

# Evaluation of testosterone serum levels in patients with obstructive sleep apnea syndrome

*Avaliação dos níveis séricos de testosterona em pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono*

Fernando Drimel Molina<sup>1</sup>, Marcela Suman<sup>2</sup>, Thiago Bittencourt Ottoni de Carvalho<sup>3</sup>, Vânia Belintani Piatto<sup>4</sup>, Sebastião Roberto Taboga<sup>5</sup>, José Victor Maniglia<sup>6</sup>, Waldir Antônio Tognola<sup>7</sup>

## Keywords:

blood cell count,  
sleep apnea  
obstructive,  
obesity,  
obstructive,  
cell hypoxia,  
testosterone.

## Palavras-chave:

apneia do sono  
tipo obstrutiva,  
contagem de células  
sanguíneas,  
hipóxia celular,  
obesidade,  
testosterona.

## Abstract

Males with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) may present decreased testosterone serum levels because of hypoxemia. **Aim:** To correlate testosterone levels in OSAS patients with laboratory parameters. **Material and methods:** 103 registries of OSAS patients were reviewed from 2002 to 2009. The following data collected: age when polysomnography was done, hematocrit and hemoglobin levels, total testosterone serum levels, BMI, apnea/hypopnea index (AHI), and O<sub>2</sub> saturation. **Study Design:** A cross-sectional retrospective case study. **Results:** 79 patients (77%) had no hormonal changes, and 24 patients (23%) had decreased serum levels. In patients with normal testosterone levels, 70% were overweight; 63% with altered testosterone levels had obesity grade I ( $p < 0.05$ ). Patients with altered testosterone levels had significantly lower average doses of Ht, Hb and androgen compared to patients without altered androgen levels. The average BMI of patients with altered hormone levels was significantly higher compared to patients with normal hormone levels. **Conclusions:** The relationship between morning testosterone levels and obesity, and to a lesser degree age, AHI and hypoxemia may be the cause of central suppression of testosterone in these patients. Decreased blood HT and HB levels may be related to lower levels of circulating testosterone.

## Resumo

Homens com síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) podem apresentar diminuição dos níveis de testosterona devido à hipóxia. **Objetivos:** Relacionar os níveis séricos da testosterona, em pacientes com SAOS, com parâmetros clínico-laboratoriais. **Material e Métodos:** Foram revisados 103 prontuários de pacientes com SAOS, entre os anos de 2002 e 2009, e coletados os seguintes dados: idade à época da realização da polissonografia, valores do Hematócrito e Hemoglobina, nível sérico da testosterona total, IMC, índice de apneia/hipopneia (IAH) e SatO<sub>2</sub>. **Forma do Estudo:** Estudo de casos retrospectivo em corte transversal. **Resultados:** 79 pacientes (77%) não apresentaram alteração hormonal e 24 (23%) apresentaram níveis séricos inferiores. Dos pacientes com testosterona normal 70% estavam com sobrepeso, enquanto que 63% com testosterona alterada apresentaram obesidade grau I ( $p < 0,05$ ). Os pacientes com testosterona alterada apresentaram as dosagens médias do Ht e da Hb e dos níveis médios do andrógeno significativamente inferiores aos dos pacientes sem alteração androgênica. A média do IMC dos pacientes com alteração hormonal foi significativamente maior que a média daqueles sem alteração. **Conclusão:** A relação entre o perfil sérico da testosterona matinal e a obesidade e, em menor grau, a idade, o IAH e a hipóxia, podem ser responsáveis pela supressão central da testosterona nesses pacientes. A queda dos valores hematimétricos pode ser relacionada aos baixos níveis circulantes da testosterona.

<sup>1</sup> Doutor em Ciências da Saúde, Chefe do Ambulatório de ORL e CCP FUNFARME/FAMERP.

<sup>2</sup> Graduação em Medicina, Residente R3 em ORL e CCP FAMERP.

<sup>3</sup> Graduação em Medicina, Residente R4 em ORL e CCP FAMERP.

<sup>4</sup> Doutor em Ciências da Saúde, Professor Adjunto III-D do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço - FAMERP.

<sup>5</sup> Livre-Docente UNESP, Professor Adjunto do Departamento de Biologia UNESP.

<sup>6</sup> Livre-Docente, Professor Adjunto do Departamento de ORL e CCP FAMERP.

<sup>7</sup> Livre-Docente, Orientador da Pós-Graduação FAMERP.

Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo (FAMERP) - Av. Brig. Faria Lima 5416 Vila São Pedro São José do Rio Preto SP 15090-000.

Endereço para correspondência: Vânia Belintani Piatto - Departamento de ORL e CCP Fac Med São José do Rio Preto (FAMERP) Av. Brig. Faria Lima 5416 Vila São Pedro São José do Rio Preto SP 15090-000.

Tel. (0xx17) 3201-5747 - E-mail: vbpiatto@gmail.com

Este artigo foi submetido no SGP (Sistema de Gestão de Publicações) da BJORL em 22 de fevereiro de 2010. cod. 6939

Artigo aceito em 5 de maio de 2010.

---

## INTRODUÇÃO

---

A síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) é um distúrbio respiratório relacionado ao sono altamente prevalente, afetando cerca de 4% dos indivíduos adultos do gênero masculino e 2% dos do gênero feminino caracterizada pelo recorrente colapso, sono-induzido, das vias aéreas faríngeas levando a hipoxemia e hipercapnia<sup>1</sup>. Variáveis tendendo a promover o colapso faríngeo incluem a pressão negativa dentro das vias aéreas durante a inspiração e a pressão positiva fora dessas vias por deposição de gordura e/ou mandíbula pequena<sup>2</sup>.

Embora os reais mecanismos da apneia/hipopneia do sono sejam ainda desconhecidos, alterações no controle dos músculos das vias aéreas superiores pelo sistema nervoso central são consideradas um importante componente da síndrome<sup>3</sup>. A patogênese da síndrome é devida a um colapso das vias aéreas superiores cuja patência, para propiciar a respiração normal, é dependente de um músculo dilatador específico. Dentre os músculos das vias aéreas superiores há o genioglossos, principal músculo extrínseco protusor da língua innervado pelo nervo hipoglossos<sup>2,4</sup>. Contrações do músculo genioglossos, durante a inspiração, contribuem para a efetiva ventilação pulmonar e pela manutenção da abertura das vias aéreas superiores. O sistema neural central controla as funções aéreas desde o nariz até os bronquíolos, sendo um componente integral do sistema regulador da respiração e da patência dessas vias durante a vigília e o sono. Neurônios serotoninérgicos e noradrenérgicos podem fazer vias paralelas estimulando, diretamente, as células motoras do nervo hipoglossos que regulam os músculos dilatadores das vias aéreas superiores. Portanto, a ativação desses neurônios aumenta a atividade do músculo genioglossos<sup>4</sup>.

A função serotoninérgica é influenciada pela idade e pelos níveis de hormônios sexuais. A produção de serotonina, em neurônios no corno anterior da medula cervical associados aos do núcleo motor do nervo frênico, diminui com a idade<sup>5</sup>. O estrógeno aumenta os níveis de serotonina por meio de múltiplos mecanismos<sup>6</sup>. Assim, as mudanças relacionadas à idade no sistema serotoninérgico e sua influência no controle motor respiratório poderiam ocorrer, indiretamente, por meio de alterações nos níveis dos hormônios gonadais<sup>7</sup>. Os efeitos da idade e dos hormônios sexuais nas respostas à hipóxia, particularmente seus impactos na plasticidade respiratória seguida a uma hipóxia intermitente, pouco têm sido investigados<sup>8,9</sup>. Tal compreensão é de fundamental interesse uma vez que vários distúrbios respiratórios, incluindo a síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono, exibem padrões relacionados à idade e gênero<sup>10,11</sup>.

Uma vez que a maioria das ações da testosterona no sistema serotoninérgico é mediada pelo estradiol, que é produzido pela ação da aromatase sobre a testosterona,

a testosterona *per se* não pode ser responsável pelas alterações na magnitude da facilitação a longo prazo. A facilitação a longo prazo é uma forma de plasticidade respiratória expressa como um persistente aumento da atividade dos nervos frênico e hipoglossos após hipóxia intermitente. As dosagens dos níveis séricos dos hormônios sexuais refletem os níveis circulantes, mas não necessariamente o nível nas áreas do sistema neural central relacionadas à respiração, tais como a rafe caudal e o núcleo do nervo frênico e do hipoglossos. A aromatase pertence ao grupo das enzimas do citocromo p450 e age como mediador da aromatização (conversão) de andrógenos em estrógenos<sup>7</sup>. Os neurônios serotoninérgicos no núcleo caudal da rafe projetam-se para os núcleos motor do hipoglossos e frênico, existindo evidências de que os hormônios sexuais modulam a plasticidade respiratória via sistema serotoninérgico.

A depleção de hormônios gonadais pode diminuir a captação serotoninérgica pelo núcleo motor do hipoglossos e frênico, diminuindo, assim, a facilitação a longo prazo. Efeitos androgênicos no sistema serotoninérgico parecem ser indiretos, refletindo a conversão da testosterona em estradiol no sistema neural central<sup>12</sup>. A depleção do estradiol diminui a síntese, liberação, reutilização e a degradação da serotonina, além de diminuir a serotonina terminal e a densidade do receptor em várias regiões do cérebro. Assim, o estradiol parece ter um papel-chave na modulação da função serotoninérgica influenciando, desse modo, a facilitação a longo prazo respiratória<sup>13-15</sup>.

Como a SAHOS afeta homens de meia-idade bem mais que mulheres na mesma faixa etária, não é surpresa que a testosterona esteja implicada no controle da respiração. Com o avançar da idade há um declínio dos níveis circulantes de testosterona, estradiol e progesterona em homens<sup>16</sup>. Alguns efeitos dos hormônios sexuais no controle respiratório são mediados pela conversão da testosterona em estradiol pela aromatase, no cérebro<sup>12</sup>. Contudo, ainda não está claro se há um declínio idade-associado nos níveis da aromatase que possam contribuir para a perda da plasticidade respiratória associada com o avançar da idade<sup>7</sup>. Entretanto, há relatos de homens com SAHOS que apresentam baixos níveis de testosterona, independentemente da idade<sup>17</sup>.

Este estudo teve como objetivos analisar os valores da dosagem quantitativa da testosterona sérica, em pacientes com diagnóstico de síndrome da apneia/hipopneia obstrutiva do sono, a fim de relacioná-los com a faixa etária, o índice de massa corpórea, o índice de apneia/hipopneia, a saturação máxima de oxigênio, o hematócrito e hemoglobina.

---

## CASUÍSTICA E MÉTODO

---

Este é um estudo retrospectivo, de corte transversal, para o qual foram utilizados os dados obtidos por revisão de prontuário de 103 pacientes com diagnóstico de sín-

drome de apneia/hipopneia do sono (SAOHS) entre os anos de 2002 e 2009. Para a seleção dos pacientes foram considerados os seguintes critérios de inclusão:

a) preenchem os critérios A ou B, mais o C para o diagnóstico da síndrome:

A. sonolência diurna excessiva que não pode ser explicada por outros fatores.

B. dois ou mais dos seguintes critérios que não podem ser explicados por outros fatores:

respiração ofegante (“gaspings”) durante o sono;

despertares recorrentes do sono;

sono não-reparador;

fadiga diurna;

falta de concentração.

C. monitoramento durante a noite demonstrando mais de cinco episódios de obstrução da respiração por hora, durante o sono. Esses eventos podem incluir qualquer combinação de apneia obstrutiva/hipopneia ou esforços respiratórios relacionados com despertares.

b) dosagem de testosterona total matinal e eritrograma após realização da polissonografia.

c) ausência de qualquer outra anormalidade somática e laboratorial, após realização dos exames físico geral e complementares.

d) ausência de dismorfismo craniofacial ou alterações temporomandibular, investigados pelo exame físico específico.

e) ausência de dependência de drogas, alcoolismo, transtornos depressivos, demência, investigados pela anamnese e avaliações psiquiátricas.

f) ausência de síndromes genéticas aparentes, investigadas pelo exame físico genético-clínico.

g) presença ou não de outros casos na família.

h) idade máxima de 70 anos.

i)  $IMC \leq 30$ .

j) gênero masculino.

Foram coletados os seguintes dados: idade à época da realização da polissonografia, valores do hematócrito (Ht) e hemoglobina (Hb), nível sérico da testosterona total, índice de massa corpórea (IMC), índice de apneia/hipopneia (IAH) e saturação máxima de  $O_2$ , ambos dados obtidos pelos registros do aparelho de polissonografia (*Stellat System QC, Harmonie TM, Canada*). Os pacientes foram distribuídos nas seguintes faixas etárias: adulto jovem (18 a 40 anos), adulto (41 a 65 anos) e idoso (>65 anos)<sup>18,19</sup>. Em relação ao índice da apneia/hipopneia (IAH) os pacientes foram agrupados na seguinte classificação: SAHOS leve (IAH de 5 a 15 eventos/hora), SAHOS moderada (IAH de 16 a 30 eventos/hora), SAHOS grave (IAH > 30 eventos/hora)<sup>20,21</sup>. Da mesma forma, em relação ao Índice de Massa Corporal (IMC) os pacientes foram agrupados de acordo com a seguinte classificação de acordo com a OMS: peso ideal (18,5-24,9 Kg/m<sup>2</sup>), sobrepeso (25,0-29,9 Kg/m<sup>2</sup>) e obesidade Grau I (30,0-34,9 Kg/m<sup>2</sup>)<sup>22</sup>. Foi estipulado o

limite do  $IMC \leq 30$ , a fim de que maiores graus de obesidade não influenciassem nos níveis séricos da testosterona.

A dosagem quantitativa da testosterona total, após coleta de sangue venoso periférico matinal e adicionado em tubo seco, foi realizada pelo método de imunoenensaio competitivo por meio de tecnologia quimioluminescente direta utilizando o sistema comercial *ADVIA Centaur (Siemens Medical Solutions Diagnostics, NY, USA)*. Para a realização do eritrograma foi coletado sangue venoso periférico e adicionado em tubo contendo anticoagulante *EDTA*. Os parâmetros hematológicos (hematócrito e hemoglobina) foram analisados utilizando um contador de células automático (*Horiba ABX Diagnostics, Pentra DF 120, Montpellier, France*). Os valores de referência da testosterona total (245-1836 ng/dl), do hematócrito (40,7-50,3%) e hemoglobina (14,5-18,0 g/dl), para o gênero masculino, estão de acordo com os respectivos protocolos dos sistemas de dosagem hormonal e contagem celular utilizados no Laboratório Central do Hospital da Instituição.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Instituição (Parecer Nº 365/2009).

### Análise estatística

Os resultados foram submetidos previamente à estatística descritiva para determinação da normalidade. Foram utilizados o teste *t* bicaudal de Student para amostras independentes com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para amostras com distribuição não normal. Quando aplicável foi utilizado o teste Chi-square para comparação entre as variáveis. Foi estabelecido o nível de significância de 5%.

## RESULTADOS

Dos 103 pacientes com SAHOS, 79 (77%) apresentaram níveis de testosterona dentro dos limites da normalidade e 24 (23%) apresentaram níveis inferiores aos valores de referência.

Cinquenta e sete pacientes (72%) com testosterona normal e 18 pacientes (75%) com testosterona alterada eram adultos. Não houve paciente com idade > 65 anos com testosterona alterada.

A análise do Índice de Massa Corporal (IMC) demonstrou que 70% dos pacientes com SAHOS e testosterona normal estava com sobrepeso, enquanto que 63% dos pacientes com SAHOS e testosterona alterada estava com obesidade grau I, sendo esta relação estatisticamente significante ( $p < 0,05$ ).

De acordo com o Índice de Apneia/Hipopneia (IAH), o grau grave foi o mais prevalente tanto para os pacientes com SAHOS e testosterona normal (52%) como para aqueles com SAHOS e testosterona alterada (50%). Do mesmo modo, a saturação máxima de  $O_2 > 90\%$  foi mais prevalente tanto para os pacientes com SAHOS e

testosterona normal (84%) como para os pacientes com testosterona alterada (79%).

Os dados gerais obtidos dos pacientes estão expressos na Tabela 1.

Conforme apresentado na Tabela 2, os pacientes com SAHOS e testosterona alterada apresentaram as dosagens médias do hematócrito, da hemoglobina e dos

níveis séricos médios da testosterona significativamente inferiores aos dos pacientes com SAHOS e sem alteração deste hormônio. Mas, quando avaliada a média do IMC dos pacientes com SAHOS e testosterona alterada, foi observado que esta foi significativamente maior quando comparada à média dos pacientes com níveis de testosterona normais.

**Tabela 1.** Distribuição, em porcentagens (%), dos resultados encontrados dos pacientes com SAHOS (n=103) em relação aos valores séricos de testosterona.

Variáveis	Testosterona Normal 79 (77%)	Testosterona Alterada 24 (23%)	p*
IMC			
Sobrepeso	55 (70%)	9 (37%)	<0,05
Obesidade Grau I	24 (30%)	15 (63%)	
Faixa etária (Classificação)			
Adulto Jovem	21 (27%)	6 (25%)	>0,05
Adulto	57 (72%)	18 (75%)	
Idoso	41 (52%)	0 (0%)	
Dados obtidos pela Polissonografia (PSG)			
IAH			
Leve	28 (35%)	5 (21%)	>0,05
Moderada	10 (13%)	7 (29%)	
Grave	41 (52%)	12 (50%)	
Saturação Máxima de O <sub>2</sub>			
> 90%	66 (84%)	19 (79%)	>0,05
< 90%	13 (16%)	15 (63%)	

IAH - índice de apneia/hipopneia.

IMC - índice de massa corporal.

Testosterona normal - níveis séricos de 245-1836 ng/dl.

Testosterona alterada - níveis séricos inferiores a 245 ng/dl.

\*Teste do Chi-square.

**Tabela 2.** Características clínicas e antropométricas dos pacientes com SAHOS (n=103) em relação aos níveis séricos de testosterona.

Parâmetros	Testosterona Normal (n=79)	Testosterona Inferior (n=24)	p
Testosterona (ng/dl)	404,0 ± 132,6	200,4 ± 26,7	p≤0,001*
IAH (grau)	34,4 ± 24,4	36,1 ± 22,0	NS
Saturação máxima de O <sub>2</sub> (%)	91,6 ± 3,8	92,1 ± 4,3	NS
IMC (grau)	27,7 ± 2,3	29,4 ± 1,0	p≤0,01*
Faixa etária (anos)	46,1 ± 10,1	44,6 ± 9,8	NS
Hematócrito (%)	46,1 ± 3,5	44,4 ± 3,0	p≤0,05"
Hemoglobina (g/dl)	15,2 ± 1,1	14,6 ± 1,0	p≤0,05"

Valores apresentados como média ± desvio padrão.

IAH - índice de apneia/hipopneia.

IMC - índice de massa corporal.

Testosterona normal - níveis séricos de 245-1836 ng/dl.

Testosterona alterada - níveis séricos inferiores a 245 ng/dl.

\*Teste de Mann-Whitney.

"Teste t bicaudal de Student para amostras independentes.

NS - Não significante

## DISCUSSÃO

Nos últimos anos, tem havido uma crescente conscientização de que os hormônios sexuais têm um importante papel em praticamente todos os processos fisiológicos, inclusive na respiração. Os hormônios estrógeno, progesterona e testosterona podem influenciar a função respiratória em animais e em humanos<sup>9,23</sup>. Em adição, vários distúrbios respiratórios, tais como a SAHOS, a síndrome da morte súbita do lactente e a síndrome de Rett também apresentam claras diferenças sexuais nas suas prevalências, conferindo a importância dos hormônios sexuais no controle da respiração<sup>24-26</sup>.

A facilitação a longo prazo respiratória propicia um importante modelo, possibilitando a investigação dos efeitos dos hormônios sexuais na neuroplasticidade, em geral, e na plasticidade respiratória, em particular. Pela rigidez da musculatura das vias aéreas superiores, a facilitação a longo prazo permite estabilizar a respiração sob condições que poderiam levar, de outro modo, à obstrução das vias aéreas superiores e à apneia. Embora o papel da facilitação a longo prazo ainda não tenha sido claramente identificado como um fator causal da SAHOS, alterações que prejudiquem a plasticidade respiratória, devido à diminuição dos níveis dos hormônios sexuais com o envelhecimento, podem contribuir para a progressão dessa síndrome<sup>1</sup>.

A incidência da SAHOS é maior em homens com baixos níveis séricos de testosterona, em homens de meia idade<sup>27,28</sup>, em mulheres com baixos níveis de estrógeno e progesterona e em mulheres na pós-menopausa que não estão em terapia de reposição hormonal<sup>11,29,30</sup>. O presente estudo demonstrou baixos níveis séricos de testosterona total em pacientes com SAHOS estando a maioria destes com idade média de 44,6 anos, obesidade Grau I e IAH de grau grave, resultados estes concordantes com os da literatura<sup>17,27,31-34</sup>.

Vários fatores podem ser responsáveis pela diminuição da secreção da testosterona observada em homens de meia idade com SAHOS os quais incluem: hipóxia, fragmentação do sono, obesidade e idade avançada. Estudos prévios que investigaram a função hipofisária-gonadal na SAHOS demonstraram diminuição dos níveis séricos de testosterona. As testosteronas total e livre estavam reduzidas em homens obesos com SAHOS quando comparados a um grupo controle pareado em idade e peso corporal. Uma correlação negativa foi demonstrada entre a gravidade da apneia do sono e níveis de testosterona, isto é, quanto maior o IAH, menor o nível de testosterona, indicando que a gravidade da apneia estava relacionada com a diminuição da secreção da testosterona na SAHOS<sup>31,33</sup>. Entretanto, esse conceito é ainda controverso, pois a deficiência de testosterona tem sido encontrada não apenas em pacientes com SAHOS de grau grave, mas também em pacientes obesos, de faixa etária mais avançada e com IAH grave<sup>35</sup>.

Foi demonstrado que a concentração sérica de testosterona diminui com o avançar da idade. Níveis hipogonadais de testosterona foram observados em cerca de 12% de homens acima de 50 anos de idade e em 50% de homens acima de 80 anos de idade<sup>27,36</sup>. A diminuição dos níveis de testosterona em relação à idade tem origem central (hipofisária) e periférica (testicular)<sup>27,37</sup>. No presente estudo, níveis hormonais inferiores aos da normalidade foram observados em 50% dos pacientes com SAHOS grave e com obesidade Grau I (63%), mas a faixa etária não foi avançada, estando a maioria dentro do grupo de adultos (75%). Dentre os pacientes sem alterações na testosterona, também foi encontrado que a maioria (52%) apresentou IAH de grau grave e 72% eram adultos. Entretanto, o IMC estava dentro do grupo de sobrepeso (70%).

Apesar de a literatura referir a associação entre nível alterado de testosterona e o IMC em graus mais elevados que o Grau I<sup>27,31</sup>, no presente estudo os pacientes com testosterona em níveis inferiores e com IMC de Grau I apresentaram esta associação significativamente maior em relação aos pacientes com níveis hormonais normais indicando que, nos pacientes com alterações hormonais, o IMC de Grau I teve correlação com os níveis alterados de testosterona. A obesidade é comum na SAHOS e está associada ao aumento da gravidade da apneia do sono, como indicado pelo IAH<sup>38</sup>.

Potenciais mecanismos responsáveis para a associação entre SAHOS e obesidade incluem múltiplas anormalidades endócrinas, as quais estão envolvidas no desenvolvimento do acúmulo de gordura, particularmente da gordura visceral, e onde níveis reduzidos de andrógenos parecem ter um importante papel. De fato, os andrógenos estimulam a lipólise no tecido adiposo, enquanto inibem a atividade da lipoproteína lipase, particularmente ao nível visceral. O suporte ao papel da testosterona na regulação do metabolismo lipídico é a evidência de que homens hipogonadais, invariavelmente, apresentam aumento da gordura visceral. Em homens obesos, as testosteronas total e livre diminuem com o aumento do peso corporal e massa gordurosa, como consequência de reduzida síntese de hormônio ligado à globulina e atividade alterada do sistema aromatase nos tecidos periféricos<sup>39-41</sup>.

Prévios estudos têm demonstrado que os níveis séricos de testosterona total correlacionam-se inversamente com a gravidade da SAHOS, isto é, com os índices de apneia/hipopneia sendo essas alterações resultantes do aumento da fragmentação do sono e da redução da oxigenação, os quais são conhecidos fatores em inibir a produção da testosterona<sup>27,33</sup>. Em um extenso estudo de corte transversal em 225 homens submetidos ao exame polissonográfico, a redução da testosterona total, dos hormônios sexuais ligados à globulina e da testosterona livre, foi significativamente correlacionada com a gravidade da SAHOS<sup>42</sup>. Este fato não ocorreu no presente estudo, pois, apesar de 50% dos pacientes com SAOS e testosterona

alterada apresentarem apneia de grau grave, prevalência semelhante (52%) foi encontrada nos pacientes com SAOS e com níveis hormonais normais. Há necessidade de maiores investigações para se esclarecer qual ou quais fatores que estariam determinando esta gravidade no índice de apneia na população do estudo.

Mecanismos pelos quais a dessaturação de O<sub>2</sub> influencia nos níveis da testosterona ainda são pouco conhecidos. Entretanto, a redução da disponibilidade do oxigênio durante o sono tem sido associada com a inibição central do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal, provavelmente por meio de um aumento dos níveis centrais de endorfina. Além disso, quando pacientes são expostos a repetitivos episódios de obstrução das vias aéreas superiores com distinta fragmentação do sono, o ritmo circadiano da testosterona pode ser afetado<sup>43</sup>. A relativa importância da hipóxia e fragmentação do sono na gênese da disfunção gonadal foram descritas em estudos prévios, nos quais foi constatado que, em adultos jovens normais, a privação do sono foi associada à supressão de esteroides gonadais<sup>43,44</sup>. Quando pacientes com SAHOS com grave dessaturação de O<sub>2</sub> foram comparados com pacientes com dessaturação menos grave, uma significativa correlação foi encontrada entre o pico do nível de testosterona e o tempo total de dessaturação, sugerindo que a hipóxia foi o fator responsável em afetar o ritmo circadiano da testosterona ocasionando diminuição dos níveis matinais da mesma<sup>43,45</sup>.

Pacientes com SAHOS que apresentam hipoxemia crônica podem ter alterações ventilatórias, pois a hipoxemia pode afetar a síntese e a atividade de diversos neurotransmissores alterando, assim, a função de quimiorreceptores centrais e periféricos responsáveis pelo controle ventilatório<sup>46</sup>. Prévios estudos demonstram a influência do IAH na secreção da testosterona e enfatizam o grau de hipóxia. É possível, entretanto, que a hipóxia e a fragmentação do sono influenciem a função hipofisária-gonadal em pacientes com SAHOS. A reduzida quantidade de testosterona e sua significativa associação com IAH sugerem que a disfunção gonadal é uma consequência da SAHOS, em vez de uma alteração primária independente do eixo hipotálamo-hipofisário-gonadal<sup>27,43,45</sup>.

No presente estudo, apesar de a relação entre os grupos de pacientes com os valores médios do IAH e com os valores médios da PaO<sub>2</sub> não ter sido estatisticamente significativa, 63% dos pacientes com testosterona alterada apresentaram PaO<sub>2</sub> < 90% contra apenas 16% dos pacientes com níveis hormonais normais. E, apesar de os valores médios do Ht e Hb estarem dentro dos níveis de normalidade, houve uma diferença estatisticamente significativa entre ambos os grupos de pacientes com SAHOS, indicando uma relativa diminuição destes valores nos pacientes com testosterona alterada.

Os andrógenos endógenos são capazes de estimular a eritropoiese, aumentar a contagem de reticulócitos, os

níveis das células sanguíneas e a atividade eritropoiética da medula óssea em mamíferos, enquanto que a castração tem efeito oposto. A deficiência de testosterona resulta em uma diminuição de 10% na 20% na concentração de hemoglobina, o que pode resultar em anemia. Homens jovens com hipogonadismo geralmente apresentam poucas hemácias e baixos níveis de hemoglobina do que homens de mesma faixa etária, mas com níveis androgênicos normais. O principal envolvimento androgênico no mecanismo normal da hematopoiese é a estimulação direta da produção renal de eritropoietina pela testosterona<sup>47</sup>. A deprivação androgênica em homens reduz a eritropoiese e o hipogonadismo é frequentemente associado à redução do hematócrito, conforme encontrado no presente estudo, apesar de conforme referido, estar ainda dentro dos níveis de referência de normalidade. A anemia relacionada à idade é, no mínimo, parcialmente devido ao declínio nos níveis androgênicos circulantes em homens mais velhos<sup>48,49</sup>.

Homens com SAHOS podem ter diminuição dos níveis de testosterona, provavelmente devido ao efeito combinado da fragmentação do sono e hipóxia. No início do sono a concentração plasmática de testosterona é baixa sendo que os níveis máximos ocorrem nas primeiras horas da manhã. Seu aumento noturno parece estar relacionado com a latência para o primeiro episódio do sono *REM* (*Rapid Eye Movement*) e aos ciclos *REM/NREM*. O pico dos níveis de testosterona coincide com o início do sono *REM*. Além disso, a elevação relacionada ao sono dos níveis da testosterona em homens jovens está associada ao início do primeiro episódio do sono *REM* da noite. Quando avaliada a concentração da testosterona num estudo de fragmentação do sono em homens jovens, notou-se uma atenuação do aumento noturno nos indivíduos que não atingiram o estágio *REM* do sono<sup>45,50</sup>. Devido a isto, no presente estudo as dosagens de testosterona foram realizadas no período da manhã, após a realização da polissonografia, permitindo assim a identificação dos pacientes nos quais houve ou não atenuação do aumento noturno.

Baixos níveis séricos de testosterona também têm sido identificados em pacientes obesos, diabéticos, hiperlipêmicos, insulino-resistentes e/ou com síndrome metabólica. Em vista do crescente avanço nos estudos sobre os aspectos cardiovasculares do hipogonadismo assim como sobre a SAHOS, com ou sem essas condições metabólicas associadas, a questão da testosterona sérica em homens merece mais pesquisas. Se a presença da SAHOS diminui os níveis de testosterona por si só ou se pacientes com SAHOS com idade mais avançada, com obesidade, resistentes à insulina e/ou diabéticos estão mais propensos a terem níveis hipogonadais de testosterona, ambas as hipóteses permanecem ainda desconhecidas<sup>17</sup>.

Os achados do presente estudo e os descritos na literatura podem ter implicações práticas no tratamento de

pacientes obesos com SAHOS. Tratamentos nutricional e comportamental para conseguirem rápida perda de peso e manutenção a longo prazo do mesmo têm um importante papel na melhora significativa da função respiratória e das alterações metabólicas. Em adição, os níveis de testosterona tendem a um aumento significativo após a perda de peso e esse fato pode favorecer na manutenção contínua do peso dentro dos níveis de normalidade<sup>51</sup>.

A anormalidade endócrina na SAHOS pode ser revertida após três meses de terapia sob *Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (Continuous Positive Airway Pressure -CPAP)*<sup>28,32</sup>. Entretanto, níveis normais de testosterona também têm sido observados em pacientes com SAHOS, fazendo ou não uso da CPAP terapia<sup>52</sup>, conforme encontrado no presente estudo. As discrepâncias entre esses resultados podem estar relacionadas ao grau da SAHOS, aos níveis inalterados dos hormônios sexuais ligados à globulina ou à inconsistente duração dos tratamentos com CPAP, os quais poderiam explicar a não alteração dos níveis de testosterona.

Esses dados sugerem que a SAHOS em homens de meia idade está associada à reduzida secreção androgênica, juntamente com a obesidade e envelhecimento, tendo a hipóxia e a fragmentação do sono como fatores contribuintes adicionais na diminuição das concentrações hormonais desses pacientes<sup>33</sup>, conforme encontrado no presente estudo. A testosterona tem sido o foco de várias pesquisas e estudos de revisão em homens, mas poucos têm focado sua interação com o sono. Maiores conhecimentos desta relação não são apenas importantes para a compreensão da fisiologia básica do sono, mas também para auxiliar na descoberta das causas de certos problemas de saúde associados aos distúrbios do sono, envelhecimento e até mesmo quanto ao horário de trabalho. O conhecimento das interações entre hormônios e respiração propicia novas perspectivas em terapias farmacológicas para os distúrbios do sono, além de estimular pesquisas no intuito de investigar em como o sistema endócrino influencia o controle da respiração na saúde e na doença<sup>53</sup>.

## CONCLUSÕES

A SAHOS pode ser associada à diminuição da função hipofisária-gonadal nos pacientes do estudo.

A relação entre o perfil sérico da testosterona matinal e a obesidade pode ser responsável pela supressão central da testosterona nos pacientes do estudo.

Não foi possível verificar se há relação da alteração no nível sérico da testosterona com a idade, com o índice de apneia/hipopneia e com a hipóxia pelos resultados obtidos no estudo.

A queda dos valores hematimétricos nos pacientes do estudo pode ser relacionada aos baixos níveis circulantes da testosterona.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Young T, Peppard P, Gottlieb D. The epidemiology of obstructive sleep apnoea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.*2002;165:1217-39.
2. Sakai K, Takada T, Nakayama H, Kubota Y, Nakamata M, Satoh M, et al. Serotonin-2A and 2C receptor gene polymorphisms in Japanese patients with obstructive sleep apnea. *Intern Med.*2005;44:928-33.
3. Yilmaz M, Bayazit YA, Ciftci TU, Erdal E, Urhan M, Kokturk O, et al. Association of serotonin transporter gene polymorphism with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope.*2005;115:832-6.
4. Jeleu A, Sood S, Liu H, Nolan P, Horner RL. Microdialysis perfusion of 5-HT into hypoglossal motor nucleus differentially modulates genioglossus activity across natural sleep-wake states in rats. *J Physiol.* 2001;532:467-81.
5. Ko ML, King MA, Gordon TL, Crisp T. The effects of aging on spinal neurochemistry in the rat. *Brain Res Bull.* 1997;42:95-8.
6. Bethea CL, Gundlach C, Mirkes SJ. Ovarian steroid action in the serotonin neural system of macaques. *Novartis Found Symp.*2000;230:112-30.
7. Zabka AG, Behan M, Mitchell GS. Ageing and gonadectomy have similar effects on hypoglossal long-term facilitation in male Fischer rats. *J Physiol.*2005;563:557-68.
8. Behan M, Zabka AG, Mitchell GS. Age and gender effects on serotonin-dependent plasticity in respiratory motor control. *Respir Physiol Neurobiol.*2002;131:65-77.
9. Behan M, Zabka AG, Thomas CF, Mitchell GS. Sex steroid hormones and the neural control of breathing. *Respir Physiol Neurobiol.* 2003;136:249-63.
10. Ware JC, McBrayer RH, Scott JA. Influence of sex and age on duration and frequency of sleep apnea events. *Sleep.*2000;23:165-70.
11. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin H-M, Have TT, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in women. Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.*2001;163:608-13.
12. Zabka AG, Mitchell GS, Behan M. Conversion from testosterone to oestradiol is required to modulate respiratory long-term facilitation in male rats. *J Physiol.*2006;576:903-12.
13. Kugaya A, Epperson CN, Zoghbi S, Van Dyck, Hou Y, Fujita M, et al. Increase in prefrontal cortex serotonin 2A receptors following estrogen treatment in postmenopausal women. *Am J Psych.*2003;160:1522-4.
14. Scharfman HE, Mercurio TC, Goodman JH, Wilson MA, Macluskus NJ. Hippocampal excitability increases during the estrous cycle in the rat: a potential role for brain-derived neurotrophic factor. *J Neurosci.* 2003;23:11641-52.
15. Blurton-Jones M, Kuan PN, Tusynski MH. Anatomical evidence for transsynaptic influences of estrogen on brain-derived neurotrophic factor expression. *J Comp Neurol.*2004;468:347-60.
16. Bhasin S, Cunningham G, Hayes F, Matsumoto A, Snyder P, Sweedloff R, et al. Testosterone therapy in adult men with androgen deficiency syndrome: An endocrine society clinical practice guideline. *J Clin Endocrinol Metab.*2006;91:1995-2010.
17. Kirbas G, Abakay A, Topcu F, Kaplan A, Unlü M, Peker Y. Obstructive sleep apnoea, cigarette smoking and serum testosterone levels in a male sleep clinic cohort. *J Int Med Res.*2007;35:38-45.
18. Estatuto do Idoso. Lei Nº 10.741, de 1º de Outubro de 2003. Série fontes de referência. Legislação: nº 53. 42 p. ISBN:85-7365-345-0.
19. Murahovski J. Puericultura no Ambulatório e Consultório. In: *Pediatria: Diagnóstico + Tratamento.* 6ª ed. São Paulo: Sarvier;2003.p.3-36.
20. Li HY, Chen NH, Lee LA, Shu YH, Fang TJ, Wang PC. Use of morphological indicators to predict outcomes of palatopharyngeal surgery in patients with obstructive sleep apnea. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 2004;66:119-23.
21. Taheri S. The genetics of sleep disorders. *Minerva Med.*2004;95:203-12.
22. WHO. Physical status: the use and interpretation of anthropometry. Report of a WHO Expert Committee. WHO Technical Report Series 854. Geneva: World Health Organization,1995.

23. Behan M, Wenninger JM. Sex steroidal hormones and respiratory control. *Resp Physiol Neurobiol.*2008;164:213-21.
24. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome. Part 1: clinical features. *Sleep.*2002;25:412-9.
25. Kapsimalis F, Kryger MH. Gender and obstructive sleep apnea syndrome. Part 2: mechanisms. *Sleep.*2002;25:499-506.
26. Chahrour M, Zoghbi HY. The story of Rett syndrome: from clinic to neurobiology. *Neuron.*2007;56:422-37.
27. Luboshitzky R, Aviv A, Hefetz A, Herer P, Shen-Orr Z, Lavie L, et al. Decreased pituitary-gonadal secretion in men with obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab.*2002;87:3394-8.
28. Meston N, Davies RJ, Mullins R, Jenkinson C, Wass JA, Stradling JR. Endocrine effects of nasal continuous positive airway pressure in male patients with obstructive sleep apnoea. *Intern Med.* 2003;254:447-54.
29. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin sleep cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.*2003;167:1181-5.
30. Netzer NC, Eliasson AH, Strohl KP. Women with sleep apnea have lower levels of sex hormones. *Sleep Breath.*2003;7:25-9.
31. Gambineri A, Pelusi C, Pasquali R. Testosterone levels in obese male patients with obstructive sleep apnea syndrome: Relation to oxygen desaturation, body weight, fat distribution, and the metabolic parameters. *J Endocrinol Invest.*2003;26:493-8.
32. Hoekema A, Stel A-L, Stegenga B, van der Hoeven JH, Wijkstra PJ, van Driel MF, de Bont Lambert GM. Sexual function and obstructive sleep-apnea-hypopnea: a randomized clinical trial evaluating the effects of oral-appliance and continuous positive airway pressure therapy. *J Sex Med.*2007;4:1153-62.
33. Luboshitzky R, Lavie L, Shen-Orr Z, Herer P. Altered luteinizing hormone and testosterone secretion in middle-aged obese men with obstructive sleep apnea. *Obes Res.*2005;13:780-6.
34. Saaresranta T, Polo O. Hormones and breathing. *Chest.*2002;122:2165-82.
35. Araujo AB, O'Donnell AB, Brambilla DJ, Simpson WB, Longcope C, Matsumoto AM, et al. Prevalence and incidence of androgen deficiency in middle-aged and older men: estimates from Massachusetts Male Aging Study. *J Clin Endocrinol Metab.*2004;89:5920-6.
36. Harman SM, Metter EJ, Tobin JD, Pearson J, Blackman MR. Longitudinal effects on serum total and free testosterone levels in healthy men. *J Clin Endocrinol Metab.*2001;86:724-31.
37. Basaria S, Dobs AS. Hypogonadism and androgen replacement therapy in elderly men. *Am J Med.*2001;110:563-72.
38. Lima N, Cavaliere H, Knobel M, Halpern A, Mediros-Neto R. Decreased androgen levels in massively obese men may be associated with impaired function of the gonadostat. In *J Obes Relat Metab Disord.* 2000;24:1433-7.
39. Simpson ER, Clyne C, Rubin G, Bonn WC, Robertson K, Britt K, Speed C, et al. Aromatase - a brief overview. *Annu Rev Physiol.*2002;64:93-127.
40. Pasquali R, Casimirri F, Cantobelli S, Melchionda N, Morselli-Labate AM, Fabbri R, et al. Effect of obesity and body fat distribution on sex hormones and insulin in men. *Metabolism.*1991;40:104-4.
41. Gambineri A, Pasquali R. Testosterone therapy in men: clinical and pharmacological perspectives. *J Endocrinol Invest.* 2000;23:196-214.
42. Grunstein RR, Handelsman DJ, Lawrence SJ, Blacwell C, Caterson ID, Sullivan CE. Neuroendocrine dysfunction in sleep apnea: reversal by continuous positive airways pressure therapy. *J Clin Endocrinol Metab.*1989;63:352-8.
43. Kouchiyama S, Honda Y, Kuriyama T. Influence of nocturnal oxygen desaturation on circadian rhythm of testosterone secretion. *Respiration.*1990;57:359-63.
44. Singer F, Zumoff B. Subnormal serum testosterone levels in male internal medicine residents. *Steroids.*1992;57:86-9.
45. Luboshitzky R, Zabari Z, Shen-Orr Z, Herer P, Lavie P. Disruption of the nocturnal testosterone rhythm by sleep fragmentation in normal men. *J Clin Endocrinol Metab.*2001;86:1134-9.
46. Martins AB, Tufik S, Moura SMGPT. Síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono. *Fisiopatologia. J Bras Pneumol.* 2007;33:36-43.
47. Spivak JL. The blood in systemic disorders. *Lancet.* 2000;355:1707-12.
48. Hero M, Wickman S, Hanhijärvi R, Siimes MA, Dunkel L. Pubertal upregulation of erythropoiesis in boys is determined primarily by androgen. *J Pediatr.*2005;146:245-52.
49. Ferruci L, Maggio M, Bandinelli S, Basaria S, Lauretani F, Ble A, et al. Low testosterone levels and the risk of anemia in older men and women. *Arch Intern Med.*2006;166:1380-8.
50. Luboshitzky R, Herer P, Levi M, Shen-Orr Z, Lavie P. Relationship between rapid eye movement sleep and testosterone secretion in normal men. *J Androl.*1999;20:731-7.
51. Pasquali R, Colella P, Cirignotta F, Mondini S, Gerardi R, Buratti P, et al. Treatment of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS): effect of weight loss and interference of otorhinolaryngoiatric pathology. *Int J Obes.*1990;14:207-17.
52. Bratel T, Wennlund A, Carlstom K. Pituitary reactivity, androgens and catecholamines in obstructive sleep apnoea: effects of continuous positive airway pressure treatment (CPAP). *Respir Med.*1999;93:1-7.
53. Axelsson J, Ingre M, Akerstedt T, Holmback U. Effects of acutely sleep on testosterone. *J Clin Endocrinol Metab.*2005;90:4530-5.