



Correlação entre a gravidade da síndrome de apneia hipopneia obstrutiva do sono em mulheres pós menopausa e obesas

Correlation between the severity of obstructive sleep apnea syndrome in postmenopausal and obese women

Correlación entre la gravedad del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño en mujeres posmenopáusicas y obesas

Aliny Priscilla do Nascimento¹, Thúlio Nilson do Nascimento Pereira¹, Priscila Porto Carreiro Bezerra², Thacianna Barreto da Costa³, Célia Maria Machado Barbosa de Castro³, Cintia Chaves¹, Mariza Brandão Palma¹, Anísio Francisco Soares¹.

RESUMO

Objetivo: Investigar a relação entre a síndrome de apneia hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS), obesidade e marcadores de estresse oxidativo em mulheres obesas pós-menopausa. **Métodos:** Participaram deste estudo experimental um total de 28 pacientes do sexo feminino. As pacientes foram divididas em três grupos de acordo com sua classificação no Índice de Apneia/Hipopneia (IAH): G1 (11 indivíduos) com IAH ≤ 5 e IMC $\geq 29,9$ kg/m²; G2 (9 indivíduos) com $5 \leq$ IAH ≤ 15 e IMC $\geq 29,9$ kg/m²; G3 (8 indivíduos) com IAH ≥ 15 e IMC $\geq 29,9$ kg/m². Foram avaliadas a produção de superóxido, nitritos e nitratos séricos nessas pacientes, correlacionando-os com o IAH. **Resultados:** Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos em relação à produção dos marcadores de estresse oxidativo. Além disso, não foram encontradas correlações significativas entre a produção de superóxido e nitritos/nitratos séricos e o índice de apneia hipopneia (IAH) ($r = 0,161$; $p = 0,074$ e $r = -0,357$; $p = 0,385$, respectivamente). **Conclusão:** Em mulheres obesas pós-menopausa, não há correlação entre a gravidade da síndrome de apneia hipopneia obstrutiva do sono e os marcadores de estresse oxidativo avaliados.

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

ABSTRACT

Objective: To investigate the relationship between obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS), obesity, and oxidative stress markers in postmenopausal obese women. **Methods:** A total of 28 female patients participated in this experimental study. The patients were divided into three groups based on their

¹ Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Recife - PE.

² Instituto de Medicina Integral Professor Fernando Figueira (IMIP), Recife - PE.

³ Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Recife - PE.

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

SUBMETIDO EM: 8/2023

ACEITO EM: 9/2023

PUBLICADO EM: 1/2024

classification in the Apnea-Hypopnea Index (AHI): G1 (11 individuals) with $AHI \leq 5$ and $BMI \geq 29.9$ kg/m²; G2 (9 individuals) with $5 \geq AHI \leq 15$ and $BMI \geq 29.9$ kg/m²; G3 (8 individuals) with $AHI \geq 15$ and $BMI \geq 29.9$ kg/m². The production of superoxide, nitrites, and nitrates in these patients was evaluated and correlated with the AHI. **Results:** No significant differences were observed among the groups regarding the production of oxidative stress markers. Additionally, no significant correlations were found between the production of superoxide and serum levels of nitrites/nitrates and the apnea-hypopnea index (AHI) ($r = 0.161$; $p = 0.074$ and $r = -0.357$; $p = 0.385$, respectively). **Conclusion:** In postmenopausal obese women, there is no correlation between the severity of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and the evaluated oxidative stress markers. It is possible that the presence of untreated comorbidities and the distribution of body fat exert a greater influence on the production of free radicals in this population.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea, Oxidative Stress, Obesity, Post-Menopause Women.

RESUMEN

Objetivo: Investigar la relación entre el síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño (SAHOS), la obesidad y los marcadores de estrés oxidativo en mujeres obesas posmenopáusicas. **Métodos:** Un total de 28 pacientes del sexo femenino participaron en este estudio experimental. Las pacientes se dividieron en tres grupos según su clasificación en el Índice de Apnea-Hipopnea (IAH): G1 (11 individuos) con $IAH \leq 5$ y $IMC \geq 29.9$ kg/m²; G2 (9 individuos) con $5 \geq IAH \leq 15$ y $IMC \geq 29.9$ kg/m²; G3 (8 individuos) con $IAH \geq 15$ y $IMC \geq 29.9$ kg/m². Se evaluó la producción de superóxido, nitritos y nitratos séricos en estas pacientes, correlacionando los con el IAH. **Resultados:** No se observaron diferencias significativas entre los grupos en cuanto a la producción de marcadores de estrés oxidativo. Además, no se encontraron correlaciones significativas entre la producción de superóxido y los niveles séricos de nitritos/nitratos y el índice de apnea-hipopnea (IAH) ($r = 0.161$; $p = 0.074$ y $r = -0.357$; $p = 0.385$, respectivamente). **Conclusión:** En mujeres obesas posmenopáusicas, no hay correlación entre la gravedad del síndrome de apnea hipopnea obstructiva del sueño y los marcadores de estrés oxidativo evaluados. Es posible que la presencia de comorbilidades no tratadas y la distribución de la grasa corporal ejerzan una mayor influencia en la producción de radicales libres en esta población.

Palabras clave: Apnea Obstructiva del Sueño, Estrés Oxidativo, Obesidad, Mujeres posmenopáusicas.

INTRODUÇÃO

A Síndrome da Apneia/hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) é uma condição caracterizada pela interrupção total e/ou parcial das vias aéreas superiores durante o sono, com duração mínima de dez segundos, acompanhada por uma queda na saturação de hemoglobina de pelo menos 4% e/ou despertar do paciente (IANNELLA G, et al., 2022). A gravidade da SAHOS é classificada com base no Índice de Apneia/Hipopneia (IAH) e é estratificada da seguinte forma: SAHOS leve: $5 > IAH < 15$ eventos por hora; SAHOS moderada: $15 > IAH < 30$ eventos por hora; SAHOS grave: $IAH > 30$ eventos por hora (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 1999).

A SAHOS é uma condição comum, porém subdiagnosticada, com uma prevalência estimada entre 9% e 38% na população geral (LEE JJ e SUNDAR KM, 2021). A maioria dos casos não recebe um diagnóstico adequado, levantando a possibilidade de que muitos indivíduos sejam assintomáticos ou apresentem sintomas mínimos, o que torna incerto se essas pessoas possuem um distúrbio que requer intervenção terapêutica (MALHOTRA A, et al., 2021). Tanto indivíduos idosos quanto os com sobrepeso estão mais propensos ao desenvolvimento da SAHOS (DE SOUZA FS, et al., 2020). Existe uma significativa associação entre a SAHOS e a obesidade no desenvolvimento de comorbidades relacionadas ao sistema cardiovascular. Um dos fatores que contribuem para essa associação é o aumento do estresse oxidativo presente em ambas as condições (WON CH, et al., 2018). As alterações frequentes na saturação sanguínea durante os eventos de apneia/hipopneia e hipóxia/reoxigenação da SAHOS assemelham-se ao quadro de

lesão por isquemia-reperusão tecidual, resultando em danos aos vasos sanguíneos durante a restauração do fluxo, devido ao aumento da produção de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) (MANIACI A, et al., 2021). Esses radicais livres, produzidos de forma desordenada, interagem de maneira prejudicial, causando danos a proteínas, lipídios e ácidos nucleicos, resultando em maiores danos ao organismo. Além disso, eles reduzem a produção de óxido nítrico, que é responsável pelo relaxamento vascular dependente do endotélio, contribuindo para lesões endoteliais, um fator de risco fortemente associado a doenças cardiovasculares (MA XR, et al., 2019).

No entanto, a obesidade também pode contribuir para o aumento do estresse oxidativo e, conseqüentemente, para o impacto prejudicial da obesidade nas doenças cardiovasculares (JAKUBIAK GK, et al., 2021). No entanto, ainda não se sabe ao certo se o aumento do estresse oxidativo é devido à obesidade ou à SAHOS. Portanto, o objetivo deste estudo foi investigar a correlação entre a gravidade da SAHOS e o estresse oxidativo em mulheres obesas pós-menopausa.

MÉTODOS

Foram incluídos neste ensaio experimental, 28 pacientes do sexo feminino, que foram divididos em três grupos – grupo 1: 11 indivíduos com $IAH \leq 5$ e $IMC \geq 29,9$ kg/m²; grupo 2: 9 indivíduos com $5 \geq IAH \leq 15$ e $IMC \geq 29,9$ kg/m²; grupo 3: 8 indivíduos com $IAH \geq 15$ e $IMC \geq 29,9$ kg/m²;

Foi aplicado um questionário padronizado com o objetivo de fazer um levantamento sobre a história prévia de doenças crônicas, incluindo metabólicas e cardiovasculares, estado de tabagismo, uso de drogas e dados demográficos. Os participantes que apresentassem doenças como: apneia do sono central ou respiração de Cheyne-Stokes, diabetes do tipo 1 e 2 em processo inflamatório agudo ou crônico, doença pulmonar obstrutiva crônica, disfunções da tireoide e asma, foram excluídos do estudo. Também foram excluídos indivíduos que estavam fazendo uso de corticosteroides e β -agonistas ou bloqueadores, ou utilizando outra forma de tratamento para SAHOS, como: perda de peso, tonsilectomia.

A pesquisa foi aprovada pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade de Pernambuco (UPE-PROPEGE) número do parecer: 139.867, CAAE: 06134812.7.0000.5207. Os pacientes que concordaram em participar da pesquisa assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido, de acordo com a Resolução CNS nº 196/1996 do Ministério da Saúde, e aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade de Pernambuco (UPE-PROPEGE).

No estudo, procedeu-se à mensuração do peso (em quilogramas) e da altura (em metros) dos pacientes pertencentes aos grupos, utilizando-se uma balança antropométrica da marca Filizola®. O índice de massa corporal (IMC) foi então calculado dividindo-se o valor do peso (em quilogramas) pelo quadrado da altura (em metros). Adicionalmente, foram realizadas medidas das circunferências do pescoço e abdominal (em centímetros), sendo a primeira medida acima da cartilagem cricóide e a segunda sobre o maior diâmetro abdominal. Além disso, foi determinada a relação cintura-quadril, todas essas medidas relacionadas à obesidade e ao risco de desenvolvimento da SAHOS.

Os pacientes foram submetidos a uma polissonografia portátil utilizando o sistema de diagnóstico Embletta (PDS, Medcare, Reykjavik, Islândia). Nesse exame, foram registrados parâmetros como o fluxo de ar, a detecção de movimentos respiratórios, a saturação periférica de oxigênio e a frequência cardíaca. Para determinar o índice de apneia/hipopneia (IAH) por hora de sono, os eventos respiratórios foram classificados de acordo com os critérios estabelecidos pela American Academy of Sleep Medicine.

Foi realizada uma comparação entre os resultados do Embletta PDS e os da polissonografia padrão (PSG), demonstrando alta sensibilidade para $IAH \geq 5/h$, com sensibilidade de 0,924 e especificidade de 0,857, e alta especificidade para $IAH \geq 20/h$, com sensibilidade de 0,853 e especificidade de 0,957. O Embletta PDS mostrou-se um dispositivo de rastreamento altamente sensível e específico na quantificação do IAH quando comparado à PSG em pacientes com suspeita de Síndrome da Apneia/Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS) (NG SS, et al., 2010).

Foram realizados os seguintes passos para obtenção dos monócitos a partir da coleta de sangue venoso (12 ml) com EDTA, entre 6:00 e 8:00. O sangue obtido foi diluído em uma solução tampão de fosfato-salina (PBS) na proporção de 1:1, a uma temperatura de 22°C a 25°C (12 ml de sangue + 12 ml de PBS). Em seguida, 24 ml da suspensão foram combinados com 12 ml de Histopaque (1077 - SIGMA) e a mistura foi centrifugada a 1600 rpm por 30 minutos, a uma temperatura de 22°C a 25°C. Após a centrifugação, a camada contendo as células brancas foi aspirada e transferida para outro tubo de ensaio. Foram adicionados 15 ml de PBS e o tubo foi centrifugado novamente por 15 minutos sob as mesmas condições mencionadas anteriormente. O sobrenadante foi aspirado e descartado, e o sedimento resultante foi suspenso em 1 ml de meio de cultura RPMI 1640 completo contendo 3% de soro fetal bovino e antibióticos (penicilina 100 U/ml).

A partir dessa suspensão, a contagem das células e a avaliação da viabilidade foram realizadas usando uma câmara de Neubauer, com a adição de uma alíquota da suspensão celular e do corante azul tripan na diluição de 1:90. Esse corante foi utilizado para a contagem das células e a avaliação da viabilidade. A concentração celular foi ajustada para 1×10^6 células em 1 ml de meio.

As células foram então distribuídas em placas do tipo Falcon, contendo seis poços de 35 mm de diâmetro cada, sendo adicionados 1 ml da suspensão (1×10^6 células por 1 ml de meio de cultura RPMI 1640 completo) em cada poço. Após um período de cultura de uma hora a 37°C em atmosfera úmida com 5% de CO₂, os poços foram lavados com PBS para remover as células não aderentes. Em seguida, foi adicionado 1 ml de RPMI 1640 sobre a monocamada de células aderidas em cada poço. O material foi mantido na estufa por mais uma hora a 37°C em atmosfera úmida com 5% de CO₂ para estabilização das células.

Esse ânion foi detectado com base em sua capacidade de reduzir um composto aceptor de elétrons. Para captar o ânion, utilizou-se 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, St. Louis, MO, Estados Unidos).

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

Imediatamente após a montagem dos sistemas e a adição do citocromo, foram coletadas amostras de 150 µl de cada sistema. A primeira amostra coletada correspondeu ao tempo "zero" de cada sistema, e as amostras subsequentes foram coletadas em intervalos regulares de tempo, equivalentes a 1 hora e 2 horas de produção do radical.

As amostras de cada sistema e de cada hora foram transferidas para uma placa de 96 poços, e a redução do citocromo foi avaliada usando um leitor de ELISA (Bio-Rad, Modelo 680). Os resultados finais foram expressos após a consolidação dos pontos correspondentes a cada tempo de coleta de cada paciente. O cálculo final foi realizado utilizando a fórmula: $[O_2^-] = K \times DO \times V$, onde K é a constante calculada para o volume final em cada poço, DO é a densidade óptica e V é o volume da amostra. No presente estudo, a constante K, calculada para o volume final em cada poço, foi de 205,49.

Em cada grupo, a concentração das células foi ajustada para 1×10^6 células em 1 ml de meio de cultura nos poços da placa. Posteriormente, as células do grupo controle positivo foram tratadas com uma dose de 10 µg/mL de LPS por 24 horas. A avaliação da liberação de óxido nítrico (ON) foi realizada utilizando o método de GRIESS, que permite quantificar indiretamente a produção de ON por meio da determinação dos nitritos e nitratos acumulados no sobrenadante das células após o tratamento. Para isso, foram adicionados 100 µL das amostras e do padrão (NaNO₂ 1 mM - 251-4 Sigma Chemical, St. Louis, MO, EUA) em uma placa de vinil, nas concentrações determinadas (1,56 µM a 50 µM), diluídas em RPMI 1640 (50 µL por

poço). Em seguida, foram adicionados 50 µL do reagente de GRIESS, composto por 1g de sulfanilamida (Sigma 9251), 0,1g de N-(Naftil)etilenodiamina di-hidrocloridrato (Sigma 5889), 2,5 ml de ácido fosfórico PA e água destilada até completar 100 ml. A placa foi incubada por 15 minutos protegida da luz. Após a incubação, a absorbância foi medida em 540 nm utilizando um leitor de ELISA (Bio-Rad, Modelo 680) a 25°C.

A fim de avaliar a normalidade dos dados, foi empregado o teste de Shapiro-Wilk, o qual é indicado para amostras com tamanho inferior a 30. Para analisar as diferenças entre os grupos de forma conjunta, foram utilizados o teste ANOVA para casos paramétricos e o teste de Kruskal-Wallis para casos não paramétricos. Quando diferenças estatisticamente significativas foram encontradas, procedeu-se a comparações múltiplas entre os grupos obesos sem SAHOS, empregando o teste de Mann-Whitney para casos não paramétricos e o teste t de amostras independentes para casos paramétricos, sempre considerando a homogeneidade de variância.

Para estabelecer correlações, foram utilizados o coeficiente de Spearman para dados não paramétricos e o coeficiente de Pearson para dados paramétricos. A significância dessas correlações foi avaliada por meio de testes estatísticos, além de serem visualizadas em diagramas de dispersão com linhas de tendência. Os resultados foram apresentados em forma de média e desvio padrão. Foi adotado um nível de significância estatística de $p < 0,05$. Todas as análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software SPSS 20.

RESULTADOS

Um total de 75 pacientes foram avaliados, dos quais 28 foram incluídos no estudo, todos do sexo feminino. A **Tabela 1** apresenta as características gerais dos grupos analisados. Não foi observada diferença significativa entre os grupos em relação à faixa etária e índice de massa corporal (IMC). Os grupos de indivíduos obesos com síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAHOS) leve e obesos com SAHOS moderada e grave apresentaram valores mais elevados do índice de apneia/hipopneia (IAH) e valores mais baixos de saturação mínima de oxigênio, com diferença estatisticamente significativa em comparação ao grupo de indivíduos obesos sem SAHOS.

Foram observadas comorbidades nos participantes do estudo, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS), dislipidemia, infarto e ansiedade/depressão. Dos 28 indivíduos incluídos no estudo, 23 apresentaram pelo menos uma dessas comorbidades, sendo que 20 possuíam HAS, 11 tinham dislipidemia, 1 havia sofrido um infarto, 6 sofriam de ansiedade/depressão e 5 não apresentavam nenhuma das comorbidades mencionadas.

Tabela 1 - Características dos três grupos avaliados.

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

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

Fonte: Nascimento AP, et al., 2023.

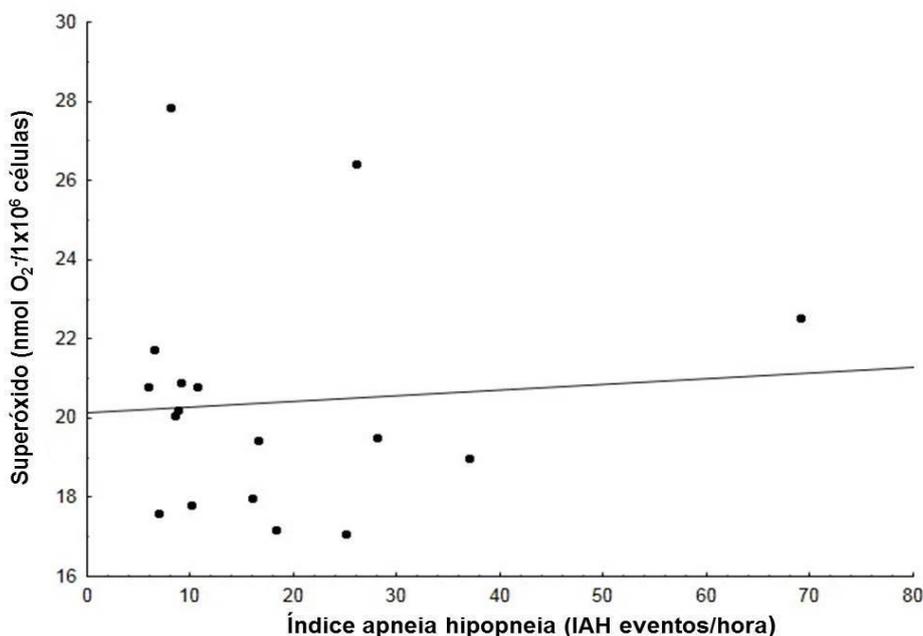
Na **Tabela 2**, não foram observadas diferenças entre os grupos em relação à produção de superóxido (G1: $20,3 \pm 3,6$ nmol $O_2^-/1 \times 10^6$ células vs. G2: $20,9 \pm 3,0$ nmol $O_2^-/1 \times 10^6$ células vs. G3: $19,9 \pm 3,2$ nmol $O_2^-/1 \times 10^6$ células) e aos níveis séricos de nitritos e nitratos (Nitritos e nitratos: G1: $6,0 \pm 0,5$ μM vs. G2: $5,7 \pm 0,3$ μM vs. G3: $5,7 \pm 0,3$ μM).

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

| Grupos | | | |
|---|--|---|---|
| Variáveis | Grupo1 Obeso sem SAHOS (N=11) | Grupo 2 Obeso com SAHOS Leve (N=9) | Grupo 3 Obeso com SAHOS Moderada e Grave (N=8) |
| Produção de Superóxido (nmol $O_2^-/1 \times 10^6$ células) | $20,3 \pm 3,6$ | $20,9 \pm 3,0$ | $19,9 \pm 3,2$ |
| Nitritos e Nitratos Séricos (μM) | $6,0 \pm 0,5$ | $5,7 \pm 0,3$ | $5,7 \pm 0,3$ |

Fonte: Nascimento AP, et al., 2023.

Figura 1 - Correlação entre produção de Superóxido (O_2^-) e índice de apneia hipopneia (IAH) em mulheres obesas portadoras de SAHOS (Grupos de obesas com SAHOS moderada e grave) $r = 0,161765$ p-valor $= 0,074823$.

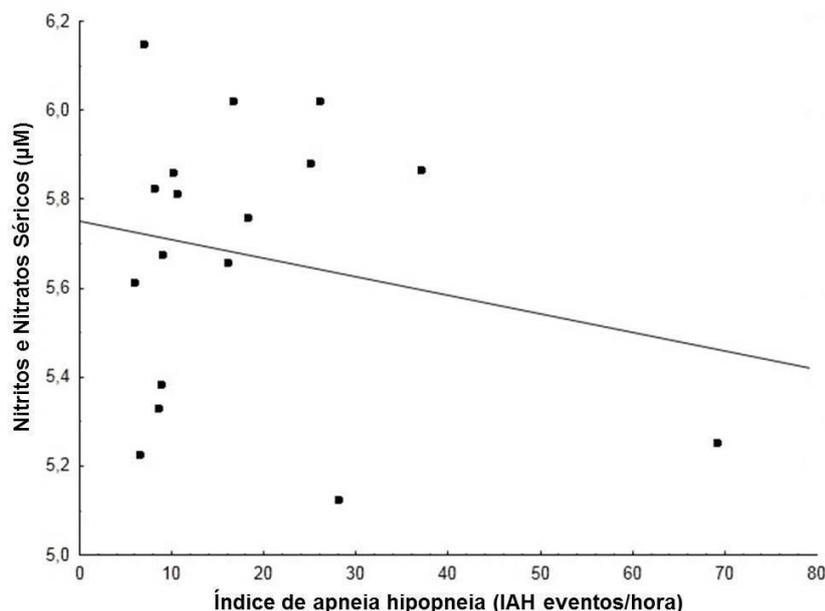


Fonte: Nascimento AP, et al., 2023.

Ao avaliar a relação entre a produção de superóxido e o Índice de Apneia/Hipopneia (IAH) em pacientes obesos pós-menopausa com SAHOS, não foi observada correlação significativa entre essas variáveis ($r = 0,161765$, $p = 0,074823$), conforme ilustrado na **Figura 1**.

Ao analisar a relação entre o Índice de Apneia/Hipopneia (IAH) e os níveis séricos de nitritos e nitratos em pacientes obesas pós-menopausa com SAHOS, não foi encontrada correlação significativa entre essas variáveis ($r = -0,357$, $p = 0,385$), conforme demonstrado na **Figura 2**.

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



Fonte: Nascimento AP, et al., 2023.

DISCUSSÃO

No presente estudo, realizamos uma análise quantitativa da relação entre a apneia obstrutiva do sono (SAHOS) associada à obesidade e o estresse oxidativo in vivo. No entanto, não encontramos uma correlação significativa entre os níveis de ânion superóxido e nitritos e nitratos séricos, que são marcadores de estresse oxidativo, com a gravidade da SAHOS em mulheres pós-menopausa. A **Tabela 1** apresenta a caracterização da amostra e a homogeneidade dos grupos em relação à idade e índice de massa corporal (IMC). É importante destacar que a ocorrência de SAHOS está diretamente relacionada ao aumento da idade, assim como os indivíduos obesos têm maior predisposição para desenvolver SAHOS (FIETZE I, et al., 2019).

No entanto, Harada Y, et al. (2014), ao estudarem a relação entre gordura visceral, gênero e SAHOS, observaram uma correlação menor entre gordura visceral e SAHOS em mulheres, em comparação com homens, o que resulta em menos impacto nas morbidades cardiovasculares e na mortalidade. Além disso, a distribuição de gordura abdominal afeta de maneira diferente a gravidade da SAHOS em homens e mulheres. Enquanto a obesidade abdominal parece ter uma influência maior em homens, a circunferência do pescoço, que afeta diretamente a patência das vias aéreas, parece ser mais relevante para a gravidade da SAHOS em mulheres (SIMPSON L, et al., 2010).

Sabe-se que tanto a SAHOS quanto a obesidade são fatores que contribuem significativamente para o aumento do estresse oxidativo (ARNAUD C, et al., 2020; GRASEMANN H e HOLGUIN F, 2021). No entanto, ao analisar a produção de superóxido e os níveis de nitritos e nitratos séricos, não encontramos diferenças entre os grupos de indivíduos obesos com e sem SAHOS. Esses resultados estão em concordância com o estudo de Svatikova A, et al. (2005), que analisaram marcadores de estresse oxidativo em indivíduos obesos com e sem SAHOS e não encontraram diferenças na produção de radicais livres entre os grupos. Os autores atribuíram esses resultados à ausência de comorbidades associadas à obesidade e SAHOS nos indivíduos do estudo. No entanto, Peres BU, et al. (2020) encontraram associação entre os níveis de isoprostanos e o índice de apneia/hipopneia do sono, enquanto os outros biomarcadores não apresentaram associação.

Em nosso estudo, não encontramos correlação entre a produção de superóxido, os níveis de nitritos e nitratos séricos e o índice de apneia/hipopneia do sono (IAH). Esses resultados são consistentes com o estudo de Alzoghaibi MA e Bahammam AS, (2005), que correlacionaram a peroxidação lipídica e a atividade antioxidante em indivíduos com SAHOS e grupo controle e não encontraram diferenças entre as médias de concentrações de antioxidantes e peroxidação lipídica nos pacientes com SAHOS. No entanto, Meliante PG, et al. (2023) relataram que em alguns estudos, os níveis de antioxidantes e peroxidação lipídica estão correlacionados com a gravidade da SAHOS.

No que diz respeito à capacidade antioxidante na SAHOS, Barceló A, et al. (2006) avaliaram os níveis plasmáticos de capacidade antioxidante total (TAS), glutathione peroxidase (GPX), gama-glutamyl transferase (GGT) e vitaminas A, E, B12 em indivíduos com SAHOS e grupo controle e observaram que os pacientes com SAHOS apresentaram capacidade antioxidante reduzida em comparação com o grupo controle, e esse efeito foi parcialmente revertido pelo tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP). Simiakakis M, et al. (2012) avaliaram derivados reativos de oxigênio (D-ROMs) e capacidade antioxidante biológica (BAP) e observaram que os indivíduos do grupo controle apresentavam maior produção de D-ROMs, enquanto os pacientes com SAHOS apresentavam menor capacidade antioxidante.

Embora nosso estudo não tenha sido projetado para avaliar a capacidade antioxidante dos pacientes, outros estudos relatam que a capacidade antioxidante está reduzida na SAHOS (MELIANTE PG, et al., 2023; LIRA AB, 2020; SEQUEIRA AR, 2022). Portanto, a ausência de diferenças nos níveis de superóxido e nitritos e nitratos séricos em nosso estudo pode ser explicada pelo aumento compensatório de enzimas antioxidantes nos pacientes com SAHOS.

CONCLUSÃO

Com base nos resultados deste estudo, pode-se concluir que não há correlação entre a gravidade da síndrome da apneia hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) e os marcadores de estresse oxidativo em mulheres obesas pós-menopausa. A presença de comorbidades não tratadas e a distribuição da gordura corporal podem exercer uma influência maior na produção de radicais livres nessa população. Recomenda-se a realização de estudos com uma amostra maior, incluindo indivíduos eutróficos com e sem SAHOS, e uma análise mais específica do estresse oxidativo. Isso permitiria obter dados mais confiáveis sobre a produção de radicais livres e sua relação com a obesidade e a SAHOS, a fim de esclarecer o papel real da SAHOS no mecanismo da produção de radicais livres.

AGRADECIMENTOS E FINANCIAMENTO

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

REFERÊNCIAS

1. AASM. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*, 1999; 22: 667-689.
2. ALZOGHAIBI MA e BAHAMMAM AS. Lipid peroxides, superoxide dismutase and circulating IL-8 and GCP-2 in patients with severe obstructive sleep apnea: a pilot study. *Sleep and Bre*, 2005; 9(3):119-26.
3. ARNAUD C, et al. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: pathophysiological mechanisms. *Archives of Cardiovascular Diseases*, 2020; 113(5): 350-358.
4. BARCELÓ A, et al. Antioxidant status in patients with sleep apnoea and impact of continuous positive airway pressure treatment. *European Respiratory Journal*, 2006; 27(4):756-760.
5. DE SOUZA FS, et al. Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono e principais comorbidades associadas. *Revista de Ciências Médicas*, 2020; 29: 1-9.

6. FIETZE I, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences—Results of SHIP-Trend. *Journal of Sleep Research*, 2019; 28(5): e12770.
7. GALLEGARIO TRS, et al. A influência do estresse e da obesidade na infertilidade feminina e sua análise evolutiva: uma visão integrativa The influence of stress and obesity on female infertility and its evolutionary analysis: an integrative vision. *Brazilian Journal of Development*, 2021; 7(10): 99637-99656.
8. GRASEMANN H e HOLGUIN F. Oxidative stress and obesity-related asthma. *Paediatric Respiratory Reviews*, 2021; 37: 18-21.
9. HARADA Y, et al. Differences in Associations between Visceral Fat Accumulation and Obstructive Sleep Apnea by Sex. American Thoracic Society, 2014: 28.
10. IANNELLA G, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: From Symptoms to Treatment. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, 2022; 19(4): 2459.
11. JAKUBIAK GK, et al. Oxidative stress in association with metabolic health and obesity in young adults. *Oxidative. Medicine and Cellular Longevity*, 2021; 2021: 1-19.
12. LEE JJ e SUNDAR KM. Evaluation and management of adults with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*, 2021; 199(2): 87-101.
13. LESSA RT, et al. A privação do sono e suas implicações na saúde humana: uma revisão sistemática da literatura. *Revista Eletrônica Acervo Saúde*, 2020; (56): e3846-e3846.
14. LIRA AB. Avaliação do estresse oxidativo na síndrome da apneia obstrutiva do sono e utilização de terapia oxidante. Tese (Doutorado em Ciências da Saúde) – Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde. Universidade Federal de Alagoas, Maceió, 2020; 71 p.
15. MA XR, et al. Imbalance of osteoprotegerin/receptor activator of nuclear factor- κ B ligand and oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Chinese Medical Journal*, 2019; 132(01): 25-29.
16. MALHOTRA A, et al. Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep*, 2021; 44(7): zsab030.
17. MANIACI A, et al. Oxidative stress and inflammation biomarker expression in obstructive sleep apnea patients. *Journal of Clinical Medicine*, 2021; 10(2): 277.
18. MELIANTE PG, et al. Molecular Pathology, Oxidative Stress, and Biomarkers in Obstructive Sleep Apnea. *International Journal of Molecular Sciences*, 2023; 24(6): 5478.
19. NG SS, et al. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology*, 2010; 15(2): 336-42.
20. PERES BU, et al. Obstructive sleep apnea and circulating biomarkers of oxidative stress: a cross-sectional study. *Antioxidants*, 2020; 9(6): 476.
21. RAMANATHAN L, et al. Sleep deprivation decreases superoxide dismutase activity in rat hippocampus and brainstem. *Neuroreport*, 2002; 13:1387–1390.
22. SEQUEIRA AR. Biomarcadores de disfunção tubular em doenças cardiometabólicas. Dissertação (Mestrado em Tecnologias Clínico-Laboratoriais) - Escola Superior de Tecnologia da Saúde de Lisboa. Instituto Politécnico de Lisboa, Lisboa, 2022; 69 p.
23. SIMIAKAKIS M, et al. Lack of Effect of Sleep Apnea on Oxidative Stress in Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) Patients. *PLoS ONE*, 2012; 7(6):e39172.
24. SIMPSON L, et al. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep*, 2010; 33(4):467-74.
25. SVATIKOVA A, et al. Oxidative stress in obstructive sleep apnoea. *European Heart Journal*, 2005; 26: 2435–2439.
26. WON CH, et al. Varying hypopnea definitions affect obstructive sleep apnea severity classification and association with cardiovascular disease. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2018; 14(12): 1987-1994.