados fatores de risco para a SAOS. As mais prevalentes incluem a idade acima de 65 anos (STROHL & REDLINE, 1996; LAUNOIS; PÉPIN; LÉVY, 2007), a obesidade, o aumento da circunferência cervical (MORTIMORE et al., 1998; DANCEY, 2003; BANNO & KRYGER, 2007) e/ou dos

tecidos moles na cavidade oral (palato mole, tonsilas, língua e adenóides) e os dismorfismos craniofaciais (alterações na posição e/ou tamanho do osso hióide, da maxila e mandíbula – retro e micrognatia), segundo FERGUSON et al., 1995; BAIK, 2001; BANNO & KRYGER, 2007. A obesidade, definida pelo índice de massa corporal (IMC) igual ou maior que 30 Kg/m² (ADAMS, 2006) é o principal fator de risco para o ronco e SAOS, e 70% dos portadores de SAOS têm sobrepeso, definido pelo IMC entre 25 a 29,9 Kg/m² (LINDBERG, 2000; BANNO & KRYGER, 2007; DALTRO et al., 2007; PEPPARD et al., 2007; SILVA, ANDERSEN AND TUFIK, 2008). Muitos estudos têm descrito a associação bidirecional entre SAOS e a obesidade, principalmente a do tipo andróide (deposição de gordura predominante no pescoço e abdomen). Além disto, estas duas entidades clínicas costumam associar-se a Síndrome Metabólica ou Síndrome X, composta por obesidade visceral, hipertensão arterial, intolerância a glicose e insulino-resistência (THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM – NCEP, 2002; COUGHLIN; CALVERLEY; WILDING, 2001; COUGHLIN et al., 2004; VGONTZAS; BIXLER; CHROUSOS, 2005), implicando em um ciclo vicioso no desenvolvimento de várias complicações sistêmicas de alta morbi-mortalidade, tais como a diabetes tipo 2, hipertensão arterial sistêmica e doenças cardíaco e cerebrovascular (GARCIA-RIO et al., 2000; DIXON; SCHACHHTER; O'BRIEN, 2003; COUGHLIN et al., 2004; GUILLEMINAULT & BASSIRI, 2005; PUNJAB & BEAMER, 2005; VGONTZAS; BIXLER; CHROUSOS, 2005; CAN et al., 2006; JUN & POLOTSKY, 2007; MARIN AND CARRIZO, 2007).

Múltiplos mecanismos parecem estar envolvidos na fisiopatologia que correlaciona SAOS, obesidade e Síndrome Metabólica, incluindo alterações mecânicas estruturais, como o estreitamento ao nível das vias aéreas superiores por deposição de gordura nos tecidos moles, e alterações metabólicas e inflamatórias sistêmicas, tais como a resistência à insulina e desenvolvimento de diabetes tipo 2, aumento da concentração sérica dos triglicérides e do colesterol, resistência à leptina e hiperleptinemia, aumento de grelina (PHILLIPS et al., 2000; YEE et al., 2004; MAKINO et al., 2006; GARBUIO et al., 2009) e citocinas (interleucinas e fator de necrose tumoral – TNF α), entre outras, associadas à gordura visceral metabolicamente ativa, causando depressão dos mecanismos do controle ventilatório em sono (HORNER,

1989; STROBEL, 1996; VGONTZAS et al., 1997; HUDGEL et al., 1998; VGONTZAS et al., 2000; COUGHLIN; CALVERLY; WLIDING, 2001; PUNJABI et al., 2002; VGONTZAS; BIXLER; CHROUSOS, 2005; CAN et al, 2006). Outras doenças metabólicas têm sido associadas à SAOS tais como, a acromegalia, onde há excesso na produção do hormônio do crescimento (GH), com presença de macroglossia predispondo a obstrução da hipofaringe em sono (GRUNSTEIN & SULLIVAN, 1991), e o hipotireoidismo, levando à redução da patência da VAS por provável infiltração mixedematosa dos tecidos, prejuízo da função dos músculos da VAS e redução do controle central para estes músculos (GRUNSTEIN & SULLIVAN, 1988).

O tabagismo tem sido descrito como fator de risco independente para o surgimento de ronco em homens com menos de 60 anos, causando inflamação crônica e edema da VAS (LINDBERG & TAUBE, 1998), e relacionado à SAOS (YONG, 1994), sendo sugerido uma relação bidirecional recíproca entre SAOS e tabagismo, considerando a SAOS fator predisponente para o tabagismo, na medida em que o uso da nicotina reduz o sintoma de sonolência diurna da SAOS (LINDBERG & GISLASON, 2000). Já o consumo de bebidas alcoólicas e o efeito depressor do álcool sobre o sistema nervoso central aumentam o número e a duração das apnéias (ISSA & SULLIVAN, 1982).

Embora o papel de genes específicos no desenvolvimento da SAOS em humanos ainda não tenha sido descrito, muitos destes fatores de risco para SAOS têm uma base hereditária familiar (LINDBERG & GISLASON, 2000; REDLINE & TISHER, 2000), sendo amplamente determinados por genes possivelmente modulados por influências ambientais. Na medida em que fatores genéticos associados à estrutura craniofacial e das partes moles da VAS, distribuição da gordura corporal, controle neural do funcionamento da VAS e regulação central dos mecanismos da respiração interagem, desenvolvem uma situação de susceptibilidade ao colapso da VAS, influenciando na expressão fenotípica da doença (REDLINE & TISHER, 2000).

A SAOS é uma entidade clínica que se expressa através de uma plêiade de sintomas diurnos e noturnos, muitas vezes despercebidos ou não correlacionados à doença pelos pacientes ou seus médicos assistentes (GUILLEMINAULT; TILKIAN; DEMENT, 1976; GUILLEMINAULT & BASSIRI, 2005).

Entre os sintomas noturnos, o ronco, geralmente alto, é encontrado em quase todos os casos, muitas vezes associado a engasgos e/ou sensação de sufocamento, alternando com episódios silentes, que expressam as pausas de apnéias ou hipopnéias (GUILLEMINAULT & BASSIRI, 2005; KRYGER & PHILLIPS, 2005). As apnéias/hipopnéias podem durar muitos segundos e geralmente terminam com o ronco ou engasgos (“ronco ressuscitatório”), vocalizações e movimentos de membros que resultam em despertar ou microdespertar breve, levando à fragmentação do sono e queda em sua eficiência (GUILLEMINAULT; TILKIAN; DEMENT, 1976). Muitas vezes, o paciente não tem conhecimento dos eventos apnéicos e da fragmentação do sono, passando a queixar-se de insônia ou sono não-reparador. Outros sintomas noturnos são descritos, tais como bruxismo, sono agitado com excessivos movimentos do corpo, inclusive movimentos periódicos de membros inferiores, refluxo gastroesofágico, noctúria (enurese noturna) e ressecamento de boca e/ou olhos – decorrente da respiração oral, comum em pacientes com SAOS (GUILLEMINAULT & BASSIRI, 2005; HIRSHKOWITZ; SHARAFKHANEH; KRYGER, 2006; TOGEIRO, 2008). Estas alterações respiratórias noturnas, frequentemente associadas à hipoxemia crônica intermitente (HCI), causarão sintomas diurnos muitas vezes subdiagnosticados ou não relacionados à SAOS por serem insidiosos e subjetivos (GUILLEMINAULT & BASSIRI, 2005; HIRSHKOWITZ; SHARAFKHANEH; KRYGER, 2006; TOGEIRO, 2008).

Como sintomas diurnos associados à SAOS, graus variáveis de sonolência e/ou fadiga costumam ser as queixas mais comuns (GUILLEMINAULT; TILKIAN; DEMENT, 1976; CAPLES; GAMI; SOMERS, 2005; GUILLEMINAULT & BASSIRI, 2005; HIRSHKOWITZ; SHARAFKHANEH; KRYGER, 2006; TOGEIRO, 2008). A sonolência diurna pode ser catastrófica ao ponto de causar graves acidentes durante atividades de risco como direção de veículos ou operando máquinas (HOFFSTEIN & SZALAI, 1993; TOGEIRO, 2008), sendo potencial fator de variável prejuízo na realização de atividades de vida diária (AVDs) e/ou profissionais, na medida em que se associa à redução no nível de atenção e motivação (JONES & HARRISON, 2001; VERSTRAETEN & CLUYDTS, 2004). Estes e outros sintomas diurnos, na esfera neuropsicológica, costumam se expressar como distúrbios intelectuais e do humor, podendo trazer impacto negativo na

qualidade de vida do portador da SAOS, prejudicando sua capacidade de manter o emprego ou suas AVDs, com baixo rendimento em tarefas domésticas ou no trabalho que requeiram memória, julgamento, concentração, atenção e destreza, além de mudanças na personalidade, agressividade, irritabilidade, ansiedade e depressão (ENGLEMAN & JOFFE, 1999; JONES & HARRISON, 2001; MOYER et al., 2001; CAPLES, GAMI & SOMERS, 2005; GUILLEMINAULT & BASSIRI, 2005).

Como já dito, indivíduos com distúrbio respiratório obstrutivo do sono sofrem maior risco de desenvolver graves complicações cárdio-vasculares, tais como hipertensão arterial sistêmica, arritmias cardíacas, infarto do miocárdio e insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular cerebral, hipertensão pulmonar, além de distúrbios metabólicos e neuropsiquiátricos, com prejuízo da atenção e promoção de acidentes automobilísticos, que podem culminar com a morte, como desfecho final, evidenciando a alta morbi-mortalidade da doença (CAPLES; GAMI; SOMERS, 2000; SHAMSUZZAMAN; GERSH; SOMERS, 2003; YAGGI et al., 2005; BANNO & KRYGER, 2007; MARIN & CARRIZO, 2007). Existe uma relação entre a gravidade da doença, o risco cardiovascular e as alterações metabólicas, mas o tratamento com uso adequado de aparelho de manutenção de fluxo aéreo ao nível da VAS sob pressão positiva contínua, conhecido como CPAP (“Continuous Positive Airway Pressure”) nasal, reduz significativamente a morbidade e mortalidade associada à SAOS, na maioria das vezes corrigindo os distúrbios metabólicos decorrentes da síndrome (CHIN et al., 1999; BEECROFT et al., 2003; HSU; LO, 2003; CAMPOS-RODRIGUEZ et al., 2005; KRYGER & PHILLIPS, 2005; MARIN & CARRIZO, 2007; GARBUIO et al., 2009).

Identificar os sintomas que estão comprometendo a qualidade de vida e as AVDs do indivíduo, é o primeiro passo em busca do diagnóstico e realização do tratamento adequado.

1.2 Fisiopatologia da Apnéia Obstrutiva do Sono

A fisiopatologia da obstrução da VAS na SAOS é multifatorial. Evidências têm mostrado que o ponto de partida é a predisposição anatômica para colapso da VAS, havendo redução no diâmetro de seu lúmen devido ao volume excessivo de tecidos moles na região (depósito de gordura, língua, palato mole, paredes laterais faríngeas)

e/ou por dismorfismos craniofaciais, tais como micrognatia, retrognatia, osso hióide inferiormente posicionado e palato em ogiva (YOUNG; PEPPARD; GOTTLIEB, 2002; CIDS, 2005; RYAN & BRADLEY, 2005; LAN, et al., 2006; MCNICHOLAS & RYAN, 2006; BANNO; KATSUHISA; KRYGER, 2007).

Durante o período de vigília, a patência da VAS é mantida pela interação do controle do tônus muscular faríngeo com os mecanismos de controle ventilatório da respiração (FERGUSON et al., 1995; DANCEY & HANLY, 2003). Na expiração desenvolve-se uma maior resistência ao fluxo de ar na VAS, em razão da ativação dos músculos constritores da faringe, enquanto o oposto acontece durante a inspiração, quando os músculos dilatadores da faringe são recrutados, proporcionando uma maior facilidade à passagem do ar (LINDBERG & GISLASON, 2000; BAIK et al., 2001). Portanto, a patência da VAS é dependente dos músculos dilatadores da faringe, que têm sua atividade fásica e seu tônus diminuídos durante o sono, principalmente nas fases iniciais do sono, estágios superficiais 1 e 2 NREM (“non rapid eyes movements” ou movimento não-rápido dos olhos), e, principalmente, no sono REM (“rapid eyes movements” ou movimento rápido dos olhos), segundo YOUNG et al., 1994; BIXLER & VGONTZAS, 1998; LINDBERG et al., 1998; BIXLER et al., 2002. Neste estágio REM, o limiar para despertar é mais alto, o que propicia maior ocorrência e maior duração dos eventos respiratórios.

Há também comprometimento dos mecanismos de controle reflexo da VAS na SAOS, como as alterações na regulação realizada pelos quimiorreceptores centrais e periféricos (FOGEL; MALHOTRA; WHITE, 2004; MCNICHOLAS & RYAN, 2006). Em indivíduos saudáveis, durante o sono, a resposta destes quimiorreceptores está diminuída, situação que leva a alterações discretas na PaO_2 , com reduções de até 2%, e na $PaCO_2$, com aumentos de 2-6 mmHg (REDLINE & TISHLER, 2000). Já nos portadores de SAOS, a reação ao estímulo dos quimiorreceptores periféricos encontra-se aumentada, resultando em uma resposta ventilatória exacerbada à hipoxemia, que pode estar associada à hiperatividade simpática presente na SAOS (ISSA & SULLIVAN, 1982; ADAMS & SCHARTZKIN, 2006).

A hiperatividade simpática, outro componente envolvido na fisiopatologia da SAOS, tem relação direta com as condições de co-morbidade cardiovascular

presentes nesta doença (GRUNSTEIN & SULLIVAN, 1988; GRUNSTEIN; HO; SULLIVAN, 1991). Observando o comportamento do sistema nervoso simpático durante as fases do sono, verificamos que no sono NREM há uma redução entre 10% a 30% do tônus simpático, da frequência cardíaca (FC) e da pressão arterial (PA). Já no sono REM, ocorrem aumentos da modulação simpática cardiovascular, com oscilações freqüentes na FC e na PA (STROBEL & ROSEN, 1996).

Estudos têm demonstrado que muitos portadores de SAOS permanecem com os níveis pressóricos elevados mesmo no período diurno, o que pode ser justificado pela maior sensibilidade destes quimiorreceptores (SHIMURA et al., 2005; VGONTZAS; BIXLER; CHROUSOS, 2005). Em estudos realizados por NARKIEWICZ et al., 1998 e NARKIEWICZ & SOMERS, 2003, foram observados aumentos na variabilidade da PA e reduções na variabilidade da FC (fatores diretamente relacionados com a hiperatividade simpática) em pacientes com SAOS, mesmo sem qualquer manifestação de hipertensão arterial, insuficiência cardíaca ou outras doenças cardiovasculares.

Modelos animais e estudos em humanos têm demonstrado que o estado de hipoxemia crônica intermitente e privação crônica de sono ocorrente na SAOS está associado ao desenvolvimento da Síndrome Metabólica, ativação da cascata inflamatória, insulino-resistência e intolerância à glicose, hiperleptinemia, dislipidemia, ativação simpática e disfunção dos sistemas renina-angiotensina e do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal (HHA), disfunção vascular e hipertensão arterial sistêmica (KATO et al., 2000; IP, 2002; CAPLES; GAMI; SOMERS, 2005; GRUBER et al., 2006; AURORA & PUNJABI, 2007; JUN & POLOTSKY, 2007). Esta situação crônica recorrente de hipoxemia intermitente e reoxigenação da apnéia obstrutiva noturna é similar à injúria da hipóxia-reperfusão, iniciando a cascata de eventos que representam o estresse oxidativo, que parece ser a chave das manifestações fisiopatológicas da SAOS, expressando-se através de distúrbios cardiovasculares, metabólicos e neurocognitivos (AURORA & PUNJABI, 2007; JUN & POLOTSKY, 2007).

1. 3 Apnéia Obstrutiva do Sono e Estresse Oxidativo

A condição de hipoxemia crônica intermitente (HCI) e reoxigenação na SAOS promove a situação de estresse oxidativo pela geração de radicais livres de oxigênio e nitrogênio altamente reativos, particularmente o radical superóxido (O_2^-), tendo potencial efeito tóxico sobre a parede dos vasos e células do organismo (McCORD, 1985; BARCELÓ et al., 2000; SCHULTZ et al., 2000; McCORD, 2000; SHAMSUZZAMAN; GERSH; SOMERS, 2003). Estas espécies reativas de oxigênio (ROS) reagem com ácidos nucleicos, lipídeos e proteínas e ainda reduzem os níveis de substâncias anti-oxidantes e de óxido nítrico (NO), poderoso vasodilatador, causando lesão endotelial e vasoconstrição, aumentando o risco de desenvolvimento de aterosclerose, doenças cardíacas e vasculares (SHAMSUZZAMAN; GERSH; SOMERS, 2003; CAPLES; GAMI; SOMERS, 2005; YAMAUCHI et al., 2005).

Já foi demonstrado em modelo animal de formas moderada e grave de SAOS, que a HCI promove hipersonolência duradoura, e está associada à lesão celular a partir da produção de radicais livres, mediada por nitratação e oxidação, atingindo várias regiões cerebrais, inclusive áreas relacionadas à ativação da vigília (ZHAN et al., 2005). Também estudos prévios em modelo animal de SAOS, demonstraram que a HCI está associada ao estresse celular com prejuízo da função do sistema retículo endotelial, formação de agregados protéicos tóxicos, morte neuronal ao nível de núcleos motores do tronco cerebral, cortical e hipocampal, decorrente da produção de radicais livres em situação de estresse oxidativo, levando a prejuízos funcionais neurocognitivos, neurocomportamentais, respiratórios e cardiovasculares (ROW et al., 2004; XU et al., 2004; MEERLO et al., 2009; NAIDOO, 2009).

A situação repetitiva de alarme da HCI e retenção de gás carbônico (CO_2) promove os despertares/microdespertares e desorganização da arquitetura do sono, prejudicando o ciclo de sono-vigília, alterando o eixo HHA levando a hiperatividade do sistema nervoso simpático, tanto no período diurno quanto noturno (PHILLIPS et al., 2000; IP et al., 2002; PUNJABI et al., 2002; PUNJABI et al., 2004).

1.3.1 Apnéia Obstrutiva do Sono, Estresse Oxidativo, Óxido Nítrico e Radical Superóxido

O estado de estresse oxidativo pode ser avaliado de várias formas validadas cientificamente, entre elas, a análise da produção do radical superóxido (RAS) e do óxido nítrico (NO), este através da dosagem dos nitritos e nitratos séricos (HALLIWELL & WHITEMAN, 2004). O óxido nítrico é um radical livre gasoso amplamente descrito como molécula mensageira intercelular no sistema nervoso central e periférico, embora tenha mecanismos e vias bioquímicas de ação extremamente diferentes dos neurotransmissores tradicionais (GAUTIER-SAUVIGNÉ et al., 2005; OZKAN et al., 2008). Ele é produzido nos neurônios, células endoteliais dos vasos cerebrais e células gliais através da ação enzimática da óxido-nítrico-sintetase-calmodulina-cálcio-dependente (GAUTIER-SAUVIGNÉ et al., 2005; OZKAN et al., 2008). De particular interesse, é a produção de NO através do influxo de Ca^{2+} celular através do NMDA - receptor excitatório de aminoácidos, sendo o NO neurotransmissor de atividade pré e pós-sináptica por difusão simples (PAPE, 1995). Além de seu importante papel vasodilatador sistêmico, o NO está intimamente relacionado à vários sistemas de neurotransmissão e neuromodulação envolvidos na regulação de várias funções fisiológicas tais como a resposta inflamatória, os ritmos circadianos, ciclo sono-vigília, processamento da memória, plasticidade sináptica e motilidade gastrointestinal (DAWSON & DAWSON, 1995; GAUTIER-SAUVIGNÉ, et al., 2005; OZKAN et al., 2008). A produção do RAS, um dos ROS, está aumentada nos portadores da SAOS, devido à exposição dos leucócitos à HCl e citocinas aumentadas, tais como a interleucina IL-8 (OHGA et al., 2003). Como já comentado anteriormente, a situação de HCl gerando o estado de estresse oxidativo levará ao aumento dos ROS e, portanto, do radical superóxido (RAS), e a redução do óxido nítrico (NO), que podem ser considerados marcadores deste estado clínico, associando-se a todas aquelas complicações citadas acima relativas à condição da HCl.

1.4 Distúrbios do humor e ansiosos

Distúrbio do humor refere-se a alterações do tônus emocional que ocorrem de forma sustentada. O humor pode estar deprimido, maníaco (eufórico ou irritável) ou ansioso. O humor pode variar de forma fisiológica de acordo com as vivências do indivíduo, mas tendo o indivíduo autonomia, ou seja, controle sobre o seu humor.

Alterações patológicas do humor surgem quando este controle está perdido e a alteração do humor tem vida própria e o indivíduo perde autonomia sobre o seu humor, havendo algum grau de prejuízo para sua vida. Os distúrbios do humor são subclassificados em distúrbios depressivos e distúrbios bipolares, havendo critérios específicos para diagnóstico de cada uma das condições segundo DSM-IV (DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS – 4TH EDITION, AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994).

Assim como os distúrbios do humor, os distúrbios ansiosos também são subclassificados em seis categorias e têm critérios diagnósticos específicos segundo o DSM-IV (DIAGNOSTIC AND STATISTICAL MANUAL OF MENTAL DISORDERS – 4TH EDITION, AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION, 1994).

Muito embora os distúrbios do humor, sintomas depressivos e ansiosos possam ser diagnosticados como distúrbios psiquiátricos primários, surgindo como entidades clínicas independentes de outras doenças, estes podem aparecer de forma combinada ou isolada associados a outras doenças, como síndrome secundária ou co-mórbida.

Sintomas depressivos geralmente são associados a algum grau de prejuízo cognitivo e podem se expressar por sintomas físicos, autonômicos ou somáticos, tais como cefaléia, perda de peso, perda de apetite, distúrbios menstruais, boca seca, sudorese, palpitações, diarreia, cólicas; ou sintomas psíquicos/cognitivos, tais como sentimento de culpa e de menos valia, preocupação excessiva, sonolência ou insônia, apatia, falta de energia e da libido, amnésia, agitação ou lentidão, ansiedade com tensão e irritabilidade, hipocondria, paranóia ou despersonalização, entre outros (MOORE & JEFFERSON, 2004; BENCA, 2005).

Sintomas ansiosos também podem ser semelhantes aos depressivos e ter expressão física, somática e/ou autonômica tais como cefaléia, dor muscular, náuseas e vômitos, palpitações, falta de ar, vertigens, sudorese, resfriamento de extremidades, diarreia ou cólicas abdominais, e psíquicos e/ou cognitivos, tais como medo, tensão, agitação, insônia, irritabilidade, amnésia e dificuldade de concentração, entre outros (MOORE & JEFFERSON, 2004; STEIN & MELLMAN, 2005).

Por existir uma íntima associação entre distúrbios do sono e distúrbios ansiosos e do humor, é de grande importância avaliar reciprocamente queixas para ambos os tipos de sintomas referentes ao sono e humor, sendo a presença de distúrbio do sono fortemente preditivo de um futuro problema de humor, com provável mecanismo neurobiológico comum (PETERSON & BENCA, 2006).

1.5 Apnéia Obstrutiva do Sono e distúrbios Neuropsicológicos

A SAOS no adulto é entidade clínica bastante estudada, tendo critérios diagnósticos precisos e consequências clínicas conhecidas (PICCIRILLO; DUNTLEY; SCHOTLAND, 2000; FLEMONS, 2002; ALCHANATIS et al., 2008). Em geral, pacientes e médicos buscam o diagnóstico da SAOS apenas quando os sintomas são muito sugestivos ou tornam-se muito incapacitantes ou passam a incomodar o cônjuge, como é o caso da sonolência excessiva diurna e do ronco alto e freqüente. Deterioração cognitiva e sintomas depressivos ou ansiosos podem ser sintomas iniciais e muitas vezes não valorizados na indicação de investigação para SAOS. Em humanos com SAOS, a HCI e a fragmentação da arquitetura do sono associa-se a prejuízos em vários domínios das funções neuropsicológicas, sendo mais comumente observadas anormalidades das funções executivas e da atenção, além de depressão, ansiedade, irritabilidade, agressividade, hiperatividade e alterações da personalidade (ENGLEMAN et al., 1993; DERDERIAN; BRIDENBAUGH; RAJAGOPAL, 1998; BARDWELL et al., 2001; GUILLEMINAULT & BASSARI, 2005). Possivelmente, dano cortical pré-frontal relacionado ao estresse oxidativo seja a base orgânica para estas disfunções neurocognitivas (EL-AD & LAVIE, 2005). Tipicamente, indivíduos com SAOS podem referir queixas de alterações cognitivas e/ou psicológicas, tais como depressão, ansiedade, fadiga e lentidão de resposta em tarefas que requeiram destreza, atenção, concentração, memorização e julgamento. Estas alterações podem ser “robustas” o suficiente para comprometer o desempenho e as habilidades para se manter em determinada atividade laborativa. Tais prejuízos intelectuais podem ser detectados por testes neuropsicológicos específicos (ENGLEMAN et al., 1993; DERDERIAN; BRIDENBAUGH; RAJAGOPAL, 1998;

BASSIRI & GUILLEMINAULT, 2000; GUILLEMINAULT & BASSIRI, 2005; ALCHANATIS et al., 2008).

Depressão tem sido descrita como o distúrbio do humor que mais comumente associa-se à SAOS, embora nem todos os estudos tenham encontrado uma correlação entre elas (BARAN & RICHERT, 2003; EL-AD & LAVIE, 2005; HABA-RUBIO, 2005). Parece difícil avaliar o quanto a depressão é conseqüência primária da SAOS ou secundária aos sintomas próprios da SAOS, tais como sonolência, dificuldades do sono, irritabilidade, isolamento social, ou mesmo devido às comorbidades associadas à SAOS, como obesidade, diabetes e hipertensão arterial (BARAN & RICHERT, 2003; ANDREWS & OEI, 2004; EL-AD & LAVIE, 2005; HABA-RUBIO, 2005).

Depressão e SAOS são comorbidades em um grupo considerável de pacientes, mas ainda existem dúvidas o quanto ela é pre-existente (primária) ou seqüela da SAOS (secundária) segundo HASHMI; GILRAY; HIRSHKOWITZ, 2006. De qualquer forma, a relação entre depressão e SAOS parece ser bidirecional, sendo aproximadamente 18% dos pacientes com SAOS diagnosticados com depressão maior e em torno de 18% daqueles com depressão maior sendo diagnosticados com SAOS (OHAYON, 2003). Desta forma, atualmente a recomendação é que se considere o distúrbio do humor secundário ao distúrbio clínico estudado e não uma entidade psiquiátrica distinta (ANDREWS & OEI, 2004; EL-AD & LAVIE, 2005). O estudo dos sintomas associados ao distúrbio do humor pode indicar a suspeição clínica para uma enfermidade específica; no caso da SAOS, sintomas depressivos que se associam à dificuldades no sono, fadiga e sonolência diurna, sugerem o diagnóstico.

A ligação entre ansiedade e SAOS tem sido menos estudada e pouco conclusiva (ANDREWS & OEI, 2004; EL-AD & LAVIE, 2005; SAUNAMÄKI & JEHKONEN, 2007).

A gravidade da depressão e ansiedade parece correlacionar-se mais com a sonolência excessiva diurna do que com a hipoxemia (EL-AD & LAVIE, 2005). Deve-se ter o cuidado no método de avaliação para evitar confundir as repercussões da má qualidade do sono e a sonolência diurna com alterações do estado de humor (ANDREWS & OEI, 2004; WEAVER, 2001).

A correlação entre depressão e SAOS tem sido explicada em alguns estudos que demonstraram melhora dos sintomas depressivos com o tratamento da SAOS utilizando o CPAP (KAWAHARA et al., 2005; HAENSEL et al., 2007; SAUNAMÄKI & JEHKONEN, 2007). Os pacientes com depressão têm maior dificuldade à adesão ao tratamento com o CPAP, sendo importante que esta situação clínica seja identificada e tratada. Todavia, em relação à ansiedade, não há estudos que evidenciem claramente o efeito do CPAP (SAUNAMÄKI & JEHKONEN, 2007).

Acreditamos que diagnosticar e tratar efetivamente a SAOS visa melhora objetiva e subjetiva da qualidade de vida, além da prevenção de acidentes e do surgimento de comorbidades graves. Desta forma, estudar o sono e investigar sintomas muitas vezes ocultos ou negligenciados, como costumam ser os distúrbios do humor, pode ser de grande utilidade para os indivíduos afetados.

2- OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

- Investigar a correlação entre a gravidade da SAOS, marcadores de estresse oxidativo e presença de sintomas depressivos e ansiosos em pacientes portadores da SAOS.

2.2 Objetivos Específicos

- Avaliar os parâmetros do sono, com enfoque na fragmentação do sono (através do índice de microdespertares), nível de hipoxemia noturna (através da avaliação da dessaturação do O₂ noturna) e gravidade da apnéia do sono (pelo valor do índice de apnéia-hipopnéia) em portadores da SAOS;
- Avaliar sintomas diurnos subjetivos de sonolência, ansiedade e depressão em pacientes portadores da SAOS utilizando as escalas de Epworth (para sonolência subjetiva) e Hamilton (para sintomas depressivos e ansiosos);
- Avaliar marcadores de estresse oxidativo em pacientes portadores da SAOS;
- Correlacionar sintomas depressivos e ansiosos com os parâmetros de gravidade da SAOS;
- Correlacionar os marcadores do estresse oxidativo com os parâmetros de gravidade da SAOS;
- Correlacionar os marcadores do estresse oxidativo com os sintomas depressivos e ansiosos em portadores da SAOS.

3- CASUÍSTICA E MÉTODO

3.1 Amostra e Critérios de Inclusão

Um total de 208 indivíduos adultos masculinos que realizaram polissonografia (PSG) de noite inteira em laboratório do sono de clínica neurológica privada e tiveram diagnóstico de SAOS no ano de 2007 foram selecionados pelo diagnóstico e convidados a participarem do estudo. Deste total, apenas 38 adultos do sexo masculino, com idade entre 18 e 60 anos foram incluídos na pesquisa. A maioria dos pacientes não concordou em participar referindo indisponibilidade de tempo ou não desejar realizar a coleta de sangue necessária ao estudo, outros foram excluídos/ou não foram incluídos por estarem dentro dos critérios de exclusão. Os 38 voluntários inclusos, foram divididos em 3 grupos, de acordo com a gravidade da SAOS:

- a) Grupo I: 10 indivíduos com SAOS de grau leve (IAH entre 5-14,9/hora), diagnosticada por polissonografia;
- b) Grupo 2: 13 indivíduos com SAOS de grau moderado (IAH entre 15-30/hora) diagnosticada por polissonografia.
- c) Grupo 3: 15 indivíduos com SAOS grave (IAH > 30/hora) diagnosticada por polissonografia.

Os indivíduos que concordaram em participar da pesquisa assinaram um termo de consentimento livre e esclarecido, e o projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa do IMIP/PE, de acordo com a resolução do Conselho Nacional de Saúde 196/96 do Ministério da Saúde, registro no SISNEP FR - 8251, CAAE – 0193.0.099.000-06, registro CEP/IMIP n° 270/06.

3.2 Critérios de Exclusão

Na intenção de evitar estados clínicos outros que aumentem o estresse oxidativo, estado inflamatório e risco de distúrbios do humor, causando interferência e erro potencial, foram excluídos da pesquisa indivíduos com:

- Diagnóstico de diabetes tipo I ou II, doença cardiovascular, doença inflamatória ou infecciosa aguda ou crônica (nas últimas 4 semanas antes de realizar as avaliações deste estudo), apnéia do sono central ou

respiração de Cheyne-Stokes, doença pulmonar obstrutiva crônica ou asma, tabagismo, doenças da tireóide, doença renal crônica, doenças auto-imunes, neuromusculares ou genéticas;

- Uso de medicamentos corticosteróides ou anti-inflamatórios, antibióticos e β -agonistas ou β -bloqueadores, ou ter realizado tratamento para SAOS.
- Sexo feminino, devido às alterações hormonais cíclicas e maior predisposição a variações do humor.

3.3 Medidas Antropométricas

Foram mensurados em todos os voluntários o peso (kg) e a altura (m) utilizando-se uma balança antropométrica e o índice de massa corpórea (IMC) (kg/m^2). Para medida do peso e altura, o paciente foi orientado a tirar os sapatos, usar roupas leves, permanecer em posição ortostática e com o mento paralelo ao plano horizontal. Para calcular o IMC foi dividido o valor do peso (kg) pelo quadrado da altura (m^2).

3.4 Estudo Laboratorial do Sono: Polissonografia

Cada voluntário realizou polissonografia laboratorial de noite inteira. Para realização deste exame, foi utilizado um sistema de polissonografia computadorizada (Neurotec[®] - Brasil) do Laboratório do Sono da Clínica Neurológica Luiz Ataíde. Os parâmetros mensurados foram: eletroencefalograma monopolar de derivações centrais e occipitais (C3, C4, O1, O2), eletro-oculograma dos olhos esquerdo e direito, eletrocardiograma (ECG) precordial, eletromiograma de músculos submandibular e pretibiais, esforço respiratório torácico e abdominal (pletismografia), saturação arterial periférica de oxigênio (SpO_2) por oximetria digital transcutânea, fluxo aéreo nasal/bucal registrado por termístor, além do registro do ronco (microfone).

A análise dos estágios do sono foi realizada manualmente a intervalos de 30 segundos de acordo com os critérios de RECHTSCHAFFEN AND KALES, 1968. Apnéia obstrutiva foi diagnosticada se completa cessação do fluxo aéreo oronasal ocorreu na presença de movimentos de esforço respiratório tóraco-abdominal. Quando nem fluxo oronasal nem esforço respiratório torácico ou abdominal ocorreu, a apnéia foi registrada como central. Hipopnéia foi definida como redução da

amplitude do fluxo aéreo oronasal maior que 50% ou uma redução menor da amplitude associada a dessaturação do oxigênio $\geq 3\%$ e/ou microdespertar (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 1999). Apnéias e hipopnéias foram consideradas com duração mínima de 10 segundos. O índice de apnéia-hipopnéia (IAH) é obtido dividindo o número total dos eventos respiratórios pelo tempo total de sono (eventos/hora), sendo usado como critério diagnóstico da SAOS (IAH ≥ 5), e para estratificar sua gravidade: IAH ≥ 5 /hora considerado como critério diagnóstico de SAOS. Quanto à gravidade: grau leve se IAH ≥ 5 -15/hora, grau moderado se IAH entre >15-30/hora e SAOS grave ou de grau acentuado se IAH > 30/hora (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 1999; CIDS, 2005). Dessaturação do oxigênio em sono foi definida como queda da saturação basal $\geq 3\%$. Os microdespertares foram definidos como mudança abrupta na frequência do EEG maiores que 3 segundos, e o índice de microdespertares considerado o número de microdespertares por hora de sono (IBER; ANCOLI-ISRAEL; CHESSON; QUAN FOR THE AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2007).

Os voluntários são orientados a manter os horários de deitar e de acordar, o mais próximo do seu hábito cotidiano em domicílio, abstendo-se da ingestão de bebidas alcoólicas, psicoestimulantes e café nas 24 horas prévias ao exame, chegando ao laboratório do sono 1 hora antes do horário de deitar, para que tenham tempo hábil de responder questionário pré-sono e escalas, sendo monitorizado durante toda a noite por uma técnica treinada em polissonografia.

3.5 Anamnese do Sono: Questionário do sono

Para auxiliar a pesquisa sobre sinais e sintomas relativos a problemas do sono, uma ampla variedade de questionários de sono existe e muitos laboratórios de sono desenvolvem o seu próprio (HIRSHKOWITZ; SHARAFKHANEH; KRYGER, 2006). Nossos voluntários preencheram um questionário, que chamamos de “questionário do sono”, para investigar sinais e sintomas relativos ao sono, inclusive preenchendo a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) - ANEXO 1, a fim de determinar o grau de sonolência subjetiva. A ESE foi desenvolvida por Murray Johns no Hospital Epworth em Melbourne, na Austrália, em 1991. Ela é um método amplamente usado e validado para avaliar sonolência subjetiva diurna em adultos, de

fácil uso e baixo custo, que utiliza um questionário auto-aplicável, avaliando 8 situações hipotéticas em que o paciente considera e gradua sua propensão ao sono (SHARAFKHANEH AND HIRSHKOWITZ, 2003; HIRSHKOWITZ; SHARAFKHANEH; KRYGER, 2006; SHEN; BARBERA; SHAPIRO, 2006; SMITH et al., 2008). A escala pontua um escore que varia de 0 a 3 pontos para cada situação descrita (0 = nunca; 1 = leve chance; 2 = moderada chance; 3 = alta chance). O escore total pode variar de 0 a 24, sendo escores de 8-11 = sonolência leve; 12-15 = sonolência moderada e a partir de 16 = sonolência grave (HIRSHKOWITZ; SHARAFKHANEH; KRYGER, 2006).

Sonolência é um fenômeno ubíquo, sendo definida como a propensão ao sono, aparecendo como sintoma em várias condições clínicas, psiquiátricas e distúrbios primários do sono, além de ser um estado fisiológico normal para a maioria dos indivíduos, seguindo um padrão circadiano em torno de 24 horas (SHEN; BARBERA; SHAPIRO, 2006).

3.6 Parâmetros para avaliar o Estresse Oxidativo

Amostras de sangue venoso periférico foram obtidas por punção venosa, em jejum no horário matinal, através de profissional habilitado ou pela própria pesquisadora, na Clínica Neurológica Luiz Ataíde.

Como o tempo de meia vida dos nitritos e nitratos (derivados do NO) é de 4-7 horas, a mensuração desses elementos logo após o despertar reflete a produção de NO durante a noite (VIINIKKA, 1996), período no qual os pacientes apnéicos apresentam os episódios recorrentes de hipoxemia/reoxigenação.

A avaliação do estresse oxidativo foi realizada no LIKA (Laboratório Keizo Azami) da Universidade Federal de Pernambuco – UFPE, sob a supervisão da Profa. D^{ra}. Célia Castro, através da mensuração de uma espécie de radical de oxigênio livre – radical superóxido (RAS), por métodos espectrofotométricos, e da estimativa da produção sérica de óxido nítrico (NO) quantificada indiretamente pela determinação de nitritos e nitratos séricos, utilizando kits comercialmente disponíveis para fluidos biológicos.

3.6.1 Dosagem para Radical Superóxido (RAS)

3.6.1- A: Obtenção de monócitos a partir do sangue periférico

Monócitos foram obtidos a partir da coleta de sangue venoso, com EDTA, entre 7:00-8:00 horas da manhã. O sangue obtido foi diluído na proporção de 1:2 em meio de cultura RPMI 1640, estéril, à temperatura ambiente de 22 °C a 25°C (15 ml de sangue + 15 ml de RPMI 1640). Aos 30 ml da suspensão foram adicionados 15 ml de Histopaque (1077 – SIGMA) e todo o conteúdo foi centrifugado por 30 minutos a 1400 rpm (2^o a 8^oC).

Logo após, o plasma foi aspirado e então se coletou a camada formada pelas células, que foi transferida para outro tubo de ensaio. Foram adicionados 15 ml de RPMI 1640 e centrifugados por 10 minutos nas mesmas condições anteriores. O sobrenadante foi aspirado e desprezado. Posteriormente foram realizadas duas novas lavagens com RPMI 1640, centrifugando-se 5 minutos a cada lavagem. Mais uma vez o sobrenadante foi desprezado e o sedimento re-suspenso em 2 ml do meio de cultura RPMI 1640 completo, contendo 3% de soro fetal bovino e antibióticos (penicilina 100 U/ml e estreptomicina 100µg/ml). Dessa suspensão, foi feita a contagem em Câmara de Neubauer, acrescentando-se uma alíquota da suspensão de células e o corante azul tripan na diluição 1:10. Esse corante é usado para fazer a contagem das células e avaliar a sua viabilidade. A concentração celular foi ajustada para 2×10^6 células em 2 ml do meio. As células foram colocadas em placas do tipo Falcon, com 6 poços de 35 milímetros de diâmetro cada, em cada um dos quais foram dispensados os 2 ml da suspensão (2×10^6 células por 2 ml de meio de cultura RPMI 1640 completo). Após esse tempo, os poços foram lavados com meio de cultura RPMI 1640 para retirada das células não aderentes. O material permaneceu por mais 1 hora na incubadora em atmosfera úmida, temperatura de 37 °C e 5% de CO₂.

3.6.1-B: Produção do Ânion Superóxido

Esse ânion pode ser detectado a partir da sua capacidade em reduzir quimicamente um composto aceptor de elétrons. Utilizou-se, para sua captação, o ferricitocromo C (30 mg/ml em HBSS, $2,4 \times 10^{-3}$ M, Ferricitocromo C de mitocôndria de equino, tipo III, da Sigma Chemical Company, de St. Louis, MO, Estados Unidos). Foi necessária, ainda, a utilização de uma enzima, a superóxido

dismutase (enzima superóxido dismutase de eritrócitos bovinos – SOD, Sigma Chemical Company[®]), contendo 3.000 u/mg de proteína em solução final de 3 mg/ml em água destilada.

Para a avaliação da produção de superóxido formado, foram preparados 2 sistemas de análise descontínua, com uma primeira avaliação logo após o início da estimulação das células com acetato miristato de forbol (PMA, da Sigma Chemical Company) e uma segunda avaliação após 2 horas.

Para o preparo desses sistemas, foram usados monócitos em cultura, adicionando-se SOD ao primeiro sistema (controle negativo) e, ao segundo, água destilada (controle positivo). Os sistemas foram mantidos em incubadora com atmosfera úmida a 5% de CO₂ a 37 °C por 10 minutos para ativação da SOD. Ao meio de cultura foi acrescido citocromo C e PMA (o PMA foi preparado em solução concentrada de 3000 µg/ml em dimetil-sulfóxido de sódio (DMSO, SIGMA), diluído para uma concentração de 2µg/ml em 2.145 ml de solução salina balanceada de Hanks (HBSS GIBCO) e colocado nos poços da placa de cultura.

No segundo sistema, contendo água destilada, também foi adicionado citocromo C e PMA. Em seguida amostras de 600 µl foram retiradas concomitantemente de cada sistema e postas em tubos Eppendorf. A primeira alíquota recolhida foi relativa ao tempo zero de cada sistema e a amostra subsequente foi coletada em intervalo de tempo de 2 horas nas mesmas condições.

3.6.1-C: Determinação Espectrofotométrica

Ao término da última coleta, as amostras foram centrifugadas a 10.000 rpm por 5 minutos à temperatura ambiente, em microcentrífuga (25.000g – rotor Ra-1M Kubota). O sobrenadante foi levado para determinação do grau de redução de ferrocitocromo C (proporcional à produção do radical superóxido), usando-se cubeta de 1 ml de quartzo e espectrofotômetro com comprimento de onda ajustado para a faixa do vermelho (550 nm). Os resultados finais foram expressos após o agrupamento dos respectivos pontos para cada tempo de coleta de cada paciente. O cálculo final foi dado pela fórmula:

Cálculo $[O_2] = K \times DO \times V$.

Onde:

K: constante calculada para o volume final em cada poço

DO: densidade ótica; e

V: volume da amostra

No presente estudo, a constante K, calculada para o volume final em cada poço, foi de 205,49.

3.6.2 Avaliação da Produção de Óxido Nítrico (NO) em monócitos cultivados e tratados com lipopolissacarídeo de E. Coli (LPS)

Em cada grupo a concentração foi ajustada para 1×10^6 células em 1 ml de meio de cultura nos poços da placa. Em seguida, as células foram tratadas na dose de 10 $\mu\text{g/mL}$ de LPS por 24 horas. A avaliação da liberação de NO foi realizada utilizando-se o método de GRIESS. Este método quantifica indiretamente a produção de NO pela determinação de nitritos e nitratos acumulados no sobrenadante das células, após o tratamento. As amostras e o padrão (NaNO_2 1mM - 251-4 Sigma Chemical, St. Louis, MO; USA) foram colocados em placa de vinil nas concentrações determinadas (1,56 μM a 50 μM), diluídas em RPMI 1640 (50 μl por poço). Logo após, foram adicionados 50 μl do reagente de GRIESS (1g de sulfanilamide, Sigma 9251; 0,1g de N (Naphthyl) - Ethylenediamine Dihydrochloride – Sigma 5889; 2,5 ml de ácido fosfórico PA e água destilada qsp 100 ml). A placa foi incubada por 10 minutos ao abrigo da luz. Realizou-se a leitura a 540 nm em leitor de ELISA (Dynatech MR 5000). O limiar de sensibilidade do teste foi de 1,56 μM .

3.7 Avaliação de sintomas ansiosos e depressivos

Sintomas depressivos e/ou ansiosos foram avaliados utilizando as Escalas de Hamilton para Depressão (HAM-D) e para Ansiedade (HAM-A) – ANEXOS 3 e 4. A Escala de Avaliação para Depressão de Hamilton foi desenvolvida há mais de 40 anos, porém mantém sua posição de escala administrada pelo pesquisador mais usada mundialmente. A HAM-D foi elaborada para avaliação e quantificação da sintomatologia depressiva em pacientes portadores de transtornos do humor.

Sintomas de ansiedade foram incluídos, apesar da correlação negativa entre depressão e ansiedade na versão de 1960 (HAMILTON, 1960). A versão utilizada da escala HAM-D possui 21 itens. Os itens são avaliados de acordo com a intensidade e a frequência. A avaliação é baseada na entrevista e em informações de outras fontes, tais como informações de familiares. De modo geral, os trabalhos referem-se ao escore total, que consiste na soma de todos os itens. Esse escore total é usado com frequência como critério de inclusão em pesquisas em ensaios clínicos (DEL PORTO, 1989). Hamilton nunca citou um escore para diferenciar normalidade de morbidade, mas em geral, escores abaixo de 10 são considerados muito leves para a inclusão de pacientes em estudos com medicamentos. O autor não propôs um ponto-padrão de corte, mas na prática se aceita que escores acima de 25 pontos identificam pacientes gravemente deprimidos; entre 18 e 24 pontos, pacientes moderadamente deprimidos, e entre 7 e 17, pacientes levemente deprimidos (DEL PORTO, 1989).

Já a escala de Hamilton para ansiedade é conhecida como HAM-A (Hamilton Anxiety Scale) ou HARS (Hamilton Anxiety Rating Scale). Foi criada também por Max Hamilton, em 1959. Composta por 14 itens tipo teste, ela avalia a presença e gravidade de sintomas relativos à ansiedade geral, ansiedade psíquica (agitação mental e psíquica) e ansiedade somática (queixas físicas relacionadas a ansiedade). A HAM-A é administrada por um entrevistador, através de entrevista semi-estruturada com 14 questões relacionadas à sintomas de ansiedade. O entrevistador oferece ao indivíduo entrevistado uma escala de gravidade de cinco pontos, de zero (ausência do sintoma) a 4 (máxima gravidade do sintoma) para cada um dos 14 itens. Sete dos itens abordam sintomas especificamente psíquicos da ansiedade (ex: medo, tensão, dificuldade de concentração) e os restantes sete itens sintomas somáticos da ansiedade (ex: dor muscular, sintomas cardiovasculares ou gastrointestinais).

O valor total da pontuação na HAM-A varia de 0 a 56. Os sete itens para ansiedade psíquica têm pontuação que varia de 0 a 28. Os restantes sete itens para ansiedade somática têm pontuação que também varia de 0 a 28. A HAM-A é amplamente utilizada e estudos têm mostrado sua confiabilidade pela capacidade de avaliação dos sintomas ansiosos de forma bastante consistente e, da mesma forma que para a escala HAM-D, autor não propôs um ponto-padrão de corte, mas na prática se aceita que escores acima de 25 pontos identificam pacientes gravemente

ansiosos; entre 18 e 24 pontos, pacientes moderadamente ansiosos, e entre 7 e 17, pacientes levemente ansiosos (DEL PORTO, 1989).

3.8 Análise Estatística

Para verificação das diferenças inter e intra-grupos de variáveis paramétricas quantitativas utilizamos o teste de ANOVA para análise de variância e o pós-teste de Tukey para análise das diferenças entre as categorias, com intervalo de confiança de 95%. Para avaliar os dados não-paramétricos qualitativos de distribuição não-normal, utilizamos primeiramente o teste de Kruskal-Wallis (KW) seguido pelo teste de comparações múltiplas pareadas pelo procedimento de Dunn (teste bilateral). Os resultados foram apresentados como média, desvio padrão, valores de máximo e mínimo. O valor de $p < 0,05$ foi considerado como nível de significância estatística.

Para o estudo das correlações, utilizamos o coeficiente de correlação de Pearson, que mede o grau da correlação (e a direção dessa correlação - se positiva ou negativa) entre duas variáveis de escala métrica (intervalar ou de razão). Este coeficiente, normalmente representado por r assume apenas valores entre -1 e 1.

- $r = 1$ Significa uma correlação perfeita positiva entre as duas variáveis.

Isto é, se uma aumenta, a outra sempre aumenta.

- $r = -1$ Significa uma correlação negativa perfeita entre as duas variáveis - Isto é, se uma aumenta, a outra sempre diminui.
- $r = 0$ Significa que as duas variáveis não dependem linearmente uma da outra. No entanto, pode existir uma dependência não linear. Assim, o resultado $r = 0$ deve ser investigado por outros meios.

Valores do r :

- 0.70 para mais ou para menos indica uma forte correlação.
- 0.30 a 0.7 positivo ou negativo indica correlação moderada.
- 0 a 0.30 = fraca correlação.

4- RESULTADOS

4.1 Resultados de dados gerais, antropométricos e estudo do Sono

A tabela 1 mostra as características demográficas gerais dos pacientes analisados. Não houve diferenças significativas entre os três grupos de apnéicos de grau leve, moderada e grave, quanto à idade e ao índice de massa corpórea, o que reitera a homogeneidade da amostra.

O índice de apnéia-hipopnéia foi utilizado para classificar os pacientes em três grupos, segundo a última CIDS-2005: apnéicos leves, apnéicos moderados e apnéicos graves - Tabela 2. Notamos que há uma tendência de progressão nos valores médios relativos ao peso, ao índice de massa corpórea (IMC) e à circunferência cervical quando comparamos os grupos em relação ao grau de apnéia (IAH), principalmente comparando o grupo de apnéicos leves com o grupo dos graves.

Tabela 1- Apresentação demográfica da amostra

| Nº | Idade | Altura | Peso | IMC | CC | DM | Escolaridade |
|-------|-------|--------|-------|-------|----|----------|--------------|
| 1 | 60 | 1.62 | 81 | 31.12 | 42 | destro | 3º grau |
| 2 | 44 | 1.65 | 68 | 24.98 | 38 | destro | 2º grau |
| 3 | 42 | 1.73 | 96 | 33.1 | 47 | destro | 7 anos |
| 4 | 38 | 1.70 | 67 | 23.9 | 37 | destro | 3º grau |
| 5 | 40 | 1.78 | 98.8 | 32.93 | 48 | destro | 3º grau |
| 6 | 24 | 1.69 | 95 | 34 | 41 | destro | 9 anos |
| 7 | 35 | 1.60 | 81 | 31.64 | 35 | destra | 3º grau |
| 8 | 51 | 1.71 | 91.5 | 31.33 | 42 | destro | 10 anos |
| 9 | 34 | 1.90 | 108.5 | 30 | 41 | sinistro | 3º grau |
| 10 | 59 | 1.76 | 94 | 30.42 | 40 | destro | 3º grau |
| 11 | 50 | 1.73 | 64 | 21.4 | 37 | sinistro | 16 anos |
| 12 | 41 | 1.77 | 78 | 24.9 | 39 | destro | 3º grau |
| 13 | 54 | 1.75 | 83 | 27 | 39 | destro | 3º grau |
| 14 | 60 | 1.85 | 107 | 31.4 | 42 | destro | 3º grau |
| 15 | 36 | 1.81 | 141 | 44.06 | 45 | destro | 2º grau |
| 16 | 37 | 1.74 | 80 | 26 | 41 | destro | 2º grau |
| 17 | 26 | 1.83 | 84 | 25.08 | 40 | destro | 3º grau |
| 18 | 41 | 1.69 | 65 | 23 | 40 | destro | 3º grau |
| 19 | 47 | 1.80 | 98 | 30.25 | 45 | destro | 3º grau |
| 20 | 47 | 1.69 | 65 | 23 | 37 | destro | 3º grau |
| 21 | 47 | 1.76 | 92 | 29.77 | 38 | destro | 3º grau |
| 22 | 48 | 1.54 | 98 | 35 | 47 | destro | 2º grau |
| 23 | 57 | 1.74 | 113 | 37.32 | 51 | destro | 2º grau |
| 24 | 43 | 1.70 | 104 | 35.99 | 43 | destro | 3º grau |
| 25 | 51 | 1.72 | 99 | 33 | 44 | destro | 3º grau |
| 26 | 50 | 1.72 | 78 | 26 | 38 | destro | 2º grau |
| 27 | 36 | 1.76 | 76 | 23 | 40 | destro | 3º grau |
| 28 | 53 | 1.68 | 103 | 37 | 49 | destro | 2º grau |
| 29 | 45 | 1.73 | 92 | 30 | 42 | destro | 3º grau |
| 30 | 60 | 1.68 | 83 | 29.41 | 43 | destro | 3º grau |
| 31 | 50 | 1.67 | 110 | 47 | 47 | destro | 2º grau |
| 32 | 48 | 1.68 | 76 | 27 | 42 | destro | 3º grau |
| 33 | 47 | 1.73 | 100 | 33 | 46 | destro | 3º grau |
| 34 | 38 | 1.70 | 81 | 28 | 40 | destro | 3º grau |
| 35 | 44 | 1.87 | 127 | 36 | 46 | destro | 2º grau |
| 36 | 60 | 1.71 | 72 | 25 | 38 | destro | 2º grau |
| 37 | 59 | 1.75 | 84 | 28 | 40 | destro | 2º grau |
| 38 | 29 | 1.75 | 94 | 31 | 47 | destro | 2º grau |
| Media | 43 | 1.72 | 89 | 30 | 42 | | |
| DP | 12 | 0.07 | 20 | 6 | 4 | | |

IMC: índice de massa corpórea; DM: dominância manual. CC: circunferência cervical; Med: média; DP: desvio padrão.

Tabela 2 - Características gerais dos três grupos experimentais (média, desvio padrão, mínimo e máximo)

| | SAOS Leve (IAH=5-15/hora) | SAOS Moderada (IAH >15-30/hora) | SAOS Grave (IAH >30/hora) |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------------|------------------------------|
| n | 10 | 13 | 15 |
| Idade (anos) | 47±12 (24-60) | 41±8 (27-54) | 47±10 (26-60) |
| Altura (m) | 1,73±0,08 (1,68-1,90) | 1,73±0,04 (1,65-1,80) | 1,72±0,09 (1,54-1,87) |
| Peso (kg) | 85±16 (65-108,5) | 85±13 (64-100) | 98±19 (78-141) |
| IMC (kg/m ²) | 28±4 (23-34) | 28±4 (21-33) | 33,5±6 (25-44) |
| CC (cm) | 40±3 (37-44) | 42±4 (37-48) | 44±4 (39-51) |
| IAH (eventos/hora) | 8±3 (5-13) | 19±3 (15,3-25) | 53±18 (31-89) |
| Escore Epworth | 8±3 (2-13) | 10±5 (3-19) | 10±5 (4-20) |

SAOS: Síndrome da apnéia obstrutiva do sono; IAH: índice de apnéia-hipopnéia; IMC: índice de massa corporal; CC: Circunferência cervical.

A tabela 3 traz as variáveis pesquisadas em questionário do sono preenchido pelos voluntários na noite da PSG, com questões relativas ao sono ou sintomas diurnos associados. A queixa clínica mais frequentemente referida para a realização do exame, nos três grupos, foi o ronco, ocorrendo de 77% a 90% dos casos, seguido da sonolência excessiva diurna (SED) em 54% a 70% dos apnéicos, além de fadiga,

em 50% a 73%, percepção de apnéias em sono em 10% a 27% e, mais raramente, a insônia ou sensação de sono não-reparador em 7% a 15%.

As queixas diurnas de sonolência excessiva e fadiga foram bem mais frequentes nos grupos de apnéicos moderados e graves, assim como a avaliação de sonolência através da ESE, mostrou escores com médias maiores de sonolência nos grupos de apnéicos moderados e graves. Queixas relativas a distúrbios próprios do sono também foram mais frequentes nos grupos de apnéicos moderados e graves, havendo relato mais frequente de parassonias, principalmente pesadelos, ocorrendo em 40% a 53% dos apnéicos, e sonilóquio, em 20% a 37%, além de terror noturno, de 10% a 15%, e sonambulismo de 7% a 8%. Como distúrbios do movimento relacionados ao sono, 30% a 54% dos apnéicos referiram queixas sugestivas da síndrome das pernas inquietas, com sensação de inquietude e parestesias em membros inferiores; 8% a 30% referiram bruxismo e 8% cataplexia (descrita como episódios de queda ou perda de força muscular durante o dia, geralmente associadas a emoções fortes). O registro técnico de ronco audível durante o exame de PSG ocorreu em percentagem variável entre os três grupos de acordo com a frequência e intensidade sonora do ronco, sendo o ronco mais frequente e de maior volume sonoro no grupo de apnéicos graves, sendo o ronco frequente em 73% e, alto, em 100% deles. O decúbito preferencialmente adotado em sono foi o dorsal para os apnéicos moderados (54%) e graves (60%), sendo os decúbitos laterais e o dorsal, preferidos pelos apnéicos leves (60%).

Tabela 3 - Questionário do sono: percentagem das queixas relativas ao sono

| | AOS leve n=10 | AOS Moderada n=13 | AOS grave n= 15 |
|-----------------------------|------------------|----------------------|--------------------|
| Sintomas (%) | | | |
| Ronco | 90 | 77 | 87 |
| Apnéia | 10 | 15 | 27 |
| Insônia | 0 | 15 | 7 |
| Sono não-reparador | 0 | 15 | 7 |
| SED | | | |
| SED | 70 | 54 | 60 |
| Fadiga | 50 | 61 | 73 |
| Parassonias | | | |
| Soniloquio | 20 | 38 | 27 |
| Terror noturno | 10 | 15 | 0 |
| Sonambulismo | 0 | 8 | 7 |
| Pesadelos | 40 | 46 | 53 |
| Mov Anormais | | | |
| SPI | 30 | 54 | 33 |
| Bruxismo | 30 | 8 | 13 |
| Cataplexia | 0 | 8 | 0 |
| Registro Técnico (%) | | | |
| Ronco | | | |
| Esporádico | 40 | 38 | 27 |
| Frequente | 40 | 54 | 73 |
| Leve | 30 | 8 | 0 |
| Moderado | 40 | 31 | 0 |
| Alto | 10 | 54 | 100 |
| Decúbito | | | |
| Lateral | 30 | 8 | 27 |
| Dorsal | 10 | 54 | 60 |
| Ventral | 0 | 0 | 0 |
| Lat e Dorsal | 60 | 38 | 13 |

SED = sonolência excessiva diurna; SPI = síndrome das pernas inquietas

Através do estudo de PSG, variáveis relativas à arquitetura e eventos associados ao sono foram avaliados nos três grupos – tabela 4. Não houve diferença significativa quanto ao tempo total de registro (TTR), tempo total de sono (TTS) e eficiência do sono, ocorrendo redução na média destes dois últimos para todos os grupos. Quanto à arquitetura do sono, houve aumento das latências NREM e REM para todos os grupos, embora sem diferença significativa entre os grupos, além de fragmentação do sono em todos os grupos, com o índice de microdespertar (IMD) apresentando média maior proporcional à gravidade da SAOS com diferença estatística significativa ($p=0,0001$): SAOS leve: 8/hora; Moderada = 24/hora e SAOS grave com média do IMD = 47/hora. A distribuição percentual média das fases do sono foi desequilibrada em todos os grupos, tanto para o sono superficial 1 e 2 NREM com médias aumentadas, como para o sono profundo NREM, com médias reduzidas nos três grupos, sendo estas mais baixas nos grupos de SAOS moderada (13%) e SAOS grave (10%), sendo estatisticamente significativo; também havendo redução da percentagem média do sono REM para os três grupos, mas sem diferenças de significância estatística. O tempo percentual médio em vigília também foi aumentado em todos os grupos.

O estudo dos parâmetros cárdio-respiratórios através da PSG, evidenciou um IAH médio de: 8/hora (variando de 5-13) para o grupo SAOS leve; IAH= 19/hora (variando de 15-25) para o grupo SAOS moderada e IAH= 53/hora (variando de 31-89) para o grupo SAOS grave. A saturação de O₂ mínima (SpO₂) média foi inversamente proporcional ao grau da SAOS, atingindo valor médio menor no grupo da SAOS grave (SpO₂mín=67%), sendo de significância estatística a diferença entre os grupo Leve e Grave ($p=0,009$). Alterações do ritmo cardíaco ocorreram nos grupos de SAOS moderada: 23% dos casos com braditaquicardias, e SAOS grave: 40% dos casos com braditaquicardias e 7% dos casos com extrassístoles ventriculares.

Quanto ao estudo dos movimentos em sono através de eletromiografia de mento e membros inferiores, foi detectada presença de movimentos periódicos de membros inferiores em sono (“PLMS”) em 8% dos casos no grupo de SAOS moderada.

Tabela 4 - Variáveis da PSG de acordo com o grau da SAOS (média e desvio padrão)

| Variáveis do Sono | SAOS leve n=10 | SAOS moderada n=13 | SAOS grave n= 15 | P |
|--------------------|-------------------|-----------------------|---------------------|---------------------|
| | | | | ANOVA |
| TTR (horas) | 7:31 | 7:55 | 8:00 | 0,34 |
| TTS (horas) | 5:32 | 5:10 | 5:41 | 0,41 |
| ES (%) | 70±9 | 67±14 | 71±10 | 0,65 |
| IMD (eventos/hora) | 8±3 | 24±11 | 47±16 | 0,0001 ¹ |
| LNREM (min) | 53±41 | 48±33 | 32±36 | ns |
| LREM (min) | 152±63 | 162±95 | 146±52 | ns |
| REM (%) | 17±7 | 16±6 | 19±6 | 0,52 |
| 1/2 NREM (%) | 62±9 | 71±10 | 71±9 | 0,05 |
| 3/4 NREM (%) | 21±7 | 13±7 | 10±7 | 0,002 ² |
| VIGÍLIA (%) | 29±8 | 31±15 | 28±9 | 0,82 |
| IAH (eventos/hora) | 8±3 (5-13) | 19±3 (15,3-25) | 53±18 (31-89) | 0,0001 ³ |
| SpO2 méd (%) | 95±2 | 94±4 | 92±3 | 0,18 |
| SpO2 mín (%) | 84±7 | 77±13 | 67±16 | 0,009 ⁴ |
| ECG | | | | |
| Braditaqui (%) | 0 | 23 | 40 | |
| ESSV (%) | 0 | 0 | 7 | |
| EEG (%) | 0 | 0 | 0 | |
| PLMS (%) | 0 | 8 | 0 | |

TTR: tempo total de registro;TTS: tempo total de sono; ES: eficiência do sono; IMD: índice de microdespertar; LNREM: latência NREM; LREM: latência REM; IAH: índice de apnéia-hipopnéia; SpO2: saturação periférica de oxigênio; Med: média; Mín: mínima; ECG: eletrocardiograma; ESSV: extrassístoles ventriculares; EEG: eletroencefalograma; EMG: eletromiograma; PLMS: movimentos periódicos de membros.

¹ Tukey: diferença significativa entre todos os grupos.

² Tukey: Diferença significativa entre os grupos leve e moderada e leve e grave.

³ Tukey: Diferença significativa entre os grupos leve e grave e moderada e grave.

⁴ Tukey: Diferença significativa entre os grupos leve e grave.

4.2 Resultados da avaliação de sintomas depressivos e ansiosos

As tabelas a seguir de números 5, 6 e 7, referem-se aos dados sobre os sintomas depressivos avaliados pela escala de HAM-D. A Tabela 5 evidencia a média e desvio padrão dos escores total e dos sintomas individuais avaliados pela escala HAM-D. Notamos um aumento progressivo e significativo ($p=0,001$) no escore total de sintomas depressivos comparando os grupos de SAOS leve em relação aos grupos Moderada e Grave. As médias dos escores para os sintomas individuais mostram uma tendência de progressão dos valores proporcional à gravidade da SAOS, embora não haja significância estatística para todos os subítens. Apenas os grupos de SAOS moderada e grave atingiram média do escore total maior que 7,0 pontos, escore que indica depressão leve (total entre 7-17 pontos), mas nenhum grupo apresentou escore médio acima de 17 pontos. Os sintomas de maior expressão nos subítens, que atingiram escore médio maior ou igual a 1,0 foram: humor deprimido, insônia inicial e ansiedade psíquica, mas apenas nos grupos de apnéicos moderados ou graves. No grupo de apnéicos leves, nenhum dos subítens obteve escore médio ≥ 1 ponto. Subítens em que houve diferença significativa entre os grupos leve e grave (s^1) foram: culpa, insônia tardia e ansiedade psíquica e somática. Subítens em que houve diferença significativa entre os grupos leve e moderado e/ou grave (s^2) foram: insônia inicial e intermediária e sintomas somáticos gerais. Em estudo das percentagens (Tabela 6), houve aumento progressivo de casos com escore compatível com síndrome depressiva leve (HAM-D entre 7-17 pontos) para os todos os grupos de SAOS e com síndrome depressiva moderada (HAM-D entre 18-24 pontos) para os grupos SAOS moderada e grave. Nenhum dos três grupos de apnéicos apresentou pontuação compatível com quadro depressivo grave (HAM-D com escore total maior que 25 pontos).

Tabela 5 - Escores total e dos sintomas individuais da Escala de Hamilton – Depressão (HAM-D) - média e desvio padrão

| Sintomas | SAOS Leve (N=10) | SAOS Moderada (N=13) | SAOS Grave (N=15) | KW |
|------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|----------------|
| Escore total | 4 (2) | 9 (4) | 11 (5) | p = 0,001* |
| Humor Deprimido | 0,5 (0,7) | 0,7 (0,8) | 1 (1,2) | ns |
| Culpa | 0,1 (0,3) | 0,4 (0,8) | 0,7 (0,8) | S ¹ |
| Suicídio | 0,0 (0,0) | 0,0 (0,0) | 0,2 (0,8) | ns |
| Insônia Inicial | 0,3 (0,0) | 1,0 (0,0) | 0,8 (0,8) | S ² |
| Insônia Intermediária | 0,2 (0,4) | 0,8 (0,6) | 0,9 (0,7) | S ² |
| Insônia Tardia | 0,4 (0,5) | 0,7 (0,5) | 0,9 (0,5) | S ¹ |
| Prejuízo Trabalho | 0,3 (0,7) | 0,6 (0,7) | 0,7 (0,9) | ns |
| Retardo psíquico/motor | 0,0 (0,0) | 0,3 (0,6) | 0,3 (0,7) | ns |
| Agitação | 0,5 (0,7) | 0,8 (0,8) | 0,7 (0,7) | ns |
| Ansiedade Psíquica | 0,4 (0,7) | 1,0 (1,1) | 1,5 (1,5) | S ¹ |
| Ansiedade somática | 0,1 (0,3) | 0,7 (0,9) | 0,9 (0,8) | S ¹ |
| Gastro Intestinais | 0,0 (0,0) | 0,1 (0,3) | 0,1 (0,3) | ns |
| Somáticos Gerais | 0,1 (0,3) | 0,7 (0,6) | 0,7 (0,7) | S ² |
| Genitais | 0,1 (0,3) | 0,3 (0,5) | 0,3 (0,5) | ns |
| Hipocondria | 0,2 (0,6) | 0,2 (0,6) | 0,3 (0,6) | ns |
| Perda Peso | 0,4 (0,9) | 0,0 (0,0) | 0,1 (0,3) | ns |
| Consciência | 0,4 (0,9) | 0,5 (0,9) | 0,6 (0,9) | ns |
| Variação Diurna | 0,0 (0,0) | 0,4 (0,9) | 0,4 (0,9) | ns |
| Depersonalização | 0,0 (0,0) | 0,0 (0,0) | 0,0 (0,0) | ns |
| Paranóia | 0,0 (0,0) | 0,1 (0,3) | 0,1 (0,3) | ns |
| Sintomas OC | 0,0 (0,0) | 0,0 (0,0) | 0,0 (0,0) | ns |

OC: obsessivo-compulsivo; *Dunn: Diferença significativa entre SAOS leve e SAOS moderada ou SAOS grave. ns = não significativo; s = significativo. ¹ Entre SAOS leve e SAOS Grave ² Entre SAOS Leve e Moderada ou Grave. p < 0,0001 (KW= Kruskal-Wallis)

Tabela 6 - Percentagens de Pacientes com Sintomas Depressivos de acordo com a gravidade segundo o escore total da Escala de Hamilton-Depressão para os grupos de Apnéicos classificados pelo IAH

| | SAOS Leve (n=10) | SAOS Moderada (n=13) | SAOS Grave (n=15) |
|----------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
| HAM-D Leve | 10% | 69% | 73% |
| HAM-D Moderada | 0% | 8% | 13% |
| HAM-D Grave | 0% | 0% | 0% |

SAOS: síndrome da apnéia obstrutiva do sono; HAM-D: escala de Hamilton para Depressão

A tabela 7 evidencia as médias e desvio padrão para o escore total e dos subítens avaliados pela Escala de Hamilton para Ansiedade (HAM-A). Houve um aumento progressivo no escore geral dos sintomas ansiosos diretamente proporcional a gravidade da apnéia, comparando os grupos leve, moderada e grave, embora esta diferença foi estatisticamente significativa entre os grupos de SAOS leve e grave ($p=0,004$). As médias dos escores para os sintomas individuais também mostram uma tendência de progressão dos valores proporcional à gravidade da SAOS, embora haja significância estatística para as diferenças apenas entre os grupos Leve e Grave ($p<0,0001$) e para os subítens referentes aos sintomas psíquicos de humor ansioso e tensão e sintomas somáticos relativos aos sistemas gastro-intestinal (GI), gênito-urinário (GU) e sistema nervoso autônomo (SNA). As maiores médias ocorreram para os subítens relativos a sintomas de ansiedade psíquica, principalmente para insônia, humor ansioso e tensão, seguidos da queixa de dificuldade intelectual. As médias para os subítens relativos aos sintomas somáticos de ansiedade obtiveram valores menores que as médias dos subítens relativos à ansiedade psíquica, sendo o subítên de dores musculares o que obteve maiores médias para os três grupos de apnéicos, seguido do subítên relativo aos sintomas do sistema nervoso autônomo (SNA), expresso por queixas de boca seca, rubor, palidez e suor.

Tabela 7 - Escore total e dos sintomas individuais da Escala de Hamilton – Ansiedade (HAM-A) - média e desvio padrão

| Sintomas | SAOS leve n=10 | SAOS Moderada n=13 | SAOS grave n=15 | KW / Dunn |
|-------------------|-------------------|--------------------------|--------------------|----------------|
| Escore Total | 6±4 | 11±9 | 16±7 | p = 0,004* |
| Sintomas Isolados | | | | p < 0,0001** |
| PSÍQUICOS: | | | | |
| Humor Ansioso | 0,6±1,0 | 1,2±1,0 | 2,1±0,4 | s ¹ |
| Tensão | 0,7±1,0 | 1,4±0,6 | 2,0±1,1 | s ¹ |
| Medo | 0,1±0,3 | 0,46±0,7 | 0,7±1,1 | ns |
| Insônia | 1,0±1,0 | 1,6±0,9 | 2,0±1,5 | ns |
| D. Intelectual | 1,5±1,0 | 1,6±1,0 | 1,8±1,3 | ns |
| H. Depressivo | 0,4±0,7 | 1,1±1,3 | 1,2±1,2 | ns |
| C. Ansioso | 0,2±0,4 | 0,9±1,2 | 0,4±0,6 | ns |
| SOMÁTICOS: | | | | |
| Musculares | 0,6±0,7 | 0,9±1,3 | 1,3±1,0 | ns |
| Sensoriais | 0,2±0,6 | 0,3±0,6 | 0,6±0,8 | ns |
| Cardiovasculares | 0,2±0,4 | 0,5±1,0 | 0,3±0,5 | ns |
| Respiratórios | 0,1±0,3 | 0,3±0,6 | 0,8±1,2 | ns |
| GI | 0,1±0,3 | 0,2±0,4 | 0,8±0,9 | s ¹ |
| GU | 0,2±0,4 | 0,4±0,7 | 0,9±1,0 | s ¹ |
| SNA | 0,2±0,4 | 0,7±0,6 | 1,0±1,0 | s ¹ |

* Para o Escore total: KW = Kruskal-Wallis com p significativa (p=0,004) e Dunn mostra diferença significativa entre o grupo de AOS leve e Aos grave.

**Para sintomas individuais: KW com p significativa (p < 0,0001).

Dunn: ns = não significativa; s = significativa; ¹ Entre AOS leve e Aos Grave.

SAOS: síndrome da apnéia obstrutiva do sono; D: dificuldade; H: humor; C: comportamento; GI: gastrointestinais; GU: gênito-urinários; SNA: sistema nervoso autônomo.

A tabela 8, apresenta as percentagens de pacientes com sintomas ansiosos de acordo com a gravidade pelo escore total da Escala HAM-A nos três grupos de apnéicos classificados de acordo com a gravidade da SAOS. Em todos os grupos de apnéicos, detectou-se presença de sintomas ansiosos em uma percentagem distinta de pacientes, havendo aumento progressivo na gravidade dos sintomas ansiosos proporcional à gravidade da SAOS. No grupo de apnéicos leves apenas 3% deles apresentaram escore total compatível com ansiedade leve (HAM-A com escore total de 7-17 pontos). Já nos grupos de apnéicos moderados e graves, detectou-se escores compatíveis com ansiedade moderada em 15% e 33%, e com ansiedade grave em 8% e 13%, respectivamente.

Tabela 8 - Percentagens de Pacientes com Sintomas Ansiosos de acordo com a gravidade segundo o escore total da Escala de Hamilton-Ansiedade (HAM-A) para os grupos de Apnéicos classificados pelo IAH

| | SAOS Leve (n=10) | SAOS Moderada (n=13) | SAOS Grave (n=15) |
|------------------------------------|---------------------|-------------------------|----------------------|
| HAM-A Leve (escore= 7-17) | 3% | 38% | 33% |
| HAM-A Moderada (escore=18-24) | 0% | 15% | 33% |
| HAM-A Grave (escore= \geq 25) | 0% | 8% | 13% |

SAOS: síndrome da apnéia obstrutiva do sono; HAM-A: escala de Hamilton para Ansiedade

4.3 Resultados da avaliação dos Marcadores para Estresse Oxidativo

A tabela 9 evidencia a média e desvio padrão dos níveis do radical superóxido (RAS) e nitratos e nitritos séricos (NO) nos grupos de apnéicos classificados de acordo com a gravidade pelo IAH.

Tabela 9 - Níveis do RAS e NO em portadores da SAOS de acordo com a gravidade pelo IAH (média e desvio padrão)

| | SAOS Leve (n=10) | SAOS Moderada (n=13) | SAOS Grave (n=15) | p |
|--------------|---------------------|----------------------------|----------------------|-------------------------|
| RAS(nmol/ml) | 21±6 | 38±9 | 41±9 | 0,00001*/s ¹ |
| NO (µg/ml) | 0,42±0,21 | 0,21±0,16 | 0,17±0,12 | 0,002*/s ¹ |

SAOS: síndrome da apnéia obstrutiva do sono; RAS: radical superóxido; NO: óxido nítrico

s¹ = diferença significativa pelo teste Tukey entre grupos Leve e Moderada ou Grave

*valor de “p” pelo teste ANOVA

Houve aumento progressivo das médias dos níveis do RAS diretamente proporcional à gravidade da SAOS, enquanto que as médias dos níveis de NO foram decrescentes de forma inversamente proporcional à gravidade da SAOS. Estes achados foram estatisticamente significativos (com $p < 0,05$) e as diferenças de valores foram significativas entre os grupos de apnéicos leves comparados com os grupos de apnéicos moderados ou graves.

As representações gráficas destas variações nos níveis de nitritos e nitratos séricos (NO) e na produção do radical superóxido (RAS) dos três grupos de voluntários apnéicos estão demonstradas nas figuras a seguir.

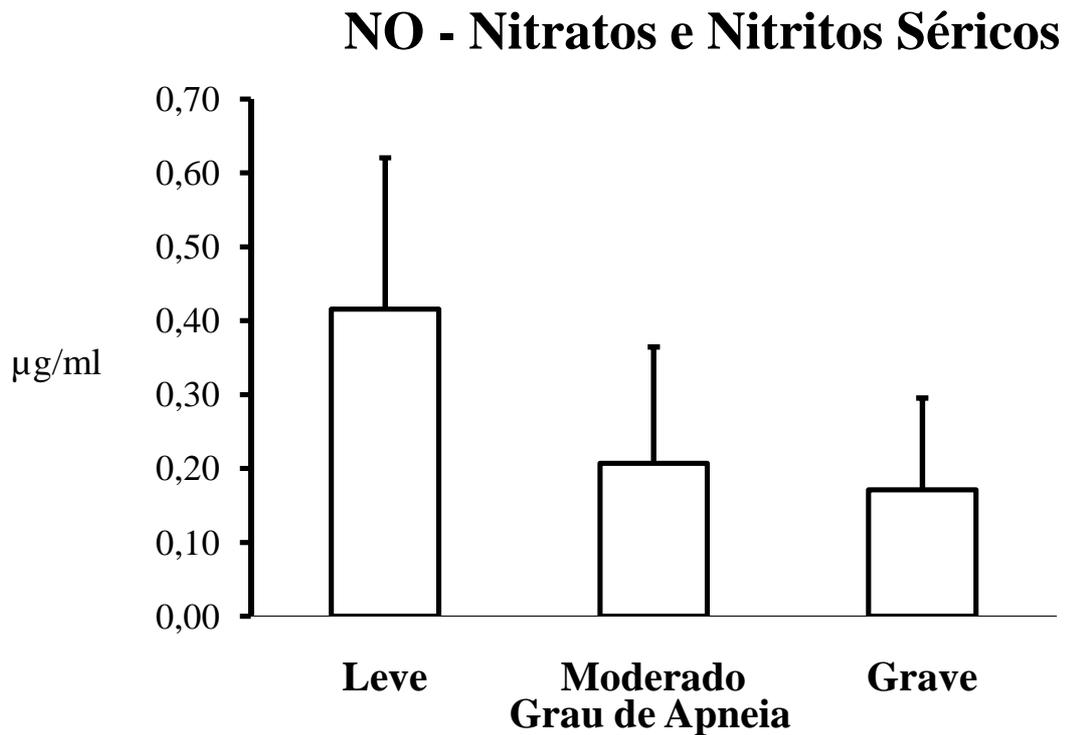


Figura 1 - Níveis de nitritos e nitratos séricos (NO) em µg/ml em indivíduos com SAOS classificados de acordo com a gravidade.

Na figura 1, verificamos os níveis de nitritos e nitratos (NO) nos 3 grupos experimentais e observamos níveis cada vez menores com o aumento da gravidade da SAOS ($p=0,002$).

Na figura 2, verificamos a produção do RAS nos 3 grupos experimentais e observamos aumento progressivo dos níveis de RAS quando comparados os grupos em relação a gravidade da SAOS ($p=0,00001$), com diferença significativa dos valores entre os grupos leve e moderado ou grave.

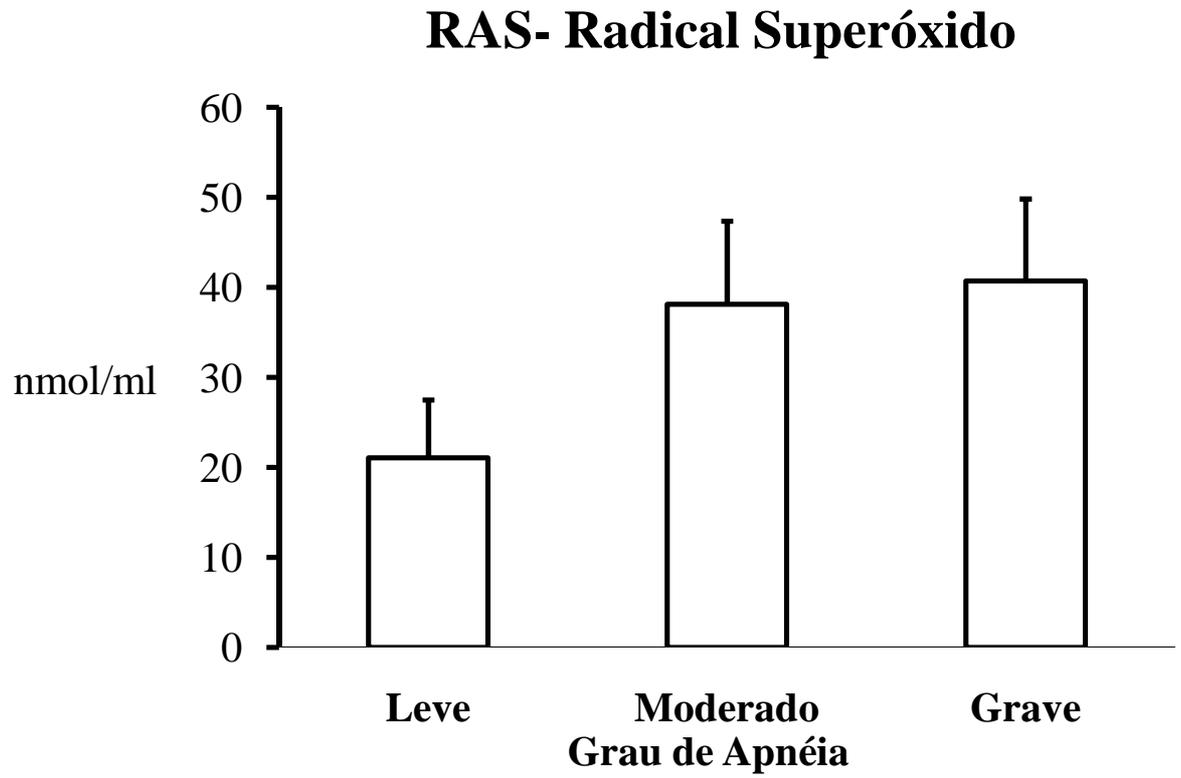


Figura 2 - Níveis de produção do radical Superóxido (RAS) em nmol/ml em indivíduos com SAOS classificados de acordo com a gravidade.

4.4 Estudo das Correlações

Tabela 10 - Estudo das Correlações utilizando o Coeficiente de Pearson

| | r | r ² |
|----------------------------|-------|----------------|
| NO x IAH | -0,42 | 0,17 |
| RAS x IAH | +0,48 | 0,23 |
| NO x SpO ₂ mín | +0,44 | 0,20 |
| RAS x SpO ₂ mín | -0,31 | 0,09 |
| Epworth x NO | -0,20 | 0,04 |
| Epworth x RAS | +0,36 | 0,13 |
| Idade X HD | +0,08 | 0,01 |
| Idade X HA | +0,07 | 0,01 |
| IMC x HD | +0,13 | 0,02 |
| IMC x HA | +0,18 | 0,03 |
| IAH x HD | +0,51 | 0,26 |
| IAH X HA | +0,44 | 0,19 |
| NO x HD | -0,50 | 0,25 |
| NO x HA | -0,42 | 0,18 |
| RAS x HD | +0,40 | 0,16 |
| RAS x HA | +0,24 | 0,06 |
| HA x SpO ₂ mín | -0,40 | 0,16 |
| HD x SpO ₂ mín | -0,48 | 0,23 |

NO: óxido nítrico; RAS: radical superóxido; IAH: índice de apnéia-hipopnéia; IMC: índice de massa corporal; HD: escore Hamilton-depressão; HA: escore Hamilton-ansiedade.

Correlação: $r \geq 0,7$ = forte; $r > 0,3$ e $< 0,7$ = moderada; $r > 0$ até $0,3$ = fraca

4.4.1 Correlação entre o IAH e os níveis de Nitritos e Nitratos Séricos (NO) em Pacientes Portadores de SAOS

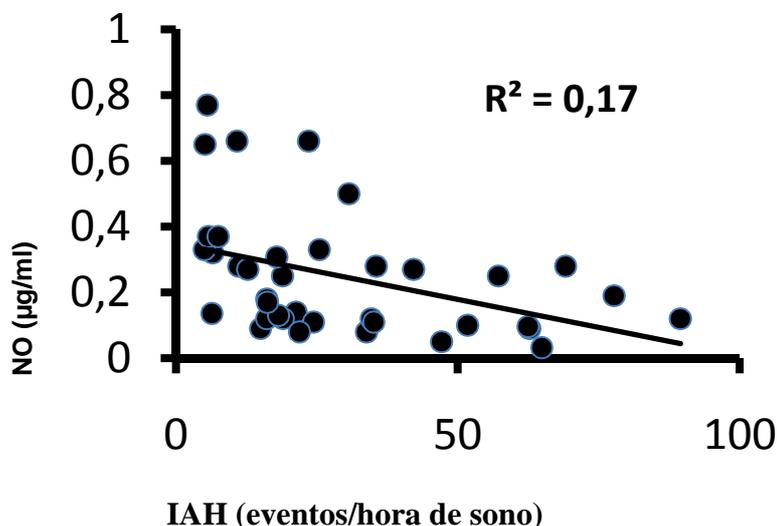


Figura 3 - Correlação entre o IAH e os níveis de nitritos e nitratos séricos (NO) em indivíduos portadores de SAOS. $r = -0,42$

Na figura 3, está demonstrada a correlação entre o IAH e a os níveis de nitritos e nitratos séricos (NO) dos pacientes com SAOS classificados de acordo com a gravidade, na qual há uma moderada correlação negativa entre as variáveis analisadas, o que demonstra que, quanto maiores os valores do IAH, e portando maior a gravidade da apnéia, menores são os níveis dos nitritos e nitratos séricos, portanto menores níveis de óxido nítrico.

4.4.2 Correlação entre o IAH e a Produção de Radical Superóxido (RAS) em Pacientes Portadores de SAOS

Na figura 4, está demonstrada a correlação entre o IAH e os níveis de produção do RAS em pacientes com SAOS classificados de acordo com a gravidade da SAOS, na qual há uma moderada correlação positiva entre as variáveis analisadas, o que mostra que, quanto maiores os valores do IAH, e portanto maior a gravidade da SAOS, maior é a produção de RAS.

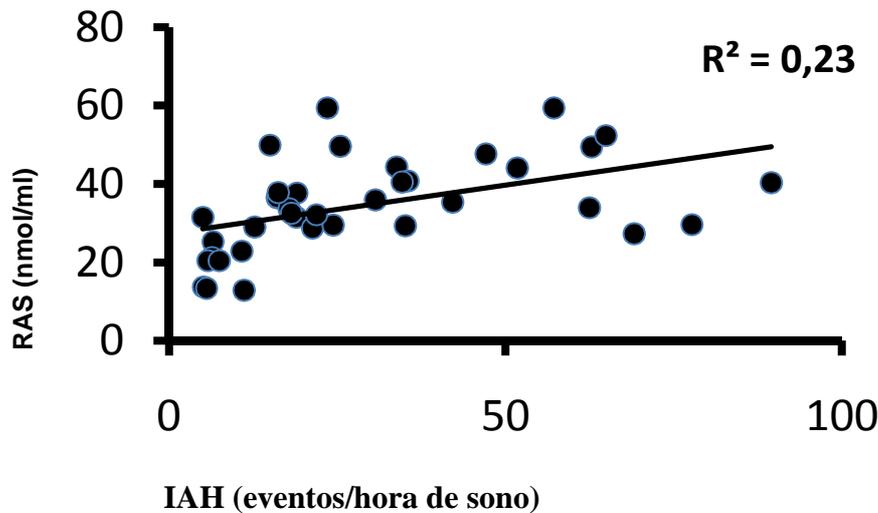


Figura 4 - Correlação entre o IAH e a produção do radical superóxido (RAS) em indivíduos portadores de SAOS. $r = +0,48$

4.4.3 Correlação entre a saturação mínima de O₂ noturno e os níveis de Nitritos e Nitratos Séricos (NO) em Portadores de SAOS

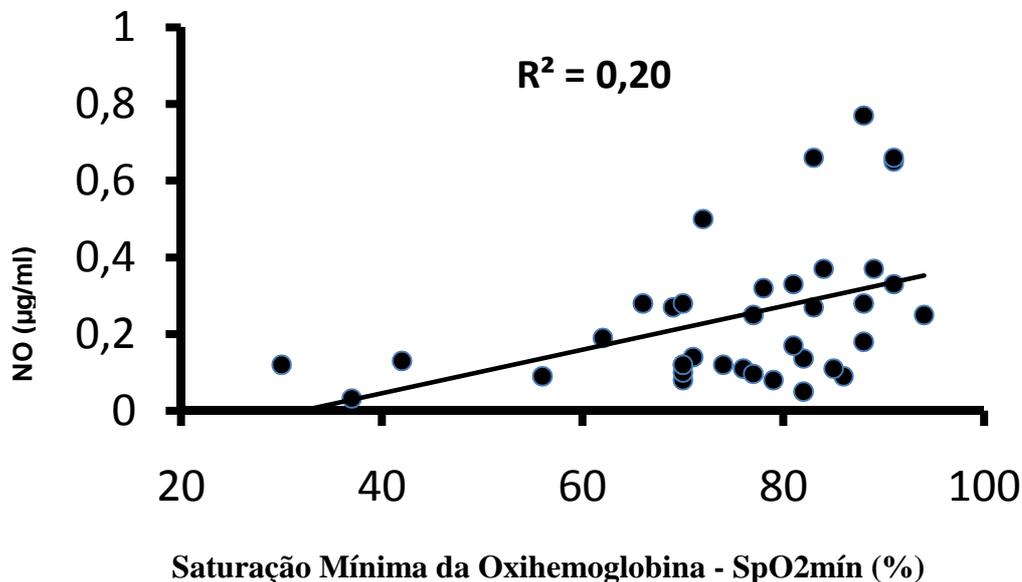
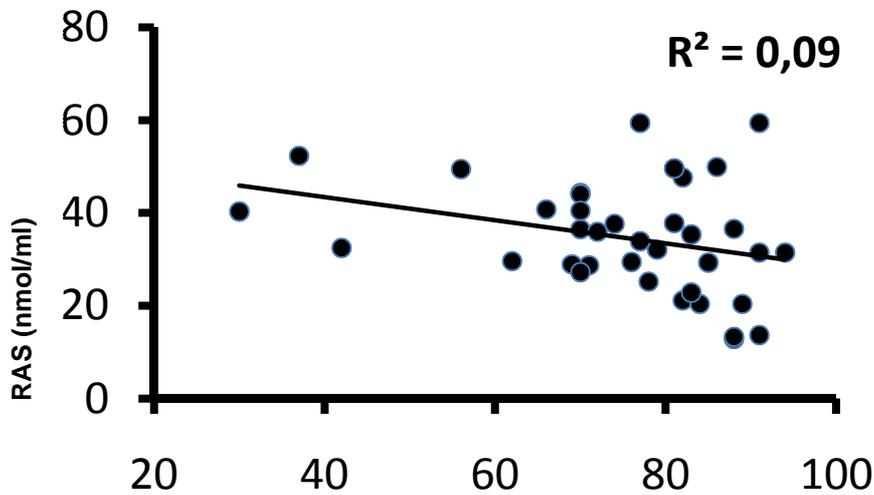


Figura 5 - Correlação entre a saturação mínima de O₂ noturno e os níveis de Nitritos e Nitratos Séricos (NO) em portadores de SAOS. $r = +0,44$

Na figura 5, fica demonstrada a relação entre a saturação mínima do oxigênio (SpO₂mín) noturno e os níveis de nitratos e nitritos séricos (NO) em portadores de SAOS, havendo moderada correlação positiva entre eles: quanto maior o valor da SpO₂mín, maior o nível sérico do NO.

4.4.4. Correlação entre a saturação mínima de O₂ noturno e a produção de Radical Superóxido (RAS) em portadores de SAOS



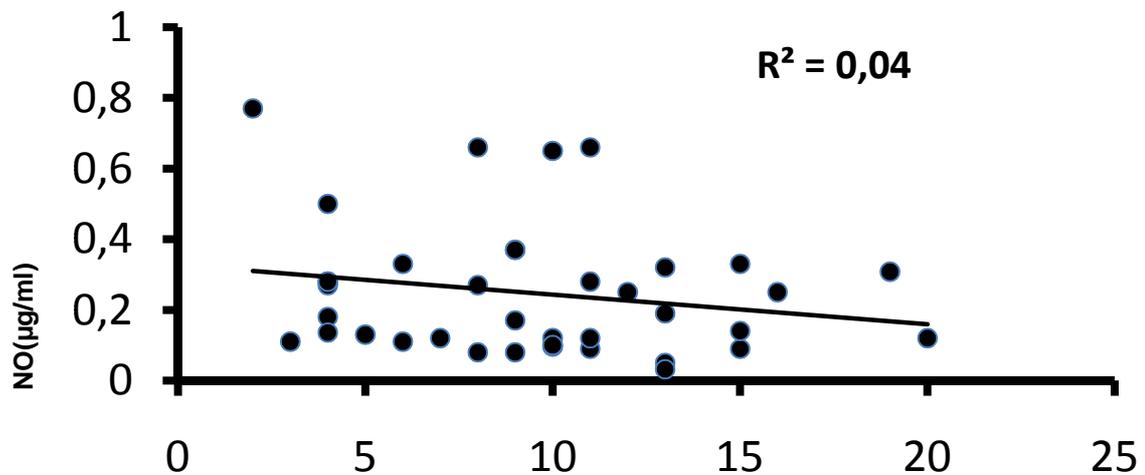
Saturação Periférica Mínima da Oxihemoglobina - SpO₂mín (%)

Figura 6 - Correlação entre a saturação mínima de O₂ noturno e a produção de Radical Superóxido em portadores de SAOS. $r = -0,31$

Na figura 6, está evidenciada a relação entre a saturação mínima de O₂ e a produção de radical superóxido em pacientes com SAOS, na qual há uma moderada correlação negativa entre as variáveis analisadas, o que indica que, quanto menor a saturação mínima de O₂, maior a produção de radical superóxido.

4.4.5. Correlação entre o escore de sonolência subjetiva pela escala de sonolência de Epworth e os níveis de Nitritos e Nitratos séricos (NO) em portadores de SAOS

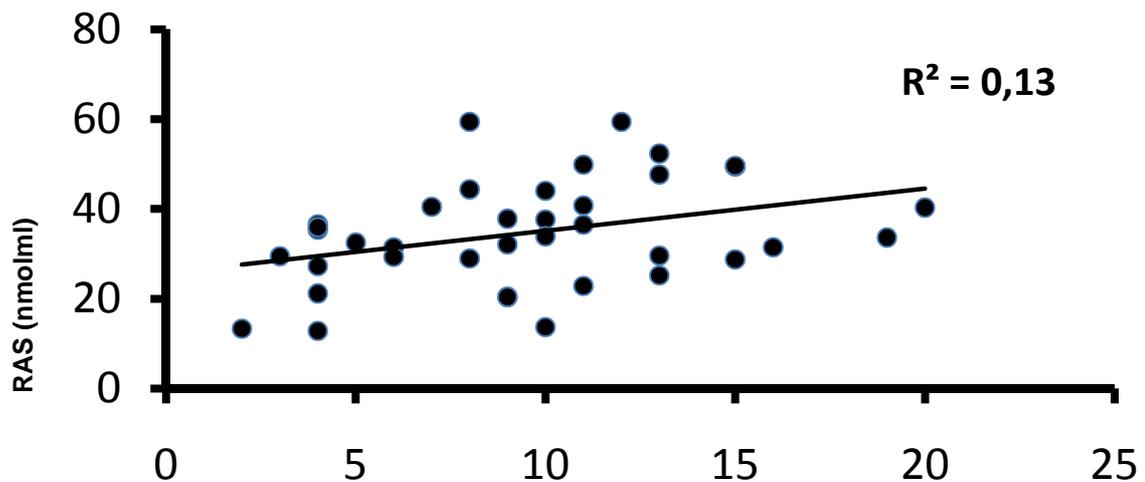
Na figura 7, está evidenciada a relação entre o escore de sonolência subjetiva pela escala de sonolência de Epworth e a produção de NO em pacientes com SAOS, na qual há uma fraca correlação negativa entre as variáveis analisadas, o que indica que, quanto maior o grau de sonolência, menor o valor do NO sérico.



Score da Escala de Sonolência Subjetiva de Epworth

Figura 7 - Correlação entre o escore de sonolência subjetiva pela escala de Epworth e os níveis de nitritos e nitratos séricos (NO) em portadores de SAOS. $r = -0,2$

4.4.6. Correlação entre o escore de sonolência subjetiva pela escala de Epworth e a produção de Radical Superóxido em portadores de SAOS



Score da Escala de Sonolência Subjetiva de Epworth

Figura 8 - Correlação entre o escore de sonolência subjetiva pela escala de Epworth e a produção de Radical Superóxido em portadores de SAOS. $r = +0,36$

Na figura 8 acima, está evidenciada a relação entre o escore de sonolência subjetiva pela Escala de Epworth e a produção de RAS sérico em pacientes com SAOS, na qual há uma moderada correlação positiva entre as variáveis analisadas, o que indica que, quanto maior o grau de sonolência, maior o valor da produção sérica de RAS.

4.4.7. Correlação entre o IAH e os escores totais da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) em Portadores de SAOS

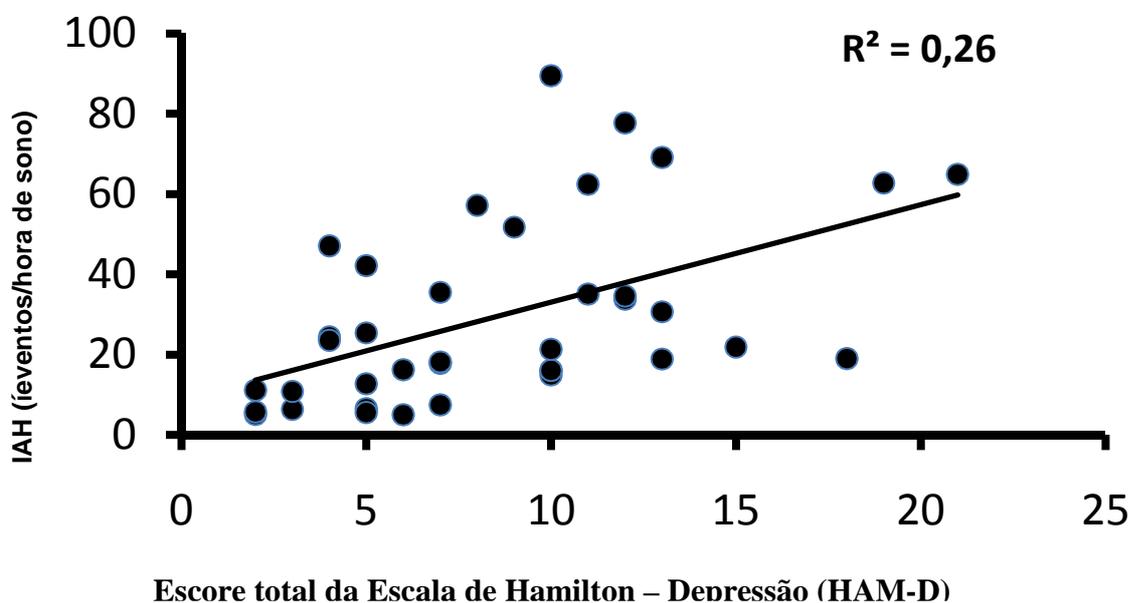


Figura 9 - Correlação entre o IAH e o escore total pela escala HAM-D em portadores de SAOS. $r = +0,513$

Na figura 9, está demonstrada a correlação entre o IAH e a os escores totais para depressão pela escala HAM-D nos pacientes com SAOS, havendo uma moderada correlação positiva entre as variáveis analisadas, o que demonstra que, quanto maiores os valores do IAH, e portanto maior a gravidade da apnéia, maiores são os escores para depressão pela HAM-D.

4.4.8. Correlação entre o IAH e os escores totais da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) em Portadores de SAOS

Na figura 10, está demonstrada a correlação entre o IAH e a os escores totais para ansiedade pela escala HAM-A nos pacientes com SAOS, havendo uma moderada correlação positiva entre as variáveis analisadas, o que demonstra que, quanto maiores os valores do IAH, e portanto maior a gravidade da apnéia, maiores são os escores para ansiedade pela HAM-A.

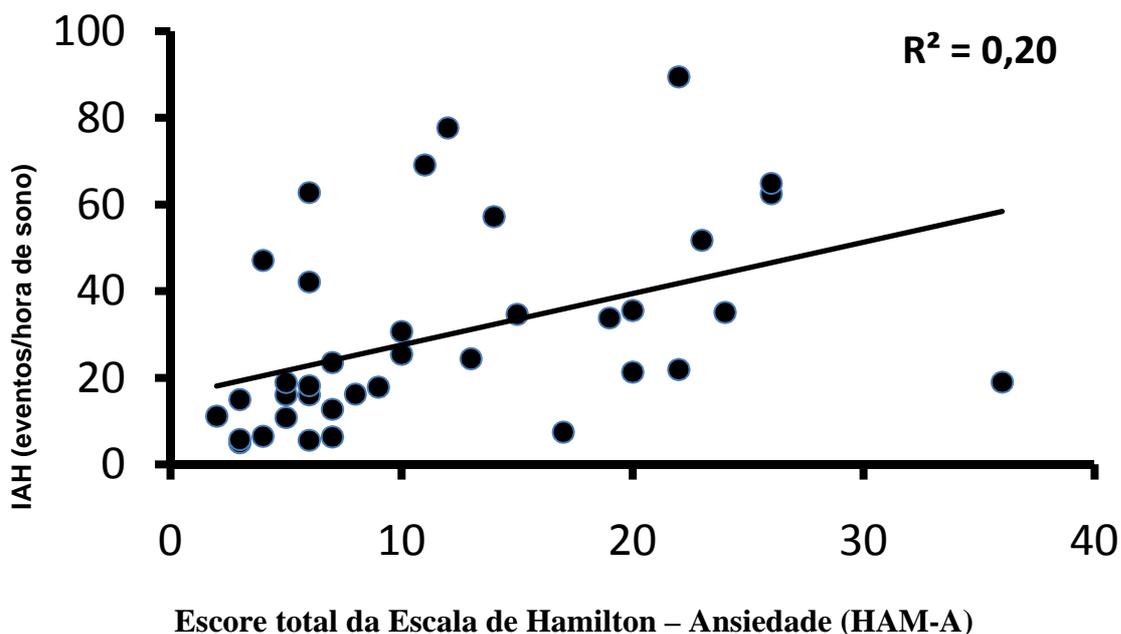


Figura 10 - Correlação entre o IAH e o escore total pela escala HAM-A em portadores de SAOS. $r = +0,439$

4.4.9 Correlação entre os níveis de Nitritos e Nitratos séricos (NO) e os escores totais da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) em Portadores de SAOS:

Na figura 11, está evidenciada a relação entre o escore total da escala de HAM-D e os níveis séricos de nitratos e nitritos (NO) em pacientes com SAOS, na qual há uma moderada correlação negativa entre as variáveis analisadas, o que indica que, quanto maior o escore na escala HAM-D, menor o valor do NO sérico.

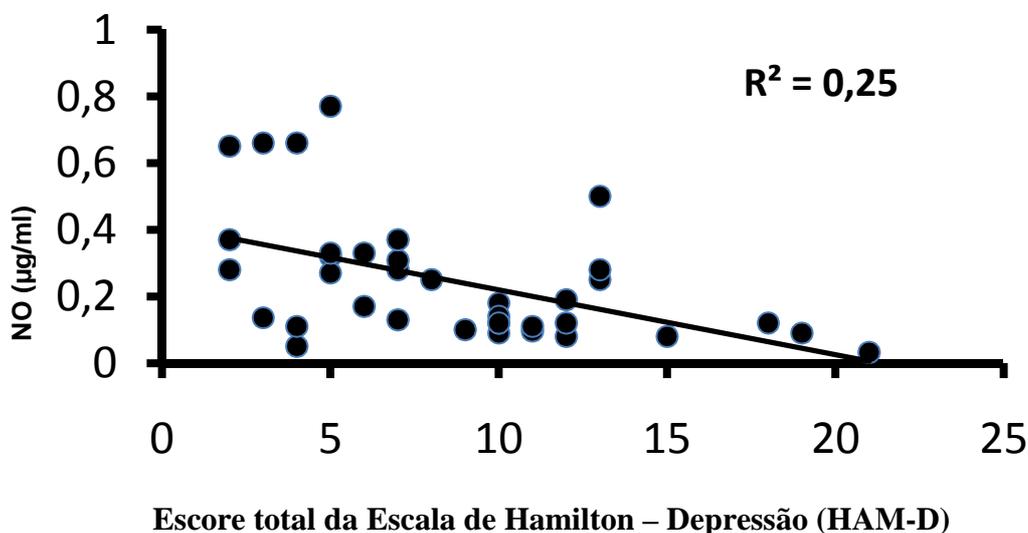


Figura 11 - Correlação entre o escore total pela escala HAM-D e os níveis de nitratos e nitritos séricos (NO) em portadores de SAOS. $r = -0,5$

4.4.10. Correlação entre os níveis de Nitritos e Nitratos séricos (NO) e os escores totais da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) em Portadores de SAOS

Na figura 12, está evidenciada a relação entre o escore total da escala de HAM-A e os níveis séricos de nitratos e nitritos (NO) em pacientes com SAOS, na qual há uma moderada correlação negativa entre as variáveis analisadas, o que indica que, quanto maior o escore na escala HAM-A, menor o valor do NO sérico.

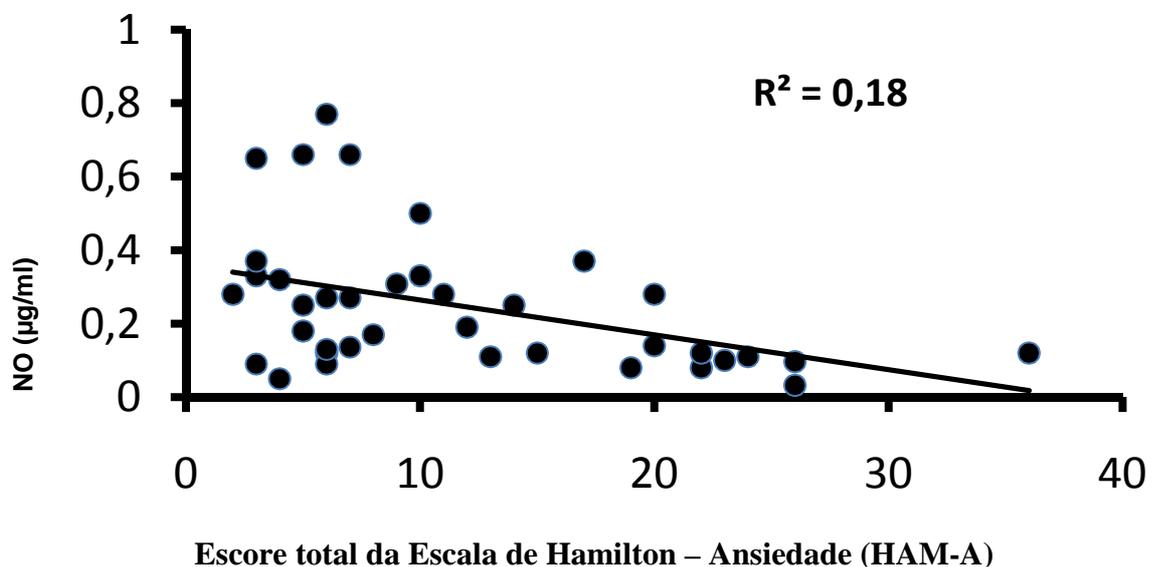
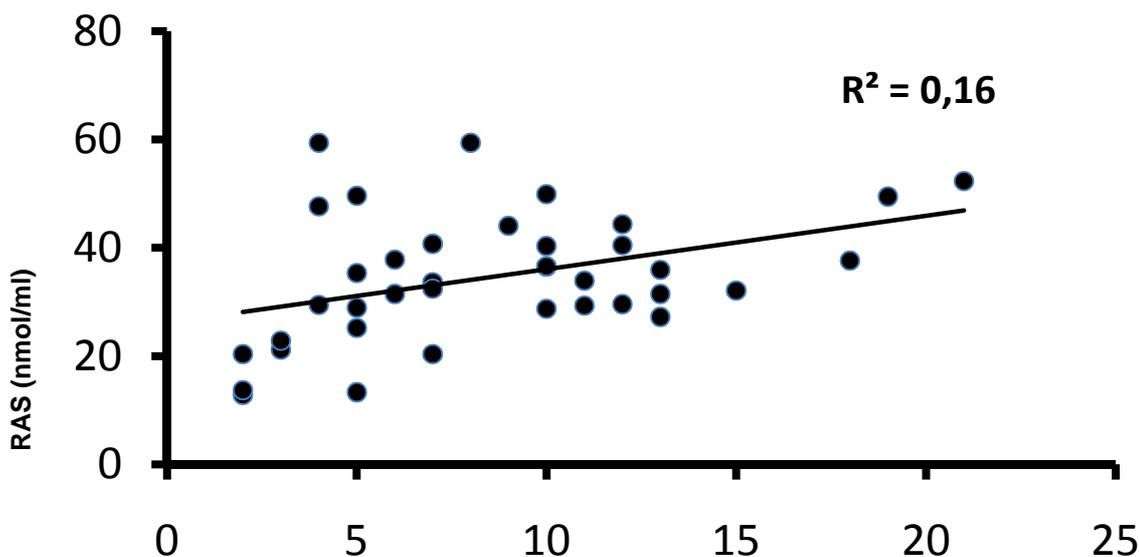


Figura 12 - Correlação entre o escore total pela escala HAM-A e os níveis de nitratos e nitritos séricos (NO) em portadores de SAOS. $r = -0,43$

4.4.11 Correlação entre a produção de Radical Superóxido e os escores totais da Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) em Portadores de SAOS

Na figura 13, está evidenciada a relação entre o escore total da escala de HAM-D e a produção de Superóxido (RAS) em pacientes com SAOS, na qual há uma moderada correlação positiva entre as variáveis analisadas, o que indica que, quanto maior o escore na escala HAM-D, maior o valor sérico do RAS.

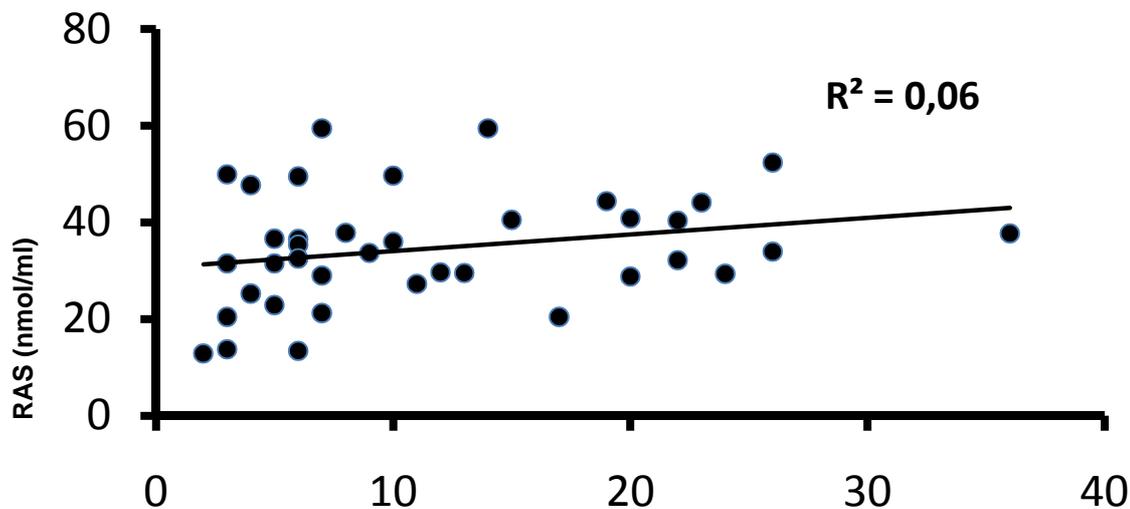


Escore total da Escala de Hamilton – Depressão (HAM-D)

Figura 13 - Correlação entre o entre o escore total pela escala HAM-D e a produção de RAS em portadores de SAOS. $r = +0,4$

4.4.12. Correlação entre a produção de Radical Superóxido e os escores totais da Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) em Portadores de SAOS

Na figura 14, está evidenciada a relação entre o escore total da escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) e a produção de Superóxido (RAS) em pacientes com SAOS, na qual há uma fraca correlação positiva entre as variáveis analisadas, o que indica que, quanto maior o escore na escala HAM-A, maior o valor sérico do RAS.

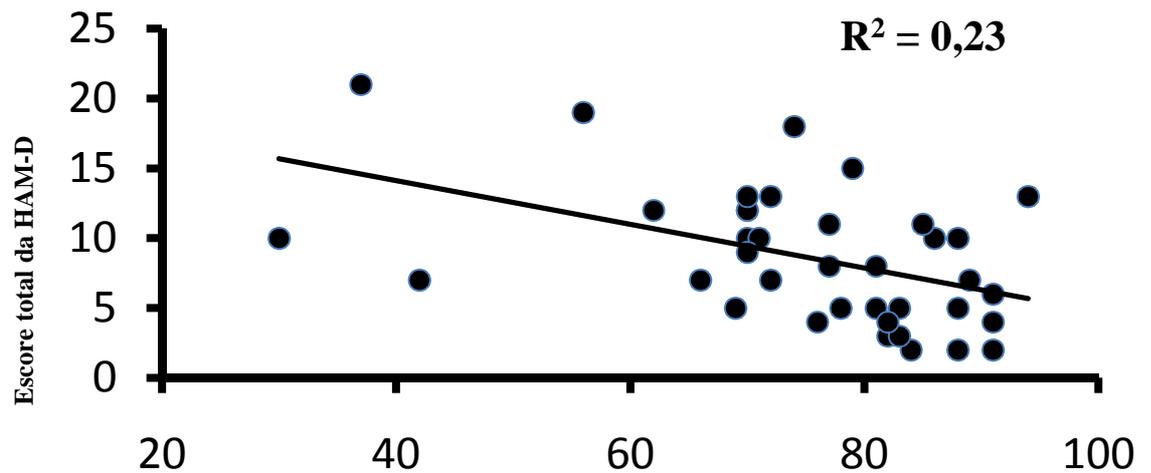


Escore total da Escala de Hamilton – Ansiedade (HAM-A)

Figura 14 - Correlação entre o escore total pela escala HAM-A e a produção de RAS em portadores de SAOS. $r = +0,24$

4.4.13. Correlação entre a saturação mínima de O₂ noturno e o escore total pela Escala de depressão de Hamilton (HAM-D) em portadores de SAOS

Na figura 15, está evidenciada a relação entre o escore total da escala de HAM-D e a saturação mínima de O₂ noturno em pacientes com SAOS, na qual há uma moderada correlação negativa entre as variáveis analisadas, o que indica que, quanto maior o escore na escala HAM-D, menor a SpO₂ mín noturna.

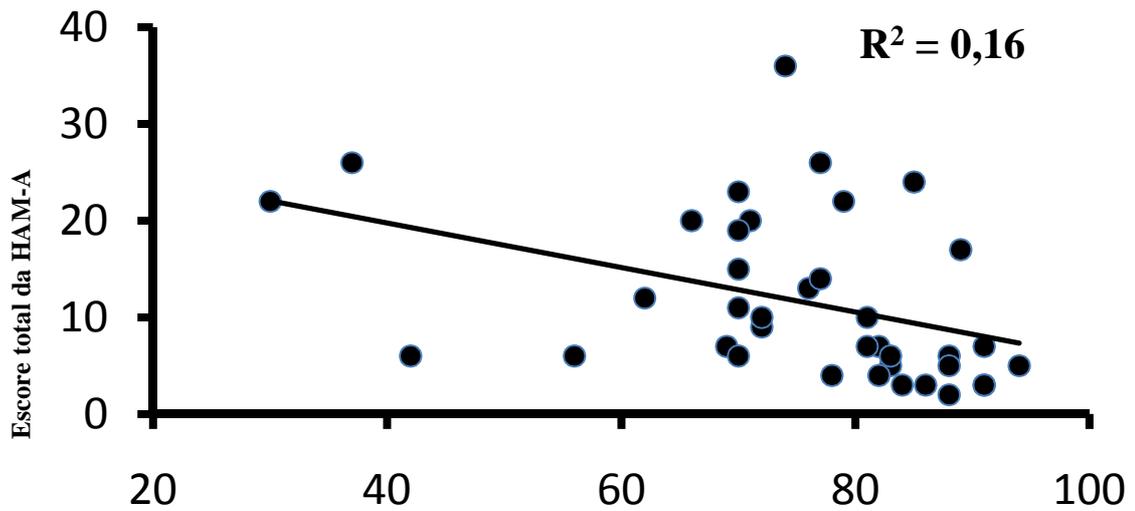


SpO₂mín - Saturação periférica mínima da Oxihemoglobina (%)

Figura 15 - Correlação entre a saturação mínima de O₂ noturno e o escore total pela escala HAM-D em portadores de SAOS. $r = -0,48$

4.4.14 Correlação entre a saturação mínima de O₂ noturno e o escore total pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) em portadores de SAOS

Na figura 16, está evidenciada a relação entre o escore total da escala de HAM-A e a saturação mínima de O₂ noturno em pacientes com SAOS, na qual há uma moderada correlação negativa entre as variáveis analisadas, o que indica que, quanto maior o escore na escala HAM-A, menor a SpO₂mín noturna.

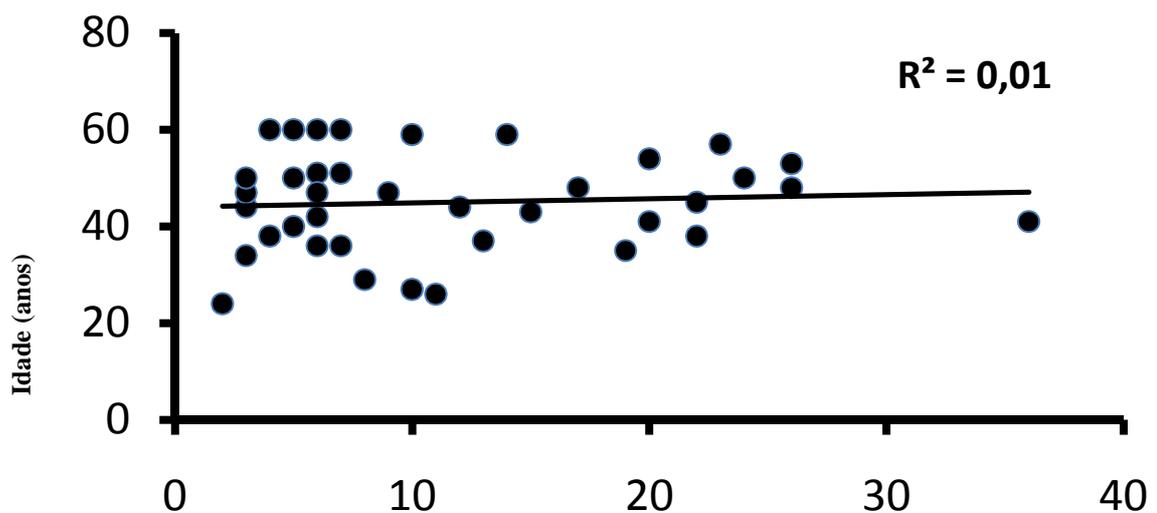


SpO₂mín - Saturação periférica mínima da Oxihemoglobina (%)

Figura 16 - Correlação entre a saturação mínima de O₂ noturna e o escore total pela escala HAM-A em portadores de SAOS. $r = -0,40$

4.4.15 Correlação entre a Idade e o escore total pela Escala de Ansiedade de Hamilton (HAM-A) em portadores de SAOS

Na figura 17, está evidenciado o estudo de correlação entre a idade e o escore total da escala de HAM-A em pacientes com SAOS, no qual o valor do “r” se aproxima do zero ($r = +0,07$), mostrando não haver correlação entre as variáveis analisadas.

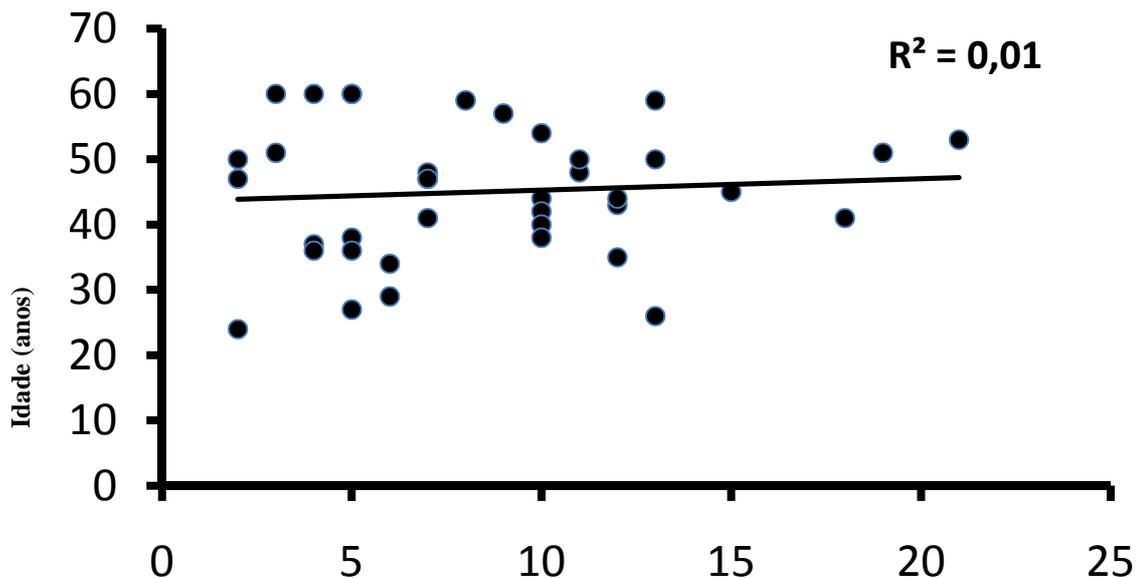


Escore total da Escala de Hamilton – Ansiedade (HAM-A)

Figura 17 - Correlação entre a Idade e o escore total pela escala HAM-A em portadores de SAOS. $r = +0,07$

4.4.16 Correlação entre a Idade e o escore total pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) em portadores de SAOS

Na figura 18 abaixo, está evidenciado o estudo de correlação entre a idade e o escore total da escala de HAM-D em pacientes com SAOS, no qual o valor do “r” se aproxima do zero ($r=+ 0,08$), mostrando não haver correlação entre as variáveis analisadas.

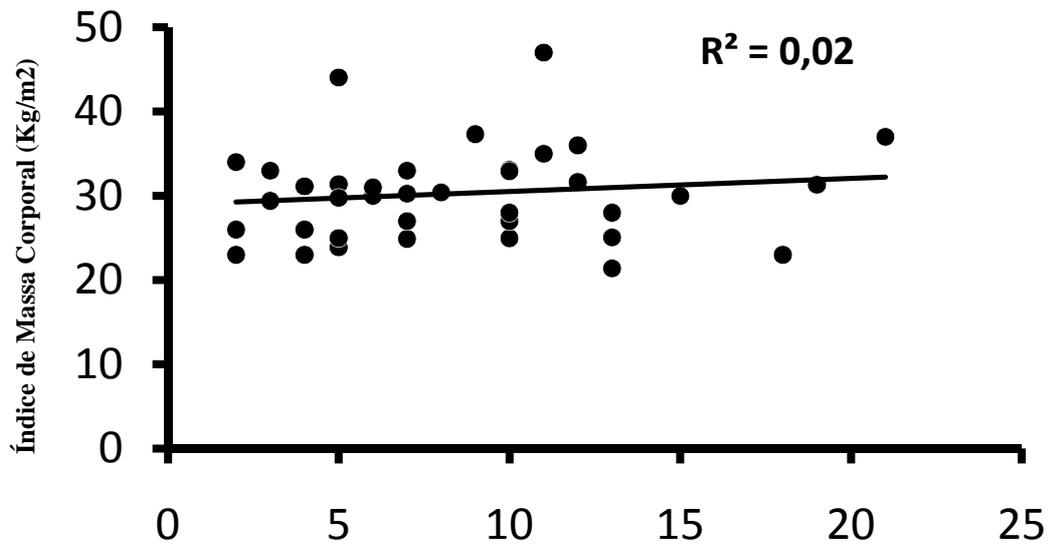


Escore total da Escala de Hamilton – Depressão (HAM-D)

Figura 18 - Correlação entre a Idade e o escore total pela escala HAM-D em portadores de SAOS. $r= +0,08$

4.4.17. Correlação entre o IMC e o escore total pela Escala de Depressão de Hamilton (HAM-D) em portadores de SAOS

Na figura 19, está evidenciado o estudo de correlação entre o IMC e o escore total da escala de HAM-D em pacientes com SAOS, no qual há uma fraca correlação positiva entre as variáveis, com valor do $r =+ 0,13$, mostrando uma tendência de maiores escores depressivos quanto maior o IMC.

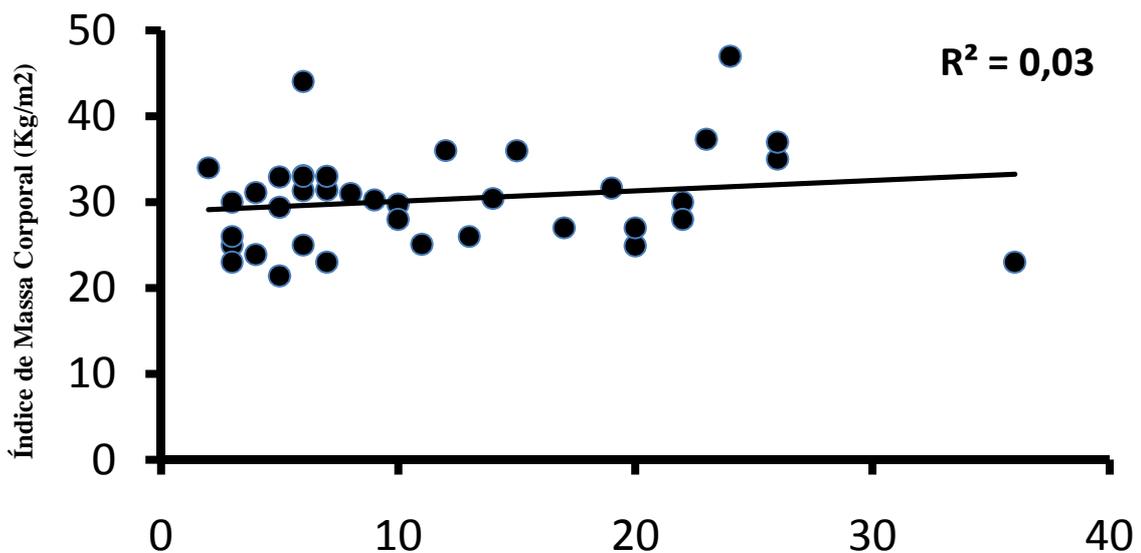


Escore total da Escala de Hamilton – Depressão (HAM-D)

Figura 19 - Correlação entre o IMC e o escore total pela escala HAM-D em portadores de SAOS. $r = +0,13$

4.4.18 Correlação entre o IMC e o escore total pela Escala de Hamilton – Ansiedade (HAM-A) em portadores de SAOS

Na figura 20, está evidenciado o estudo de correlação entre o IMC e o escore total da escala de HAM-A em pacientes com SAOS, no qual há uma fraca correlação positiva entre as variáveis, com valor do $r = +0,18$, mostrando uma tendência de maiores escores ansiosos quanto maior o IMC.



Escore total da Escala de Hamilton – Ansiedade (HAM-A)

Figura 20- Correlação entre o IMC e o escore total pela escala HAM-A em portadores de SAOS. $r = +0,18$

5- DISCUSSÃO

Tipicamente, a SAOS costuma associar-se ao ganho de peso e obesidade em adultos e crianças (FERGUSON et al., 1995; BARVAUX; AUBERT; RODENSTEIN, 2000; BENUMOF, 2001; BILLINGTON, 2002; DIXON; SCHACHTER; O'BRIEN, 2006; DALTRO et al., 2007; POIRIER et al., 2007; VERHULST et al., 2007), e em nosso grupo notamos médias elevadas das medidas da circunferência cervical e do índice de massa corporal diretamente proporcional ao grau da apnéia, como já demonstrado em nossos estudos anteriores (FRANCO et al., 2006; LIMA et al., 2006; OLIVEIRA et al, 2006; FRANCO et al., 2008; LIMA et al., 2008) e amplamente na literatura (GUILLEMINAULT; TILKIAN; DEMENT, 1976; FERGUSON, 1995; CAPLES; GAMI; SOMERS, 1999; BANNO AND KRYGER, 2007; BITTENCOURT, 2008). A sonolência diurna foi o sintoma diurno mais frequente nos apnéicos, sendo encontrada em mais de 50% dos casos, como já havíamos descrito em estudo anterior (FRANCO et al., 2008), e o ronco o sintoma noturno mais comum (em mais de 70% dos casos), além dos pesadelos em 40% a 53%. Parassonias NREM foram referidas em 7 a 38% dos apnéicos, sendo o sonilóquio a mais comum, seguida de terror noturno e sonambulismo, semelhante às descrições da literatura (GUILLEMINAULT; TILKIAN; DEMENT, 1976; BANNO AND KRYGER, 2007). Sintomas como fadiga e sonolência diurna também freqüentemente acompanham estados de depressão e ansiedade (SHEN; BARBERA; SHAPIRO, 2006). A percepção de apnéias em sono foi descrita em até 27% dos voluntários, mostrando que esta queixa é pouco referida e não deve ser aguardada para se pensar no diagnóstico. Interessantemente, a insônia foi uma das queixas principais na busca do diagnóstico em até 15% dos casos, mostrando que este sintoma não pode ser desprezado na consideração da SAOS como diagnóstico, provavelmente ocorrendo pela dificuldade em manter o sono devido à fragmentação do mesmo causada pela doença (SFORZA et al, 2002). Também encontramos queixas clínicas de inquietude e parestesias em pernas sugestivas da Síndrome das Pernas Inquietas em até 54% dos casos, e bruxismo, em até 30% dos casos.

Estudando as variáveis da PSG, em todos os grupos (SAOS leve, moderada e grave), houve comprometimento de parâmetros que evidenciam a qualidade do sono,

sendo o sono em geral fragmentado e de baixa eficiência, com redução do tempo total de sono, além do aumento das latências NREM e do REM, com aumento da média dos microdespertares. Além disto, a arquitetura do sono esteve prejudicada em todos os grupos, com desequilíbrio na distribuição percentual das fases do sono, havendo aumento do tempo em sono superficial e redução do tempo em sono profundo delta e do sono REM. Também o estudo da oximetria noturna nestes pacientes demonstrou níveis médios de saturação de O₂ inversamente proporcionais ao grau de apnéia, com diferença estatisticamente significativa. Também o estudo do ECG noturno identificou presença de alterações do ritmo cardíaco mais frequente nos grupos de maior IAH, sendo que braditaquicardias ocorreram em 23% do grupo moderado e 40% do grave e extrassístoles ventriculares presentes em 7% dos apnéicos graves. Movimentos anormais tipo “PLMS” foram detectados em 8% do grupo de apnéicos moderados. Estas alterações polissonográficas são descritas na literatura como típicas da SAOS (GUILLEMINAULT AND BASSIRI, 2005; BANNO AND KRYGER, 2007). Algumas destas alterações polissonográficas descritas na SAOS, tais como o aumento do tempo em vigília e do número de despertares, redução do tempo em sono delta e do tempo total de sono são anormalidades compartilhadas por indivíduos com depressão (DELDIN; PHILLIPS; THOMAS, 2006).

Nossos resultados quanto às avaliações de sintomas depressivos e ansiosos nos grupos de apnéicos demonstraram médias crescentes dos valores do escore total para a escala HAM-D diretamente proporcionais a gravidade da SAOS, sendo a diferença estatisticamente significativa quando comparados os grupos de apnéia leve com os grupos moderada ou grave. As médias dos escores HAM-D para os grupos SAOS moderada e grave caracterizam síndrome depressiva leve, com os subítens de maior expressão: humor deprimido, insônia inicial e ansiedade psíquica. Quando comparados o grupo de apnéicos de grau leve com os grupos de apnéia moderada ou grave, houve diferença estatisticamente significativa entre os escores, com valores diretamente proporcionais à gravidade da apnéia, para os subítens: culpa, insônia (inicial, intermediária e tardia), ansiedade psíquica e somática e sintomas somáticos gerais. Houve uma percentagem crescente e diretamente proporcional à gravidade da apnéia de escores HAM-D compatíveis com síndrome depressiva leve para os três

grupos de apnéicos, e casos de escore HAM-D compatível com síndrome depressiva moderada apenas nos grupos de apnéia moderada e grave.

Já para o estudo de sintomas ansiosos, as médias dos escores HAM-A foram crescentes e diretamente proporcionais a gravidade da apnéia, com diferença significativa entre os grupos de SAOS leve e grave. Para os três grupos as maiores médias ocorreram para os subítens de sintomas psíquicos como ansiedade psíquica, insônia, humor ansioso, tensão e dificuldade intelectual. Sintomas somáticos obtiveram escores com menores médias do que os sintomas psíquicos, e os mais relevantes foram dores musculares e sintomas do SNA. Mas os subítens que evidenciaram diferenças significativas, também apenas entre os grupos SAOS leve e grave foram: sintomas psíquicos (humor ansioso e tensão) e sintomas somáticos (gastrointestinais, genitourinários e SNA). Assim como para o estudo HAM-D, as percentagens de escore HAM-A compatíveis com ansiedade leve, moderada ou grave foram crescentes e diretamente proporcionais ao grau de apnéia, principalmente quando comparados os grupo SAOS leve e moderado ou grave, não havendo casos de escores compatíveis com ansiedade moderada ou grave para o grupo de apnéicos leves.

Não encontramos correlação entre a idade e os escores HAM-D e HAM-A. Encontramos fraca correlação positiva entre sintomas depressivos e ansiosos e o IMC, e entre os níveis de RAS e sintomas ansiosos; além de fraca correlação negativa entre os níveis de RAS e a SpO₂mín, assim como entre os escores de sonolência de Epworth e os níveis de NO. Já correlações de maior significância, de valor moderado, foram positivas para níveis de RAS versus IAH, níveis de RAS versus escore HAM-D, IAH versus escores HAM-D e HAM-A, escore de Epworth versus níveis de RAS e níveis de NO versus SpO₂ mín. Foram negativas as correlações entre níveis de NO versus IAH, SpO₂ mín versus escores HAM-A e HAM-D e entre os níveis de NO versus escores HAM-D e HAM-A.

Estes resultados das correlações sugerem que quanto maior o grau de apnéia, maior é a dessaturação de oxigênio sanguíneo e maior gravidade do estado de estresse oxidativo, além de maior sonolência diurna e maior presença de sintomas depressivos ou ansiosos. Em estudos anteriores, já demonstramos a exacerbação do estado de estresse oxidativo em obesos com SAOS, que foi aliviado pelo tratamento

com o CPAP nasal (LIMA et al., 2008; LIMA et al., 2009) e também o alívio da sonolência diurna pelo uso do CPAP nasal (FRANCO, BONANNI, JAGUARIBE, ATAÍDE JR., 2009; FRANCO et al., 2009).

Sintomas depressivos e ansiosos têm sido descritos como mais frequentes em pacientes com SAOS do que na população em geral, a depressão incidindo em 7% a 56% dos apnéicos (KALES et al, 1985; REYNOLDS et al, 1989; SFORZA et al, 2002; AL-BARAK; SHEPERTYEKY; KRYGER, 2003). Para alguns autores os escores depressivos foram mais altos nos casos de maior gravidade quanto ao IAH e hipoxemia noturna (AIKENS & MENDELSON, 1999). Outros autores não encontraram esta correlação direta entre maior gravidade da apnéia e da hipoxemia noturna como potencial fator de risco para depressão, distúrbios do humor ou alterações da personalidade (LEE, 1990; PILLAR & LAVIE, 1998; BARDWELL & BERRY, 1999). Assim, é difícil determinar quanto destas alterações psicopatológicas são decorrentes da gravidade da SAOS ou de sintomas específicos, tais como a sonolência e redução do alerta diurnos (NAMARA; GRUNSTEIN; SULLIVAN, 1993; SFORZA et al, 2002) ou fadiga, cansaço ou falta de energia diurna (CHERVIN, 2000), de distúrbio psiquiátrico primário ou devido a associação das várias condições clínicas comórbidas à SAOS, tais como obesidade, diabetes e HAS, levando à situações de incapacidade e prejuízo global da saúde e queda na qualidade de vida (CASSEL, 1993; NAMARA; GRUNSTEIN; SULLIVANM, 1993; SMITH AND SHNEERSON, 1995), ou mesmo devido ao uso crônico de psicotrópicos (HAGEN AND BLACK, 2008). Vários esforços têm sido feitos para se tentar esclarecer a origem da fadiga e sonolência diurna em pacientes depressivos com distúrbios do sono, tais como a SAOS, mas os resultados são conflitantes, embora haja sugestão de que a fadiga esteja mais associada à depressão do que à severidade da SAOS, pois tem sido observada melhora da fadiga com o tratamento da depressão independente do tratamento da SAOS (BARDWELL; ANCOLI-ISRAEL; DIMSDALE, 2007). O ideal seria otimizar o tratamento de ambas as condições comórbidas, melhorando de forma recíproca os sintomas (BRUNELLO et al, 1999; MCMAHON; FORESMAN; CHISHOLM, 2003; KAWAHARA et al, 2005).

Para outros autores, o distúrbio do humor e fadiga têm sido correlacionados com a fragmentação do sono associada a SAOS mais do que com a frequência de

dessaturação do oxigênio (MCCALL; HARDING; O'DONOVAN, 2006). Assumindo que o prejuízo nas atividades de vida diurna seja crucial para surgimento de alterações psicopatológicas, algumas hipóteses podem explicar como a sonolência diurna influencia o perfil psicológico de portadores da SAOS. Sintomas diurnos da SAOS, tais como sonolência excessiva diurna é um dos sintomas diurnos mais comuns na SAOS e redução do alerta, fadiga ou falta de energia, podem ser graves o suficiente para incapacitar o indivíduo em seu funcionamento executivo nas atividades do trabalho e sociais, e comprometer sua percepção funcional e emocional de bem-estar, levando aos distúrbios do humor e de personalidade (SFORZA et al., 2002; GLEBOCKA; KOSSOWSKA; BEDNAREK, 2006).

De qualquer forma, é muito importante investigar e tratar sintomas desta natureza, pois alguns autores têm sugerido que fadiga, inabilidade crônica de iniciar e manter o sono e insônia, aumentam o risco de suicídio (CHELLAPPA AND ARAUJO, 2007; MCCALL; HARDING; O'DONOVAN, 2006). Pacientes com sintomas relativos aos distúrbios do humor que inicialmente se apresente ao especialista do sono, devem ser avaliados para possível diagnóstico de depressão/ansiedade, associados ou não aos distúrbios do sono, e quanto ao risco de suicídio, para que possam ser tratados de forma apropriada.

Em nosso estudo, a produção de NO e de RAS em indivíduos com SAOS mostrou moderada correlação, negativa e positiva, respectivamente, com o IAH, reforçando o papel dos eventos de hipóxia/reoxigenação sobre o estresse oxidativo, vinculando de forma direta a gravidade de ambos, SAOS e estresse oxidativo.

IP et al. (2000) mostraram uma correlação negativa entre o IAH e a produção de NO nos indivíduos com SAOS, relação que permaneceu, mesmo após terem sido feitos ajustes em relação ao IMC, o que confirma que a SAOS produz alterações na síntese de óxido nítrico, independente da obesidade. Segundo KHALID et al., 1993, o aumento da síntese de RAS na SAOS apresenta correlação com a redução nos níveis de NO e com possíveis alterações na homeostase do tônus vasomotor com conseqüente lesão endotelial, sendo influenciado pelos seguintes elementos: a) a hipoxemia intermitente que funciona como ativadora dos neutrófilos polimorfonucleares, que aderem ao endotélio e liberam as espécies reativas de oxigênio, induzindo a um aumento na produção de radicais livres. Esta resposta

depende do grau e da duração da hipóxia; b) a hiperatividade simpática presente na SAOS, que promove elevação nos níveis das catecolaminas plasmáticas, levando a um processo de auto-oxidação, o que eleva a síntese das espécies reativas de oxigênio.

Nosso estudo de correlações demonstrou moderada correlação direta entre a gravidade da SAOS, os escores depressivo e ansioso e a gravidade do estresse oxidativo; entre gravidade do estresse oxidativo e sonolência subjetiva, sintomas depressivos e ansiosos e dessaturação de O₂. Desta forma, acreditamos haver indícios, embora nossa amostra seja pequena, de que há um ciclo de interações e retro-alimentação entre a SAOS, o estado de estresse oxidativo e o surgimento de sintomas psicopatológicos depressivos e ansiosos nestes indivíduos.

Entretanto, a interação entre SAOS e humor parece ser recíproca e complexa (BARAN & RICHERT, 2003; HARDWELL; MOORE; ANCOLI-ISRAEL; DIMSDALE, 2003), havendo prováveis mecanismos neurobiológicos em comum no desenvolvimento destes estados clínicos. Estudos já demonstraram que a privação do sono e hipoxemia intermitente crônicas levam a prejuízo nas funções do córtex pré-frontal (BEEBE & GOZAL, 2002), na neurogênese hipocampal (MEERLO et al., 2009) e injúria neuronal (NAIDOO, 2009), provavelmente mediados pelo estresse oxidativo celular e ativação do eixo HHA, participando da patofisiologia dos distúrbios da memória, atenção e humor em humanos (NESTER et al., 2002; PETERSON & BENCA, 2006). Da mesma forma, estudos de neuroimagem funcional por Ressonância Magnética ou PET (“positron emission tomography”) scan em pacientes com SAOS (THOMAS et al., 2005) e em pacientes com depressão maior (DREVETS, 2000; GERMAIN et al., 2004) mostraram anormalidades na ativação do córtex pré-frontal.

Desregulação neuroendócrina, em particular a hiperativação do eixo HHA associada a elevações do hormônio liberador da corticotrofina (CRH) e do cortisol têm sido reconhecidas como tendo um papel importante na gênese dos distúrbios do humor (NESTER; BARROT; DILEONE et al., 2002; YEE et al., 2004; PETERSON AND BENCA, 2006), estando também intimamente envolvido na fisiopatologia do estresse oxidativo crônico decorrente da SAOS (FLETCHER et al., 1987; BRATEL; WENNLUND; CARLSTROM, 1999; TRAKADA et al., 2007).

Também o estado inflamatório crônico ocorrente na SAOS (KASASBEH; CHI; KRISHNASWAMY, 2006), com a elevação de citocinas, tais como, a interleucina 6 (IL-6) e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), têm sido associado à sonolência excessiva diurna e fadiga (MASTORAKOS; CHROUSOS; WEBER, 1993; TRAKADA et al., 2007) e seus níveis plasmáticos correlacionam-se positivamente com o grau da apnéia e da hipoxemia noturna (VGONTZAS et al., 1997; VGONTZAS et al., 2000), independente da ocorrência de obesidade (VGONTZAS et al., 2000). Estudos correlacionam citoquinas inflamatórias e distúrbios do humor, principalmente a depressão maior, demonstrando elevação dos níveis séricos de TNF- α e/ou de interleucinas IL-1 β , IL-6, IL-8 em deprimidos (MAES, 1993; WICHERS & MAES, 2002; O'BRIEN; SCOTT; DINAN, 2004; TSAO et al., 2006). Níveis séricos aumentados de IL-6 levam a redução do triptofano plasmático, além de promover a ativação do HHA, com aumento do cortisol, ambos repercutindo na redução da neurotransmissão central da serotonina, importante neurotransmissor na regulação do sono e do humor, predispondo a distúrbios nestas esferas (SONG et al., 1998; TAFET; TOISTER-ACHITUV AND SHINITZKY, 2001; BUCKLEY AND SCHATZBERG, 2005; KRYSTAL, 2006; OPP, 2006; CHELLAPPA; SCHRÖDER; CAJOCHEN, 2009).

Assim, a ativação do sistema HHA, com elevação sérica do cortisol e corticotrofina, e do sistema inflamatório, com elevação sérica de IL-6 e TNF- α , entre outras substâncias, em vigência de um estado de estresse oxidativo-inflamatório crônico, estão intimamente interconectados e possivelmente envolvidos na ligação neurobiológica entre a SAOS e os sintomas depressivos e ansiosos.

É possível que haja variabilidade individual na resposta à fragmentação/privação crônica do sono determinando o fenótipo predominante de sonolência excessiva e/ou fadiga diurnas (SHEN; BARBERA; SHAPIRO, 2006), depressão, desatenção, com maior ou menor predisposição aos distúrbios do humor, podendo a SAOS contribuir para exacerbar a condição de determinado indivíduo predisposto. Sintomas psiquiátricos depressivos e ansiosos em pacientes com SAOS levam à menor tolerância ao uso do CPAP, sendo considerados preditores de má aderência a este tratamento, repercutindo negativamente no resultado terapêutico (KJELSBURG; RUUD; STAVEM, 2005). Por outro lado, o tratamento da SAOS

poderá melhorar ou prevenir sintomas depressivos e ansiosos (DELDIN; PHILLIPS; THOMAS, 2006). Assim, nos parece elementar diagnosticar e tratar estados depressivos e ansiosos em pacientes com SAOS, contribuindo favoravelmente nos resultados terapêuticos de ambas as condições clínicas.

Não podemos excluir a possibilidade de limitações em nosso estudo decorrente de viés metodológico. O uso de questionários e escalas pode introduzir viés subjetivo na estimativa dos sintomas, mas dados objetivos de exames de polissonografia e do estudo laboratorial serviram de suporte para argumentar nossas considerações.

6- CONCLUSÕES

Os resultados do presente trabalho permitem concluir em geral que:

1. Portadores de SAOS apresentaram queixas de sintomas diurnos, com predominância da sonolência, e sintomas noturnos, com predominância do ronco, pesadelos e insônia. Na avaliação de sintomas depressivos e ansiosos, houve predominância de insônia, ansiedade psíquica e somática geral.
2. O estudo objetivo do sono por polissonografia identificou redução do tempo total de sono, fragmentação do mesmo, com redução de sua eficiência e desorganização de sua arquitetura, com sono mais superficial e diminuição do sono REM e do sono profundo NREM. A oximetria noturna mostrou maior nível de hipoxemia quanto maior a gravidade da SAOS.
3. Portadores da SAOS apresentaram aumento na produção de radical superóxido e redução nos níveis de nitritos e nitratos séricos, sinais objetivos de um estado de estresse oxidativo.
4. Quanto maior a gravidade da SAOS, maior fragmentação do sono e maior hipoxemia noturna, mais grave foi o estado de estresse oxidativo e maior foi a incidência de sintomas diurnos, principalmente sonolência, sintomas depressivos e ansiosos.

Com o aumento da prevalência mundial da obesidade e de outros fatores de risco para a SAOS na população geral, pesquisar e tratar a SAOS e possíveis comorbidades de interação mútua, tais como os distúrbios depressivos e ansiosos, é atitude de grande valor clínico. Isto permite prevenção da perpetuação de ciclo vicioso de retroalimentação dessas situações clínicas e a escolha ciente de medidas terapêuticas que possam beneficiar e não prejudicar a evolução de ambos os quadros.

7- REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. ADAMS, K.F. et al. Overweight, obesity, and mortality in a large prospective cohort of persons 50 to 71 years old. *N Engl J Med*, v.355, p.763-778, 2006.
2. AL-BARAK, M.; SHEPERTYEKY, M.R.; KRYGER, M.H. Morbidity and mortality in obstructive sleep apnea syndrome: effect of treatment on neuropsychiatric morbidity and quality of life. *Sleep Biol Rhythms*, v.1, p. 65-74, 2003.
3. AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE TASK FORCE. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*, v. 22, p. 667-689, 1999.
4. AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION. **DSM-IV** - Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed. Washington, DC, American Psychiatric Press, 1994.
5. AMERICAN SLEEP DISORDERS ASSOCIATION - ATLAS TASK FORCE. EEG arousals: scoring rules and examples. *Sleep*, v. 15, p. 174-184, 1992.
6. BAIK, U.B. et al. Relationship between cephalometric characteristics and obstructive sites in obstructive sleep apnea syndrome. *The angle orthodontist*, v. 72, n. 2, p. 124-134, 2001.
7. BANNO, K.; KRYGER, M.H. Sleep apnea: clinical investigations in humans. *Sleep Med*, v.8, p. 400-426, 2007.
8. BARDWELL, W.A.; ANCOLI-ISRAEL, S.; BERRY, C.C.; DIMSDALE, J.E. Neuropsychological effects for one-week continuous positive airway pressure treatment in patients with obstructive sleep apnea: a placebo-controlled study. *Psycho Med*, v. 63, p. 579-584, 2001.
9. BARDWELL, W.A.; ANCOLI-ISRAEL, S.; DIMSDALE, J.E. Comparison of the effects of depressive symptoms and apnea severity on fatigue in patients with obstructive sleep apnea: a replication study. *J Affect Disord*, v. 97, p. 181-186, 2007.
10. BENCA, R.M. Mood disorders. **In: Principles and practice of sleep medicine.** Psychiatric disorders. Meir H. Kryge, Thomas Roth, William C. Dement, eds. 4^a ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, PA. p. 1311-1326, 2005.

11. BEECROFT, J.; ZANON, S.; LUKIC, D.; HANLY, P. Oral continuous positive airway pressure for sleep apnea: effectiveness, patient preference, and adherence. **Chest**, v.124, p. 2200-2208, 2003.
12. BITTENCOURT, L.R.A et al. Diagnóstico clínico e laboratorial da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono. In: Bittencourt L.R.A., et al., eds. **Diagnóstico e tratamento da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono: guia prático**. 1^a ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, 2008, 100 p.
13. BRATEL T, WENNLUND A, CARLSTROM K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea. Effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). **Respir Med**, v. 93, p. 1-7, 1999.
14. BRUNELLO, N. et al. Dysthymia: clinical picture, extent of overlap with chronic fatigue syndrome, neuropharmacological considerations, and new therapeutic vistas. **J Affect Disord**, v. 52, p. 275–290, 1999.
15. BUCKLEY, T.M.; SCHATZBERG, A.F. On the interactions of the hypothalamic-pituitary-adrenal (HPA) axis and sleep: normal HPA axis activity and circadian rhythm, exemplary sleep disorders. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 90, p. 3106–3114, 2005.
16. BIXLER, E.O. et al. Effects of age on sleep apnea in men: Prevalence and severity. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 157, p. 144-48, 1998.
17. BIXLER, E.O. et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. **Am J Respir Crit Care Med**, v.163, p. 608-613, 2002.
18. CAMPOS-RODRIGUEZ, F. et al. Mortality in obstructive sleep apnea–hypopnea patients treated with positive airway pressure. **Chest**, v. 128, p. 624–633, 2005.
19. CAN, M. et al. Serum cardiovascular risk factors in obstructive sleep apnea. **Chest**, v. 129, p. 233-237, 2006.
20. CAPLES, S.M.; GAMI, A.S.; SOMERS, V.K. Obstructive sleep apnea. **Ann Intern Med**. v. 142(3), p.187-197, 2005.
21. CHELLAPPA, S.L.; ARAUJO, J.F. Sleep disorders and suicidal ideation in patients with depressive disorder. **Psychiatry Res**, v. 153, n. 2, p. 131–6, 2007.

22. CHELLAPPA, S.L.; SCHRÖDER, C.; CAJOCHEEN, C. Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: is there a link? **Sleep Med**, v. 10, n. 5, p. 505-514, 2009.
23. CHIN, K et al. Changes in intra-abdominal visceral fat and serum leptin levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome following nasal continuous positive airway pressure therapy. **Circulation**, v. 100, p. 706-712, 1999.
24. CIDS - The International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic & Coding Manual. Second Edition, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
25. COUGHLIN, S.; CALVERLEY, P; WILDING, J. Sleep disordered breathing – a new component of syndrome x? **Obesity Rev.**, v. 2, p. 267-274, 2001.
26. COUGHLIN S.R. et al. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. **Eur Heart J.**, v. 25, n. 9, p. 735-41, 2004.
27. DANCEY, D., et al. Gender differences in sleep apnea. The role of neck circumference. **Chest**, v. 123, p. 1544-1550, 2003.
28. DE ALBERTO, M.J. et al. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. **Chest**, v. 105, p. 1753–1758, 1994.
29. DELDIN, P.J.; PHILLIPS, L.K.; THOMAS, R.J. A preliminary study of sleep-disordered breathing in major depressive disorder. **Sleep Med**, v. 7, p. 131-139, 2006.
30. DEL PORTO, J.A. Aspectos Gerais das Escalas para Avaliação de Depressão. In: **Escalas de Avaliação para Monitorização de Tratamento com Psicofármacos**. Centro de Pesquisa em Psicobiologia Clínica do Departamento de Psicobiologia da Escola Paulista de Medicina. 1^a ed. São Paulo: Livraria Médica Paulista Editora, p. 93-100, 1989.
31. DERDERIAN, S.S.; BRIDENBAUGH, R.H.; RAJAGOPAL, K.R. Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. **Chest**, v. 94, p. 1023-1027, 1998.
32. DOUGLAS, N.J. Systematic review of the efficacy of nasal CPAP. **Thorax**, v. 53, p. 4141-415, 1998.

33. ENGLEMAN, H.M. et al. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. **Thorax**, v. 48, p. 187-197, 2005.
34. FERGUSON, K.A. et al. The relationship between obesity and craniofacial structure in obstructive sleep apnea. **Chest**, v.108, p.375-381, 1995.
35. FLEMONS, W.W. Obstructive sleep apnea. **N Engl J Med**, v. 347, n. 7, p. 498-504, 2002.
36. FLETCHER, E.C. et al. Urinary catecholamines before and after tracheostomy in patients with obstructive sleep apnea and hypertension. **Sleep**, v. 10, p. 35-44, 1987.
37. FOGEL, R.B.; MALHOTRA, A.; WHITE, D.P. Sleep 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. **Thorax**, v. 59, p. 159-163, 2004.
38. FRANCO, C.M.B; OLIVEIRA, B.; ATAÍDE JR, L; LIMA, AM.J. FRANÇA, W. Obstructive Sleep Apnoea in severe obese patients: a study of 50 cases. In: 10th International Congress of Obesity, Sydney. **Obesity Reviews**. Oxford: Blackwell Publishing. v. 7. p. 220-220, 2006.
39. FRANCO, C.M.R; ARAÚJO, D.F.M; LIMA, A.M.J.; ATAÍDE JR., L. Síndrome da apanéia-hipopnéia obstrutiva do sono: avaliação clínica e polissonográfica. **Neurobiologia**, v. 71, n. 4, p. 19-30, 2008.
40. FRANCO, C.M.R. et al. Impacto do uso do CPAP na hipersônia diurna em portadores da síndrome da apnéia obstrutiva do sono. **Neurobiologia**, v. 72, n. 1, p. 45-51, 2009.
41. FRANCO, C.M.R; BONANNI, J. C.; JAGUARIBE, A. M; ATAÍDE JR., L. Estudo sobre o impacto do uso de aparelho de emissão de pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores na hipersonia diurna em portadores da síndrome de apnéia do sono. **Rev Port Pneumol**, v. 2 (XV), p. 215-226, 2009.
42. GARBUIO, S. et al. Study of metabolic changes in patients with obstructive sleep apnea syndrome before and after use of continuous positive airway pressure. **Sleep Science**, v. 2, n. 2, p. 76-81, 2009.
43. GARCIA-RIO, F. et al. Sleep apnea and hypertension. **Chest**, v. 117, p. 1417-1425, 2000.

44. GERMAIN, A. et al. Neurobiology of non-REM sleep in depression: further evidence for hypofrontality and thalamic dysregulation. **Am J Psychiatry**, v. 161, p. 1856-1863, 2004.
45. GLEBOCKA, A.; KOSSOWSKA, A.; BEDNAREK, M. Obstructive sleep apnea and the quality of life. **J Physiol Pharmacol**, v.57, Suppl. 4, p. 111-117, 2006.
46. GRUBER, A.; HORWOOD, F.; SITHOLE, J.; ALI, N.J.; IDRIS, I. Obstructive Sleep Apnoea is independently associated with the Metabolic Syndrome but not Insulin Resistance state. **Cardiovasc Diabetol**, v. 5, n. 1, p. 22-28, 2006.
47. GRUNSTEIN, R.R.; HO, K.Y.; SULLIVAN, C.E. Acromegaly and sleep apnea. **Ann Intern Med**, v. 115, p.527-532; 1991.
48. GRUNSTEIN, R.R.; SULLIVAN, C.E. Hypothyroidism and sleep apnea: Mechanisms and management. **Am J Med**, v. 85, p. 775-779, 1988.
49. GUILLEMINAULT, C.; TILKIAN, A.; DEMENT, W.C. The sleep apnea syndromes. **Ann Rev Med**, v. 27, p. 465-484, 1976.
50. GUILLEMINAULT, C.; BASSIRI, A. Clinical features and evaluation of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome and upper airway resistance syndrome. In: **Principles and practice of sleep medicine**. Meir H. Kryge, Thomas Roth, William C. Dement, 4th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, PA. 2005; pg 1043 – 1052.
51. HAGEN, C.C.; BLACK, J.E. Sleepiness and Fatigue in Patients with Psychiatric Disorders. **Sleep Med Clin**, v. 3, p. 205–215, 2008.
52. HEDLUNG, J.L.; VIEWEG, B.W. The Hamilton Rating Scale for Depression: a Comprehensive Review. **J Operational Psychiatry** , v. 10, p. 149-165, 1979.
53. HIRSHKOWITZ, M.; SHARAFKHANEH, A. Positive Airway Pressure Therapy of OSA. **Semin Respir Crit Care Med**, v. 26, n. 1, p. 68-79, 2005.
54. HOFFSTEIN, V.; SZALAI, J.P: Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. **Sleep**, v.16, p.118-122, 1993.
55. HORNER, R.L. et al. Sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnea and weight matched controls. **Eur Respir J**, v. 2, p. 613–622, 1989.
56. HSU, A.A.L.; LO C. Continuous positive airway pressure therapy in sleep apnoea. **Respirology**, v. 8, p. 447–454, 2003.

57. HUDGEL, D.W. et al.: Instability of ventilatory control in patients with obstructive sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 158, p. 1142–1149, 1998.
58. IBER, C.; ANCOLI-ISRAEL, S.; CHESSON, A.; QUAN, S.F. for the American Academy of Sleep Medicine. **The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Rules, Terminology and Technical Specifications**. 1st ed: Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
59. IP, M.S. et al. Circulating nitric oxide is suppressed in obstructive sleep apnea and is reversed by nasal continuous positive airway pressure. **Am J Respir Crit Care Med**, v.162, p. 2166-2171, 2000.
60. IP, M.S. et al. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 165, p. 670-676, 2002.
61. ISSA, F.G.; SULLIVAN, C.E. Alcohol, snoring and sleep apnea. **J Neurol Neurosurg Psychiatry**, v.45, p.353-359, 1982.
62. JENKINSON, C.; DAVIES, R.J.; MULLINS, R.; STRADLING, J.R. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep CPAP in sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. **Lancet**, v. 353, p. 2100–2105, 1999.
63. JONES, K.; HARRISON, Y. Frontal lobe function, sleep loss and fragmented sleep. **Sleep Med Rev**, v.5, p.463-475, 2001.
64. KASASBEH, E.; CHI, D.S.; KRISHNASWAMY, G. Inflammatory aspects of sleep apnea and their cardiovascular consequences. **Southern Med Journal**, v. 99, p. 58-67, 2006.
65. KAWAHARA, S. et al. Nasal CPAP improves the quality of life and lessens the depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Intern Med**, v. 44, p. 422–427, 2005..
66. KHALID, M.A.; ASHRAF, M. Direct detection of endogenous hydroxyl radical production in cultured adult cardiomyocyte during anoxia and reoxygenation: is the hydroxyl radical really the most damaging radical species? **Circ Res**, v. 72, p. 725-36, 1993.
67. KRYGER, M.H., PHILLIPS, B. Management of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: overview. In: **Principles and practice of sleep medicine**. Meir

- H. Kryger, Thomas Roth, William C. Dement, 4th ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, PA. 2005; pg 1109 – 1121.
68. KRYSTAL, A.D. Sleep and Psychiatric Disorders: Future Directions. **Psychiatr Clin N Am**, v. 29, p. 1115–1130, 2006.
69. LAN, Z. et al. Difference of pharyngeal morphology and mechanical property between OSAHS patients and normal subjects. **Auris Nasus Larynx**, v. 33, n. 4, p. 433-9, 2006.
70. LAUNOIS, S.H.; PÉPIN, J.L.; LÉVY, P. Sleep apnea in the elderly: a specific entity? Clinical Review. **Sleep Med Rev**, v. 11, p. 87-97, 2007.
71. LIMA, A.M.J; FRANCO, C.M.B; OLIVEIRA, B.; ATAÍDE JR, L.; HALPERN, A. Relationship between BMI and oxygen desaturation in severe obesity. In: 10th Internacional Congress of Obesity, Sydney. **Obesity Reviews**. Oxford : Blackwell Publishing. v. 7. p. 219-219, 2006.
72. LIMA, A.M.J.; FRANCO, C.M.R.; CASTRO, C.M.M.B.; BEZERRA, A.A; ATAÍDE JR.; HALPERN, A. Contribuição da apnéia obstrutiva do sono para o estresse oxidativo da obesidade. **Arq Bras Endocrinol Metab**, v. 52, n. 4, p. 668-676, 2008.
73. LIMA, A.M.J.; FRANCO, C.M.R.; CASTRO, C.M.M.B.; BEZERRA, A.A; ATAÍDE JR.; HALPERN, A. Effects of nasal continuous positive airway pressure treatment on oxidative stress and adiponectin levels in obese patients with obstructive sleep apnea. **Respiration**. 2009 Jul 3. [Epub ahead of print]
74. LINDBERG, E. et al. A 10-year follow-up of snoring in men. **Chest**, v. 114, p.1048-1055, 1998.
75. LINDBERG, E.; GISLASON, T. Clinical review article: Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. **Sleep Med Rev**, v. 4, n. 5, p. 411-433, 2000.
76. MAES, M. A review on the acute phase response in major depression. **Rev Neurosci**, v. 4, p. 407–416, 1993.
77. MAKINO, S. et al. Obstructive sleep apnoea syndrome, plasma adiponectin levels and insulin resistance. **Clin Endocrinol**, v. 4, n.1, p. 12-19, 2006.
78. MARIN, J.M.; CARRIZO, S.J. Mortality in obstructive sleep apnea. **Sleep Med Clin**, v. 2; p. 593-601, 2007.

79. MCCALL, W.V.; HARDING, D.; O'DONOVAN, C. Correlates of depressive symptoms in patients with obstructive sleep apnea. **J Clin Sleep Med**, v. 2, p. 424–426, 2006.
80. MCCORD, J.M. Oxygen-derived free radicals in post-ischemic tissue injury. **N Engl J Med**, v. 312, p. 159–163, 1985.
81. MCCORD, J.M. The evolution of free radicals and oxidative stress. **Am J Med**, v. 108, p. 652–659, 2000.
82. MCMAHON, J.P.; FORESMAN, B.H.; CHISHOLM, R.C. The influence of CPAP on the neurobehavioral performance of patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome: a systematic review. **WMJ**, v. 102, p. 36–43, 2003.
83. MCNICHOLAS, W.T.; RYAN, S. Obstructive sleep apnoea syndrome: translating science to clinical practice. *Respirology*, v. 11, n.2, p. 136-44, 2006.
84. MOORE, D. P.; JEFFERSON, J.W. **Handbook of Medical Psychiatry**, 2^a ed. New York: Elsevier Mosby, 544 p, 2004.
85. MORTIMORE, I.L. et al. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. **Am J Respir Crit Care Med**. v. 157, n. 1, p. 280-3, 1998.
86. MOYER, C.A. et al. Quality of life in obstructive sleep apnea: a systematic review of the literature. **Sleep Med**. v. 2, p. 477-491, 2001.
87. NARKIEWICZ, K. et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. **Circulation** v. 98, p. 1071–1077, 1998.
88. NARKIEWICZ, K.; SOMERS, S.K. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. **Acta Physiol Scand**, v.177, p. 385–390, 2003.
89. NESTER, E.J. et al. Neurobiology of depression. **Neuron**, v. 34, p. 13-25, 2005.
90. O'BRIEN, S.M.; SCOTT, L.V.; DINAN, TG. Cytokines: abnormalities in major depression and implications for pharmacological treatment. **Hum Psychopharmacol**, v.19, p. 397–403, 2004.
91. OHAYON, M.M. The effects of breathing-related sleep disorders on mood disturbances in the general population. **J Clin Psychiatry**, v. 64, p. 1195-1200, 2003.
92. OLIVEIRA, B.; FRANCO, C.M.R; ATAÍDE JR., L.; LIMA, A.M.J., FRANÇA, W. Clinical and polysomnographic findings in 97 severe obese patients

- eligible for bariatric surgery. In: 10th International Congress of Obesity, Sydney. **Obesity Reviews**. Oxford : Blackwell Publishing. v. 7. p. 220-220, 2006.
93. OLSON, E.J. et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. **Mayo Clin Proc**. v. 78, n.12, p.1545-52, 2003.
94. OPP, M.R. Sleep and psychoneuroimmunology. **Neurol Clin**, v. 24, p. 493-506, 2006.
95. OZKAN, Y. et al. Circulating nitric oxide (NO), asymmetric dimethylarginine (ADMA), homocysteine, and oxidative status in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome (OSAHS). **Sleep Breath**, v. 12, p. 149-154, 2008.
96. PAPE, H.C. Nitric oxide: an adequate modulatory link between biological oscillators and control systems in the mammalian brain. **The Neurosciences**, v. 7, p. 329-340, 1995.
97. PETERSON, M.J.; BENCA, R.M. Sleep in mood disorders. **Psychiatr Clin N Am**, v. 29, p. 1009-1032, 2006.
98. PETROF, B.J; HENDRICKS, J.C. Muscle factors in obstructive sleep apnea. In: **Pack AI (ed). Sleep Apnea**. New York: Marcel Dekker Inc, 2002, p. 217-234.
99. PHILLIPS, B.G. et al. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**, v. 279,p. 234-237, 2000.
100. PICCIRILLO, J.F.; DUNTLEY, S.; SCHOTLAND, H. Obstructive sleep apnea. **JAMA**, v. 284, n. 12, p. 1492-1494, 2000.
101. PUNJABI, N.M. et al. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 165, p. 677-682, 2002.
102. PUNJABI, N.M. et al. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. **Am J Epidemiol**, v. 160, n. 6, p. 521-30, 2004.
103. RECHTSCHAFFEN, A.; KALES, A. **A manual of standardized terminology: techniques and scoring system for sleep stages of human subjects**. Los Angeles: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute; 1968.

104. REDLINE, S.; TISHLER, P. The genetics of sleep apnea. Review article. **Sleep Med Rev**, v. 4, n.6, p. 583-602, 2000.
105. RYAN, C.M.; BRADLEY, T.D. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. **J Appl Physiol.**, v. 99, n. 6, p. 2440-2450, 2005.
106. SFORZA, E. et al. Personality, anxiety and mood traits in patients with sleep-related breathing disorders: effect of reduced daytime alertness. **Sleep Med**, v. 3, p. 139-145, 2002.
107. SILVA, R.C.M.; ANDERSEN, M.L.; TUFIK, S. Sleep in diabetic animal models. **Sleep science**, v. 1, p.13-17, 2008.
108. SHAMSUZZAMAN, A.S.M.; GERSH, B.J.; SOMERS, V.K. Obstructive sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease. **JAMA**, v. 290, p. 1906-1914, 2003.
109. SHEN, J.; BARBERA, J.; SHAPIRO, C.M. Distinguishing sleepiness and fadiga: focus on definition and measurement. **Sleep Med Rev**, v. 10, p. 63-76, 2006.
110. SHIMURA, R. et al. Fat accumulation, leptin, and hypercapnia in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. **Chest**, v. 127, p. 543-49, 2005.
111. SNAITH, R.P. Present use of the Hamilton Depression Rating Scale: Observation on Method of Assessment in Research of Depressive Disorders. **British Journal of Psychiatry**, v.168,p. 594-597,1996.
112. SONG, C. et al. The inflammatory response system and the availability of plasma tryptophan in patients with primary sleep disorders and major depression. **J Affect Disord**, v. 49, p. 211-219, 1998.
113. STEIN, M.; MELLMAN, T.A. Anxiety disorders. In: **Principles and practice of sleep medicine. Psychiatric disorders**. Meir H. Kryge, Thomas Roth, William C. Dement, eds. 4^a ed, Elsevier Saunders, Philadelphia, PA. p. 1297-1310, 2005.
114. STRADLING, J.R.; DAVIES, R.J.O. Sleep 1: Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. **Thorax**, v. 59, p. 73-78, 2004.
115. STROBEL, R.J.; ROSEN, R.C. Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep*, v. 19, p. 104-115, 1996.
116. STROHL, K.P.; READLINE, S. Recognition of obstructive sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 154, p. 279-289, 1996.

117. SULLIVAN, C.E.; ISSA, F.G.; BERTHON-JONES, M.; EVES, L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. **Lancet**, v. 1, p. 862–865, 1981.
118. SUZUKI, Y.J.; JAIN, V.; PARK, A.M.; DAY, R.M. Oxidative stress and oxidant signaling in obstructive sleep apnea and associated cardiovascular diseases. **Free Radic Biol Med**, v. 40, n. 10, p. 1683-1692, 2006.
119. TAFET, G.E. et al. Enhancement of serotonin uptake by cortisol: a possible link between stress and depression. **Cogn Affect Behav Neurosci**, v. 1, p. 96–104, 2001.
120. THIRD REPORT OF THE NATIONAL CHOLESTEROL EDUCATION PROGRAM (NCEP) EXPERT PANEL ON DETECTION, EVALUATION, AND TREATMENT OF HIGH BLOOD CHOLESTEROL IN ADULTS (Adult Treatment Panel III) FINAL REPORT. **Circulation**; v. 106, n.25, p. 3143-421, 2002.
121. TOGEIRO, S.M.G. Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono (SAHOS): aspectos clínicos e diagnóstico. In: Tufik, S., ed. **Medicina e Biologia do Sono**. São Paulo: Manole, 2008. Cap 21, pg 248-255.
122. TRAKADA, G.; CHROUSOS, G.P.; PEJOVIC, S.; VGONTZAS, A.N.V. Sleep Apnea and its Association with the Stress System, Inflammation, Insulin Resistance and Visceral Obesity. **Sleep Med Clin**, v. 2, p. 251–261, 2007.
123. TSAO, C.W. et al. Cytokines and serotonin transporter in patients with major depression. **Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry**, v. 30, p. 899–905, 2006.
124. VERSTRAETEN, E.; CLUYDTS, R. Executive control of attention in sleep apnea patients: theoretical concepts and methodological considerations. **Sleep Med Rev**, v. 8, p.257-267, 2004.
125. VIINIKKA L. Nitric oxide as a challenge for the clinical chemistry laboratory. **Scand J Clin Lab Invest**, v. 56, p. 577-581, 1996.
126. VGONTZAS, A.N. et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. **J Clin Endocrinol Metab**, v. 85, p. 1151–1158, 2000.
127. VGONTZAS, A.N.; BIXLER, E.O.; CHROUSOS, G.P. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. Theoretical review. **Sleep Med Rev**, v. 9, p. 211-224, 2005.

128. WICHERS, M.; MAES, M. The psychoneuroimmuno-pathophysiology of cytokine-induced depression in humans. **Int J Neuropsychopharmacol**, v. 5, p. 375–388, 2002.
129. YAGGI, H.K. et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. **N Engl J Med**, v. 353, p. 2034-2041, 2005.
130. YEE, B.; LIU, P.; PHILLIPS, C.; GRUNSTEIN, R. Neuroendocrine changes in sleep apnea. **Curr Opin Pulm Med**, v. 10, p. 475–81, 2004.
131. YOUNG, T. et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. **N Engl J Med**, v. 328, p. 1230-1235, 1993.
132. YOUNG, T.B.; BIDWELL, T.R.; BARD, M.S.; PALTA, M. Smoking as a risk factor for sleep-disorder breathing. **Arch Intern Med**; v. 154, p. 2219-2224, 1994.
133. YOUNG, T.; PEPPARD, P.; GOTTLIEB, D. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. **Am J Respir Crit Care Med**, v. 165, p.1217-39, 2002.

8- ANEXOS**ANEXO 1- ESE – Escala de Sonolência de Epworth**

| ESCALA DE EPWORTH | |
|--|--|
| Situação | |
| Sentado e lendo | |
| Assistindo TV | |
| Sentado em local público (sala de espera) | |
| Como passageiro de um carro por uma hora sem intervalo | |
| Deitado para descansar após o almoço | |
| Sentado e falando com alguém | |
| Sentado após o almoço sem ingerir álcool | |
| Dirigindo carro em tráfego lento | |
| Total: | |

0 sem alteração
1 pouca chance de sonolência
2 moderada chance de sonolência
3 alta chance de sonolência

ANEXO 2 – HAM – D: Escala de Hamilton para Depressão

HAMILTON-DEPRESSÃO

Todos os itens devem ser preenchidos. Assinalar o número apropriado.

1. HUMOR DEPRIMIDO (Tristeza, desesperança, desamparo, inutilidade)

0. Ausente.

1. Sentimentos expressados apenas ao ser perguntado.
2. Sentimentos expressados espontaneamente com palavras.
3. Comunica os sentimentos com a expressão facial, a postura, a voz e a tendência ao choro.
4. Sentimentos deduzidos da comunicação verbal e não-verbal do paciente.

2. SENTIMENTOS DE CULPA

0. Ausente

1. Auto-recriminação; sente que decepcionou os outros.
2. Idéias de culpa ou pensamentos repetitivos sobre erros passados ou más ações.
3. Acha que uma doença que tenha é um castigo.
4. Ouve vozes de acusação ou denúncia e/ou tem alucinações visuais ameaçadoras.

3. SUICÍDIO

0. Ausente.

1. Sente que a vida não vale a pena.
2. Desejaria estar morto ou pensa na probabilidade de sua própria morte.
3. Idéias ou gestos suicidas.
4. Já teve tentativa de suicídio (qualquer tentativa séria, marcar 4).

4. INSÔNIA INICIAL

0. Sem dificuldades para iniciar o sono.

1. Queixa-se de dificuldade ocasional para iniciar o sono, isto é, mais de meia hora.
2. Queixa-se de dificuldade para iniciar o sono todas as noites.

5. INSÔNIA INTERMEDIÁRIA

0. Sem dificuldades para manter o sono.

1. O paciente se queixa de inquietude e perturbação durante a noite.
2. Acorda à noite - qualquer saída da cama marcar 2 (exceto p/ urinar).

6. INSÔNIA TARDIA

0. Sem dificuldades.

1. Acorda de madrugada, mas volta a dormir
2. Incapaz de voltar a dormir de madrugada se deixar a cama.

7. TRABALHO E ATIVIDADES

0. Sem dificuldades.

1. Pensamento e sentimentos de incapacidade, cansaço ou fraqueza relacionada a atividades, trabalho ou passatempos.
2. Perda de interesse por atividades (passatempos ou trabalho) quer diretamente relatada pelo paciente, quer indiretamente por desatenção, indecisão e vacilação (sente que precisa esforçar-se para o trabalho ou atividade).
3. Diminuição do tempo gasto em atividades ou queda de produtividade.
4. Parou de trabalhar devido à doença atual.

8. RETARDO (lentidão de idéias e fala; dificuldade de concentração; atividade motora diminuída)

0. Pensamento e fala normais.

1. Leve lentidão à entrevista.
2. Lentidão óbvia à entrevista.
3. Entrevista difícil.
4. Estupor completo.

9. AGITAÇÃO

0. Nenhuma.

1. Inquietude.
2. Brinca com as mãos, com os cabelos, etc.
3. Mexe-se, não consegue sentar quieto.
4. Torce as mãos, rói as unhas, puxa os cabelos, morde os lábios.

10. ANSIEDADE PSÍQUICA

0. Sem dificuldade.

1. Tensão e irritabilidade subjetivas.
2. Preocupação com trivialidades.
3. Atitude apreensiva aparente no rosto ou na fala.
4. Medos expressos sem serem inquiridos.

11. ANSIEDADE SOMÁTICA

Concomitantes fisiológicos de ansiedade, tais como:

Gastrointestinais: boca seca, flatulência- eliminação de gases, indigestão, diarreia, cólicas, eructação- arrotar;

Cardiovasculares: palpitações, cefaléia;

Respiratórios: hiperventilação, suspiros; Frequência urinária; Sudorese

0. Ausente:

1. Leve
2. Moderada
3. Grave
4. Incapacitante

12. SINTOMAS SOMÁTICOS GASTRINTESTINAIS

0. Nenhum

1. Perda de apetite, mas alimenta-se voluntariamente. Sensações de peso no abdome
2. Dificuldade de comer se não insistirem. Solicita ou exige laxativos ou medicações para os intestinos ou para sintomas digestivos.

13. SINTOMAS SOMÁTICOS EM GERAL

0. Nenhum

1. Peso nos membros, nas costas ou na cabeça. Dores nas costas, cefaléia, mialgias. Perda de energia e cansaço.

2. Qualquer sintoma bem caracterizado e nítido, marcar 2.

14. SINTOMAS GENITAIS

Sintomas como: perda da libido, distúrbios menstruais

0. Ausentes

1. Leves
2. Intensos

15. HIPOCONDRIA

0. Ausente

1. Auto-observação aumentada (com relação ao corpo)
2. Preocupação com a saúde
3. Queixas freqüentes, pedidos de ajuda, etc.
4. Idéias delirantes hipocondríacas.

16. PERDA DE PESO (Marcar A ou B)

A - Quando avaliada pela história clínica

0. Sem perda de peso.

1. Provável perda de peso associada à moléstia atual.
2. Perda de peso definida (de acordo com o paciente)
3. Não avaliada.

B - Avaliada semanalmente pelo médico responsável, quando são medidas alterações reais de peso

0. Menos de 0,5 Kg de perda por semana.

1. Mais de 0,5 Kg de perda por semana.
2. Mais de 1 Kg de perda por semana.
3. Não avaliada.

17. CONSCIÊNCIA

0. Reconhece que está deprimido e doente.

1. Reconhece a doença mas atribui-lhe a causa à má alimentação, ao clima, ao excesso de trabalho, a vírus, à necessidade de repouso, etc.
2. Nega estar doente.

18. VARIAÇÃO DIURNA

A - Observar se os sintomas são piores pela manhã ou à tarde. Caso NÃO haja variação, marcar "nenhuma".

0. Nenhuma

1. Pior de manhã.
2. Pior à tarde.

B - Quando presente, marcar a gravidade da variação. Marcar "nenhuma" caso NÃO haja variação.

0. Nenhuma.

1. Leve
2. Grave

NOTA: Caso haja variação diurna, só a contagem referente à sua gravidade (1 ou 2 pontos no item 18B) é que deve ser incluída na contagem final. O item 18 A não deve ser computado.

19. DESPERSONALIZAÇÃO E PERDA DE NOÇÃO DE REALIDADE

Tais como: sensações de irrealidade, idéias niilistas

0. Ausente

1. Leve.
2. Moderadas..
3. Graves.
4. Incapacitantes.

20. SINTOMAS PARANÓIDES

0. Nenhum.

1. Desconfiança.
2. Idéias de referência.
3. Delírio de referência e perseguição.

SOMAR OS PONTOS OBTIDOS EM TODOS OS ÍTENS (EXCETO 18 A)

CONTAGEM TOTAL: ____ (0-62)

21. SINTOMAS OBSESSIVOS E COMPULSIVOS

0. Nenhum.

1. Leves.
2. Graves.

ANEXO 3- HAM- A: Escala de Hamilton para Ansiedade

| Escores: | 0= ausência ; | 1= intensidad e ligeira; | 2= intensidad e média; | 3= intensidad e forte; | 4= intensidade máxima (incapacita nte) |
|--|---------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|--|
| HUMOR ANSIOSO-inquietude, temor do pior, apreensão quanto ao futuro ou presente, irritabilidade: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| TENSÃO - sensação de tensão, fatigabilidade, tremores, choro fácil, incapacidade de relaxar, agitação, reações de sobressalto: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| MEDO - de escuro, de desconhecidos, de multidão, de ser abandonado, de animais grandes, de trânsito : | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| INSÔNIA - dificuldade de adormecer, sonhos penosos, sono interrompido, sono insatisfatório, fadiga ao acordar, pesadelos, terrores noturnos: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| DIFICULDADES INTELECTUAIS - dificuldade de concentração, distúrbios de memória; | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| HUMOR DEPRESSIVO - perda de interesse, humor variável, indiferença às atividades de rotina, despertar precoce, depressão; | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (MUSCULARES) - dores e lassidão muscular, rigidez muscular, mioclonias, ranger de dentes, voz insegura: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS SOMÁTICOS GERAIS (SENSORIAIS) - visão turva, ondas de calor ou frio, sensação de fraqueza, sensação de picada, zumbidos: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS CARDIOVASCULARES - taquicardia, palpitações, dores pré-cordiais, batidas, pulsações arteriais, sensação de desmaio: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS RESPIRATÓRIOS -sensação de opressão, dispnéia, constrição torácica, suspiro, bolo faríngeo: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS GASTROINTESTINAIS - dificuldade de engolir, aerofagia, dispepsia, dor pré ou pós-prandial, queimações, empanzimento, náuseas, vômitos, cólicas diarréias, constipação, perda de peso: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS GÊNITO-URINÁRIOS - micções freqüentes, urgência de micção, frigidez amenorréia, ejaculação precoce, ausência de ereção, impotência: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS DO SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMO - secura na boca, ruborização, palidez, tendência à sudação, vertigens, cefaléia de tensão: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| COMPORTAMENTO NA ENTREVISTA - <u>Geral</u> : tenso, pouco à vontade, agitação das mãos, dos dedos tiques, inquietação, respiração suspirosa. <u>Fisiológico</u> : eructações, taquicardia em repouso, ritmo respiratório > 20 rpm: | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |

TOTAL: