

RENAN SEGALLA GUERRA

Efeito do treinamento físico no controle metaborreflexo da atividade nervosa simpática muscular em indivíduos com apneia obstrutiva do sono

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Guerra, Renan Segalla

Efeito do treinamento físico no controle metaborreflexo da atividade nervosa simpática muscular em indivíduos com apneia obstrutiva do sono / Renan Segalla Guerra -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientador: Carlos Eduardo Negrão.

Descritores: 1.Apneia obstrutiva do sono 2.Fenômenos fisiológicos cardiovasculares 3.Sistema nervoso simpático 4.Metaborreceptores 5.Exercício

USP/FM/DBD-379/17

DEDICATÓRIA

*Dedico esta tese aos meus grandes heróis, dedico esta tese a essas duas pessoas que são a grande inspiração da minha vida, que me fizeram a pessoa que sou hoje, ao homem que me tornei. Muito obrigado meus pais, muito obrigado **Rosângela e Hugo**, vocês foram aqueles que me mostraram o que é a vida, foi com vocês que aprendi a dar valor as coisas que realmente são importantes. Foi nas dificuldades que crescemos, foi quando estávamos no fundo do poço que percebemos que juntos somos mais fortes. Também gostaria de dedicar esta tese a uma das mentes mais brilhantes e geniais que já conheci. Meu grande companheiro de conversas sobre as mais diversas áreas do conhecimento, desde a ciência básica até as grandes conspirações da humanidade. Meu querido irmão e pesquisador **Conrado**, muitas das minhas reflexões fisiológicas ocorreram em “insights” durante nossas entusiasmadas discussões!*

Minha estimada família, saibam que este título é nosso, foram vocês o meu alicerce, a base e inspiração por essa grande conquista em nossas vidas!

Muito obrigado!

AGRADECIMENTOS

*Agradeço ao meu orientador **Carlos Eduardo Negrão** pela educação acadêmica que me proporcionou. Professor, antes que Vossa Senhoria me conhecesse, já admirava vosso trabalho como professor e pesquisador. Jamais pensei que um dia fosse lhe conhecer pessoalmente, muito menos ter a honra de ser orientado pelo Senhor. Muito obrigado por todos os ensinamentos Professor!*

*Agradeço à professora **Linda Massako Ueno-Pardi** em confiar no meu potencial e me fez ressurgir para a vida acadêmica, quando tudo já parecia perdido. Muito obrigado por acreditar e me dar a possibilidade de retornar ao meu grande sonho e permitir fazer aquilo que mais amo! Se tem alguém que mais devo meus mais sinceros agradecimentos, essa pessoa é você Professora Linda!*

*Agradeço à minha grande amiga e que hoje posso chamar de irmã! **Adriana**, você foi e é uma das grandes inspirações da minha vida. Meus momentos de dificuldade se tornam ínfimos quando lembro de tudo que passou e que com muita garra e determinação venceu todos os desafios, até chegar no apogeu de sua carreira. Muito obrigado **Doutora Adriana!***

*Agradeço à todos meus grandes professores que passaram pela minha vida acadêmica, que contribuíram com minha formação profissional e pessoal, em especial para meus grandes educadores **Eduardo Morvan (meu primeiro orientador), Maurício Dubard, Elaine Cristina Garglione e Fabiana Evangelista**. Vocês foram fundamentais na minha carreira! Se há algo de maior valor em minha vida, foram vocês que me proporcionaram!*

*Agradeço à **Professora Maria Urbana Pinto Rondon**, que abriu as portas de sua disciplina e me permitiu conhecer a docência na prática. Me proporcionou ensinamentos extremamente valiosos, que me incentivaram ainda mais a dar continuidade em minha carreira como docente.*

*Agradeço ao médico Professor **Geraldo Lorenzi-Filho** que contribuiu diretamente para a continuidade deste projeto de pesquisa, além do encorajamento para que eu fizesse as primeiras apresentações da minha carreira como pesquisador.*

*Dr. Gegê, jamais esquecerei da célebre frase “Quem apanha em casa, não apanha na rua!”, isso me proporcionou muita segurança e confiança para eu iniciar minha carreira como docente. Agradeço também ao Professor **Luciano Ferreira Drager** pelos ensinamentos a respeito da ciência da medicina do sono, assim como as repercussões fisiológicas provocadas pela apneia obstrutiva do sono. Muito obrigado!*

*Agradeço aos meus grandes amigos de laboratório **Edgar Toschi Dias, Igor Santos, Allan Kluser e Professor Newton Nunes** que inúmeras vezes discutimos sobre vários tópicos da fisiologia do exercício e que me fizeram crescer e refletir sobre muitos aspectos envolvendo não apenas minha tese, assim como muitos aqueles relacionados à ciência do exercício.*

*Agradeço à todos meus amigos de laboratório **Jefferson Cabral, Guilherme Fonseca, Francis Ribeiro, Sara Rodrigues, Akothirene Dutra, Larissa dos Santos, Felipe X. Cepeda, Patrícia Trevizan, Marcelo Rodrigues, Luciene Azevedo, Ligia Antunes-Correa, Raphaela Groehs, Ana Sayegh, Kel Correia, Camila Paixão, Luciana Santos, Daniela Agostino, Mayara Santos, Carlos Henrique, Thiago Goya e Rosyvaldo Silva** que durante esses últimos anos, se tornaram minha grande família aqui em São Paulo.*

*Agradeço aos médicos cardiologistas da unidade de reabilitação do InCor, **Dr^a Patricia Oliveira, Dr^a Fabiana Hodas, Dr Marcel Costa, Dr^a Maria Janieire Alves, Dr^a Ana Maria W. Braga** no acompanhamento e cuidado com todos os pacientes que realizam tratamento e participam como voluntários nas pesquisas desta instituição, além dos cuidados com todos nós alunos, colaboradores e funcionários da casa.*

*Agradeço às secretárias **Sandra Sino, Mari Santos, Rosangela Aureliano, Monica Marques e Fabiana Guimarães** por toda excelência e colaboração nesses anos de trabalho e que tornaram possível a execução deste trabalho!*

Agradeço a todos os pacientes, que voluntariamente, concordaram em participar do protocolo deste estudo, permitindo a realização e conclusão da minha tese de doutorado.

*Agradeço a **CAPES** pelo apoio financeiro que permitiu o desenvolvimento e conclusão da minha tese de doutorado!*

*Agradeço imensamente à toda equipe do **Instituto do Coração (HC-FMUSP)** que abriu as portas para que eu desenvolvesse meu projeto de pesquisa e permitiu que eu crescesse exponencialmente como pesquisador!*

*Muito obrigado à **Universidade de São Paulo** que investiu e permitiu que eu alcançasse o grande sonho da minha vida! Sou e serei eternamente grato a todos vocês que contribuíram que o sonho do menino vindo do interior se tornasse realidade!*

*Gostaria de agradecer a **Deus**, por, nos momentos de dificuldade, me dar forças para me levantar e tentar novamente, por ter colocado pessoas espetaculares em minha vida, por ter me dado condições plenas para fazer tudo que sempre planejei. Muito obrigado **Senhor!***

“...a smooth sea never made a skilled sailor...”

Franklin D. Roosevelt

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

	<i>Página</i>
LISTA DE FIGURAS.....	11
LISTA DE TABELAS.....	14
LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS.....	15
RESUMO.....	18
SUMMARY.....	19
1. INTRODUÇÃO.....	20
2. OBJETIVOS.....	29
2.1 Objetivo geral.....	30
2.2 Objetivo específico.....	30
2.3 Hipóteses.....	30
3. MÉTODOS.....	31
3.1 Desenho do estudo.....	32
3.2 Amostra.....	32
3.2.1 Critérios de inclusão.....	34
3.2.2 Critérios de exclusão.....	34
3.3 Polissonografia noturna convencional.....	34
3.4 Avaliação da função cardíaca.....	35
3.5 Avaliação da capacidade cardiorrespiratória.....	36
3.6 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular.....	38
3.7 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular.....	40
3.8 Avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca.....	41

3.9 Exames sanguíneos.....	42
3.10 Avaliação antropométrica.....	42
3.11 Protocolo experimental	43
3.12 Protocolo de treinamento físico.....	44
3.13 Análise estatística dos dados.....	45
4. RESULTADOS.....	47
4.1 Resultados pré-intervenção.....	48
4.1.1 Características basais.....	48
4.1.2 Resposta neurovascular durante o exercício e no período pós-exercício.....	50
4.2 Efeitos do treinamento físico.....	58
4.2.1 Características basais.....	58
4.2.2 Resposta neurovascular durante o exercício e no período pós-exercício.....	64
5. DISCUSSÃO.....	72
6. CONCLUSÃO.....	79
7. REFERÊNCIAS	81
8. ANEXOS.....	98
8.1 Termo de consentimento livre e esclarecido.....	99

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Planejamento experimental

Figura 2. Avaliação da função cardíaca pela ecocardiografia transtorácica basal

Figura 3. Avaliação da capacidade funcional pelo teste cardiorrespiratório em esforço, com incremento progressivo de carga em cicloergômetro

Figura 4. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia

Figura 5. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular do antebraço contralateral ao estresse por pletismografia de oclusão venosa

Figura 6. Avaliação da pressão arterial do tornozelo esquerdo através do aparelho oscilométrico automático

Figura 7. Protocolo de avaliação do controle metaborreflexo muscular

Figura 8. Protocolo de treinamento físico realizado na unidade de reabilitação cardiovascular e fisiologia do exercício do Instituto do Coração (InCor- FMUSP)

Figura 9. Resposta da atividade nervosa simpática muscular (frequência da ANSM = disparos/minuto) durante o exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício

Figura 10. Sensibilidade metaborreflexa, avaliada pela diferença (Δ) entre o valor absoluto do 1º e 2º minuto de oclusão circulatória pós-exercício e a média do valor basal

Figura 11A. Resposta da pressão arterial sistólica durante o exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício

Figura 11B. Resposta da pressão arterial diastólica durante o exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício

Figura 11C. Resposta da pressão arterial média durante o exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício

Figura12A. Resposta do fluxo sanguíneo muscular do antebraço durante o exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício

Figura 12B. Resposta da condutância vascular do antebraço durante o exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício

Figura 13. Resposta da frequência cardíaca durante o exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício.

Figura 14. Resposta da atividade nervosa simpática muscular (frequência da ANSM = disparos/minuto) durante o exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício

Figura 15. Controle metaborreflexo da atividade nervosa simpática muscular, avaliada pela diferença (Δ) entre o valor absoluto do 1º minuto de oclusão circulatória pós-exercício e o valor absoluto no repouso

Figura 16A. Resposta do fluxo sanguíneo muscular do antebraço durante o exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício

Figura 16B. Resposta da condutância vascular do antebraço durante o exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Características físicas e clínicas dos pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados

Tabela 2. Parâmetros hemodinâmicos, neurovasculares e parâmetros metabólicos em pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados no período pré-intervenção

Tabela 3. Respostas fisiológicas provocadas pelo treinamento físico em indivíduos com apneia obstrutiva do sono

Tabela 4. Respostas hemodinâmicas no repouso, durante o exercício de prensão manual em contração isométrica e durante a oclusão circulatória pós-exercício

LISTA DE ABREVIACÕES E SIGLAS

AOS – apneia obstrutiva do sono

N-REM – *non-rapid eye movement*

REM – *rapid eye movement*

IAH – índice de apneia-hipopneia

ANS – atividade nervosa simpática

BVLr – bulbo ventrolateral rostral

NTS – núcleo do trato solitário

OCPE – oclusão circulatória pós-exercício

ANSM – atividade nervosa simpática muscular

InCor – instituto do coração

AOSNT – grupo composto por indivíduos com apneia obstrutiva do sono não-treinados

AOST – grupo composto por indivíduos com apneia obstrutiva do sono treinados

FSM – fluxo sanguíneo muscular

FC – frequência cardíaca

PA – pressão arterial

CPAP – *continuous positive airway pressure*

AASM – *american academy of sleep medicine*

EEG – eletroencefalograma

EOG – eletrooculograma

EMG – eletromiograma

ECG – eletrocardiograma

Vcorrente – volume corrente

MHz - megahertz

FEVE – fração de ejeção do ventrículo esquerdo

DSVE – diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo

DDVE – diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo

VO₂ pico – consumo pico de oxigênio

VE/VO₂ – equivalente ventilatório de oxigênio

Pet O₂ – pressão parcial de oxigênio no final da expiração

RR – razão de troca respiratória

VE/VCO₂ – equivalente ventilatório de gás carbônico

Pet CO₂ – pressão parcial de gás carbônico no final da expiração

W – watts

Min – minuto

Hz – hertz

mL – mililitros

g - gramas

CVA – condutância vascular do antebraço

U - unidades

PAS – pressão arterial sistólica

PAD – pressão arterial diastólica

PAM – pressão arterial média

IMC – índice de massa corporal

OMS – organização mundial de saúde

CVM – contração voluntária máxima

kg – quilogramas

cm – centímetros

LDL – *low density lipoproteins*

TTS – tempo total de sono

Sat O₂ – saturação de oxigênio

HDL – *high density lipoproteins*

mg – miligramas

dL – decilitros

n° - número

RESUMO

Guerra RS. Efeito do treinamento físico no controle metaborreflexo da atividade nervosa simpática muscular em indivíduos com apneia obstrutiva do sono [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução. Apneia obstrutiva do sono (AOS) provoca alterações autonômicas, tais como, hipersensibilidade quimiorreflexa e diminuição da sensibilidade barorreflexa e metaborreflexa muscular que contribuem para a hiperativação simpática em indivíduos que sofrem desse distúrbio. O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito do treinamento físico no controle metaborreflexo da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) em indivíduos com apneia obstrutiva do sono. **Métodos.** Todos os indivíduos triados para este estudo foram submetidos à polissonografia noturna convencional e avaliação da capacidade cardiorrespiratória em esforço. Quarenta e um adultos sedentários com AOS moderada e severa foram aleatoriamente divididos em grupo não-treinado (AOSNT, n=21) e treinado (AOST, n=20). A ANSM foi avaliada pela técnica microneurografia, o fluxo sanguíneo muscular (FSM) por pletismografia de oclusão venosa, a frequência cardíaca (FC) pelo eletrocardiograma e a pressão arterial (PA) método oscilométrico automático. Todas as variáveis fisiológicas foram avaliadas simultaneamente durante quatro minutos de repouso, seguido de três minutos de exercício isométrico de preensão manual a 30% da contração voluntária máxima, seguido por dois minutos de oclusão circulatória pós-exercício (OCPE) do segmento corporal previamente exercitado. A ativação seletiva do controle metaborreflexo foi calculada pela diferença da ANSM do primeiro e segundo minutos da OCPE e a média da ANSM no repouso. **Resultados.** Os grupos foram semelhantes em gênero, idade, parâmetros antropométricos, parâmetros neurovasculares, parâmetros hemodinâmicos e parâmetros do sono. O treinamento físico reduziu a ANSM e aumentou o FSM no repouso. O treinamento físico diminuiu significativamente os níveis de ANSM e aumentou a resposta de FSM durante o exercício isométrico de preensão manual. O treinamento físico não alterou as respostas de frequência cardíaca e de PA durante o exercício isométrico. Em relação à sensibilidade metaborreflexa, o treinamento físico aumentou significativamente as respostas da ANSM no 1º minuto de OCPE. Não foram observadas diferenças significativas no FSM, FC e PA após o treinamento físico. **Conclusões.** O treinamento físico aumenta a sensibilidade metaborreflexa muscular em indivíduos com AOS, o que pode contribuir, pelo menos em parte, para a melhora no controle neurovascular durante o exercício nesses pacientes.

Descritores: apneia obstrutiva do sono; fenômenos fisiológicos cardiovasculares; sistema nervoso simpático; metaborreceptores; exercício

SUMMARY

Guerra RS. Effects of exercise training on metaboreflex control of muscle sympathetic nerve activity in subjects with obstructive sleep apnea [Thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Introduction. Obstructive sleep apnea (OSA) causes autonomic dysfunction, such as, chemoreflex hypersensitivity and baroreflex impairment and muscle metaboreflex decrease, which contribute to sympathetic overactivity in subjects who suffer from this disturbance. The purpose of this study was evaluated the effect of exercise training on muscle metaboreflex control of muscle sympathetic nerve activity (MSNA) in subjects with OSA. **Methods.** All individuals selected for this study underwent overnight polysomnography and cardiopulmonary exercise testing. Forty-one untrained adults with moderate to severe OSA were randomly divided into non-trained (AOSNT, n=21) and trained (AOST, n=20) groups. MSNA was assessed by microneurography technique, muscle blood flow (FBF) by venous occlusion plethysmography, heart rate (HR) by electrocardiography and blood pressure (BP) by noninvasively automated oscillometric device. All physiological variables were simultaneously assessed for 4 minutes at rest, followed by three minutes of isometric handgrip exercise at 30% of maximal voluntary contraction, followed by two minutes of postexercise regional circulatory arrest (PECA). Muscle metaboreflex sensitivity was calculated as the difference in MSNA at first and second minute of PECA and MSNA at rest period. **Results.** AOSNT and AOST groups were similarly in gender, age, anthropometric, neurovascular, hemodynamic and sleep parameters. Exercise training reduced MSNA and increased FBF. Exercise training significantly reduced MSNA levels and increased FBF responses during isometric handgrip exercise. Regarding the metaboreflex sensitivity, exercise training significantly increased MSNA response at 1st minute of PECA. There were no significantly difference in FBF, HR and BP after exercise training. **Conclusion.** Exercise training increases muscle metaboreflex sensitivity in patients with OSA, which seems to contribute, at least in part, to the improvement in neurovascular control during exercise in these patients.

Descriptors: sleep apnea, obstructive; cardiovascular physiological phenomena; sympathetic nervous system; metaboreceptors; exercise

1. INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio caracterizado por recorrentes episódios de interrupção total ou parcial da respiração durante o sono com duração igual ou superior a 10 segundos associado com a dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$ acompanhado de um esforço respiratório contínuo, devido a um colapso, parcial ou total, das vias aéreas superiores, mais precisamente ocasionado pelo estreitamento da faringe¹⁻³ provocando aumento da pressão negativa intratorácica, repetidos eventos de hipoxemia e fragmentação do sono decorrente a microdespertares⁴⁻⁷.

Dados epidemiológicos mostram que a prevalência da AOS em adultos norte-americanos com idade entre 30 a 70 anos é de aproximadamente 43,6% em homens e 25,1% em mulheres⁸. Recentemente, um estudo conduzido por Tufik et al.⁹ na cidade de São Paulo mostrou que 32,8% dos indivíduos na faixa etária de 20 e 80 anos apresentavam AOS e que esse o distúrbio é mais prevalente em homens, obesos e idosos. Um fator preocupante é que a prevalência não diagnosticada de distúrbios respiratórios é elevado e está associado à condição de sonolência excessiva diurna⁴. Além disso, os pacientes com AOS não diagnosticada apresentam maior risco de morte ou acidente vascular encefálico¹⁰, sendo o risco de eventos cardiovasculares aumentado em três vezes em pacientes com AOS grave não tratado em comparação à indivíduos saudáveis¹¹.

Caracterização da Apneia Obstrutiva do Sono

O método mais aceito de diagnóstico da AOS é a polissonografia noturna¹². Ele consiste num exame laboratorial em que são monitorados alguns sinais fisiológicos, tais como, o eletroencefalograma, o eletroóculograma, eletromiograma do queixo, fluxo respiratório, saturação de oxigênio arterial, esforço respiratório e eletrocardiograma

durante o sono^{13,14}. Para caracterizar evento respiratório de ordem obstrutiva (total ou parcial) durante o sono, deve-se levar em consideração os sinais fisiológicos do eletroencefalograma, para garantir que o paciente se encontra em alguma fase do sono (N-REM ou REM); alteração do fluxo respiratório, com redução do fluxo respiratório superior a 90% (evento apneia) e redução superior a 30% (evento hipopneia); presença de esforço respiratório toracoabdominal e redução de, pelo menos, 3% da saturação de oxigênio e/ou seguido por despertar (hipopneias), com duração de pelo menos 10 segundos por evento respiratório¹⁵.

A AOS é caracterizada quando o paciente apresenta durante o sono um número igual ou superior a 5 eventos de apneia/hipopneia por hora de sono (IAH \geq 5 eventos hora/sono). Em relação à gravidade da AOS, classifica-se como AOS leve o indivíduo que apresenta \geq 5 a $<$ 15 eventos por hora/sono; AOS moderada \geq 15 a $<$ 30 eventos por hora/sono e AOS grave \geq 30 eventos por hora/sono^{14,15}.

Ajustes Fisiológicos à Apneia Obstrutiva do Sono

As alterações nas concentrações dos gases arteriais decorrentes dos eventos intermitentes de obstrução, total ou parcial, da via aérea superior durante o sono, provocam respostas compensatórias do sistema nervoso autônomo^{3,16,17}, além de fragmentação do sono³. A hipóxia é uma das condições provocadas pelos eventos respiratórios durante o sono, caracterizada pela redução dos níveis de oxigênio no sangue arterial¹⁷. Essa condição estimula os quimiorreceptores periféricos localizados nos seios carotídeos e arco aórtico, sensíveis à pressão de O₂ (mmHg), desencadeando respostas neurovasculares, como o aumento da atividade nervosa simpática (ANS) e, conseqüentemente, vasoconstrição periférica¹⁷⁻²¹. Paradoxalmente, ocorre bradicardia

reflexa, desencadeada pelo aumento do tônus cardíaco vagal, decorrente de uma complexa integração de estímulos no centro respiratório, provenientes dos receptores sensoriais localizados nos pulmões, sensíveis a alterações mecânicas pulmonares (i.e. estiramento pulmonar), e de quimiorreceptores periféricos aórticos e carotídeos²². Especificamente, com a obstrução mecânica da via aérea superior, há diminuição ou ausência momentânea da ventilação mecânica (respiração), diminuindo o reflexo de estiramento pulmonar²². Zwillich et al.²³ observaram que durante o evento apneico obstrutivo, a redução do reflexo de estiramento pulmonar com o quadro de hipoxemia estimula o aumento do tônus cardíaco vagal, causando bradicardia. Essa resposta reflexa é conhecida como reflexo do mergulho “*diving reflex*”, cujo objetivo é o redirecionamento do fluxo sanguíneo para os órgãos vitais, com redução do trabalho cardíaco e redução do consumo de oxigênio tecidual²⁰. Esse mecanismo reflexo foi reforçado por Zwillich et al.²³ que demonstraram que durante o sono, somente a exposição à hipóxia, sem o evento de apneia (interrupção da ventilação) provoca taquicardia e não bradicardia.

Assim como a hipóxia, a hipercapnia também é uma condição transitória decorrente dos eventos respiratórios intermitentes, caracterizado pelo aumento dos níveis de dióxido de carbono e acúmulo dos íons H^+ sanguíneo^{24,25}. Essas respostas, por sua vez, estimulam, principalmente, quimiorreceptores centrais, localizados na região ventrolateral do bulbo no tronco encefálico^{21,25}, desencadeando respostas reflexas ventilatórias e cardiovasculares com o objetivo de reestabelecer os níveis de gás carbônico no sangue arterial.

Outro mecanismo compensatório aos eventos obstrutivos respiratórios é a ativação dos centros nervosos corticais, que desencadeia despertares súbitos, com a

finalidade de reestabelecer o fluxo respiratório, através do aumento do tônus da musculatura dilatadora faríngea. No entanto, essa resposta compensatória resulta em aumento do tônus simpático, além de fragmentação no sono^{3,6}.

Dentre as respostas reflexas estimuladas pelos quimiorreceptores periféricos e centrais, após um evento respiratório obstrutivo, está o aumento da ventilação²⁴. Consequente ao reestabelecimento da ventilação, ocorre a redução da ANS, decorrente a estimulação dos receptores de estiramento pulmonar²⁰.

Apneia Obstrutiva do Sono e Sistema Nervoso Simpático

Considerando que os eventos respiratórios provocados pela AOS se perpetuam, pelo menos em um índice igual ou superior a 5 eventos por hora de sono, e que após cada evento há respostas compensatórias autonômicas, é de se esperar que ajustes autonômicos caracterizados principalmente pelo aumento crônico do sistema nervoso simpático se perpetuem durante a vigília em condição de normóxia^{16,27-30}. Estudos realizados por Narkiewicz et al.³¹ e Grassi et al.³² evidenciaram que a AOS é um fator que, *per se*, provoca hiperativação simpática. Dentre os mecanismos envolvidos na hiperativação simpática, estão o aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos^{19,33} e a redução da sensibilidade barorreflexa³⁴⁻³⁶.

Controle Ergoreflexo

O reflexo pressor, também conhecido por ergorreflexo³⁷, é um dos mecanismos reflexos responsáveis pela regulação das respostas cardiovasculares^{38,39} e ventilatórias⁴⁰ durante períodos em que o organismo está exposto a situações de estresse provocado por qualquer ação em que há o recrutamento do músculo estriado esquelético, caracterizado pela contração muscular voluntária^{41,42}. Esse controle autonômico regula

também o fluxo sanguíneo nos segmentos corporais recrutados durante o esforço no intuito de garantir aporte suficiente de oxigênio, concomitante à remoção eficiente de resíduos metabólicos produzidos decorrente à contração muscular³⁷.

O ergorreflexo é composto por dois tipos de fibras nervosas, que respondem tanto a estímulos mecânicos quanto a estímulos químicos⁴³. Ao serem estimulados, sinais aferentes são enviados aos centros superiores de controle cardiovascular e respiratórios, desencadeando reflexamente alterações hemodinâmicas e respiratórias, cujo objetivo é redistribuir o fluxo sanguíneo para os músculos em atividade, garantindo oferta de oxigênio assim como remoção de resíduos metabólicos produzidos pelos músculos em contração^{39,41,44,45}. As fibras nervosas aferentes do grupo III, que são mielinizadas, cujas terminações nervosas estão localizadas no interstício e na região tendínea do músculo estriado esquelético e seus respectivos receptores, são estimulados preferencialmente por estímulos mecânicos, especificamente em resposta ao estiramento e exposição à pressão - por isso denominados mecanorreceptores. Já as fibras nervosas aferentes do grupo IV não são mielinizadas^{46,47} e suas terminações nervosas estão localizadas principalmente entre as fibras musculares que compõe o músculo, próximo aos vasos sanguíneos e linfáticos. Seus respectivos receptores são sensibilizados pela redução de oxigênio e resíduos metabólicos produzidos durante a contração das fibras musculares em atividade, tais como, o ácido láctico, adenosina, íons de hidrogênio, íons fosfato, íons potássio, entre outros. Eles são denominados de metaborreceptores^{39,42-44}. No entanto, é fundamental esclarecer que tanto as fibras nervosas do grupo III (mecanorreceptores) quanto as do grupo IV (metaborreceptores) respondem a estímulos químicos e mecânicos, respectivamente, embora em menor magnitude^{39,48-50}.

Sabe-se que os ajustes cardiovasculares e respiratórios no início do exercício são comandados pela ativação de áreas cerebrais superiores^{51,52}. A princípio, o mecanismo responsável pelo aumento cronotrópico e pressórico, observado no início da atividade física é proveniente do comando central⁴⁴, especificamente pela retirada parassimpática^{53,54}, e estimulação dos mecanorreceptores, provenientes das alterações mecânicas provocadas pelo recrutamento neuromotor^{55,56}. No entanto, com a continuidade da contração muscular, há o aumento na concentração de metabólitos que estimulam terminações nervosas metabossensitivas, desencadeando aumento na ANS, com conseqüente aumento nas respostas cardiovasculares e respiratórias^{39,42}.

Apesar das vias aferentes não serem totalmente conhecidas, sabe-se que as fibras III e IV, estão localizadas no funículo lateral da medula espinhal, e que após suas terminações nervosas serem estimuladas (mecano e metaborreceptores), elas se projetam na região de formação reticular medular, mais especificamente nos neurônios simpatoexcitatórios do bulbo ventrolateral rostral (BVLr)⁵⁷, e no núcleo reticular lateral⁵⁸, além da ativação de neurônios localizados no núcleo do trato solitário (NTS), desencadeando reflexamente, o aumento da ANS⁵⁹. O resultado dessa ativação é o aumento cronotrópico e da resistência vascular, e o aumento ventilatório^{45,60}.

No intuito de isolar e observar a resposta metaborreflexa na ANS, Alam e Smirk⁶¹ utilizaram a oclusão circulatória pós-exercício (OCPE) do segmento cujo grupamento muscular fora recrutado. Por meio dessa estratégia, é possível determinar as respostas fisiológicas, neurais e cardiovasculares, desencadeadas pela estimulação dos metaborreceptores isoladamente.

Como citado anteriormente, estudos prévios mostram que indivíduos com AOS apresentam hiperativação simpática no repouso^{16,20,27}. Dentre os mecanismos que

contribuem para a hiperativação simpática no repouso e durante o esforço físico, o controle metaborreflexo também está alterado em indivíduos com AOS. Em estudo recente do nosso laboratório, Ueno-Pardi et al.⁶² mostraram que indivíduos com AOS moderada e grave, sem outras comorbidades, apresentavam redução na sensibilidade dos metaborreceptores.

Efeitos do Treinamento Físico no Controle Autonômico e Padrão do Sono

Estudos prévios mostraram que o treinamento físico foi capaz de reduzir a hiperativação simpática no repouso em pacientes obesos⁶³, hipertensos⁶⁴, com insuficiência cardíaca⁶⁵, insuficiência cardíaca e apneia obstrutiva⁶⁶. Foi demonstrado também que o treinamento físico diminui a resposta simpática durante o exercício físico isométrico^{63,67}. Mais recentemente, Antunes-Correa et al.⁶⁷ verificou que o treinamento físico melhora o controle mecano e metaborreflexo que regula a atividade nervosa simpática muscular (ANSM).

Além de ajustes no controle autonômico, o treinamento físico promove alterações específicas no tratamento da AOS. Sabe-se que o treinamento físico aeróbio reduz o número de eventos apneicos obstrutivos durante o sono em indivíduos com AOS grave independente de alterações antropométricas⁶⁸⁻⁷⁰. Em um elegante estudo, Kline et al.⁷¹ observaram que indivíduos com AOS moderada e grave apresentavam redução no IAH após 12 semanas de treinamento físico aeróbio de intensidade moderada ou elevada. Além de promover redução do IAH, Iftikhar et al.⁷⁰ observou-se que o treinamento físico melhorou a eficiência do sono, reduziu a sonolência excessiva diurna e aumentou a potência aeróbia máxima em indivíduos com AOS.

Racional do Presente Estudo

Apesar desses conhecimentos adquiridos nas últimas décadas, algumas perguntas ainda permanecem sem resposta. Uma delas é se o treinamento físico melhora o controle ergorreflexo em pacientes com AOS. Outra é se o treinamento físico melhora a resposta neurovascular durante o exercício em pacientes com AOS. Este estudo foi conduzido para responder essas perguntas.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar os efeitos do treinamento físico nas respostas neurovasculares e hemodinâmicas durante o exercício físico (*handgrip*) e durante a ativação seletiva do controle metaborreflexo, em pacientes com AOS.

2.2 Objetivo específico

Avaliar os efeitos do treinamento físico nas respostas de ANSM e de fluxo sanguíneo muscular durante o exercício físico (*handgrip*), em contração isométrica a 30% de contração voluntária máxima, e durante a ativação seletiva do controle metaborreflexo, em pacientes com AOS.

2.3 Hipóteses

O treinamento físico diminuirá a resposta de ANSM durante o exercício físico em pacientes com AOS;

O treinamento físico melhorará a resposta vasodilatadora muscular durante o exercício físico em pacientes com AOS;

O treinamento físico melhorará o controle metaborreflexo de ANSM em pacientes com AOS.

3. MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo randomizado de intervenção, tendo como desfecho primário a atividade nervosa simpática muscular.

3.2 Amostra

Foram selecionados para o estudo pacientes de ambos os sexos, na faixa etária de 40 a 65 anos, encaminhados para exame de polissonografia noturna convencional no Laboratório do Sono do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período de 2010 a 2016, como parte de um grande estudo sobre o efeito do treinamento físico na estrutura e metabolismo cerebral, em pacientes com apneia obstrutiva sono. Dos 98 pacientes selecionados, 46 não apresentaram diagnóstico da AOS (índice apneia hipopneia do sono ≥ 15 eventos por hora de sono), 2 apresentaram disfunção ventricular sistólica assintomática, 6 eram hipertensos. Os 44 pacientes incluídos no estudo foram divididos aleatoriamente em dois grupos: 1) pacientes com apneia do sono sem intervenção do exercício físico (n = 22, AOSNT); 2) pacientes com apneia do sono com intervenção do exercício físico (n = 22, AOST) (Figura 1). Desses pacientes, um paciente no grupo AOSNT passou a utilizar CPAP e dois no grupo AOST desistiram de participar do estudo. Como não havia nenhum estudo investigando o efeito do treinamento físico na ANSM em pacientes com AOS, a amostra deste estudo foi calculada baseada no estudo de prevalência da AOS na cidade de São Paulo⁹. O estudo foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (SDC 3536/10/125) e pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq 0833/10), e registrado no *Clinical Trials*

“NCT002289625”. Todos os pacientes incluídos foram informados sobre os procedimentos da pesquisa e assinaram ao termo de consentimento livre e esclarecido.

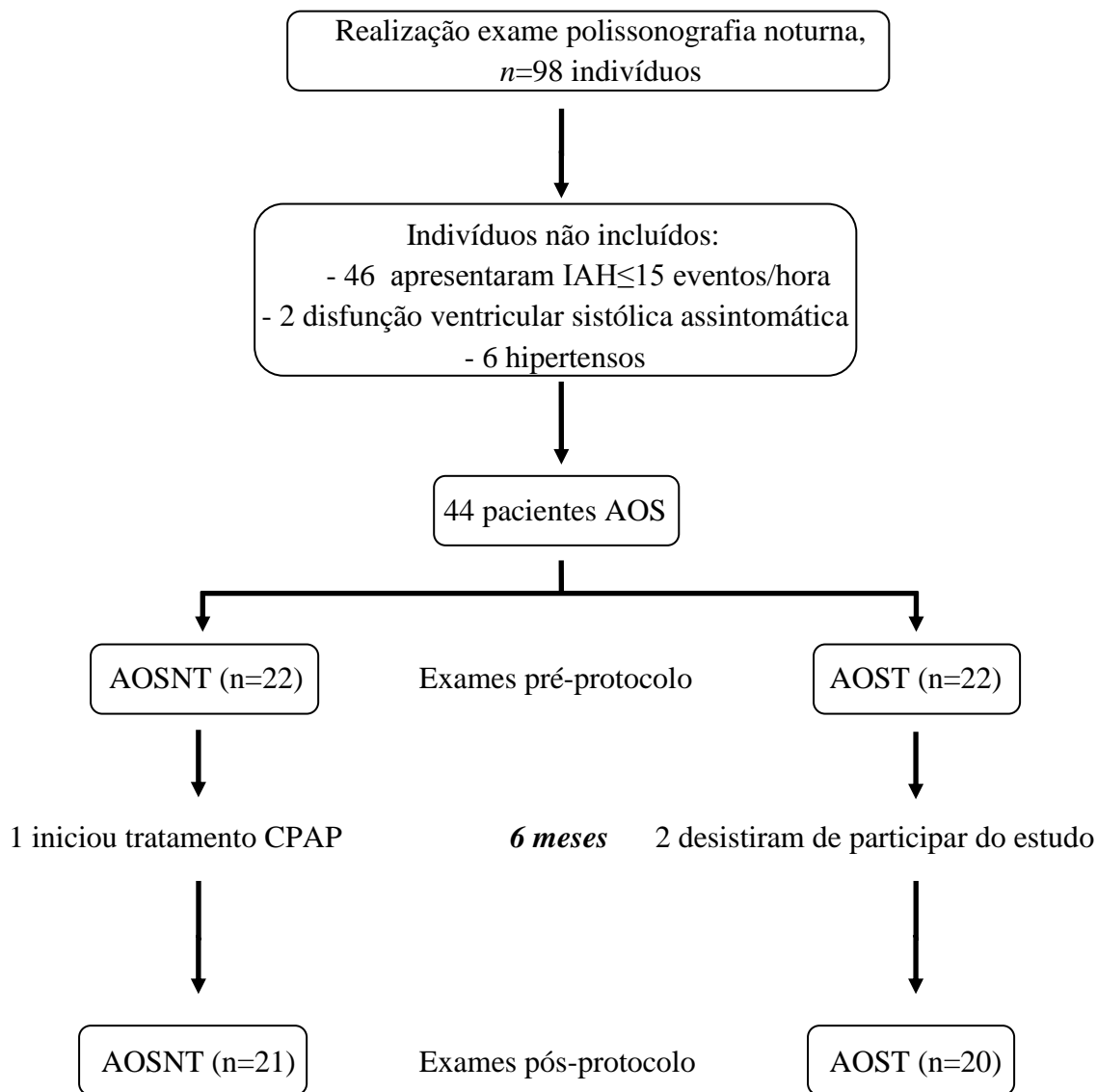


Figura 1: Planejamento experimental. IAH = índice de apneia-hipopneia; AOSNT = grupo composto de indivíduos com apneia obstrutiva do sono moderado e grave (índice apneia-hipopneia ≥ 15 eventos por hora de sono) sem a intervenção do exercício físico aeróbio; AOST = grupo composto de indivíduos com apneia obstrutiva do sono moderado e grave (índice apneia-hipopneia ≥ 15 eventos por hora de sono), com a intervenção do exercício físico aeróbio.

3.2.1 Critérios de inclusão

Homens e mulheres saudáveis, na faixa etária de 40 a 65 anos, índice de massa corporal $<35\text{kg/m}^2$ e pressão arterial $<140/90\text{mmHg}$ foram incluídos no estudo

3.2.2 Critérios de exclusão

Pacientes com disfunção sistólica, alterações no eletrocardiograma, pressão arterial elevada no repouso e/ou hiperreatividade sistólica e/ou diastólica durante o teste ergoespirométrico, histórico de presença de doenças pulmonares, insuficiência renal, transtornos psiquiátricos, dependência de álcool e/ou outras substâncias, fumantes, utilização de medicamentos para tratamento de doenças cardiovasculares e/ou metabólicas, utilização de dispositivos (i.e. CPAP, intraorais) para tratamento da AOS. Foram excluídos, também, pacientes que reportaram realizar trabalho em turno, tabagista, consumidores de dois ou mais copos de bebida alcoólica por dia, usuários de drogas, não tolerar alguma avaliação prévia e usar medicações durante o período controle ou intervenção.

3.3 Polissonografia noturna convencional

Todos os sujeitos voluntários da pesquisa realizaram a polissonografia noturna convencional conforme o método descrito anteriormente⁶⁶. A polissonografia durante a noite foi realizada utilizando-se técnicas padronizadas, com sistema de estagiamento padrão para os estágios do sono utilizado conforme a descrição anterior⁷². Os estágios do sono foram verificados visualmente de acordo com os critérios de Rechtschaffen e Kales⁷³ e a nova padronização de polissonografia do AASM⁷². Durante a polissonografia noturna, foram analisados os sinais fisiológicos do eletroencefalograma (EEG),

eletrooculograma (EOG), eletromiograma (EMG) sub-mentoniano, EMG de pernas, eletrocardiograma (ECG), monitor de cinta respiratória, monitor da saturação de O₂. O eletrocardiograma foi registrado através de uma derivação precordial. Os movimentos toracoabdominais foram monitorizados por um pletismógrafo de indutância. O volume corrente (V_{corrente}) foi derivado da soma elétrica do movimento da caixa torácica e abdomen. Os eventos de apneias obstrutivas foram definidos de acordo com as recomendações do AASM⁷² com queda da amplitude do registro do termistor igual ou superior a 90% da linha de base, com duração mínima de 10 segundos com a presença do esforço respiratório avaliado pela cinta abdominal e torácica. As hipopnéias obstrutivas foram definidas como uma redução de, pelo menos, 30% da amplitude do fluxo aéreo captada pela cânula nasal, com duração mínima de 10 segundos, associada a dessaturação da oxi-hemoglobina maior que 3% e/ou despertar do EEG. A análise e laudo de todas polissonografias foram realizadas pelo mesmo avaliador.

3.4 Avaliação da função cardíaca

A função ventricular foi avaliada através de um equipamento de ultrassom (Vivid E9, GE Healthcare, Wauwatosa, WI, EUA) com o uso de um transdutor multifrequencia de 4 MHz. O exame ecocardiográfico foi realizado através de um ecocardiograma bidimensional completo em repouso, cujo objetivo foi excluir a presença de cardiopatia estrutural. Os volumes do ventrículo esquerdo e fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foram analisados por meio do exame bidimensional-cortes duas e quatro câmaras pelo método de Teichholz⁷⁴. As medidas da espessura de paredes e diâmetros e da função sistólica foram obtidas através do traçado modo M. Foram analisados o diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSVE),

diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE), volume sistólico final, volume diastólico final e motilidade regional da parede, avaliados através do ecocardiograma no repouso.

Todos os sujeitos da pesquisa foram submetidos ao ecocardiograma realizado por uma ecocardiografista “cego” que não conhecia o histórico do paciente, apenas a polissonografia antes de monitoramento. A realização, análise e laudo de todos os ecocardiogramas foram realizadas pelo mesmo médico ecocardiografista.

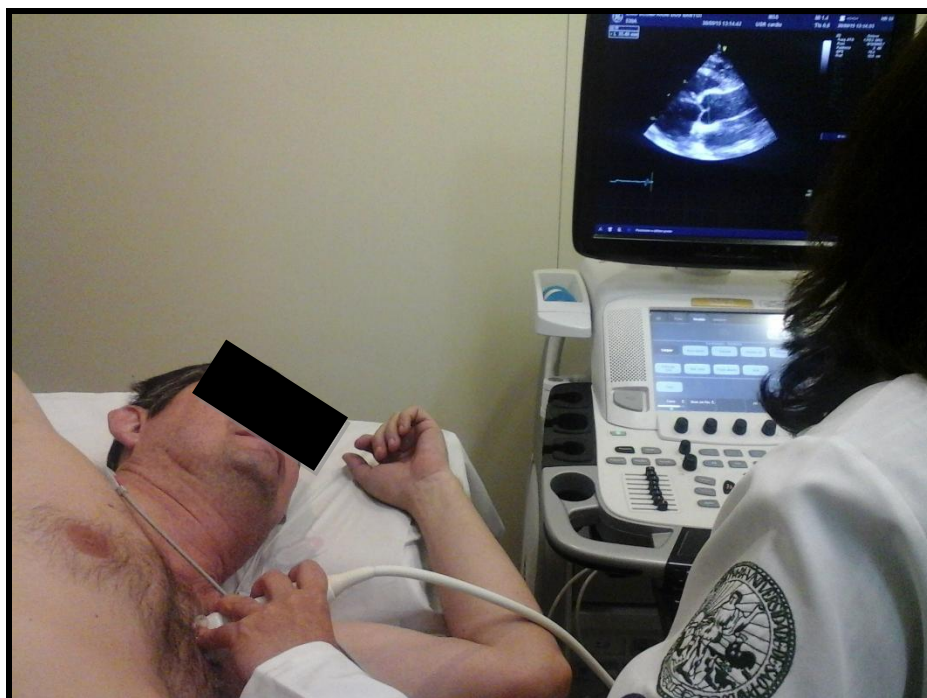


Figura 2. Avaliação da função cardíaca pela ecocardiografia transtorácica basal.

3.5 Avaliação da capacidade cardiorrespiratória

A avaliação da capacidade cardiorrespiratória máxima foi realizada através de um teste progressivo em cicloergômetro de membros inferiores (Ergoline – Via Sprint 150 P). O limiar anaeróbio foi determinado no minuto em que o voluntário apresentou o menor valor de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e pressão parcial de

oxigênio no final da expiração ($P_{et}O_2$), antes que esses parâmetros iniciem um aumento progressivo, e incremento não linear do valor da razão de troca respiratória (RR)⁷⁵. O ponto de compensação respiratória foi definido no minuto em que o voluntário apresentou o menor valor de equivalente ventilatório de gás carbônico (VE/VCO_2), antes que esse parâmetro iniciasse aumento progressivo, e o valor máximo de pressão parcial de gás carbônico no final da expiração ($P_{et}CO_2$), antes do início de uma queda progressiva nessa resposta⁷⁶. A capacidade física foi determinada pelo consumo de oxigênio de pico. Foi utilizado o protocolo de rampa com aumento constante da carga, com incrementos de 5 a 20 W/min, de acordo com a carga máxima estimada para cada paciente no momento pré-protocolo e, ao final do protocolo, levando em consideração, a carga atingida durante o período do treinamento físico, com velocidade entre 60 a 70 rotações por minuto. Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiógrafo com doze derivações simultâneas. A frequência cardíaca foi registrada em repouso com o voluntário posicionado sobre o cicloergômetro de membros inferiores, ao final de cada minuto do teste de esforço e durante o período de recuperação. Os valores pressóricos foram aferidos no repouso, nos trinta segundos finais a cada dois estágios do exercício e durante o período de recuperação. Todos os pacientes repetiram a avaliação da capacidade cardiorrespiratória, seguindo o mesmo protocolo ao final do período de seguimento clínico ou do programa de exercício físico.



Figura 3. Avaliação da capacidade funcional pelo teste cardiorrespiratório em esforço, com incremento progressivo de carga em cicloergômetro.

3.6 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

A ANSM foi avaliada pela técnica de medida direta através da microneurografia, realizada através de um registro de multi-unidade da via pós-ganglionar eferente do fascículo nervoso muscular, na parte posterior do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça fibular. Essa técnica tem sido validada e empregada em estudos de laboratório em humanos⁷⁷. Os registros foram obtidos através da implantação de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo de referência à aproximadamente 1 a 2 cm de distância entre eles. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo foi alimentado através de um filtro passa-banda e, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som. Para

fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi suprido através de um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural. A ANSM foi avaliada através de um registro *on-line* da atividade do nervo fibular em um computador pelo programa WINDAQ. O sinal do nervo foi gravado e analisado posteriormente por um computador, através da contagem do número de descargas ocorridas por minuto (disparos/minuto).

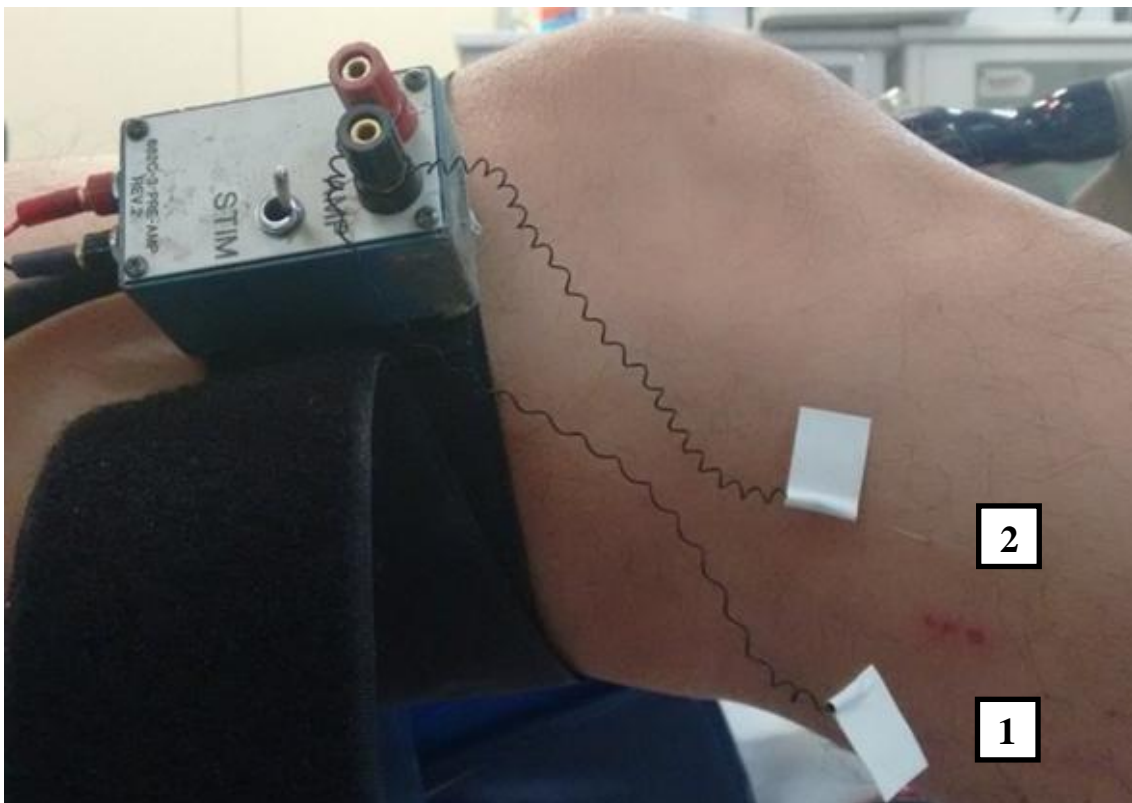


Figura 4. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia. 1= microeletrodo inserido no nervo fibular, 2= microeletrodo referência inserido na pele.

3.7 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular

O fluxo sanguíneo muscular (FSM) foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. Esta técnica tem sido utilizada em diversos estudos anteriores^{66,77}. O voluntário permaneceu em decúbito dorsal durante toda a avaliação. Para a avaliação da FSM foi utilizado o membro superior não-dominante, mantendo-o elevado acima do nível do átrio direito para garantir uma adequada drenagem venosa. Dois manguitos de esfigmomanômetro foram colocados ao redor do pulso e outro na parte superior do braço. Um tubo silástico preenchido com mercúrio foi colocado ao redor do antebraço, a cinco cm de distância distal à articulação úmero-radial, ligado a um transdutor de baixa pressão conectado a um pletismógrafo (Hokanson AI6). O manguito de pulso foi inflado a um nível acima da pressão arterial sistólica, um minuto antes de se iniciar as medidas e permaneceu inflado durante toda a avaliação. O manguito posicionado na parte superior do braço foi inflado acima da pressão venosa, em intervalos de aproximadamente quinze segundos, por períodos de sete a oito segundos. O aumento da tensão no tubo silástico refletia o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente, a vasodilatação. O sinal da onda de fluxo muscular foi captado “*on line*” por um computador através de programa AT/CODAS, numa frequência de 1000 Hz (Figura 5). O fluxo sanguíneo no antebraço foi registrado durante todo o protocolo experimental, e posteriormente analisado e expresso em mL/min/100g de tecido. A condutância vascular no antebraço (CVA) foi calculada pela divisão do fluxo sanguíneo no antebraço (ml/min/100g) pela pressão arterial média (mmHg) e multiplicada por 100, expressada em “unidades” (U)^{65,66,77-81}.



Figura 5. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular do antebraço contralateral ao estresse por pletismografia de oclusão venosa.

3.8 Avaliação da pressão arterial e da frequência cardíaca

A pressão arterial foi avaliada de forma não-invasiva através de um aparelho oscilométrico automático (DX 2022, Dixtal Biomédica, Manaus, AM, Brasil), com um manguito de pressão arterial (PA) posicionado no tornozelo esquerdo, pois os membros superiores direito e esquerdo estavam sendo utilizados recrutados para realização da manobra de contração isométrica dos flexores dos dedos e avaliação do FSM do antebraço, respectivamente e, o membro inferior direito recrutado para avaliação da ANSM. A pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e média (PAM) foram registrados a cada minuto do protocolo. A frequência cardíaca (FC) foi avaliada continuamente utilizando o eletrocardiograma de 2 derivações, gravado em um computador através do programa Windaq, em seguida, analisado no programa Excel.



Figura 6. Avaliação da pressão arterial no tornozelo esquerdo através do aparelho oscilométrico automático.

3.9 Exames sanguíneos

Todos os sujeitos do estudo foram submetidos à coleta de sangue por punção de veia periférica para a realização de exames sanguíneos em jejum de 8 a 10 horas que incluíram hemograma, glicemia, triglicérides, colesterol e respectivas frações. A coleta e análise sanguínea foram realizadas pelo setor de coleta e análises clínicas do Inco-FMUSP.

3.10 Avaliação antropométrica

A medida do peso corporal (quilogramas) foi realizada em uma balança digital com precisão de 50 gramas e capacidade de 200 quilogramas. A medida da estatura foi realizada por um estadiômetro com precisão de 0,1 centímetro. A análise da composição corporal foi realizada pelo aparelho de bioimpedância tetrapolar (Quantum II, RJL System, Clinton Twp, MI, EUA), que utiliza das diferentes propriedades de condução elétrica dos tecidos do organismo. Esse método considera a passagem de corrente

elétrica entre quatro pontos do corpo do indivíduo (membros superiores e membros inferiores) e mede a oposição à passagem da corrente, a qual fornece valores de resistência e reactância. Essa oposição depende da composição de água da massa magra (músculos) e da massa gorda (tecido adiposo), sendo a gordura mais resistente à passagem da corrente elétrica. Ambos os valores são utilizados no software Cypress, RLJ Systems, e nele são fornecidos os valores de massa magra, massa gorda e massa de água em valores absolutos (quilogramas) e relativos (%)⁸². O índice de massa corporal (IMC) foi classificado de acordo com as recomendações da Organização Mundial de Saúde⁸³. Para medir a circunferência da cintura, foi utilizado uma trena antropométrica inelástica com 2 metros de comprimento, com divisão da escala em milímetros. O ponto adotado para medir a circunferência da cintura foi encontrado entre a média da distância entre o rebordo costal inferior e a crista ilíaca⁸⁴.

3.11 Protocolo experimental

O protocolo de avaliação das respostas ao exercício e controle metaborreflexo consistiu de 4 minutos de registro em repouso, 3 minutos de exercício isométrico dos flexores dos dedos a 30% da CVM, seguidos de 2 minutos de OCPE no membro exercitado através de um manguito inflado a 240 mmHg do membro (Figura 7)⁷⁸. A CVM foi calculada pela média da força máxima atingida em 3 tentativas consecutivas, medida através de um dinamômetro (Dinamômetro Kratos modelo DLC). A sensibilidade metaborreflexa foi calculada pela diferença de ANSM do valor absoluto no 1º minuto de OCPE e o valor médio em repouso ($\Delta = 1^\circ$ minuto de OCPE – média no repouso).

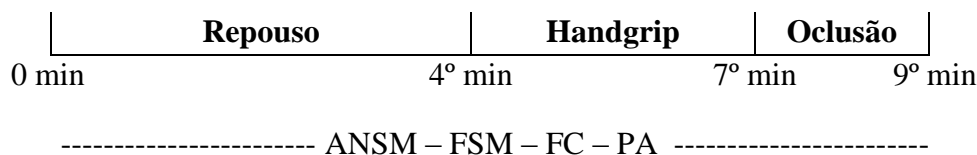


Figura 7. Protocolo de avaliação do controle metaborreflexo muscular. ANSM = atividade nervosa simpática muscular; FSM = fluxo sanguíneo muscular; FC = frequência cardíaca; PA = pressão arterial.

3.12 Protocolo de treinamento físico

O treinamento físico foi realizado por 6 meses, com 3 sessões semanais. Cada sessão tinha duração de 50 minutos no 1^o mês e 60 minutos a partir do 2^o mês. Elas foram distribuídas em 5 minutos de alongamento, 40 minutos (no primeiro mês 30 minutos) de exercício aeróbio (ciclo ergômetro), com intensidade variando entre o limiar anaeróbio ao ponto de compensação respiratória (detectados a partir do teste de capacidade cardiorrespiratória), aferida pela frequência cardíaca (Figura 8), 10 minutos de exercícios localizados 5 minutos de relaxamento. Os indivíduos do grupo AOSNT foram orientados a não ingressarem em programas de atividade física regulares durante o período de estudo.

Os exames de ecocardiográfica, avaliação da ANSM, avaliação da capacidade cardiorrespiratória e o treinamento físico supervisionado foram realizados na Unidade de Reabilitação Cardíaca e Fisiologia do Exercício, Incor-HCFMUSP. A polissonografia noturna convencional, conforme já descrito, foi realizada no laboratório do sono do Incor-HCFMUSP. Todos os exames foram realizados em dois momentos, isto é, antes e após o período controle ou intervenção com o exercício físico.



Figura 8. Protocolo de treinamento físico realizado na unidade de reabilitação cardiovascular e fisiologia do exercício do Instituto do Coração (InCor- FMUSP).

3.13 Análise estatística dos dados

Os valores serão apresentados em média \pm erro padrão. Foram testadas a normalidade, através do teste de Kolmogorov-Smirnov e, testada a homogeneidade, através do teste de Levene para todas as variáveis, em cada grupo, no período pré e pós-intervenção. Para as variáveis com distribuição normal e homogeneidade foram utilizados testes paramétricos. A análise estatística das características pré-intervenção dos grupos AOSNT e AOST foram realizadas pelo teste *t* de *student* para amostras

independentes. Para avaliar as possíveis diferenças entre gêneros foi aplicado o teste Qui-quadrado (χ^2). Para as comparações após a intervenção (AOSNT – seguimento clínico; AOST – treinamento físico) dos parâmetros antropométricos, hemodinâmicos, neurovasculares, metabólicos e do sono, foi feito através da comparação entre os valores absolutos no mesmo grupo através do teste-t de *student* pareado. A diferença entre os valores pré-protocolo e pós-protocolo expresso em “*delta*” entre os grupos foram comparados através do teste-t de *student* para amostras independentes. Para as comparações das respostas fisiológicas durante a manobra de preensão manual dos flexores dos dedos (*handgrip*) (3 minutos) no período pré-protocolo e pós-protocolo foi usada ANOVA de dois caminhos com medidas repetidas. Em caso de diferença significativa, foi realizado a análise de *Post-hoc* de *Tukey* para determinar a diferença. Para as comparações das repostas fisiológicas durante a manobra de oclusão circulatória pós-exercício (OCPE) expressas em “*delta*” (2 minutos) foi realizada comparando o período pré e pós-protocolo no mesmo grupo através do teste-t de *student* pareado. As diferenças entre os deltas (pós protocolo – pré protocolo) dos grupos AOSNT x AOST foram comparadas através do teste t de *student* para amostras independentes. Foi considerada como diferença significativa $P < 0,05$.

4. RESULTADOS

4.1 Resultados Pré-Intervenção

4.1.1 Características basais

As características físicas, clínicas e antropométricas iniciais dos grupos AOSNT e AOST estão apresentados na Tabela 1. Os grupos eram semelhantes em relação ao gênero, idade, peso corporal, índice de massa corporal, percentual (%) de gordura corporal, circunferência da cintura e contração voluntária máxima durante o teste de força isométrica máxima de preensão manual.

Tabela 1. Características físicas e clínicas dos pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados

	AOSNT	AOST	P
	(n=21)	(n=20)	
Gênero			
Masculino	15(71%)	9(45%)	0,08
Feminino	6(29%)	11(55%)	0,08
Idade (anos)	50±1	53±2	0,13
Peso (kg)	82,6±3,0	80,4±3,5	0,63
IMC (kg/m²)	29,5±0,8	29,6±0,9	0,94
Massa gorda (%)	25,5±2,1	29,1±1,5	0,18
Circunferência cintura (cm)	99,3±2	98,2±2	0,71

CVM (kg)	35±2	29±2	0,12
-----------------	------	------	------

Valores apresentados em média ± erro padrão. AOSNT = pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados; AOST = pacientes com apneia obstrutiva do sono treinados; n, número de sujeitos; IMC = índice de massa corporal; CVM=contração voluntária máxima.

Os grupos também eram semelhantes em relação aos parâmetros hemodinâmicos, neurovasculares, capacidade funcional, parâmetros sanguíneos e do sono. Conforme observado na Tabela 2, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos nas variáveis FC, PAS, PAD, ANSM (disparos por minuto) (disparos/100 batimentos), FSM do antebraço, CVA, VO₂ pico, colesterol total e LDL, triglicerídeos, glicemia, tempo total de sono (TTS), IAH, despertares, saturação mínima de O₂ (Sat O₂) e estágios do sono não-REM (Fase 1, 2 e 3) e REM. A única variável que apresentou diferença significativa entre os grupos foi o HDL, com valores significativamente superiores no grupo AOST (Tabela 2).

Tabela 2. Parâmetros hemodinâmicos, neurovasculares e parâmetros metabólicos em pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados no período pré-intervenção

	AOSNT	AOST	P
	(n=21)	(n=20)	
Parâmetros hemodinâmicos			

FC (bpm)	65±2	67±2	0,56
PAS (mmHg)	121±2	120±3	0,81
PAD (mmHg)	78±2	79±1	0,56
Parâmetros neurovasculares			
ANSM (disparos/minuto)	34±2	36±3	0,48
FSM (ml/min/100ml-tec)	1,9±0,1	2,0±0,1	0,67
CVA (U)	1,9±0,1	2,0±0,1	0,35
Capacidade funcional			
VO₂ pico (ml/kg/min)	25,8±1,2	24,1±1,3	0,35
Parâmetros sanguíneos			
Colesterol total (mg/dL)	204±10	206±9	0,87
HDL, mg/dL	41±2	48±2*	0,03
LDL, mg/dL	128±10	133±7	0,68
Triglicerídeos, mg/dL	177±23	122±16	0,06
Glicemia (mg/dL)	100±2	104±2	0,21
Parâmetros do sono			
Tempo total de sono	391±11	357±14	0,09
Eficiência do sono (%)	86±1	82±2	0,10

IAH (n°./horas sono)	44±6	44±7	1,00
Despertares (eventos/hora sono)	31±4	31±4	0,97
Saturação mínima de O₂ (%)	82±2	78±2	0,18
Estágios do sono			
N-REM - Fase 1 (% TTS)	7,2±1,1	8,5±1,3	0,44
N-REM - Fase 2 (% TTS)	57,7±2,4	56,3±2,0	0,67
N-REM - Fase 3 (% TTS)	16,2±2,1	15,8±2,2	0,90
REM (% TTS)	18,9±1,5	19,3±1,2	0,83

Valores apresentados em média ± erro padrão. AOSNT = pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados; AOST = pacientes com apneia obstrutiva do sono treinados; n, número de sujeitos; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial media; ANSM = atividade nervosa simpática muscular; FSM = fluxo sanguíneo muscular; CVA = condutância vascular do antebraço; U = unidades arbitrárias; VO₂ pico = consume de oxigênio pico; HDL = *high density lipoprotein*; LDL = *low density lipoprotein*; IAH = índice de apneia e hipopneia; N-REM = estágio do sono não-REM “*rapid eye moviment*”; REM = “*rapid eye moviment*”; TTS = tempototal de sono; * vs. AOSNT (p<0,05).

4.1.2 Resposta neurovascular durante o exercício e no período pós-exercício

O exercício físico provocou aumento progressivo na ANSM (disparos/minuto) em ambos os grupos (Figura 9). Durante OCPE, quando se avaliou o controle

metaborreflexo da atividade nervosa simpática, observou-se que os níveis de ANSM (disparos/minuto) retornaram ao repouso. Essas respostas foram semelhantes entre os grupos estudados (Figura 10).

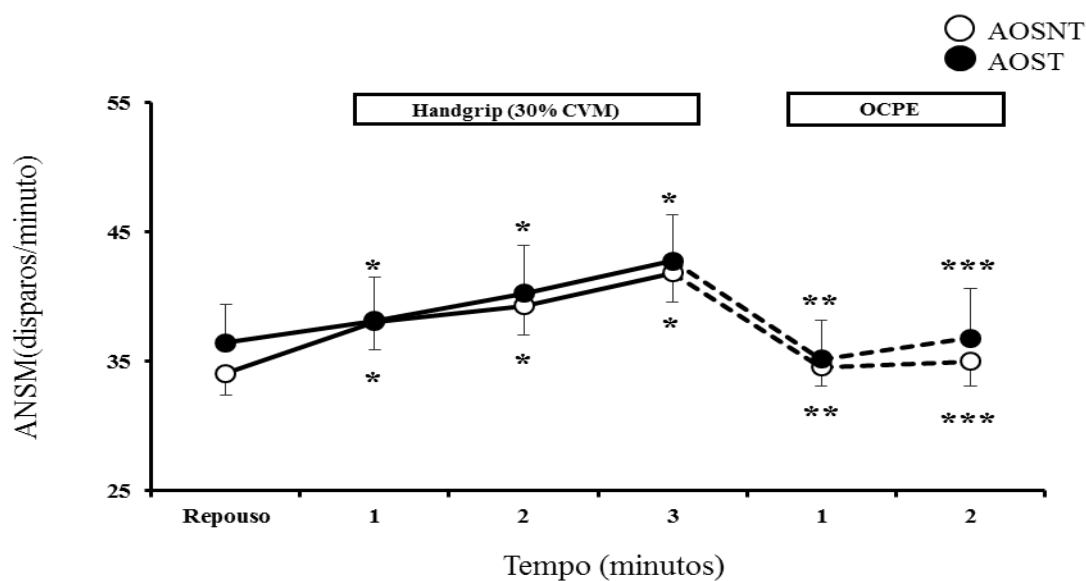


Figura 9. Resposta de atividade nervosa simpática muscular (frequência da ANSM = disparos/minuto) durante o exercício isométrico de apreensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício, em indivíduos com apneia obstrutiva do sono não-treinados (AOSNT, n=19) e treinados (AOST, n=18). * $p < 0,05$ vs. Repouso. ** $p < 0,05$ vs. 1º, 2º e 3º minuto de *handgrip*. *** $p < 0,05$ vs. 2º e 3º minuto de *handgrip*.

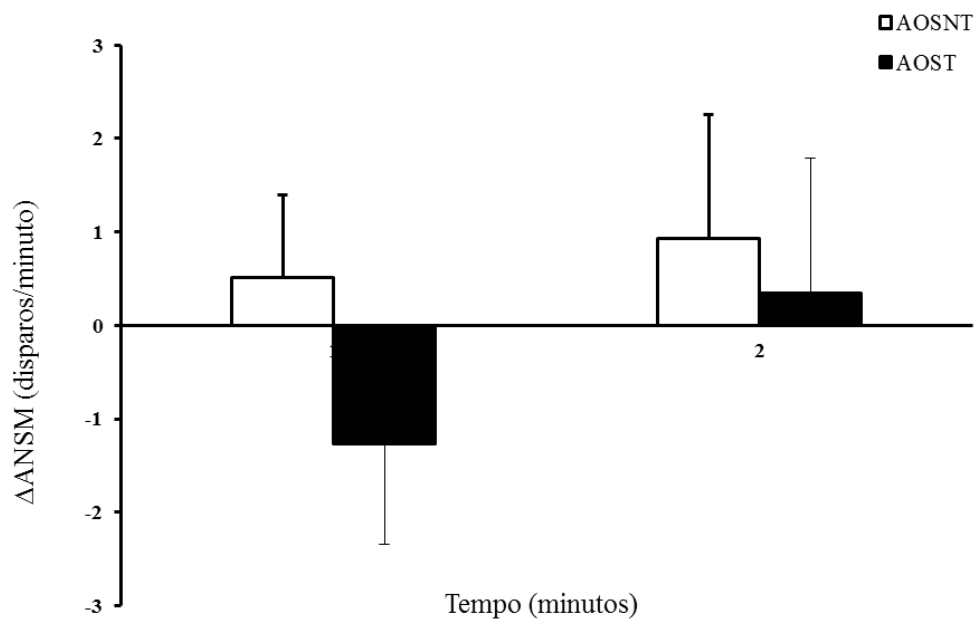
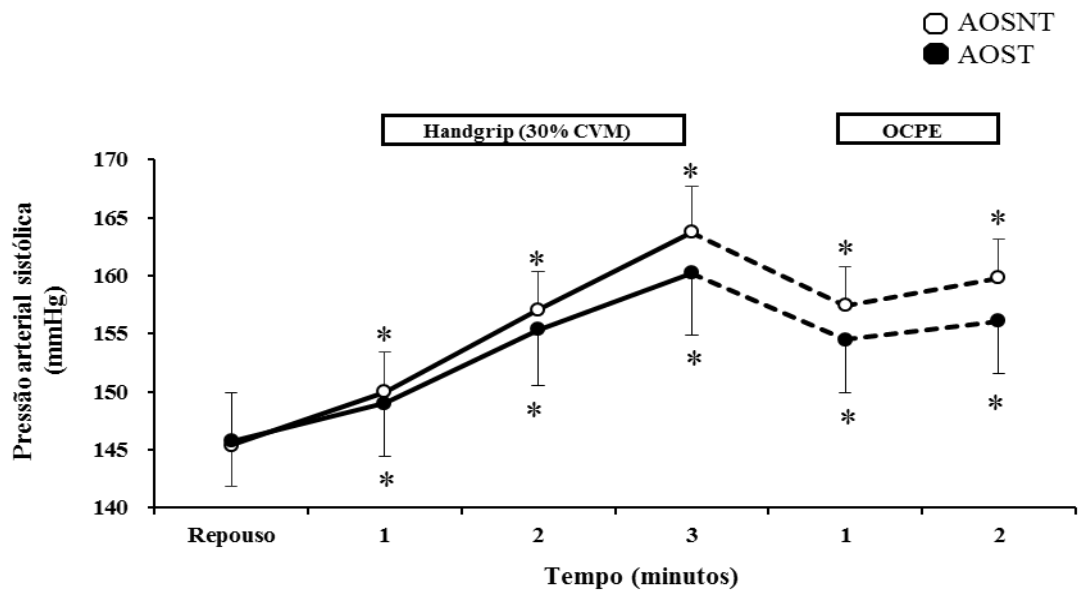


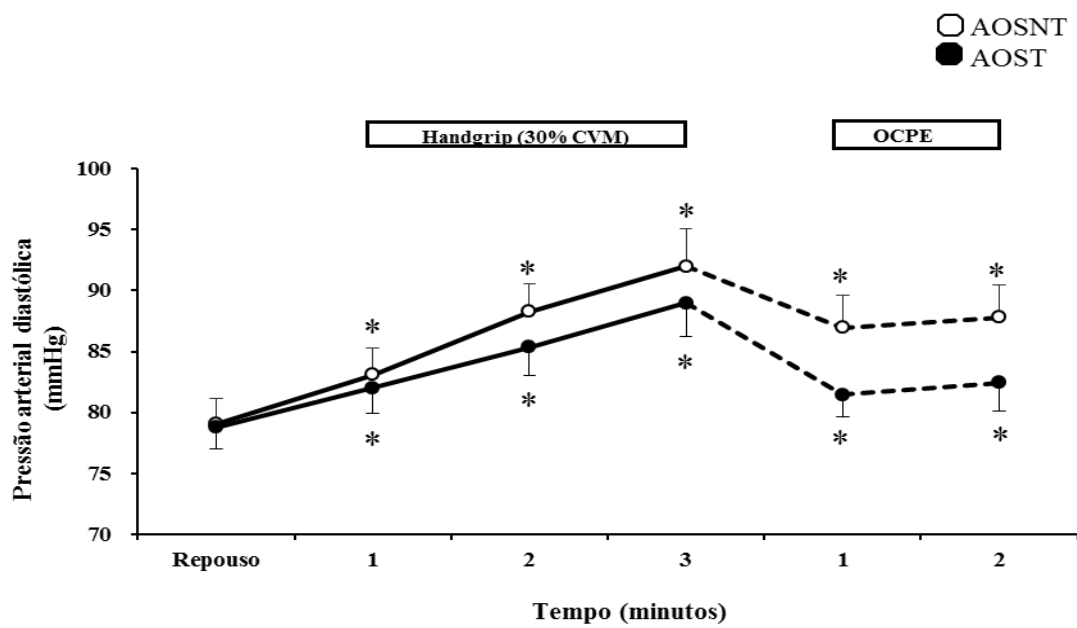
Figura 10. Sensibilidade metaborreflexa, avaliada pela diferença (Δ) entre o valor absoluto do 1º e do 2º minuto de oclusão circulatória pós-exercício e a média do valor basal, em indivíduos com apneia obstrutiva do sono não-treinados (AOSNT, n=19) e treinados (AOST, n=18).

Em relação aos valores pressóricos, observou-se que a PAS, PAD e PAM aumentaram progressivamente durante o exercício em ambos os grupos, permanecendo elevados nos dois minutos de OCPE em relação ao repouso (Figura 11A, 11B e 11C, respectivamente). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

A



B



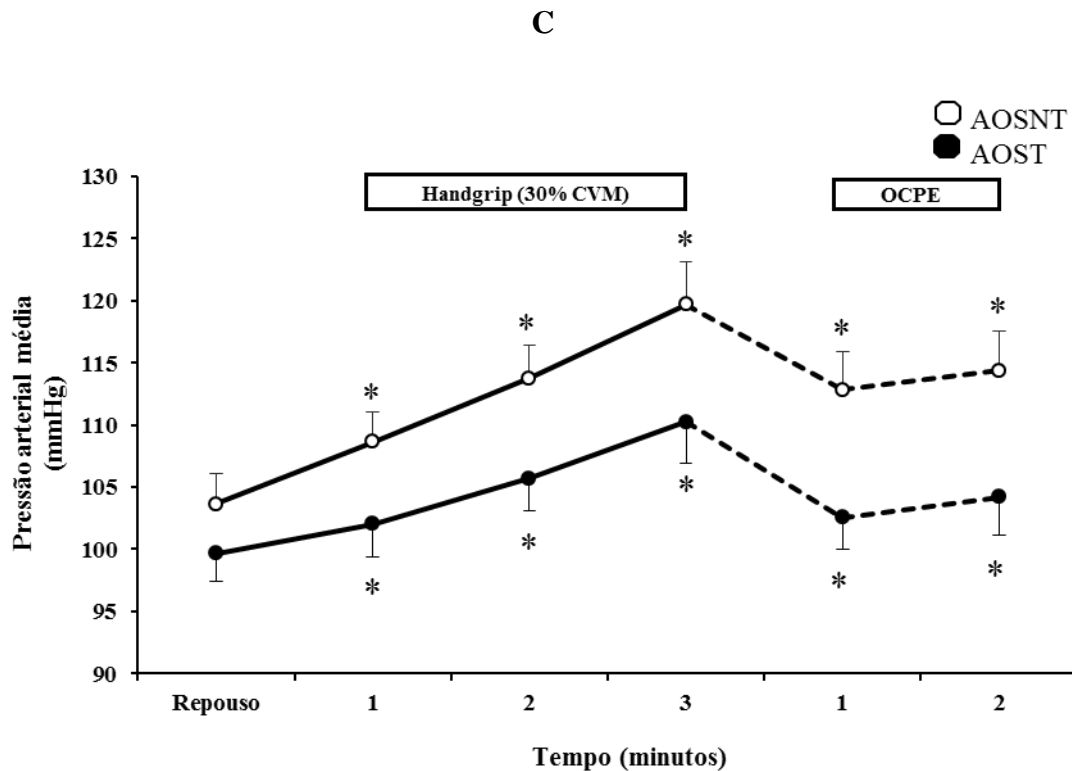
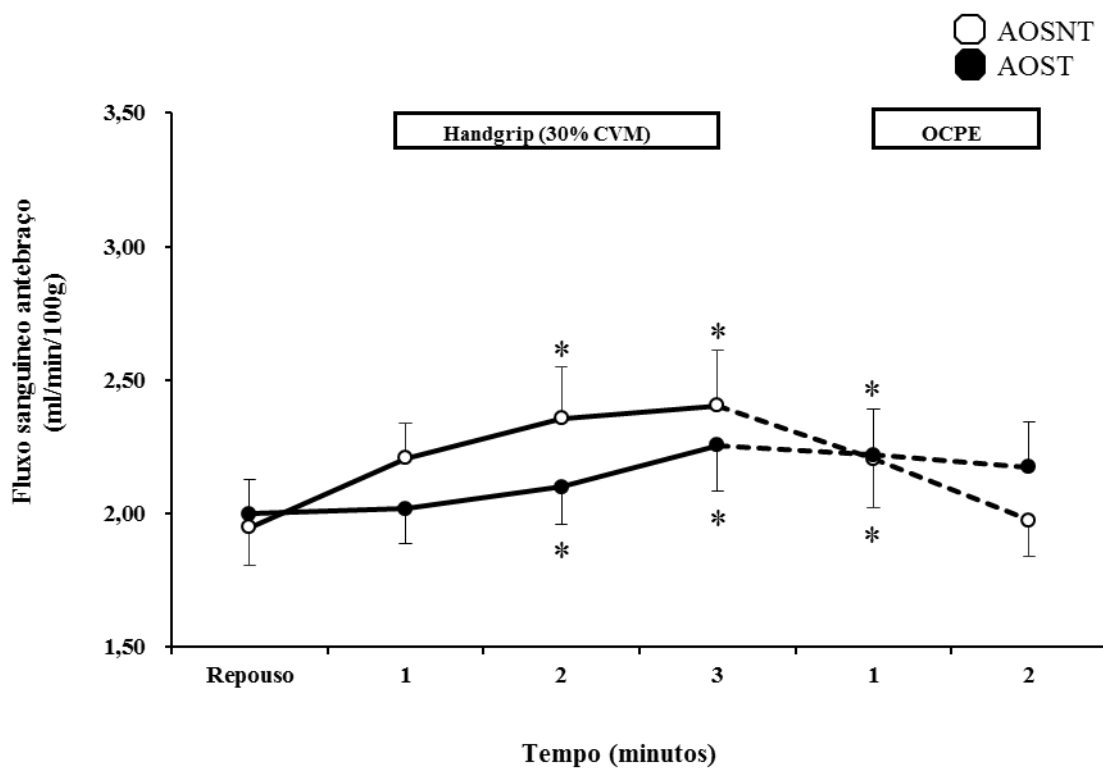


Figura 11. Resposta de pressão arterial sistólica (A), diastólica (B) e média (C) durante o exercício isométrico de preensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício (OCPE), em indivíduos com apneia obstrutiva do sono não-treinados (AOSNT, n=21) e treinados (AOST, n=20). * $p < 0,05$ vs. Repouso.

O FSM do antebraço apresentou aumento significativo, em ambos os grupos, no 2º e 3º minuto de *handgrip* em comparação ao repouso. Esses valores continuaram aumentados no 1º minuto da OCPE. Não se observou diferença entre os grupos (Figura 12A). Os valores da CVA durante o exercício de *handgrip* e durante a OCPE não se alteraram significativamente em comparação aos valores observados no repouso (Figura 12B).

A



B

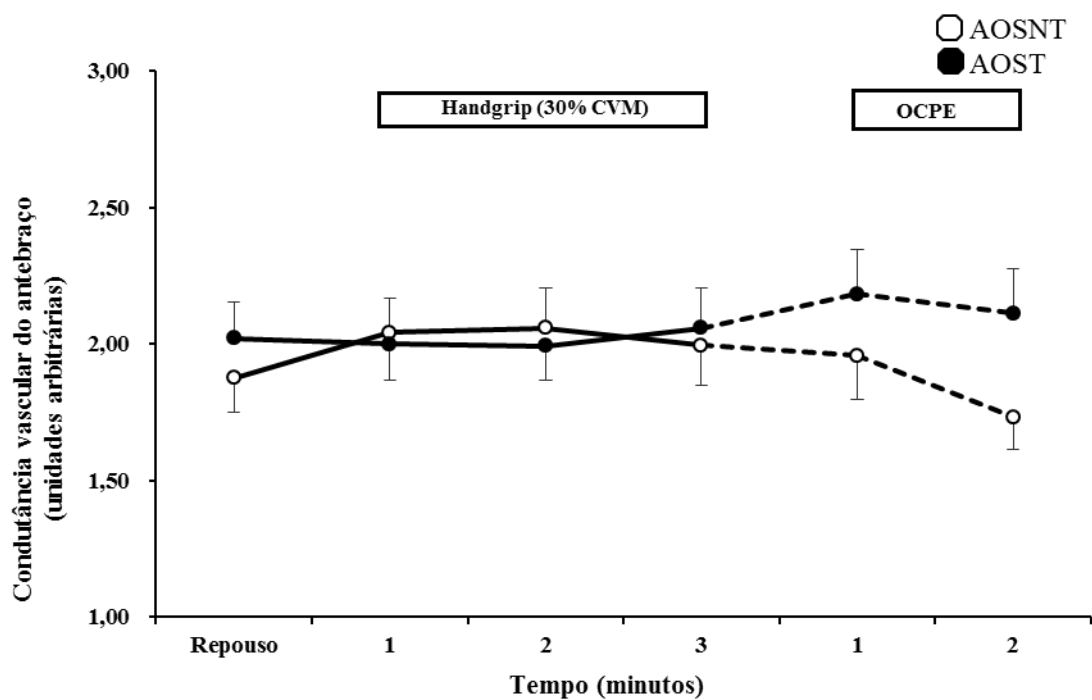


Figura 12. Resposta de fluxo sanguíneo muscular do antebraço (A) e condutância vascular do antebraço (B) durante o exercício isométrico de prensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício (OCPE), em indivíduos com apneia obstrutiva do sono não-treinados (AOSNT, n=20) e treinados (AOST, n=20). *p<0,05 vs. Repouso.

Em relação às respostas cronotrópicas, foi observado que a FC aumentou progressivamente durante o exercício de *handgrip*, em ambos os grupos. Esses valores retornaram aos valores de repouso durante a OCPE (Figura 13).

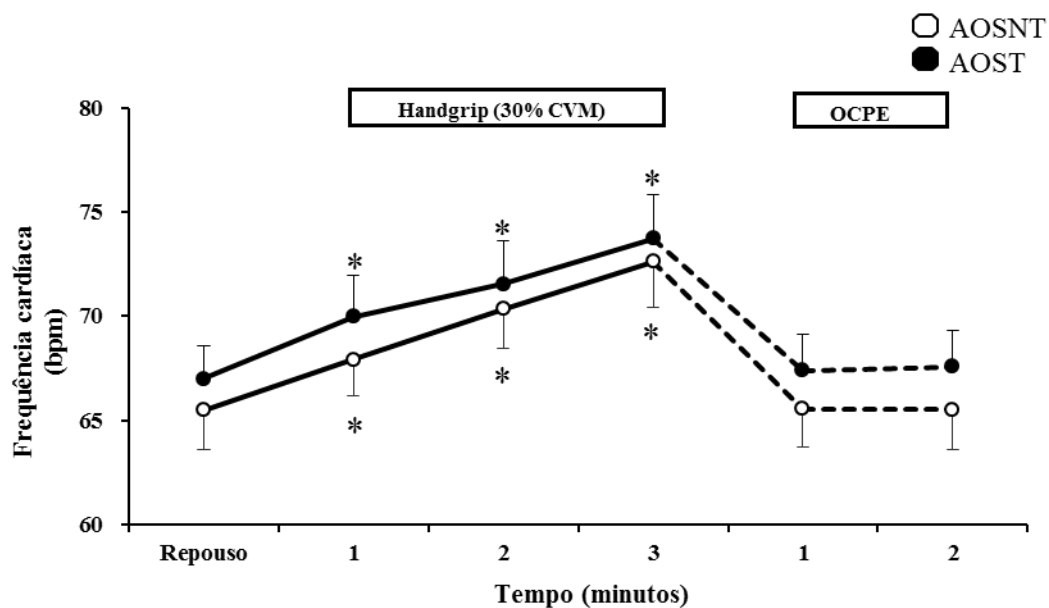


Figura 13. Resposta da frequência cardíaca durante o exercício isométrico de prensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a OCPE, em indivíduos com apneia obstrutiva do sono não-treinados (AOSNT, n=21) e treinados (AOST, n=20). *p<0,05 vs. Repouso.

4.2 Efeitos do Treinamento Físico

4.2.1 Características Basais

A prática regular de exercício físico não alterou o peso corporal no grupo AOST. Ao contrário, após 6 meses de seguimento clínico, foi observado aumento no peso corporal no grupo AOSNT ($p < 0,05$). A comparação entre os grupos mostrou que a mudança no peso corporal do grupo AOSNT foi significativamente superior àquela verificada no grupo AOST ($p < 0,05$) (Tabela 3).

O treinamento físico não alterou significativamente o IMC e a percentual (%) de gordura corporal (Tabela 3). Em relação à circunferência da cintura, houve tendência de redução dessa medida antropométrica após o treinamento físico ($p = 0,06$) (Tabela 3). A comparação entre os grupos mostrou que a mudança na circunferência da cintura no grupo AOST foi significativamente maior no grupo que a observada no grupo AOSNT ($p < 0,01$) (Tabela 3). Não foram observadas diferenças significativas na contração voluntária máxima (CVM) na preensão manual após 6 meses de seguimento clínica ou treinamento físico (Tabela 3).

O treinamento físico também não alterou os valores cronotrópicos tampouco os níveis tensionais no repouso, embora os valores da FC e da PAS no grupo AOST apresentassem uma tendência de redução ($p = 0,08$ e $p = 0,06$, respectivamente) (Tabela 3).

O treinamento físico reduziu significativamente os níveis de ANSM (disparos por minuto) no grupo AOST ($p < 0,01$). Não houve alteração significativa na ANSM no grupo AOSNT. A comparação entre os grupos mostrou que a mudança na ANSM no

grupo AOST foi significativamente maior que a mudança no grupo AOSNT ($p < 0,01$) (Tabela 3).

Embora o fluxo sanguíneo muscular no antebraço tenha aumentado significativamente no grupo AOST ($p < 0,02$), a comparação entre os grupos não mostrou diferenças entre eles (Tabela 3). Respostas semelhantes foram observadas na condutância vascular do antebraço. O treinamento físico aumentou significativamente a condutância vascular do antebraço ($p < 0,02$). Contudo, não foram observadas diferenças nas mudanças entre os grupos AOST e AOSNT (Tabela 3).

Em relação ao VO_2 pico, o grupo AOST apresentou aumento significativo após o treinamento físico ($p < 0,01$). Ao contrário, o grupo AOSNT apresentou redução significativa no VO_2 pico após seis meses de seguimento clínico ($p < 0,05$). A comparação entre os grupos mostrou que as mudanças no grupo AOST foram significativamente maiores que as observadas no grupo AOSNT ($p < 0,01$) (Tabela 3).

Em relação ao padrão de sono, foi observado que o IAH no grupo AOSNT aumentou significativamente após seis meses de seguimento clínico ($p < 0,05$) (Tabela 3). No grupo AOST observou-se tendência a redução ($p = 0,07$) (Tabela 3). A comparação entre os grupos mostrou que as mudanças no grupo AOSNT foram significativamente maiores que aquelas verificadas no grupo AOST ($p < 0,01$) (Tabela 3). O número de despertares mostrou tendência à redução no grupo AOST ($p = 0,07$) (Tabela 3). Não houve mudança significativa no grupo AOSNT. Assim, quando comparados, o grupo AOST apresentou mudança significativamente maior que a observada no grupo AOSNT ($p < 0,05$) (Tabela 3). Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos AOST e AOSNT no tempo total de sono, na eficiência do

sono, na saturação mínima de oxigênio tampouco diferença nos estágios do sono não-REM (Fase 1, 2 e 3) e REM (Tabela 3).

Tabela 3. Respostas fisiológicas provocadas pelo treinamento físico em indivíduos com apneia obstrutiva do sono

	Pré	Pós	Delta (Δ)
Parâmetros antropométricos			
Peso (kg)			
AOSNT	82,6 \pm 3,0	83,6 \pm 3,2*	1,0 \pm 0,5
AOST	80,4 \pm 3,5	79,3 \pm 3,0	(-)1,1 \pm 0,7†
IMC (kg/m²)			
AOSNT	29,5 \pm 0,8	29,7 \pm 0,8	0,2 \pm 0,3
AOST	29,6 \pm 0,9	29,0 \pm 0,8	(-)0,6 \pm 0,3
Massa gorda (%)			
AOSNT	25,5 \pm 2,1	24,1 \pm 1,8	(-)1,4 \pm 1,0
AOST	29,1 \pm 1,5	27,2 \pm 2,1	(-)2,0 \pm 1,1
Circunferência cintura (cm)			
AOSNT	99,3 \pm 2,0	100,1 \pm 2,2	0,8 \pm 0,7

AOST	98,2±2,1	96,3±1,9	(-)2,0±1,0†
CVM (kg)			
AOSNT	35±2	33±2	(-)1±2
AOST	29±2	32±2	2±2

Parâmetros hemodinâmicos

FC (bpm)

AOSNT	65±2	66±2	0±1
AOST	67±2	65±1	(-2)±1

PAS (mmHg)

AOSNT	121±2	123±3	2±3
AOST	120±3	113±3	(-7)±4

PAD (mmHg)

AOSNT	78±2	78±2	1±3
AOST	79±1	76±2	(-3)±2

Parâmetros neurovasculares

ANSM (disparos/minuto)

AOSNT	34±2	34±2	0±2
AOST	36±3	25±2*	(-)10±3†

FSM (ml/min/100ml)

AOSNT	1,9±0,1	2,1±0,2	0,2±0,3
AOST	2,0±0,1	2,4±0,2*	0,4±0,2

CVA (unidade)

AOSNT	1,9±0,1	2,1±0,2	0,2±0,2
AOST	2,0±0,1	2,5±0,2*	0,5±0,2

Capacidade funcional

VO₂ pico (ml/kg/min)

AOSNT	25,8±1,2	24,9±1,3*	(-0,9)±0,4
AOST	24,1±1,3	29,2±1,4*	5,1±0,7†

Parâmetros do sono

Tempo total sono (min)

AOSNT	391±11	395±11	3±8
AOST	357±14	366±12	8±15

Eficiência do sono (%)

AOSNT	86±1	84±2	-2±2
AOST	82±2	84±2	3±2

IAH (eventos/hora sono)

AOSNT	44±6	50±7*	6±3
AOST	44±7	38±5	(-6)±3†
Despertares (hora/sono)			
AOSNT	31±4	33±4	2±2
AOST	31±4	26±3	(-5)±3†
Sat. mínima de O₂ (%)			
AOSNT	82±2	80±1	(-1)±1
AOST	78±2	78±2	0±1
Estágios do sono			
N-REM - Fase 1 (% TTS)			
AOSNT	7,2±1,1	9,2±1,3	2,0±1,3
AOST	8,5±1,3	9,2±1,5	0,7±1,6
N-REM - Fase 2 (% TTS)			
AOSNT	57,7±2,4	54,1±2,6	(-)3,6±2,4
AOST	56,3±2,0	52,3±2,2	(-)4,0±2,2
N-REM - Fase 3 (% TTS)			
AOSNT	16,2±2,1	17,9±2,0	1,7±2,0
AOST	15,8±2,2	16,8±1,7	0,9±2,1

REM (% TTS)

AOSNT	18,9±1,5	18,8±1,6	(-)0,1±1,8
AOST	19,3±1,2	21,7±1,1	2,4±1,5

Valores apresentados em média \pm erro padrão. AOSNT = pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados; AOST = pacientes com apneia obstrutiva do sono treinados; n, número de sujeitos; IMC = índice de massa corporal; CVM = contração voluntária máxima; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial media; VO₂ pico = consumo pico de oxigênio; ANSM = atividade nervosa simpática muscular; FSM = fluxo sanguíneo muscular; CVA = condutância vascular do antebraço; U = unidades arbitrárias; IAH = índice de apneia e hipopneia; N-REM = estágio do sono não-REM “*non-rapid eye moviment*”; REM = “*rapid eye moviment*”; TTS = tempototal de sono. * vs. Pré-intervenção; † vs. Pós-intervenção (AOSNT).

4.2.2 Resposta neurovascular durante o exercício e no período pós-exercício

O treinamento físico diminuiu significativamente os níveis de ANSM durante o exercício ($p < 0,02$) (Figura 14). No grupo AOSNT não foram verificadas alterações nos níveis de ANSM.

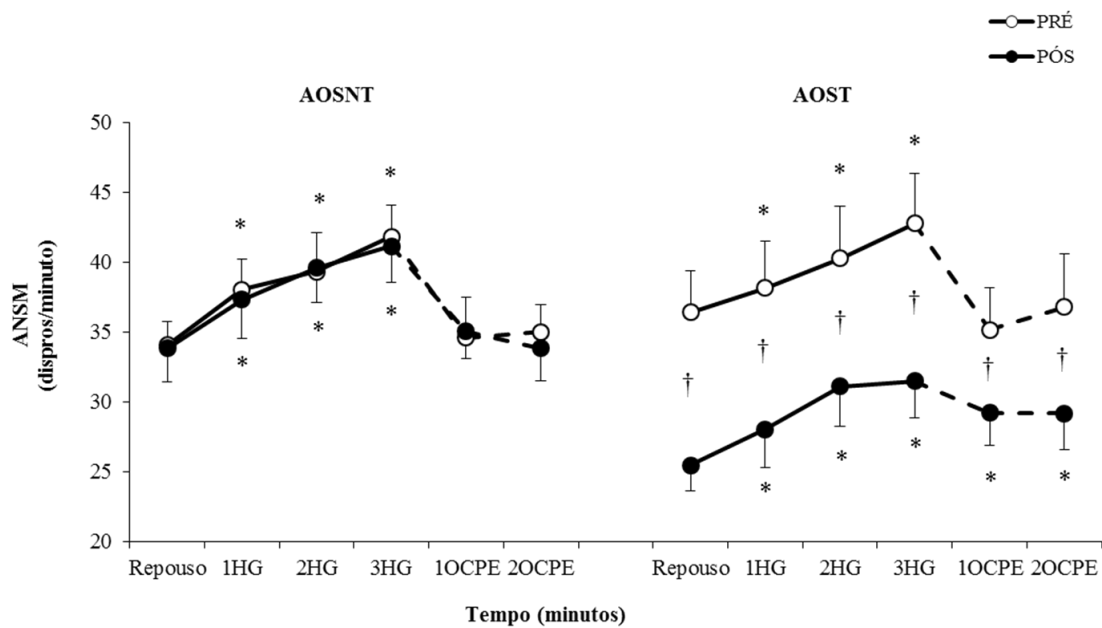


Figura 14. Resposta de atividade nervosa simpática muscular (ANSM = disparos/minuto) durante o exercício isométrico de prensão manual (*handgrip*) a 30% da contração voluntária máxima e durante a oclusão circulatória pós-exercício, em indivíduos com apneia obstrutiva do sono não treinados (AOSNT, n=19) e treinados (AOST, n=18). * $p < 0,05$ vs. Repouso. † $p < 0,05$ vs. AOST (pré-intervenção).

Quando se analisou a resposta da ANSM durante a OCPE, verificou-se que a ANSM permaneceu aumentada no período OCPE em relação ao repouso ($p < 0,03$), o que não foi observado no período pré-intervenção, tampouco no grupo AOSNT (Figura 14). A comparação entre grupos mostrou que a mudança observada no grupo AOST foi significativamente maior que a observada no grupo AOSNT (Figura 15, $p < 0,05$) e superior em comparação ao período pré-treinamento físico (Figura 15, $p < 0,01$).

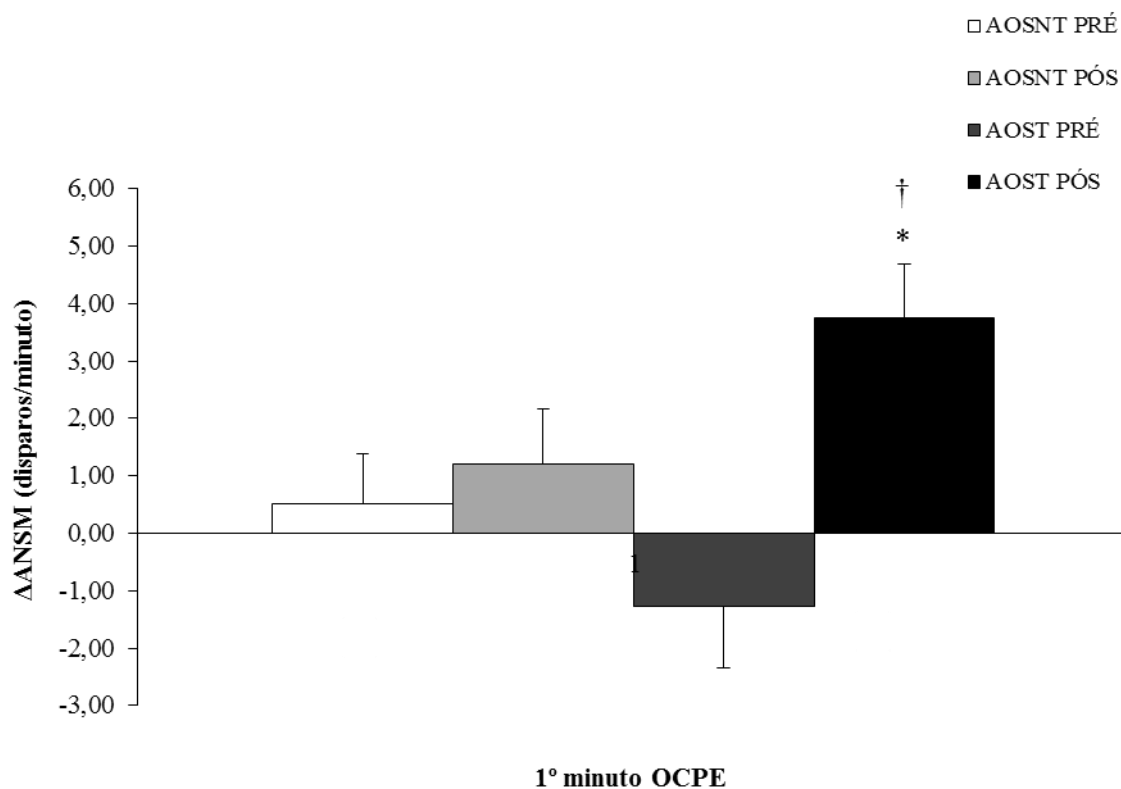


Figura 15. Controle metaborreflexo da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), avaliada pela diferença (Δ) entre o valor absoluto do 1º minuto de oclusão circulatória pós-exercício (OCPE) e o valor absoluto no repouso, em indivíduos com apneia obstrutiva do sono não treinados (AOSNT, n=19) e treinados (AOST, n=18). * vs. Pré-intervenção; † vs. Pós-intervenção (AOSNT).

Em relação aos valores pressóricos, foi observado em ambos os grupos um aumento progressivo na PAS a partir do 1º minuto de *handgrip*. Essas respostas se perpetuaram durante os dois minutos de OCPE em comparação ao repouso. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos estudados (Tabela 4). Resultados semelhantes foram observados nos valores de PAD e PAM. Elas aumentaram progressivamente a partir do 1º minuto de *handgrip*, permanecendo elevadas durante os

dois minutos de OCPE em comparação ao repouso. Não foram verificadas diferenças entre os momentos pré e pós-intervenção nos grupos (Tabela 4).

Tabela 4. Respostas hemodinâmicas no repouso, durante o exercício de preensão manual em contração isométrica e durante a oclusão circulatória pós-exercício

	<i>Handgrip</i> isométrico (30% CVM)				Oclusão Vascular	
	Repouso	1min	2 min	3 min	1 min	2 min
PAS (mmHg)						
AOSNT						
Pré	145±4	150±3*	157±3*	164±4*	157±3*	160±3*
Pós	148±4	152±4*	159±4*	164±4*	160±4*	161±4*
AOST						
Pré	146±4	149±5*	155±5*	160±5*	155±5*	156±5*
Pós	143±3	149±4*	156±4*	161±4*	154±3*	154±3*
PAD (mmHg)						
AOSNT						
Pré	79±2	83±2*	88±2*	92±3*	87±3*	88±3*
Pós	80±2	84±2*	88±2*	91±2*	88±3*	88±3*

AOST

Pré	79±2	82±2*	85±2*	89±3*	81±2*	82±2*
Pós	75±2	81±2*	83±2*	86±3*	81±2*	81±2*

PAM (mmHg)

AOSNT

Pré	104±2	109±2*	114±3*	120±3*	113±3*	114±3*
Pós	103±3	107±3*	112±3*	116±3*	112±3*	112±3*

AOST

Pré	100±2	102±3*	106±3*	110±3*	103±3*	104±3*
Pós	98±2	103±3*	108±3*	111±3*	105±2*	106±2*

FC (bat/min)

AOSNT

Pré	65±2	68±2*	70±2*	73±2*	66±2	66±2
Pós	66±2	68±2*	70±2*	72±2*	67±2	67±2

AOST

Pré	67±2	70±2*	72±2*	74±2*	67±2	68±2
Pós	65±1	70±2*	71±2*	72±2*	66±2	66±2

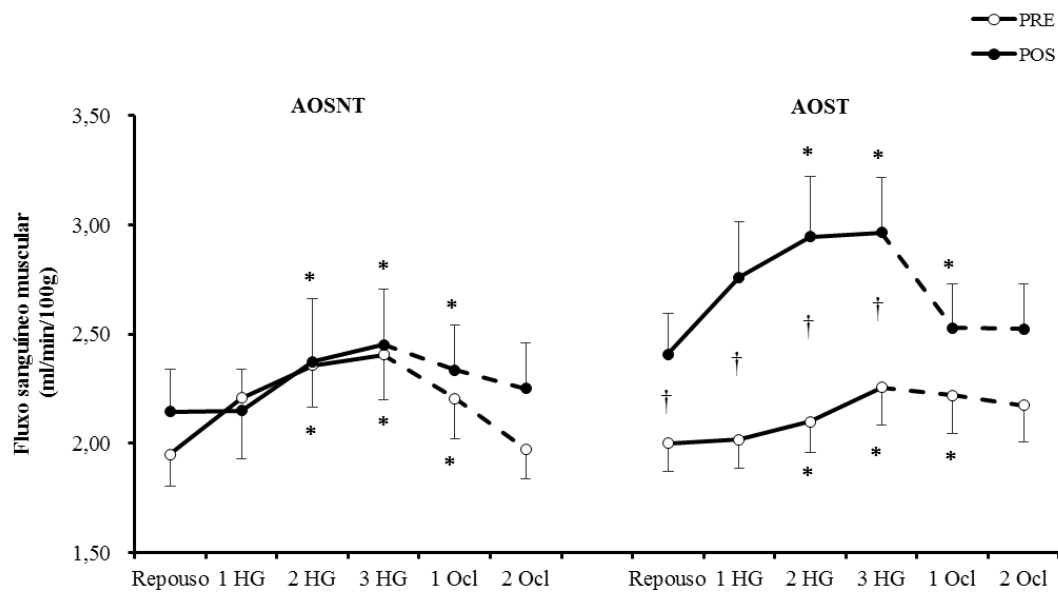
Valores apresentados em média ± erro padrão. CVM = contração voluntária máxima;

AOSNT = pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados; AOST = pacientes

com apneia obstrutiva do sono treinados; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; FC = frequência cardíaca. * vs. repouso ($p < 0,05$).

O treinamento físico aumentou significativamente a resposta de FSM durante o exercício físico ($p < 0,03$) (Figura 16A). Não houve mudança na resposta de fluxo no grupo AOSNT. No período de OCPE, o FSM permaneceu elevado no 1º minuto em comparação aos valores do repouso ($p < 0,03$) em ambos os grupos. No 2º minuto da OCPE, os valores do fluxo de ambos os grupos retornaram aos valores de repouso. Resposta semelhantes foram verificadas na CVA. O treinamento físico aumentou significativamente a resposta de CVA durante o exercício ($p < 0,02$) (Figura 16B). Não houve mudança na resposta de condutância vascular no grupo AOSNT (Figura 16B). O fluxo e a condutância não se alteraram no grupo AOSNT (Figura 16A e 16B, respectivamente). A CVA retornou ao nível de repouso em ambos os grupos estudados na OCPE.

A



B

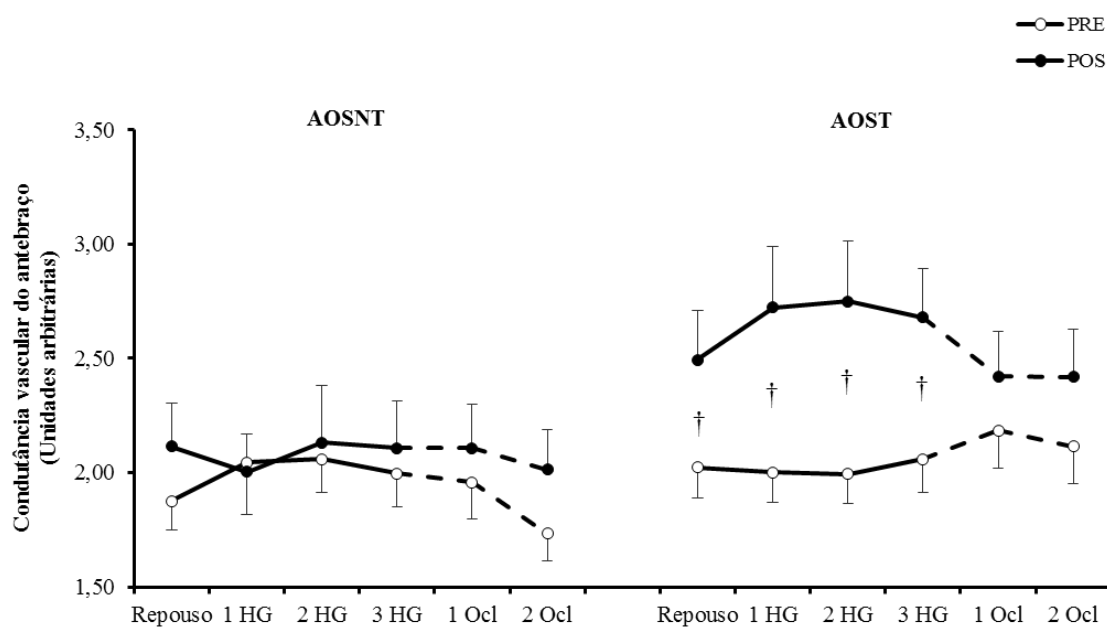


Figura 16. Respostas de fluxo sanguíneo muscular do antebraço (A) e condutância vascular do antebraço durante o exercício isométrico de prensão manual (*handgrip*) a

30% da contração voluntária máxima e durante a OCPE em indivíduos com apneia obstrutiva do sono não treinados (AOSNT, n=20) e treinados (AOST, n=20). * $p < 0,05$ vs. Repouso. † $p < 0,05$ vs. AOST (pré-intervenção).

Em relação aos valores cronotrópicos, nem o treinamento físico nem o seguimento clínico modificou a resposta de FC durante o exercício. Durante a OCPE, os valores da FC retornaram a valores semelhantes ao observado no repouso. Essas repostas não foram alteradas em nenhum dos grupos estudados (Tabela 4).

5. DISCUSSÃO

Os principais e novos achados desse estudo são: 1) o treinamento físico reduz a ANSM no repouso e durante o exercício em pacientes com AOS; 2) o treinamento físico aumenta o fluxo sanguíneo muscular no repouso e a resposta vasodilatadora muscular durante o exercício em pacientes com AOS; e 3) o treinamento físico aumenta a sensibilidade metaborreflexa muscular que controla a ANSM em pacientes com AOS.

Estudos recentes mostram que a AOS é um distúrbio respiratório que pode desencadear alterações no sistema cardiovascular⁸⁵ e funções metabólicas⁸⁶, assim como, distúrbios cognitivos⁸⁷. Alguns investigadores sugerem que essas alterações estão relacionada, em parte, aos controles reflexos autonômicos⁸⁸, tais como, o controle quimiorreflexo⁸⁹ e o controle barorreflexo^{34,35}. Há evidências, também, de que o controle ergorreflexo está alterado em pacientes com AOS. Ueno-Pardi et al.⁶² demonstraram recentemente que o controle metaborreflexo está diminuído em pacientes com AOS moderada e severa. Sabe-se também que essas alterações autonômicas contribuem para a hiperativação da atividade nervosa simpática no repouso^{20,30,89} e durante o exercício⁶².

Efeitos do Treinamento Físico na Atividade Nervosa Simpática

O efeito do treinamento físico na atividade nervosa simpática tem sido consistentemente demonstrado em diferentes tipos de pacientes. O treinamento físico reduz a ANSM em obeso⁶³, hipertensos⁶⁴, pacientes com doença da artéria coronária^{91,92} e pacientes com insuficiência cardíaca⁶⁷. O nosso estudo estende esse conhecimento a pacientes com AOS. Esse modelo de intervenção reduziu a ANSM nesses pacientes tanto no repouso quanto no exercício. Esse achado tem implicação clínica. A ANSM é uma preditora independente de mortalidade em humanos⁹³. Portanto, redução nesse fenótipo é sugestivo de um melhor prognóstico em pacientes com AOS.

Nós não temos uma explicação definitiva para a redução da ANSM no presente estudo. Entretanto, é possível que essa mudança autonômica se deva à melhora na sensibilidade dos metaborreceptores musculares. Embora um aumento na sensibilidade do controle metaborreflexo contribua para uma elevação da ANSM, o que poderia representar um paradoxo em nossa explicação, há evidências de que esse controle exerce uma ação inibitória no controle mecanorreflexo muscular. A destruição dos metaborreceptores musculares provoca aumento na atividade dos mecanorreceptores que controla reflexamente a atividade nervosa simpática⁹⁴. Além disso, a inibição dos receptores metabossensíveis musculares provoca aumento exacerbado nas respostas cronotrópicas e pressóricas em resposta à estimulação elétrica muscular e alongamento passivo muscular⁹⁴. Portanto, ao mesmo tempo que o controle metaborreflexo contribui para a elevação da atividade nervosa simpática ele contribui para a diminuição dessa atividade através de um efeito contrarregulador exercido nos mecanorreceptores musculares.

É possível também que a melhora no IAH nos indivíduos treinados possa ter levado à redução na hipersensibilização dos quimiorreceptores que reflexamente controlam a ANSM. Estudo prévio mostra que pacientes com distúrbio respiratório do sono têm sensibilidade quimiorreflexa da ANSM aumentada⁹⁵. Estudo em animais de experimentação evidencia que o treinamento físico atenua a sensibilidade quimiorreflexa que controla a atividade nervosa simpática renal⁹⁶.

É claro, não se pode excluir a contribuição do controle barorreflexo arterial na diminuição do tráfico eferente simpático. Algumas investigações mostram que o treinamento físico aumenta a sensibilidade barorreflexa em diferentes pacientes^{64,92,97}. Embora ocorra uma mudança no ponto de operação dos barorreceptores durante o exercício isométrico^{98,99}, esse controle autonômico exerce um efeito inibitório no controle

ergorreflexo, o que atenua a resposta de atividade nervosa simpática. Respostas semelhantes são encontradas na frequência cardíaca e na pressão arterial^{98,100,101,102}.

Embora biópsia muscular não tenha sido realizada para esclarecer os mecanismos moleculares envolvidos na melhora do controle metaborreflexo muscular, especula-se que o aumento nesse controle autonômico após o treinamento físico está relacionado a um aumento na expressão de metaborreceptores localizados no músculo esquelético. Em estudo prévio⁶⁷, nós verificamos que o treinamento físico aumentou a expressão do receptor de potencial transitório da subfamília vanilóide - tipo 1 (TRVP1) e dos receptores canabinóides do tipo 1 (CB1) (receptores co-localizados ao grupo de fibras do tipo IV na musculatura esquelética), em pacientes com insuficiência cardíaca. É possível que tais respostas também tenham ocorrido em pacientes com AOS. Outra explicação possível para o aumento na sensibilidade do controle metaborreflexo é o aumento do fluxo sanguíneo muscular. O aumento na oferta de oxigênio e de nutrientes, assim como a remoção de dióxido de carbono e resíduos metabólicos, podem contribuir para a homeostase celular e, conseqüentemente, para a melhora no controle metaborreflexo muscular. Essa hipótese encontra respaldo em estudo prévio em que os autores verificaram que redução no pH muscular com capsaïcina provocou diminuição na sensibilidade dos metaborreceptores⁹⁴.

Efeito do Treinamento Físico no Fluxo Sanguíneo Muscular

O aumento do fluxo sanguíneo muscular observado em nosso estudo pode ser explicado pela melhora na função endotelial. Estudos prévios mostram que o treinamento físico melhora a função endotelial em indivíduos saudáveis^{103,104} e pacientes hipercolesterolêmicos¹⁰⁵, hipertensos^{106,107}, com síndrome metabólica¹⁰⁸, com doença da artéria coronária^{109,110} e com insuficiência cardíaca¹¹¹⁻¹¹⁵. O aumento da atividade de óxido nítrico sintase endotelial (eNOS)^{116,117} e o aumento na expressão da superóxido dismutase

(SOD), que prolonga a síntese de óxido nítrico via formação do peróxido de hidrogênio (H_2O_2) e modula a fosforilação e ativação da eNOS¹¹⁸, são consistentes com o aumento da biodisponibilidade de óxido nítrico em indivíduos treinados. Sabe-se que o fluxo regional é regulado também por forças vasoconstritoras. Portanto, a redução da ANSM pode ter contribuído para o aumento de fluxo sanguíneo muscular no repouso e durante o exercício em pacientes com OSA.

Efeito do Treinamento Físico no Padrão de Sono

O treinamento físico melhorou o padrão de sono em pacientes com AOS. O número de despertares e o IAH diminuíram nos pacientes treinados. Ao contrário, no grupo não treinado houve aumento significativo no IAH. Esses resultados confirmam os de outros autores que verificaram que o treinamento físico melhora a AOS e a apneia central do sono⁶⁶.

Embora fora do escopo do nosso estudo, é possível eleger alguns mecanismos para explicar a melhora no padrão de sono. O treinamento físico aumentou o tônus dos músculos glosso e faríngeos⁶⁸, o que diminuiu a incidência de colapso da via aérea superior durante o sono⁶⁹. Essa ideia se aplica também à melhora da força dos músculos respiratórios¹¹⁹. É possível, também, que o treinamento físico tenha reduzido o acúmulo de fluído na região do pescoço¹²⁰.

Efeito do Treinamento Físico na Composição Corporal

É curioso que o treinamento físico não tenha provocado redução no peso corporal, IMC e massa gorda. Por outro lado, alguém poderia levantar a hipótese de que a diminuição nesses parâmetros depende de uma associação do exercício e da dieta hipocalórica. De fato, estudos anteriores mostram que, em pacientes obesas (IMC < 35

kg/m²), o treinamento físico e a dieta hipocalórica diminuíram significativamente o peso corporal⁶³. Esse resultado foi replicado mais recentemente por Maki-Nunes et al.¹²¹. Esses autores verificaram que a dieta hipocalórica e o treinamento físico provocaram não apenas redução na composição corporal, como também melhoraram os parâmetros cardiovasculares e metabólicos. A pressão arterial sistólica e diastólica e a glicemia estavam reduzidas após o período de treinamento físico em pacientes com AOS.

Um dado interessante no presente estudo está relacionado à circunferência abdominal. Embora, o treinamento físico não tenha alterado significativamente esse fenótipo, uma análise adicional em que foram separados homens e mulheres ficou evidenciado que os homens do grupo treinado, diferente das mulheres, apresentaram redução significativa na circunferência abdominal. Esse resultado sugere que sexo pode influenciar os efeitos do treinamento na composição corporal.

Limitações

Alguém poderia levantar a hipótese de que a atenuação nos níveis de ANSM durante exercício nos indivíduos treinados se deveu à menor carga de exercício de *handgrip*. Como o treinamento físico melhora a força muscular, a carga de exercício não correspondia mais a 30% FCVM no período pós-treinamento; isto é, ela seria inferior. Esse não é o caso porque a carga de exercício foi novamente ajustada para corresponder a 30% da FCVM no período pós-treinamento. Além disso, há de se observar que a diminuição nos valores de ANSM no exercício parece ser consequência de uma menor ANSM no repouso; a resposta de ANSM não foi alterada pelo treinamento físico, o que reforça o argumento de

que a carga não é uma explicação para os menores níveis de ANSM pós-treinamento físico.

O fato da frequência cardíaca no repouso e durante o exercício não ter se modificado pode colocar em dúvida a efetividade do nosso paradigma de exercício. Isto parece pouco provável. Estudos anteriores, inclusive do nosso grupo, também não mostraram alterações significativas na frequência cardíaca de exercício quando a carga é ajustada para um nível relativo^{66,67,97}. Por outro lado, o treinamento físico melhorou significativamente o consumo de oxigênio de pico, o que também é aceito como um marcador indiscutível de treinamento físico.

6. CONCLUSÃO

O treinamento físico aumenta a sensibilidade metaborreflexa muscular em pacientes com AOS, o que pode contribuir, pelo menos em parte, para a melhora no controle neurovascular durante o exercício nesses pacientes.

7. REFERÊNCIAS

1. Somers VK, White WP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Circulation*. 2008;118:1080-1111.
2. Cintra F, Poyares D, Rizzi CF, Risso TT, Skomro R, Montuori E, Fujita LM, Paola A, Tufik S. Cardiorespiratory response to exercise in men and women with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2009;10:368-373.
3. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90:47-112.
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-35.
5. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-689.
6. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*. 2009;373:82-93.
7. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: A cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:569-76.
8. Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006-14.
9. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Med*. 2010;11:441-446.

10. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, BrassLM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;353:2034-2041.
11. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046-1053.
12. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loube DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005;28:499-521.
13. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL Jr., Quan SF; 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, IL: *American Academy of Sleep Medicine*, 2007.
14. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults: Adult obstructive sleep apnea task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263-276.
15. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM

manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.

16. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-1904.

17. Imadojemu VA, Mawji Z, Kunselman A, Gray KS, Hogeman CS, Leuenberger UA. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *Chest*. 2007;131(5):1406-1413.

18. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol*. 1989;67(5):2101-6.

19. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol*. 1989;67(5):2095-2100.

20. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1999;99(9):1183-1189.

21. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes-Physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*. 2003;177(3):377-384.

22. Daly MD, Angell-James JE, Elsner R. Role of carotid-body chemoreceptors and their reflex interactions in bradycardia and cardiac arrest. *Lancet*. 1979;1:764-767.

23. Zwillich C, Devlin T, White D, Douglas N, Weil J, Martin R. Bradycardia during sleep apnea: characteristics and mechanism. *J Clin Invest.* 1982;69:1286-92.
24. Berger AJ, Mitchell RA, Severinghaus JW. Regulation of respiration. *N Engl J Med.* 1977;297(2):92-97.
25. Gelfand R, Lambertsen CJ. Dynamic respiratory response to abrupt change of inspired CO₂ at normal and high PO₂. *J Appl Physiol.* 1973;35(6):903-913.
26. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2003;107(12):1671-1678.
27. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest.* 1993;103:1763-1768.
28. Hedner J, Ejnell H, Sellgren J, Hedner T, Wallin G. Is high and fluctuating muscle nerve sympathetic activity in the sleep apnoea syndrome of pathogenetic importance for the development of hypertension? *J Hypertens.* 1988;6(suppl 4):S529–S531.
29. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol.* 2001;91(4):1555-1562.
30. Cortelli P, Lombardi C, Montagna P, Parati G. Baroreflex modulation during sleep and in obstructive sleep apnea syndrome. *Auton Neurosci.* 2012;169(1):7-11.
31. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1998;98(8):772-776.

32. Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell’Oro R, Arenare F, Tana F, Bolla G, Monzani A, Robuschi M, Mancina G. Obstructive sleep apnea-dependent and – independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension*. 2005;46:321-5.
33. Prabhakar NR, Dick TE, Nanduri J, Kumar GK. Systemic, cellular and molecular analysis of chemoreflex-mediated sympathoexcitation by chronic intermitente hypoxia. *Exp Physiol*. 2007;92(1):39-44.
34. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M, Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;154(5):1490-1496.
35. Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 1998;32(6):1039-1043.
36. Monahan KD, Leuenberger UA, Ray CA. Effect of repetitive hypoxic apneas on baroreflex function in humans. *J Physiol*. 2006;574(2):605-613.
37. Vinogradova OL, Popov DV, Tarasova OS, Bravyi YR, Missina SS, Bersenev EY, Borovik AS. Ergoreflex: The essence and mechanisms. *Human Physiology*. 2012;38(7):665-674.
38. Coote JH, Hilton SM, Perez-Gonzalez JF. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J Physiol*. 1971;215(3):789-804.
39. Mitchell JH, Kaufman MP, Iwamoto GA. The exercise pressor reflex: its cardiovascular effects, afferent mechanisms, and central pathways. *Annu Rev Physiol*. 1983;45:229-242.

40. Wiley RL, Lind AR. Respiratory responses to sustained static muscular contractions in humans. *Clin Sci*. 1971;40:221-234.
41. McCloskey DI, Mitchell JH. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J Physiol*. 1972;224(1):173-186.
42. Sander M, Macefield VG, Henderson LA. Cortical and brain stem changes in neural activity during static handgrip and postexercise ischemia in humans. *J Appl Physiol*. 2010;108(6):1691-1700.
43. Kaufman MP, Rybicki KJ, Waldrop TG, Ordway. Effect of ischemia on responses of group III and IV afferents to contraction. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984;57(3):644-650.
44. Goodwin GM, McCloskey DI, Mitchell JH. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. *J Physiol*. 1972;226(1):173-190.
45. Kaufman MP, Hayes SG. The exercise pressor reflex. *Clin Auton Res*. 2002;12:429-39.
46. Zotterman Y. Touch, pain and tickling: an electro-physiological investigation on cutaneous sensory nerves. *J Physiol*. 1939;95(1):1-28.
47. Gordon G. The mechanism of the vasomotor reflexes produced by stimulating mammalian sensory nerves. *J Physiol*. 1943;102(1):95-107.
48. Fisher JP, Bell MP, White MJ. Cardiovascular responses to human calf muscle stretch during varying levels of muscle metaboreflex activation. *Exp Physiol*. 2005;90(5):773-781.

49. Hayes SG, Kindig AE, Kaufman MP. Cyclooxygenase blockade attenuates responses of group III and IV muscle afferents to dynamic exercise in cats. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2006;290(6):H2239-2246.
50. Middlekauff HR, Chiu J. Cyclooxygenase products sensitize muscle mechanoreceptors in healthy humans. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol*. 2004;287(5):H1944-1949.
51. Degtyarenko AM, Kaufman MP. Barosensory cells in the nucleus tractus solitaries receive convergent input from group III muscle afferents and central command. *Neuroscience*. 2006;140(3):1041-1050.
52. Potts JT. Inhibitory neurotransmission in the nucleus tractus solitarii: implications for baroreflex resetting during exercise. *Exp Physiol*. 2006;91(1):59-72.
53. Hollander AP, Bouman LN. Cardiac acceleration in man elicited by a muscle-heart reflex. *J Appl Physiol*. 1975;38(2):272-278.
54. Mark AL, Victor RG, Nerhed C, Wallin BG. Microneurographic studies of the mechanisms of sympathetic nerve responses to static exercise in humans. *Circ Res*. 1985;57(3):461-469.
55. Herr MD, Imadojemu V, Kunselman AR, Sinoway LI. Characteristics of the muscle mechanoreflex during quadriceps contractions in humans. *J Appl Physiol*. 1985;86(2):767-772.
56. Gladwell VF, Coote JH. Heart rate at the onset of muscle contraction and during passive muscle stretch in humans: a role for mechanoreceptors. *J Physiol*. 2002;540(3):1095-1102.

57. Bauer RM, Iwamoto GA, Waldrop TG. Discharge patterns of ventrolateral medullary neurons during muscular contraction. *Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.* 1990;259:R606–R611.
58. Iwamoto GA, Waldrop TG. Lateral tegmental field neurons sensitive to muscular contraction: a role in pressor reflexes? *Brain Res Bull.* 1996;41:111–120.
59. Toney GM, Mifflin SW. Sensory modalities conveyed in the hindlimb somatic afferent input to nucleus tractus solitarius. *J Appl Physiol.* 2000;88(6):2062-2073.
60. Kaufman MP. The exercise pressor reflex in animals. *Exp Physiol.* 2012;97(1):51-8.
61. Alam M, Smirk FH. Observations in man upon a blood pressure raising reflex arising from the voluntary muscles. *J Physiol.* 1937;89(4):372-383.
62. Ueno-Pardi LM, Guerra RS, Goya TT, Silva RF, Gara EM, Lima MF, Nobre TS, Alves MJNN, Trombetta IC, Lorenzi-Filho G. Muscle metaboreflex control of sympathetic activity in obstructive sleep apnea. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;9(7):1424-31.
63. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MUPB, Laterza MC, Kuniyoshi FHS, Gowdak MMG, Barretto ACP, Halpern A, Villares SMF, Negrão CE. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 2003;285:H974–H982.
64. Laterza MC, de Matos LDNJ, Trombetta IC, Braga AMW, Roveda F, Alves MJNN, Krieger EM, Negrão CE. Rondon MUPB. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension.* 2007;49:1298-1306.
65. Fraga R, Franco FG, Roveda F, De Matos LNJ, Braga AMFW, Rondon MUPB, Rotta DR, Brum PC, Barretto ACP, Middlekauff HR, Negrão CE. Exercise training

reduces sympathetic nerve activity in heart failure patients treated with carvedilol. *Eur J Heart Fail.* 2007;9:630–6.

66. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues ACT, Rondon MUPB, Braga AMFW, Mathias Jr. W, Krieger EM, Barretto ACP, Middlekauff HR, Lorenzi-Filho G, Negrão CE. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep.* 2009;32(5):637-647.

67. Antunes-Correa LM, Nobre TS, Groehs RV, Alves MJ, Fernandes T, Couto GK, Rondon UM, Oliveira P, Lima M, Mathias W, Brum PC, Mady C, Almeida DR, Rossoni LV, Oliveira EM, Middlekauff HR, Negrão CE. Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 2014;307(11):H1655-1666.

68. Giebelhaus V, Strohl KP, Lormes W, Lehmann M, Netzer N. Physical exercise as an adjunct therapy in sleep apnea – An open trial. *Sleep Breath.* 2000;4:173-6.

69. Sengul YS, Ozalevli S, Oztura I, Itil O, Baklan B. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep Breath.* 2011;15:49-56.

70. Iftikhar IH, Kline CE, Youngstedt SD. Effects of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. *Lung.* 2014;192:175-84.

71. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, Davis JM, Youngstedt SD. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2011;34(12):1631-1640.

72. American Academy of Sleep Medicine. The American Academy of Sleep Medicine Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications. 2014.

73. Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques and scoring system of sleep stages in human subjects. Los Angeles: *Brain Information Service - Brain Research Institute*, University of California, 1968.
74. Teichholz LE, Kreulen T, Herman MV, Gorlin R. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. *Am J Cardiol.* 1976;37(1):7–11.
75. Skinner JS, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport.* 1980;51:234-248.
76. Guazzi M, Reina G, Tumminello G, Guazzi MD. Improvement of alveolar-capillary membrane diffusing capacity with exercise training in chronic heart failure. *J Appl Physiol.* 2004;97:1866-1873.
77. Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, Reis SF, Souza M, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Negrao CE. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42(5):854-860.
78. Negrao CE, Trombetta IC, Batalha LT, Ribeiro MM, Rondon MU, Tinucci T, Forjaz CL, Barretto AC, Halpern A, Villares SM. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. *Am J Physiol - Heart Circ Physiol.* 2001;281(2):H469-475.
79. De Mello Franco FG, Santos AC, Rondon MUP, Trombetta IC, Strunz AMW, Middlekauff H, Negrão CE, Pereira Barretto AC. Effects of home-based exercise training on neurovascular control in patients with heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2006;8:851-855.
80. Antunes-Correa LM, Melo RC, Nobre TS, Ueno LM, Franco FGM, Braga AMW, Rondon MUPB, Brum PC, Barretto ACP, Middlekauff HR, Negrão CE. Impact of

gender on benefits of exercise training on sympathetic nerve activity and muscle blood flow in heart failure. *Eur J Heart Fail.* 2010;12:58-65.

81. Antunes-Correa LM, Kanamura BY, Melo RC, Nobre TS, Ueno LM, Franco FG, Roveda F, Braga M, Rondon MUPB, Brum PC, Barretto AC, Middlekauff HR, Negrão CE. Exercise training improves neurovascular control and functional capacity in heart failure patients regardless of age. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19:822-9.

82. Barbosa-Silva MC, Barros AJ, Post CL, Waitzberg DL, Heymsfield SB. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition.* 2003;19(5):422-426.

83. World Health Organization. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Geneva: 1997.

84. Lean MEJ, Han TS, Morrison CE. Waist circumference as a measure for indicating need for weight management. *BMJ.* 1995;311:158-161.

85. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleepdisordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000; 342(19):1378–84.

86. Bonsignore MR, Borel AL, Machan E, Grunstein R. Sleep apnoea and metabolic dysfunction. *Eur Respir Rev.* 2013;22(129):353-364.

87. Goya TT, Silva RF, Guerra RS, Lima MF, Barbosa ER, Cunha PJ, Lobo DM, Buchpiguel CA, Busatto-Filho G, Negrão CE, Lorenzi-Filho G, Ueno-Pardi LM. Increased muscle sympathetic nerve activity and impaired executive performance capacity in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2016;39(1):25-33.

88. Freet CS, Stoner JF, Tang X. Baroreflex and chemoreflex controls of sympathetic activity following intermittent hypoxia. *Auton Neurosci.* 2013;174(1-2):8-14.

89. Narkiewicz K, van de Borne PJH, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;97:943-945.
90. Trombetta IC, Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Alves MJ, Rondon MU, Cepeda FX, Drager LF, Braga AM, Lorenzi-Filho G, Negrao CE. Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Sleep*. 2013;36(1):41-9.
91. Mimura J, Yuasa F, Yuyama R, Kawamura A, Iwasaki M, Sugiura T, Iwasaka T. The effect of residential exercise training on baroreflex control of heart rate and sympathetic nerve activity in patients with acute myocardial infarction. *Chest*. 2005; 127:1108-1115.
92. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJ, Trombetta IC, Dias da Silva VJ, Middlekauff HR, Negrão CE, Rondon MU. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*. 2011;58(6):1049-56.
93. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Middlekauff HR, Negrão CE. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009;135(3):302-7.
94. Smith SA, Williams MA, Mitchell JH, Mammen PPA, Garry MG. Capsaicin-sensitive afferent neuron in skeletal muscle is abnormal in heart failure. *Circulation*. 2005;111:2056-65.
95. Lobo DM, Trevizan PF, Toschi-Dias E, Oliveira PA, Piveta RB, Almeida DR, Mady C, Bocchi EA, Lorenzi-Filho G, Middlekauff HR, Negrão CE. Sleep-disordered

breathing exacerbates muscle vasoconstriction and sympathetic neural activation in patients with systolic heart failure. *Circ Heart Fail.* 2016;9:e003065.

96. Li YL, Ding Y, Agnew C, Schultz HD. Exercise training improves peripheral chemoreflex function in heart failure rabbits. *J Appl Physiol.* 2008;105:782-790.

97. Groehs RV, Toschi-Dias E, Antunes-Correa LM, Trevizan PF, Rondon MUPB, Oliveira P, Alves MJNN, Almeida DR, Middlekauff HR, Negrão CE. Exercise training prevents the deterioration in the arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity in chronic heart failure patients. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2015; 308(9):H1096-102.

98. Walgenbach SC, Shepherd JT. Role of arterial and cardiopulmonary mechanoreceptors in the regulation of arterial pressure during rest and exercise in conscious dogs. *Mayo Clin Proc.* 1984;59(7):467-75.

99. Query RG, Smith SA, Stromstad M, Ide K, Raven PB, Secher NH. Neural blockade during exercise augments central command's contribution to carotid baroreflex resetting. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:H1635-44.

100. Walgenbach SC, Donald DE. Inhibition by carotid baroreflex of exercise-induced increases in arterial pressure. *Circ Res.* 1983;52:253-62.

101. Papelier Y, Escourrou P, Helloco F, Rowell LB. Muscle chemoreflex alters carotid sinus baroreflex response in humans. *J Appl Physiol.* 1997;82(2):577-83.

102. Iellamo F, Legramante JM, Raimondi G, Peruzzi G. Baroreflex control of sinus node during dynamic exercise in humans: effects of central command and muscle reflexes. *Am J Physiol.* 1997;272(3):H1157-64.

103. Clarkson P, Montgomery HE, Mullen MJ, Donald AE, Powe AJP, Bull T, Jubb M, World M. Exercise training enhances endothelial function in young men. *J Am Coll Cardiol.* 1999;33:1379-85.
104. Maeda S, Miyauchi T, Kakiyama T, Sugawara J, Iemitsu M, Irukayama-Tomobe Y, Murakami H, Kumagai Y, Kuno S, Matsuda M. Effects of exercise training of 8 weeks and detraining on plasma levels of endothelium-derived factors, endothelin-1 and nitric oxide, in healthy young humans. *Life Sci.* 2001;69(9):1005-16.
105. Lewis TV, Dart AM, Chin-Dusting JPF, Kingwell BA. Exercise training increases basal nitric oxide production from the forearm in hypercholesterolemic patients. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19:2782-87.
106. Higashi Y, Sasaki Shota, Sasaki N, Nakagawa K, Ueda T, Yoshimizu A, Kurisu S, Matsuura H, Kajiyama G, Oshima T. Daily aerobic exercise improves reactive hyperemia in patients with essential hypertension. *Hypertension.* 1999;33(2):591-97.
107. Westhoff TH, Franke N, Schmidt S, Vallbracht-Israng K, Zidek W, Dimeo F, van der Giet M. Beta-blockers do not impair the cardiovascular benefits of endurance training in hypertensive. *J Hum Hypertens.* 2007;21(6):486-93.
108. Tjonna AE, Lee SJ, Rognmo O, Stolen TO, Bye A, Haram PM, Loennechen JP, Al-Share QY, Skogvoll E, Slordahl SA, Kemi OJ, Najjar SM, Wisloff U. Aerobic interval training versus continuous moderate exercise as a treatment for the metabolic syndrome. *Circulation.* 2008;118:346-54.
109. Hambrecht R, Hilbrich L, Erbs S, Gielen S, Fiehn E, Schoene N, Schuler G. Correction of endothelial dysfunction in chronic heart failure: additional effects of

exercise training and oral L-arginine supplementation. *J Am Coll Cardiol.* 2000;35(3):706-13.

110. Desch S, Sonnabend M, Niebauer J, Sixt S, Sareban M, Eitel I, de Waha S, Thiele H, Blüher M, Schuler G. Effects of physical exercise versus rosiglitazone on endothelial function in coronary artery disease patients with prediabetes. *Diabetes Obes Metab.* 2010;12(9):825-8.

111. Hornig B, Maier V, Drexler H. Physical training improves endothelial function in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1996;93(2):210-14.

112. Hambrecht R, Fiehn E, Weigl C, Gielen S, Hamann C, Kaiser R, Yu J, Adams V, Niebauer J, Schuler G. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. *Circulation.* 1998;98:2709-15.

113. Hambrecht R, Wolf A, Gielen S, Linke A, Hofer J, Erbs S, Schoene N, Schuler G. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. *N Engl J Med.* 2000;342(7):454-60.

114. Kobayashi N, Tsuruya Y, Iwasawa T, Ikeda N, Hashimoto S, Yasu T, Ueba H, Kubo N, Fujii M, Kawakami M, Saito M. Exercise training in patients with chronic heart failure improves endothelial function predominantly in the trained extremities. *Circ J.* 2003;67(6):505-10.

115. Erbs S, Hollriegel R, Linke A, Beck EB, Adams V, Gielen S, Möbius-Winkler S, Sandri M, Kränkel N, Hambrecht R, Schuler G. Exercise training in patients with advanced chronic heart failure (NYHA IIIb) promotes restoration of peripheral

vasomotor function, induction of endogenous regeneration, and improvement of left ventricular function. *Circ Heart Fail*. 2010;3(4):486-94.

116. Shen W, Zhang X, Zhao G, Wolin MS, Sessa W, Hintze TH. Nitric oxide production and NO synthase gene expression contribute to vascular regulation during exercise. *Med Sci Sports Exerc*. 1995;27(8):1125-34.

117. Hambrecht R, Adams C, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation*. 2003;107(25):3152-8.

118. Thomas SR, Chen K, Keaney JF Jr. Hydrogen peroxide activates endothelial nitric-oxide synthase through coordinated phosphorylation and dephosphorylation via a phosphoinositide 3-kinase-dependent signaling pathway. *J Biol Chem*. 2002;277(8):6017-24.

119. Norman JF, Von Essen SG, Fuchs RH, McElligott M. Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res Online*. 2000;3(3):121-9.

120. Shiota S, Ryan CM, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, Floras JS, Chan C, Bradley TD. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax*. 2007;62(10):868-72.

121. Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Cepeda FX, Rondon MU, Alves MJ, Fraga RF, Braga AM, Aguilar AM, Amaro AC, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Negrão CE, Trombetta IC. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity*. 2015;23(8):1582-90.

8. ANEXOS

8.1 Termo de consentimento livre e esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL
LEGAL**

1. NOME: :.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:
.....

BAIRRO: CIDADE
.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
.....

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

DATA NASCIMENTO.:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Efeitos do Treinamento Físico no Controle Metabórrerreflexo da Atividade Nervosa Simpática Muscular em indivíduos com Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

2. PESQUISADOR : Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão

CARGO/FUNÇÃO: Diretor da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº . 019277G/SP

UNIDADE DO HCFMUSP: Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO <input type="checkbox"/>	RISCO MÉDIO <input type="checkbox"/>
RISCO BAIXO <input checked="" type="checkbox"/>	RISCO MAIOR <input type="checkbox"/>

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 4 anos

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

1. O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é verificar a presença ou não da apneia do sono, padrão do sono e suas consequências no fluxo sanguíneo do antebraço e atividade nervosa simpática muscular durante manobras fisiológicas. Os achados desta pesquisa podem trazer benefícios para o esclarecimento dos efeitos da apneia do sono controle reflexo da vasoconstrição periférica durante o esforço em indivíduos com Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono. Isto possibilita uma série de intervenções precoces antes que os grandes declínios no sistema cardiovascular ocorram.

2. Descrição dos procedimentos:

Exame do Sono: Durante o estudo, o Sr(a) terá que passar uma noite no Instituto do Coração, onde será monitorizado durante o período do sono por um aparelho denominado polissonografia. Este aparelho já é amplamente utilizado em humanos para a detecção de muitos distúrbios que ocorrem durante o sono (tais como a insônia). Ele fará a leitura de diversos parâmetros tais como quantidade de oxigênio no sangue, medida do fluxo de ar (através da respiração), detecção das contrações dos músculos do corpo e dos olhos durante a noite, detecção da atividade cerebral.

Exame Ecocardiográfico: O Sr(a) fará um ecocardiograma que é feito pela colocação de um transdutor (forma de um pequeno bastão) externamente sobre o seu peito. Durante o exame, a frequência cardíaca (número de vezes que o coração bate por minuto) será avaliada pelo eletrocardiograma por meio de 3 eletrodos colocados no peito.

Fluxo sanguíneo muscular: Um tubo preenchido com mercúrio, será colocado ao redor do antebraço, a 5 cm de distância do cotovelo. O braço será elevado acima do nível do coração. Um manguito do punho será inflado 1 minuto antes do início das medidas. Em intervalos de 15 segundos, o manguito do braço será inflado acima da pressão venosa por período de 7 a 8 segundos na qual será registrado o fluxo sanguíneo muscular durante este procedimento não invasivo no repouso e durante a manobra de prensão manual e oclusão venosa.

Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular realizada através da técnica de Microneurografia. Serão colocadas duas agulhinhas bem finas na sua perna para sabermos a quantidade de atividade do seu nervo da perna. Uma das pernas será apoiada numa superfície macia e confortável. As agulhinhas serão inseridas na região lateral do joelho após a identificação do local do nervo através de estímulos elétricos de baixa voltagem na região específica da perna. Após a identificação do nervo será realizado o registro da quantidade da ativação do seu nervo no repouso, durante a manobra de prensão manual e oclusão venosa através de um manguito colocado no braço com pressão de 250 mmHg.

Ergoespirometria: Você realizará uma sessão de exercício na bicicleta cuja carga iniciará baixa e irá aumentando até o máximo que você aguentar. Durante o teste você ficará respirando através de uma máscara (bucal conectado a uma válvula).

Todas as avaliações acima descritas serão realizadas antes e após período controle ou intervenção com treinamento físico.

Após o esclarecimento das possibilidades de tratamento da apneia do sono, os sujeitos que desejarem ser voluntários da pesquisa serão selecionados para um dos dois grupos (grupo controle sem exercício e grupo de treinamento físico supervisionado). Isto é, um indivíduo será selecionado para o grupo controle (sem treinamento físico) e o próximo indivíduo para o grupo de treinamento físico e assim sucessivamente. Aqueles que forem selecionados para um o grupo controle e que desejarem realizar exercício terão esta oportunidade assim que terminarem a sua participação no estudo. Neste caso eles serão admitidos para um programa de exercício para um período de quatro meses, logo após a sua participação no estudo. Os participantes que tiverem alguma lesão ou complicação decorrente do treinamento físico terão garantido o seu atendimento gratuitamente.

Treinamento Físico Supervisionado: O treinamento físico será realizado na Unidade de Reabilitação do Incor. O treinamento físico consistirá de 3 sessões semanais, com duração de 50 minutos no 1º mês e 60 minutos a partir do 2º mês, cada uma delas assim distribuídas: 5 minutos de alongamento; 40 minutos exercício aeróbio (esteira ergométrica), com intensidade variando entre o limiar anaeróbio e 10% abaixo do ponto de compensação respiratória (detectados a partir do teste de capacidade cardiorespiratória), que deverá ser aferida pela frequência cardíaca; 10 minutos de exercícios localizados; 5 minutos de relaxamento.

3. Descrição dos procedimentos rotineiros:

Dosagem de parâmetros sanguíneos. Exame que consiste na coleta de sangue da veia do antebraço para análise de parâmetros: hemograma, perfil lipídico, glicemia, marcador inflamatório.

Eletrocardiografia: A frequência cardíaca (número de vezes que o coração bate por minuto) será avaliado pelo eletrocardiograma por meio de eletrodos colocados no peito.

Pressão arterial: A pressão arterial será aferida por um aparelho que não dói, que ficará em contato com o dedo. Também será realizada a medida convencional de pressão arterial mediada com um aparelho posicionado no antebraço.

4. Descrição dos desconfortos e riscos esperados nos procedimentos dos itens 2 e 3

Polissonografia : Não há riscos.

Exame Ecocardiográfico: Não há riscos.

Eletrocardiografia: Não há riscos.

Pressão arterial: não há riscos.

Fluxo sanguíneo: não há riscos.

Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular (Microneurografia): Durante a colocação das agulhinhas na sua perna, você poderá ter sensação de “choquinho” no peito do pé e dedos do pé, e leve dor no local da agulha. Após o exame você poderá sentir leve dor ou um leve choque ao tocar no local onde foi colocada a agulha ou até um pouco de fraqueza muscular na perna durante as primeiras semanas após o exame. Raramente (1 a cada 600 casos), essas sensações podem durar por um período de até 2 a 3 meses).

Ergoespirometria: O fato de você estar respirando só pela boca pode deixá-la um pouco seca. Por ser um teste máximo, você estará sujeito aos riscos que ocorrem quando você faz um esforço (sua pressão pode aumentar exageradamente, podem ocorrer arritmias, isquemia do coração ou um infarto do miocárdio), porém quando o médico cardiologista que estará realizando o seu exame observar qualquer alteração que envolva um risco maior para você o teste será interrompido.

Coleta Sanguínea para análise de parâmetros sanguíneos

Durante a coleta do sangue, algumas pessoas podem sentir dor e há chance de formações de pequenos hematomas (roxo na pele) no local da coleta. Estes hematomas somem espontaneamente com o tempo, não trazendo qualquer consequência. Não há riscos neste procedimento.

Treinamento Físico Supervisionado: Risco baixo.

Para todas estas medidas, **NÃO** será necessário cortar nenhuma parte do corpo (NEM OS CABELOS). Todos os aparelhos utilizados permitem que você tenha uma noite em termos de qualidade do sono, bem próxima à que o sr (a) teria em casa, já que ficará em um quarto calmo e silencioso. A qualquer momento o estudo pode ser interrompido. É importante que no dia do exame do sono o sr (a) tenha um dia **NORMAL** de atividades, incluindo o trabalho e no dia do exame de sangue o sr (a) esteja em jejum de 12 hs. Será combinado previamente a suspensão do cigarro, bebidas alcoólicas e café ou chá. **NÃO** será utilizado nenhum medicamento para que haja sedação ou que facilite o sono. Os riscos de todos estes procedimentos são praticamente inexistentes, já que são exames amplamente utilizados e testados. Além disto, contará com a ajuda para quaisquer esclarecimentos por parte da equipe dos pesquisadores que acompanharão todo o estudo.

5. Conhecer melhor o funcionamento do nosso organismo no que se refere a apnéia do sono, assim como comportamento da atividade nervosa simpática muscular. Isto possibilita intervenções para modificações para minimizar os efeitos deletérios da apnéia do sono nos parâmetros neurovasculares.
6. Os indivíduos que puderem serão selecionados para realização de exercício físico por 6 meses, o que comprovadamente traz benefícios para sua saúde.

7. O senhor terá acesso, a qualquer tempo aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão e o executante da investigação é o Renan Segalla Guerra que podem ser encontrados na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-900 - São Paulo, Telefones: 2661-5043 e 2661-5099. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.
8. O senhor(a) terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo a continuidade de seu tratamento na Instituição.
9. Os resultados de seu exame serão analisados em conjunto com outros pacientes e não serão fornecidos a ninguém, garantindo a sua privacidade.
10. O senhor(a) terá o direito de ser mantido(a) atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
11. No momento, não existe previsão institucional de indenização para eventuais danos a saúde do(a) senhor(a) decorrentes do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.
12. Os dados de seus testes serão utilizados somente para esta pesquisa descrita neste termo de consentimento.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo ” Efeitos do Treinamento Físico no Controle Metabórflexo da Atividade Nervosa Simpática Muscular em indivíduos com Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono”. Eu discuti com o Dr. Carlos Eduardo Negrão sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.
