

CRISTIANE MAKI NUNES

**Dieta hipocalórica e treinamento físico em pacientes
com síndrome metabólica e apnéia do sono**

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof^a Dr^a Ivani Credidio Trombetta

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nunes, Cristiane Maki

Dieta hipocalórica e treinamento físico em pacientes com síndrome metabólica e apnéia do sono / Cristiane Maki Nunes. -- São Paulo, 2011.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Cardiologia.

Orientador: Ivani Credidio Trombetta.

Descritores: 1.Síndrome X metabólica 2.Apnéia do sono tipo obstrutiva
3.Exercício 4.Dieta

USP/FM/DBD-159/11

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho à minha amada família: meus pais Manuel e Chie, e meu irmão Ricardo, por todo amor, apoio e incentivo de sempre!

AGRADECIMENTOS

A Deus, pela vida e por todas as oportunidades que recebemos diariamente. Sou muito feliz e grata por tudo!

Aos pacientes do Instituto do Coração (InCor) - HCFMUSP, que fizeram parte deste trabalho. Vocês foram o meio e a finalidade deste estudo! Sou muito grata pela boa vontade que tiveram! Vocês me ajudaram a transformar este projeto numa tese real! Muito obrigada!!!

À minha orientadora, Professora Doutora Ivani Credidio Trombetta, por toda confiança depositada em mim desde o início do meu estágio, e pela oportunidade de estudar e trabalhar contigo em sua linha de pesquisa! Sou muito grata por tudo que a senhora me ensinou nesses anos todos!!!

Ao professor Doutor Carlos Eduardo Negrão, por me permitir fazer parte de sua equipe e por todo incentivo que me concedeu ao longo desses anos todos! Sou muitíssimo grata por ser doutoranda da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício!

À Professora Doutora Maria Urbana Pinto Brandão Rondon, por toda boa vontade em nos auxiliar sempre! Muito obrigada mesmo, Urbi!!!

À todos os colegas da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, doutorandos, aprimorandos e estagiários, meu muito obrigada por toda amorosidade e tolerância dispendidos com nossos pacientes, e pela boa convivência nesses anos todos! Um agradecimento especial ao meu amigo e doutorando Marcelo Rodrigues dos Santos, que tanto me auxiliou em inúmeros momentos desse doutoramento! Agradeço também ao doutorando Edgar Toschi Dias e ao aluno Felipe Xerez Cepêda Fonseca por me auxiliarem bastante nas coletas dos dados!

Ao Professor Doutor Geraldo Lorenzi-Filho, por tudo que aprendi participando de suas reuniões semanais com o grupo do Laboratório do Sono! Muito obrigada por ser tão receptivo e humano! Aprendi muito com o senhor!

Ao Professor Doutor Luciano Ferreira Drager, por todo apoio, colaboração, preocupação e incentivo dispensados ao longo desses anos todos! Sou muito grata por tudo, Luciano!

Aos Professores Doutores Maria Janieire Nazaré Nunes Alves e Raffael Francisco Fraga, por todo auxílio prestado durante todo o protocolo de pesquisa!

Às Professoras Doutoras Ana Maria Fonseca Wanderley Braga, Luciana Diniz Nagem Janot de Matos e Doutora Patrícia de Oliveira, muito obrigada pelo auxílio, sempre!

Ao Sr. Cláudio Reis Canuto, pelo pronto auxílio sempre que tínhamos problemas com os instrumentos de coleta de dados. Muito obrigada mesmo, Cláudio!

Às secretárias da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor: Mônica Marques, Sandra Sino e Mari Santos, o meu muito obrigada pela paciência e tolerância nos momentos difíceis (de maior correria)!

Às secretárias da Pós Graduação do InCor: Neusa Dini, Eva de Oliveira e Juliana Sobrinho, por toda paciência e orientação que me deram nesses anos todos!

Esta dissertação ou 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. Serviço 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. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

Lista de símbolos

Lista de quadros

Lista de figuras

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	01
1.1. Síndrome Metabólica.....	02
1.2. Apnéia Obstrutiva do Sono.....	05
1.3. Controle Quimiorreflexo.....	08
1.4. Efeito da Dieta Hipocalórica e do Exercício Físico.....	10
2. OBJETIVOS.....	13
2.1. Objetivo Geral.....	13
2.2. Objetivo Específico.....	13
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS.....	14
3.1. Amostragem.....	14
3.2. Medidas e Procedimentos.....	16
3.2.1. Avaliação da Composição Corporal.....	16
3.2.2. Avaliação da Circunferência Abdominal.....	17
3.2.3. Exames Laboratoriais.....	17
3.2.4. Avaliação da Apnéia Obstrutiva do Sono.....	18
3.2.5. Avaliação da Capacidade Cardiopulmonar em Esforço.....	20
3.2.6. Determinação do Limiar Anaeróbio e Ponto de Compensação Respiratória.....	23
3.2.7. Avaliação da Atividade Nervosa Simpática.....	23
3.2.8. Avaliação do Fluxo Sanguíneo no Antebraço...	25

3.2.9. Avaliação da Saturação de Oxigênio.....	26
3.2.10. Avaliação do Dióxido de Carbono.....	27
3.2.11. Avaliação da Pressão Arterial.....	27
3.2.12. Avaliação da Frequência Cardíaca.....	27
3.2.13. Avaliação da Ventilação Pulmonar.....	27
3.2.14. Avaliação da Frequência Respiratória.....	28
3.3. Protocolos Experimentais.....	28
3.3.1. Protocolo Experimental 1.....	28
3.3.2. Protocolo Experimental 2.....	30
3.4. Intervenções.....	31
3.4.1. Protocolo de Dieta Hipocalórica.....	31
3.4.2. Protocolo de Treinamento Físico.....	33
3.5. Análise Estatística.....	35
4. RESULTADOS.....	36
4.1. Resultados Pré-Intervenção.....	37
4.1.1. Características físicas, dados da polissonografia e critérios diagnósticos da SMet.....	37
4.1.2. Resposta quimiorreflexa periférica.....	42
4.1.3. Resposta quimiorreflexa central.....	44
4.2. Resultados Pré vs. Pós-intervenções.....	46
4.2.1. Mudanças nas características físicas, nos dados da polissonografia e nas variáveis dos critérios diagnósticos da SMet.....	46
4.2.2. Mudanças na resposta quimiorreflexa periférica.....	58
4.2.3. Mudanças na resposta quimiorreflexa central... ..	62
5. DISCUSSÃO.....	67
6. CONCLUSÃO.....	73
7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	74
8. ANEXOS.....	89

Abreviaturas

ANOVA - análise de variância

ANSM - atividade nervosa simpática muscular

ATP III - Adult Treatment Panel III

CA - circunferência abdominal

CVA - condutância vascular no antebraço

EP - erro padrão

FC - frequência cardíaca

FR - frequência respiratória

FSA - fluxo sanguíneo no antebraço

HDL-c - colesterol de lipoproteína de alta densidade

IAH - índice de apnéia e hipopnéia

IMC - índice de massa corporal

IMD - índice de microdespertares

LA - limiar anaeróbio

LDL - lipoproteína de baixa densidade

NCEP - National Cholesterol Education Program

PaCO₂ - pressão parcial de dióxido de carbono

PAD - pressão arterial diastólica

PAM - pressão arterial média

PAS - pressão arterial sistólica

PCR - ponto de compensação respiratória

REM - estágio dos movimentos rápidos dos olhos

SAOS - síndrome da apnéia obstrutiva do sono

SMet - síndrome metabólica

SpO₂ - saturação arterial de oxigênio

SpO_{2min} - saturação arterial mínima de oxigênio

S1 - estágio 1 do sono

S2 - estágio 2 do sono

S3-4 - estágios 3 e 4 do sono

TF - treinamento físico

TG - triglicérides

TTS - tempo total de sono

VE - ventilação pulmonar

VO₂ pico - consumo de oxigênio no pico do exercício

vs. - versus

Lista de símbolos

cm - centímetros

bat/min - batimentos por minuto

min - minuto

kg - quilograma

kg/m₂ - quilograma/ metro quadrado

mJoule - milijoule

mg/dL - miligrama/ decilitro

mmHg - milímetros de mercúrio

g - grama

< - menor

> - maior

≥ - maior ou igual

+ - com, mais

- - sem, menos

= - igual

± - mais ou menos

ml - milímetro

n - amostra

P - nível descritivo de probabilidade do teste

r₂ - coeficiente de correlação

Lista de quadros

Quadro 1 - Protocolo experimental 1 - Avaliação Quimiorreflexa Periférica.

Quadro 2 - Protocolo experimental 2 - Avaliação Quimiorreflexa Central.

Quadro 3 - Índice Metabólico Basal.

Quadro 4 - Esquematização do Programa de Exercícios.

Lista de figuras

Figura 1 - Avaliação da Apnéia Obstrutiva do Sono – polissonografia noturna.

Figura 2 - Avaliação da Capacidade Cardiopulmonar em Esforço.

Figura 3 - Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular – técnica de microneurografia.

Figura 4 - Avaliação do Fluxo Sanguíneo no Antebraço – técnica de pletismografia de oclusão venosa.

Figura 5 - Avaliação do Controle Quimiorreflexo Periférico e Central.

Figura 6 - Intervenção - Treinamento Físico.

Figura 7 - Fluxograma dos pacientes.

Figura 8 - Comparação de peso (Kg) e consumo de oxigênio no pico do exercício (ml/kg/min) dos períodos pré vs. pós-intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS). * $P < 0,05$.

Figura 9 - Comparação da circunferência abdominal (cm) e glicose (mg/dL) dos períodos pré vs. pós intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS). * $P < 0,05$.

Figura 10 - Comparação da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD) dos períodos pré vs. pós intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS). * $P < 0,05$.

Figura 11 - Comparação do IAH (índice de apnéia-hipopnéia) e SpO₂mín (saturação mínima de oxigênio) dos períodos pré vs. pós intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS). * $P < 0,05$.

Figura 12 - Resposta quimiorreflexa periférica, isto é, à hipóxia, da ANSM nos períodos pré e pós-intervenção por dieta e treinamento físico nos grupos com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

Figura 13 - Resposta quimiorreflexa central, isto é, à hipercapnia, da ANSM nos períodos pré e pós-intervenção por dieta e treinamento físico nos grupos com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

Lista de tabelas

Tabela 1 - Características clínicas e dados da polissonografia: comparação no período pré-intervenção entre os grupos de pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

Tabela 2 - Medidas dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica: comparação no período pré-intervenção entre grupos de pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

Tabela 3 - Resposta quimiorreflexa periférica, isto é, à hipóxia, no período pré-intervenção nos grupos com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

Tabela 4 - Resposta quimiorreflexa central, isto é, à hipercapnia, no período pré-intervenção nos grupos com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

Tabela 5 - Características físicas: comparação dos períodos pré vs. pós-intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

Tabela 6 - Medidas dos critérios diagnósticos: comparação dos períodos pré vs. pós intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

Tabela 7 - Dados da polissonografia: comparação dos períodos pré vs. pós intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

Tabela 8 - Características físicas, critérios diagnósticos da síndrome metabólica e dados da polissonografia: comparação das diferenças (delta) entre os períodos pré vs. pós-intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

Tabela 9 - Resposta quimiorreflexa periférica, isto é, à hipóxia, nos períodos pré e pós-intervenção por dieta e treinamento físico nos grupos com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

Tabela 10 - Resposta quimiorreflexa central, isto é, à hipercapnia, nos períodos pré e pós-intervenção por dieta e treinamento físico nos grupos com síndrome metabólica (SMet) e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

Resumo

Nunes CM. Dieta hipocalórica e treinamento físico em pacientes com síndrome metabólica e apnéia do sono (tese). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

INTRODUÇÃO. Estudos anteriores demonstraram que pacientes com síndrome metabólica (SMet) e apnéia obstrutiva do sono (SAOS) apresentam hiperativação simpática e hipersensibilidade quimiorreflexa. Neste trabalho, testamos as hipóteses de que: 1) dieta hipocalórica associada à treinamento físico (D+TF) melhora a sensibilidade quimiorreflexa em pacientes com SMet e 2) Os efeitos da D+TF seriam mais pronunciados em pacientes com SMet+AOS que em pacientes sem AOS (SMet-AOS).

MÉTODOS. Vinte e sete pacientes nunca tratados da SMet (ATP-III) foram alocados em: 1) SMet+AOS (n = 15, 53±2 anos) e 2) SMet-OSA (n = 12, 43±2 anos). A AOS foi caracterizada por um índice de apnéia-hipopnéia (IAH) ≥ 15 eventos / hora (polissonografia). Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) foi avaliada pela técnica de microneurografia e pressão arterial (PA) pelo método oscilatório. A sensibilidade quimiorreflexa periférica foi avaliada através da inalação de uma mistura gasosa contendo 10% O₂ e 90% N₂ com titulação de CO₂; e a sensibilidade quimiorreflexa central através da inalação de 7% CO₂ e 93% O₂ por 3 min. A dieta hipocalórica foi de -500 kcal da taxa metabólica de repouso e o treinamento físico se estendeu por 4 meses, 3 vezes/ semana.

RESULTADOS. A associação da D+TF reduziu semelhantemente peso corporal (5,5±0,7 e 6,2±0,6 kg, P = 0,44), circunferência abdominal (CA, 5,6±1,2 e 5,4±1,0 cm, P = 0,91), PA sistólica (10,9±3,2 vs 13,3±3,5 mmHg, P = 0,62) e diastólica (8,5±1,6 vs 8,3±1,4 mmHg, P = 0,95) e, similarmente, o aumento do consumo de oxigênio de pico (20±5,9 e 16±7,3%, P = 0,69) em pacientes com SMet+AOS e SMet-AOS. A D+TF, reduziu significativamente o IAH (38±6,2 vs 18±3,9 eventos / hora, P = 0,01) e aumentou a saturação mínima de O₂ (81±2,3 vs 84±1,9 %, P = 0,01) em pacientes com SMet+AOS. Durante a estimulação hipóxica, D+TF reduziu significativamente os níveis de ANSM tanto em pacientes com SMet+AOS (41±1,9 versus 33±2,0 impulsos/ min, P = 0,02) como em SMet-AOS (36±3,2 versus 28±1,7 impulsos/ min, P = 0,05). Durante a estimulação hipercápica, D+TF reduziu significativamente os níveis de ANSM em pacientes com SMet+AOS (39±2,0 versus 30±1,1 impulsos/ min, P = 0,0005), mas não em pacientes com SMet-AOS.

CONCLUSÕES. Tratamento não-farmacológico como D+TF melhora o controle quimiorreflexo periférico da ANSM em pacientes com síndrome metabólica. Esta mudança autonômica é mais pronunciada em pacientes com SMet+AOS, nos quais D+TF melhora tanto o controle quimiorreflexo periférico como o central. Além disso, D+TF melhora o distúrbio do sono em pacientes com SMet+AOS. Sendo assim, estes resultados sugerem que D+TF pode reduzir o risco cardiovascular em pacientes com SMet e AOS.

Descritores: síndrome metabólica, apnéia obstrutiva do sono, exercício, dieta.

Summary

Nunes CM. Hypocaloric diet and exercise training in patients with metabolic syndrome and sleep apnea (tese). Faculty of Medicine, University of Sao Paulo, SP (Brazil); 2011.

INTRODUCTION. Previous studies have shown that patients with metabolic syndrome (MetS) and obstructive sleep apnea (OSA) have sympathetic hyperactivation and chemoreflex hypersensitivity. We tested the hypothesis that: 1) Hypocaloric diet associated with exercise training (D+ET) would improve chemoreflex sensitivity in patients with MetS and 2) The effects of D+ET would be more pronounced in patients with MetS+OSA than in patients without OSA (MetS-OSA).

METHODS. Twenty three never treated MetS patients (ATP-III) were allocated into: 1) MetS+OSA (n=15, 53±2 yrs); and 2) MetS-OSA (n=12, 43±2 yrs). OSA was characterized by an apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 15 events/hour (polysomnography). Muscle sympathetic nerve activity (MSNA) was evaluated by microneurography technique and blood pressure (BP) by oscillatory method. Peripheral chemoreflex sensitivity was evaluated by inhalation of 10%O₂ and 90%N₂ with CO₂ titrated, and central chemoreflex by 7%CO₂ and 93%O₂ for 3 min. The hypocaloric diet was set at -500 kcal of the resting metabolic rate and exercise training extended over 4 months, 3 times/ week.

RESULTS. D+ET similarly reduced body weight (5.5±0.7 and 6.2±0.6kg, P=0.44), waist circumference (WC, 5.6±1.2 and 5.4±1.0 cm, P=0.91), systolic BP (10.9±3.2 vs. 13.3±3.5 mmHg, P=0.62) and diastolic BP (8.5±1.6 vs. 8.3±1.4 mmHg, P=0.95), and similarly increased peak oxygen consumption (20±5.9 and 16±7.3%, P=0.69) in MetS+OSA and MetS-OSA patients. D+ET significantly reduced AHI (38±6.2 vs. 18±3.9 events/hour, P=0.01) and minimal O₂ saturation (81±2.3 vs. 84±1.9%, P=0.01) in MetS+OSA patients. D+ET significantly reduced MSNA levels during hypoxia in MetS+OSA (41±1.9 vs. 33±2.0 bursts/min, P=0.02) and MetS-OSA (36±3.2 vs. 28±1.7 bursts/min, P=0.05) patients. D+ET significantly reduced MSNA levels during hypercapnia in MetS+OSA patients (39±2.0 vs. 30±1.1 bursts/min, P=0.0005), but not in MetS-OSA patients.

CONCLUSIONS. Non-pharmacological treatment based on D+ET improves peripheral chemoreflex control of MSNA in patients with MetS. This autonomic change is more pronounced in patients with MetS+OSA, in whom D+ET improves both peripheral and central chemoreflex controls. In addition, D+ET improves sleep disorder in patients with MetS+OSA. Altogether, these findings suggest that D+ET reduce cardiovascular risk in patients with MetS+OSA.

Key words: metabolic syndrome, obstructive sleep apnea, exercise training, diet.

1. INTRODUÇÃO

A síndrome metabólica tem sido associada a um aumentado risco cardiovascular^{1,2,3}. Resultados de uma recente meta-análise, na qual examinaram a interação entre a síndrome metabólica e desfechos cardiovasculares, sugerem que a presença da síndrome metabólica aumenta o risco cardiovascular global em até 78%¹.

A progressão da síndrome metabólica para as doenças cardiovasculares é complexa e multifatorial, e pode estar ligada, em parte, à ativação simpática. Um mecanismo que pode estar implicado nesta hiperativação simpática é o aumento da sensibilidade quimiorreflexa⁴. De fato, a disfunção do controle quimiorreflexo pode desempenhar um papel importante, já que a hipersensibilidade quimiorreflexa está associada com aumento da atividade nervosa simpática^{4,5,6}.

Estudos anteriores verificaram que, em pacientes com síndrome metabólica, a atividade nervosa simpática muscular e o controle quimiorreflexo periférico estavam aumentados^{2,5,7}.

Além das alterações autonômicas na síndrome metabólica, é importante ressaltar que também na co-morbidade síndrome da apnéia obstrutiva do sono há aumento da ativação simpática^{8,9,10} e aumento da sensibilidade quimiorreflexa periférica⁵, resultado crônico das recorrentes hipóxias e hipercapnias a que estes pacientes ficam expostos todas as noites.

Há uma importante associação dessas duas condições, talvez mais frequente do que seria esperado ao acaso. De fato, tem sido proposto que a síndrome metabólica, também conhecida como síndrome X, quando associada com a síndrome da apnéia obstrutiva do sono, deveria ser chamada de síndrome Z^{3,11}. Estudos recentes tem demonstrado que a sobreposição da síndrome da apnéia obstrutiva do sono à síndrome metabólica leva à potencialização do aumento da atividade nervosa simpática^{5,12} e da sensibilidade quimiorreflexa¹³. Isto tem um reflexo de grandes proporções na saúde pública, já que tanto a síndrome metabólica como a síndrome da apnéia obstrutiva do sono são cada vez mais prevalentes nas populações^{14,15}.

O tratamento não farmacológico por dieta e treinamento físico tem se mostrado extremamente eficiente nos diversos fatores de risco presentes na síndrome metabólica^{16,17}. No entanto, não se sabe qual seria o efeito da dieta e do treinamento físico sobre os distúrbios do sono e sobre o controle autonômico e quimiorreflexo em pacientes com síndrome metabólica associada à apnéia obstrutiva do sono.

1.1. Síndrome Metabólica

Em 1998, Gerald Reaven¹⁸ foi quem descreveu pela primeira vez a síndrome X, que também foi chamada de síndrome da resistência à insulina e posteriormente síndrome metabólica (SMet), quando afirmou que a resistência insulínica e a compensatória hiperinsulinemia poderiam conduzir a diversas anormalidades metabólicas, como diabetes mellitus tipo 2 e

doença cardiovascular. De lá para cá, surgiram diversas outras definições de SMet, que divergem em vários aspectos.

Para a Organização Mundial da Saúde (“World Health Organization’s Expert Committee Report”)¹⁹ a definição da SMet preconiza a avaliação da resistência à insulina ou do distúrbio do metabolismo da glicose. Para que seja caracterizada a SMet no indivíduo, além da resistência à insulina (diabetes mellitus), pelo menos dois outros componentes fisiopatológicos devem estar presentes: hipertensão arterial; dislipidemia e obesidade (IMC > 30 e/ou relação cintura/quadril > 0,85 nas mulheres e > 0,90 nos homens).

Para o “National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III” (NCEP-ATPIII)²⁰ a SMet representa a combinação de pelo menos três dos seguintes fatores de risco: obesidade abdominal (circunferência abdominal nos homens > 102 cm e nas mulheres > 88 cm); hiperglicemia de jejum (\geq 100 mg/dL); hipertensão arterial (pressão sistólica \geq 130 mmHg e/ou pressão diastólica \geq 85 mmHg); HDL-colesterol baixo (para homens < 40mg/dL e mulheres < 50mg/dL) e hipertrigliceridemia (\geq 150 mg/dL). Na nova versão, o NCEP-ATPIII²⁰ segue a nova sugestão da “American Diabetes Association”²¹ para o diagnóstico de glicemia de jejum alterada, que passou de 110 mg/dL para 100 mg/dL.

Há também a definição da “International Diabetes Federation” (IDF)²² que considera a obesidade central como fator principal para definir a SMet, caracterizada pela associação daquela a mais 2 fatores de risco: hipertensão arterial; hipertrigliceridemia; HDL-colesterol baixo e intolerância à glicose ou resistência à insulina. A novidade nessa nova proposta do

IDF²² refere-se aos pontos de corte para a circunferência abdominal, que diferem nas distintas etnias. Para a etnia da América Central e do Sul, onde o Brasil está inserido, o corte proposto para a circunferência abdominal é bastante restritivo, sendo de 80 cm para as mulheres e 90 cm para os homens.

Pensando na simplicidade e praticidade na clínica médica, a definição do NCEP-ATPIII²⁰ foi a adotada pela I Diretriz Brasileira no Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica (I-DBSM)²³. É importante destacar que a associação da SMet com a doença cardiovascular vem aumentando a mortalidade geral em cerca de 1,5 vezes e a cardiovascular em cerca de 2,5 vezes²³.

Estudos epidemiológicos recentes indicam que nos Estados Unidos, segundo os critérios NCEP-ATPIII, a prevalência de SMet na população adulta é de aproximadamente 34,5% e pelo IDF 39,0%^{24,25}.

Apesar da já comprovada gravidade da SMet, há carência de dados sobre as características epidemiológicas nacionais desta condição na população brasileira.

Salaroli e colaboradores²⁶ determinaram a prevalência da SMet por gênero, faixa etária e nível sócio-econômico na população da cidade de Vitória, ES, utilizando os critérios do NCEP-ATPIII e verificaram prevalência de 29,8% na população estudada. Apesar da prevalência da SMet ter sido semelhante entre ambos os sexos, a frequência dos componentes da SMet foi diferente entre homens e mulheres. Os níveis de glicemia de jejum

alterados, hipertrigliceridemia e hipertensão arterial foram superiores entre os homens, porém a circunferência abdominal alterada e níveis baixos de HDL-colesterol prevaleceram no sexo feminino. A prevalência de SMet aumentou com a idade, principalmente entre mulheres, e em classes sócio-econômicas menos favorecidas.

Além da coexistência de diversos fatores de risco de doenças cardiovasculares como obesidade, hipertensão, resistência à insulina e dislipidemia, uma condição frequentemente encontrada nos pacientes com SMet é a apnéia obstrutiva do sono (AOS)^{10,14,27,28}.

Em recente estudo, Drager e colaboradores¹⁵ encontraram na nossa população uma prevalência de 60,5% de AOS em pacientes com SMet, utilizando índice de apnéia-hipopnéia (IAH) de 15 eventos por hora em indivíduos adultos de meia idade. Este dado corrobora com dados de estudos anteriores já publicados na literatura^{14,27}.

Apesar de já comprovada a importância clínica da AOS, seu diagnóstico ainda é bastante negligenciado²⁹.

1.2. Apnéia Obstrutiva do Sono

A AOS é um distúrbio do sono caracterizado por apnéias (obstruções totais) ou hipopnéias (obstruções parciais) recorrentes das vias aéreas superiores durante o sono^{8,10,30}. Nesses eventos (apnéias ou hipopnéias) ocorrem hipóxia (diminuição de oxigênio no sangue) e hipercapnia (aumento de gás carbônico no sangue), causados pela obstrução do fluxo nas vias aéreas superiores. Para se restabelecer desses eventos, os

indivíduos sofrem microdespertares durante o sono, que restauram o tônus faríngeo e o fluxo aéreo, evitando uma hipoxemia mais prolongada. Assim, o sono se torna bastante fragmentado e pouco restaurador, levando à sonolência excessiva diurna.

O diagnóstico da AOS é feito pela polissonografia noturna, técnica-padrão ouro para esse fim. O IAH, número total de eventos respiratórios por hora de sono, é calculado para estabelecer a gravidade da AOS. É considerado sem apnéia do sono o indivíduo adulto com índice de apnéia-hipopnéia igual ou inferior a 05 eventos/hora. Quando o índice é maior que 5 até 14,9 eventos/hora, o adulto é diagnosticado apnêico leve. Índices entre 15 e 29 eventos/hora correspondem à apnéia moderada. Já, o índice maior ou igual a 30 eventos/hora caracterizam o adulto como apnêico grave³¹.

Estudos tem demonstrado uma correlação positiva entre o índice de apnéia-hipopnéia e o aumento de risco de eventos cardiovasculares^{32,33,34,35}. Os primeiros estudos epidemiológicos mostraram uma prevalência da AOS na população de meia-idade de aproximadamente 4% no sexo masculino e de 2% no sexo feminino para índice de apnéia-hipopnéia de até 15 eventos/hora^{28,36,37,38}.

Dados epidemiológicos recentes da população americana apontam que aproximadamente 20% dos adultos apresentam apnéia leve (quando o IAH>5 eventos/h) e 7% apnéia moderada a severa (quando IAH>15 eventos/h)³³. Porém, essa prevalência apresenta-se bem maior em hipertensos³⁹ e obesos³¹, sendo de aproximadamente 50% nos indivíduos

hipertensos e de pelo menos 50% nos indivíduos obesos. Entre os portadores de síndrome da apnéia obstrutiva do sono já diagnosticada, pelo menos 70% são obesos^{40,41}.

Tufik e colaboradores⁴², em recente estudo, mostraram que na população paulistana a prevalência da AOS atinge aproximadamente 32,9%, sendo de 40,6% nos homens e 26,1% nas mulheres. Este ainda é o primeiro estudo realizado em uma área metropolitana na América do Sul a investigar a prevalência de AOS em nossa população⁴².

Dentre as consequências fisiopatológicas da AOS destacam-se os distúrbios autonômicos. A hipóxia e hipercapnia recorrentes durante o sono levam à estimulação quimiorreflexa, com consequentes aumentos no tráfego nervoso simpático, não só durante o sono, mas também durante o período de vigília. O resultado dessa ativação simpática é uma intensa vasoconstrição periférica e aumento da pressão arterial^{4,9,43}. Se por um lado, não se conhece ao certo o funcionamento quimiorreflexo e o seu exato mecanismo molecular de ativação tanto para os receptores periféricos como para os receptores centrais, por outro lado, parece não haver dúvidas de que a ativação quimiorreflexa é o mecanismo primário para o aumento da atividade nervosa simpática. Já é conhecido que pacientes com AOS, assim como pacientes obesos e com SMet, apresentam aumento na sensibilidade quimiorreflexa^{4,5,43,44}.

1.3. Controle Quimiorreflexo

Os quimiorreflexos são importantes moduladores da ativação simpática. Os quimiorreceptores periféricos, localizados no arco aórtico e corpos carotídeos, respondem primariamente à hipóxia. Os quimiorreceptores centrais, localizados no tronco cerebral, respondem à hipercapnia. Ambos (quimiorreceptores periféricos e centrais) levando, quando estimulados, à hiperventilação pulmonar e ativação simpática^{4,5}.

A obesidade, mesmo quando isolada de outros fatores de risco, causa uma série de desautonomias, inclusive hipersensibilidade quimiorreflexa, provavelmente ocasionada pela hipoventilação alveolar e pela retenção de dióxido de carbono crônicas nestes indivíduos. Isto ficou evidenciado num elegante estudo publicado em 1999 por Narkiewicz e colaboradores, que demonstraram que indivíduos obesos apresentam uma potencialização seletiva da sensibilidade quimiorreflexa central, verificada por exacerbação da atividade nervosa simpática durante estímulo por hipercapnia⁴⁴.

Ao longo da última década, inúmeros estudos vem demonstrando que pacientes com AOS apresentam elevados níveis do tráfego nervoso simpático. Adicionalmente, Kara e Somers em 2003, observaram um aumento da sensibilidade quimiorreflexa periférica em pacientes com AOS⁴. Durante o sono, episódios repetitivos da apnéia obstrutiva com consequentes hipóxia e hipercapnia ativam os quimiorreflexos e outros mecanismos aumentando o “drive” simpático com repercussões inclusive durante a vigília. Portanto, o controle quimiorreflexo é um importante mecanismo que pode explicar a manutenção da atividade nervosa simpática

elevada, resultante desses repetitivos estresses hipoxêmicos nos pacientes com AOS^{4,45,46}.

A desautonomia quimiorreflexa na apnéia do sono⁶ parece não ser explicada pela obesidade, já que indivíduos obesos livres da SAOS, apesar de apresentarem uma resposta quimiorreflexa central exagerada, apresentam uma resposta à hipoxemia semelhante àquela observada em indivíduos controles saudáveis⁴⁴.

Chama a atenção o fato de a obesidade ser frequentemente associada à intolerância à glicose, hipertensão e dislipidemia, a chamada síndrome metabólica^{20,22,23,40} e o fato dos pacientes portadores dessa síndrome compartilharem de inúmeras características sugestivas da presença de AOS^{6,43}, entre elas, a hiperativação simpática. Assim, não seria ilógico imaginar que a SMet, mais até que a obesidade, fosse o fator deflagrador da AOS, da disfunção quimiorreflexa e, conseqüentemente, da hiperativação simpática.

De fato, estudos tem demonstrado que pacientes com SMet^{2,47} associada ou não à AOS apresentam hiperativação simpática^{5,12}. Porém, ainda faltam estudos na literatura para melhor esclarecer os mecanismos e estabelecer formas factíveis não-farmacológicas de tratamento dessa combinação de fatores de risco cardiovasculares. Em estudo recente do nosso grupo pudemos verificar que, de fato, pacientes com SMet apresentam aumento da sensibilidade quimiorreflexa. Mais ainda, que quando pacientes com SMet tem a associação da co-morbidade AOS há uma potencialização da sensibilidade quimiorreflexa tanto periférica, isto é,

à estimulação hipóxica, como na sensibilidade quimiorreflexa central, à estimulação hipercapnica (ANEXO B, artigo submetido à publicação, sob revisão).

1.4. Efeito da Dieta Hipocalórica e do Treinamento Físico

De acordo com os guias NCEP/ATPIII²⁰ e I Diretriz Brasileira de Diagnóstico e Tratamento da Síndrome Metabólica²³ a terapia de primeira escolha para o tratamento de pacientes com SMet é uma estratégia de modificação e melhora da qualidade de vida do indivíduo, com redução de peso associado à prática de exercício físico regular.

Está comprovado na literatura que esta associação provoca a redução expressiva da circunferência abdominal e da gordura visceral^{48,49}, melhora significativamente a sensibilidade à insulina, diminui os níveis plasmáticos de glicose^{50,51} podendo prevenir e retardar o aparecimento de diabetes mellitus tipo 2⁵². Há ainda, com essas duas intervenções, uma redução expressiva da pressão arterial^{53,54} e dos níveis de triglicérides, com aumento do HDL-colesterol⁵⁵.

Elegantes estudos como o estudo de coorte de Wisconsin e o Sleep Heart Health Study já demonstraram que o aumento de 1 desvio-padrão no índice de massa corporal (IMC) está associado a um aumento de 4 vezes no risco relativo de AOS³⁸ e que uma diminuição de 10% do peso corporal está associado com uma melhora em 30% do IAH^{56,57}. Assim, a terapêutica de redução de peso corporal associada à prática de atividade física também mostra-se como estratégia bastante benéfica no tratamento da AOS, já que

o CPAP (pressão positiva contínua em vias aéreas), o tratamento padrão de referência para pacientes com AOS, que diminui sintomas da AOS e reduz o risco de doença cardíaca e depressão associada a este distúrbio do sono, depende sobremaneira da adesão do paciente que precisa utilizar o aparelho (CPAP) por um tempo mínimo de 4 horas de terapia/ noite para experimentar os benefícios clínicos significativos. Assim, relatos de abandono de tratamento com CPAP estão na faixa de 29% a 83%.

Outras terapias também estão disponíveis para os pacientes que se recusam ou não podem aderir ao tratamento com o CPAP, incluindo dispositivos dentários e cirurgia, mas estes tratamentos são geralmente considerados menos eficazes. Um número significativo de pacientes continuam a experimentar a sonolência excessiva residual, apesar do tratamento com CPAP. Terapias farmacológicas como o uso de modafinil e armodafinil, podem ser úteis para pacientes com AOS, para melhorar a tolerância ao CPAP ou trabalhar a sonolência excessiva residual desses pacientes.

Em recente estudo do nosso grupo, realizado com pacientes obesas, verificamos que a dieta hipocalórica associada ao treinamento físico trouxe melhora da sensibilidade à insulina e diminuiu significativamente a atividade nervosa simpática muscular dessas pacientes. A consequência hemodinâmica desta alteração na atividade nervosa simpática foi o aumento do fluxo sanguíneo muscular e a redução da pressão arterial, tanto no repouso quanto durante o exercício físico¹⁶.

Em outro elegante estudo do nosso grupo, com pacientes hipertensos, observamos que o exercício físico regular restaurou o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular e o controle barorreflexo da frequência cardíaca nesses pacientes. Além disso, essa terapia não-farmacológica provocou normalização da atividade nervosa simpática muscular e redução nos níveis de pressão arterial¹⁷.

Diante desses resultados e conhecendo a importância de ambas as síndromes, resolvemos estudar o efeito da dieta hipocalórica e do treinamento físico em pacientes com SMet e AOS, questão ainda não esclarecida na literatura.

2. OBJETIVOS

2.1. Objetivo Geral

Investigar o efeito da dieta hipocalórica associada ao treinamento físico no controle quimiorreflexo de pacientes com síndrome metabólica e apnéia obstrutiva do sono.

2.2. Objetivo Específico

Testar as hipóteses de que o emagrecimento e a melhora da capacidade física por dieta hipocalórica associada ao treinamento físico: 1) em pacientes com SMet:

- a. Interferem favoravelmente nos fatores de risco da síndrome metabólica,
- b. Diminuem a atividade nervosa simpática;
- c. Melhoraram o controle quimiorreflexo;
- d. Levam, em consequência da diminuição do controle quimiorreflexo, a repercussões hemodinâmicas favoráveis.

2) Em pacientes com SMet+AOS:

- a. Diminuem a gravidade da apnéia obstrutiva do sono;
- b. Interferem favoravelmente nos fatores de risco da síndrome metabólica;
- c. Diminuem a atividade nervosa simpática;
- d. Melhoram o controle quimiorreflexo de forma mais importante que nos pacientes com síndrome metabólica sem apnéia obstrutiva do sono; e
- e. Levam, em consequência da diminuição do controle quimiorreflexo, a repercussões hemodinâmicas favoráveis nos pacientes com síndrome metabólica.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3.1. Amostragem

Foram recrutados para o estudo 83 indivíduos sedentários, não engajados em tratamento dietético ou medicamentoso, entre 35 e 65 anos, portadores de síndrome metabólica segundo critério diagnóstico da NCEP-ATP III²⁰, caracterizada pela presença de pelo menos 3 dos seguintes fatores de risco:

- circunferência abdominal ≥ 102 cm para os homens ou ≥ 88 cm para as mulheres;
- glicemia de jejum ≥ 100 mg/dL;
- níveis de triglicérides ≥ 150 mg/dL;
- níveis de HDL-colesterol < 40 mg/dL para os homens ou < 50 mg/dL para as mulheres;
- pressão arterial ≥ 130 ou ≥ 85 mmHg.

Foram excluídos do estudo pacientes com diagnóstico de doenças cardiovasculares, com hipotireoidismo ou outras doenças metabólicas, com alterações ortopédicas incapacitantes, gestantes, tabagistas, obesos com $IMC \geq 35 \text{ kg/m}^2$.

Todos os voluntários foram triados e acompanhados clinicamente por cardiologistas do Ambulatório de Cardiologia do Esporte e do Exercício do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo durante todo o período do protocolo. Eles recebiam a orientação de que entrassem em contato com os pesquisadores

em caso de quaisquer dúvidas que viessem a surgir durante o protocolo, e que não participassem de outros estudos simultaneamente.

Este protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do Instituto do Coração sob o número SDC 2728/05/148 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sob o número 1222/05.

Todos os participantes assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de acordo com as normas que regem os estudos experimentais com seres humanos, disponibilizadas pelas comissões de ensino, pesquisa e ética desta Instituição.

Os pacientes com síndrome metabólica foram submetidos à dieta hipocalórica (-500 kcal do metabolismo de repouso calculado) e ao treinamento físico por 4 meses, 3 vezes por semana, a 60-70% do consumo de oxigênio obtido no pico do esforço máximo do teste cardiopulmonar em esforço (ergoespirométrico). Os pacientes com síndrome metabólica que aderiram às intervenções de dieta hipocalórica e treinamento físico foram alocados em dois grupos: pacientes com síndrome metabólica associada à apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e pacientes com síndrome metabólica sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS). Os pacientes com síndrome metabólica foram considerados apnéicos (SMet+AOS) quando obtiveram $IAH \geq 15$ eventos/h na primeira polissonografia noturna.

3.2. Medidas e Procedimentos

Inicialmente, todos os voluntários foram submetidos a uma triagem para avaliação clínica realizada por médicos cardiologistas do Ambulatório de Cardiologia do Esporte e do Exercício do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde foram realizadas: anamnese, checagens de peso e altura, avaliação da pressão arterial clínica, e posteriormente exames laboratoriais para determinação da condição de saúde.

Os indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão, e aceitaram participar do estudo como voluntários realizaram as seguintes avaliações: avaliação da composição corporal (bioimpedância), polissonografia noturna, avaliação cardiopulmonar em esforço, e avaliação do controle quimiorreflexo periférico e central.

Todas as avaliações foram realizadas no início do protocolo (período pré-intervenção) e após 4 meses de intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico (período pós-intervenção).

3.2.1. Avaliação da Composição Corporal

Foram aferidos a altura (m) e o peso corporal (kg) dos voluntários em balança Filizola. O índice de massa corporal (IMC) foi obtido através do cálculo do peso dividido pela altura ao quadrado: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2(\text{m})$.

O peso corporal (kg) dos participantes foi aferido semanalmente durante os 4 meses de intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico aeróbio.

Foram feitas também avaliações (pré e pós-intervenção) da composição corporal (massa magra e gordura corporal) através da bioimpedância com paciente em jejum de 12 horas (Bioelectrical Body Composition Analyzer, Quantum II model, RJL Systems Electrode Placement, Township of Clinton, Michigan, USA).

3.2.2. Avaliação da Circunferência Abdominal

A circunferência abdominal foi medida aproximadamente à altura do umbigo no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca. Foram realizadas três medidas consecutivas, sempre pelo mesmo observador, e registrado o valor que mais vezes se repetisse.

3.2.3. Exames Laboratoriais

No período da manhã, com o indivíduo em jejum de 12 horas, foi cateterizada uma veia antecubital para coleta de sangue venoso para avaliações laboratoriais.

O hemograma foi realizado por contagem eletrônica automatizada e estudo morfológico em esfregaços corados com corantes panópticos.

A glicemia foi realizada pelo método enzimático, automatizado (Roche).

O TSH foi avaliado em equipamento automatizado pelo método de imunoensaio por quimioluminescência, em 0,5 mL de soro refrigerado entre 2 - 8°C.

As dosagens de colesterol, triglicérides e HDL-colesterol foram feitas pelo método enzimático colorimétrico, e o cálculo de LDL-colesterol conforme a Lipid Research Clinics Program. Seguindo a orientação das III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹², foi feita a dosagem direta do LDL-colesterol (e não calculada pela equação de Friedewald) sempre que o resultado dos triglicérides fossem maiores ou iguais a 400 mg/dL.

A análise de glicemia plasmática foi realizada pelo método enzimático automatizado e imunofluorimétrico, respectivamente.

3.2.4. Avaliação da Apnéia Obstrutiva do Sono

Todos os pacientes foram submetidos a uma polissonografia de noite inteira⁵⁸ no início do protocolo e outra comparativa após os 4 meses de intervenção.

Este exame foi realizado com o sistema digital (Embla Medicare – Flaga hf. Medical Devices, Reykjavik, Iceland) do Laboratório do Sono da Disciplina de Pneumologia do InCor HC-FMUSP. Foram utilizadas técnicas padronizadas, anteriormente descritas⁵⁹ com sistema de avaliação padrão para cada estágio do sono de acordo com os critérios de Rechtschaffen and Kales^{60,61}.

Durante a polissonografia noturna, foram monitoradas as seguintes variáveis fisiológicas: eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma (músculos submentonianos e tibial anterior) usando eletrodos de superfície, eletrocardiograma, sensor de ronco e sensor de posição. O fluxo aéreo foi detectado por dois canais: termistor oro-nasal; cintas piezo elétricas realizaram o esforço respiratório do tórax e do abdome; a saturação arterial de oxigênio e o pulso foram registrados com oxímetro de pulso.

A apnéia foi definida como a ausência do fluxo inspiratório pela obstrução total das vias aéreas por, pelo menos, 10 segundos associados à queda de, pelo menos, 3% da saturação de oxigênio e/ou microdespertares. A hipopnéia foi definida por uma significativa redução do fluxo inspiratório (>50%) pela obstrução parcial do fluxo aéreo durante 10 segundos ou mais.

O IAH foi definido pelo número de apnéias e hipopnéias por hora de sono (eventos/h), e foi utilizado para estabelecer a gravidade da apnéia obstrutiva do sono. A gravidade de apnéia, de acordo com o IAH, foi considerada: leve (de 5 a 14,9 eventos/h), moderada (15 a 29,9 eventos/h) e grave (≥ 30 eventos/h)³⁰.



Figura 1 - Avaliação da Apnéia Obstrutiva do Sono – polissonografia noturna.

3.2.5. Avaliação da Capacidade Cardiopulmonar em Esforço

Todos os pacientes foram submetidos ao teste ergoespirométrico, após inclusão no protocolo de pesquisa (pré-intervenção) e ao final dos quatro meses de intervenção (pós-intervenção). A avaliação foi realizada em cicloergômetro eletromagnético (Medfit 400L, Medical Fitness Equipment, Maarn, Netherlands), seguindo o protocolo em esforço progressivo de rampa com incremento de carga, mantendo-se velocidade de 60 rotações por minuto e incrementos de carga de 10 ou 15 Watts a cada minuto até a exaustão.

Após o posicionamento no cicloergômetro, os pacientes foram conectados a uma válvula com transdutor de volume, ao mesmo tempo em que era realizada a preensão nasal por meio de prendedor adequado. As frações de oxigênio (O_2) e de dióxido de carbono (CO_2) foram medidas a

cada ciclo respiratório. Esta avaliação foi realizada em um sistema computadorizado (SensorMedics, Vmax 229 model, Buena Vista, Califórnia). A partir das análises da ventilação pulmonar (VE) e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o consumo de oxigênio (VO_2) e a produção de CO_2 . O VO_2 pico foi considerado o consumo de oxigênio obtido no pico do exercício, quando o indivíduo se encontrava em exaustão.

A adaptação do paciente ao ambiente e à aparelhagem foi realizada, inicialmente, observando-se um repouso de dois minutos, sucedidos por dois minutos de aquecimento numa velocidade de 60 rotações por minuto, sem aplicação de carga. Decorridos os dois minutos de aquecimento, foi aplicado um aumento progressivo e constante de carga de 10 a 15 W a cada minuto, sendo a carga individualizada para cada paciente.

Todos foram encorajados a realizar o exercício, até que sintomas tais como fadiga ou dispnéia tornassem os indivíduos inábeis para a continuação do teste. A presença de alterações eletrocardiográficas significativas também foi observada para interrupção do teste.

O período de recuperação foi de seis minutos. No primeiro minuto foi mantida a carga equivalente a 50% da máxima atingida no teste, numa velocidade de 60 rotações por minuto. No segundo minuto, ela foi reduzida para 25% da carga máxima, ainda com 60 rotações por minuto no cicloergômetro. No terceiro minuto, a carga foi retirada. Finalmente, no quarto minuto, o indivíduo passou a repousar no cicloergômetro eletromagnético durante os dois minutos restantes.

Além do fluxo respiratório, a pressão arterial e a frequência cardíaca foram monitorizadas durante todo o teste.

A pressão arterial foi medida pelo método auscultatório, sendo as aferições realizadas no repouso e a cada dois minutos de exercício. No período de recuperação, a pressão arterial foi medida no primeiro, segundo, quarto e sexto minutos.

A frequência cardíaca foi continuamente monitorizada por sinal eletrocardiográfico (Tecnologia Eletrônica Brasileira - TEB, modelo SM 310) com três derivações simultâneas (CM5, D2 modificado e V2) e registrada ao final de cada minuto do período de exercício e recuperação.

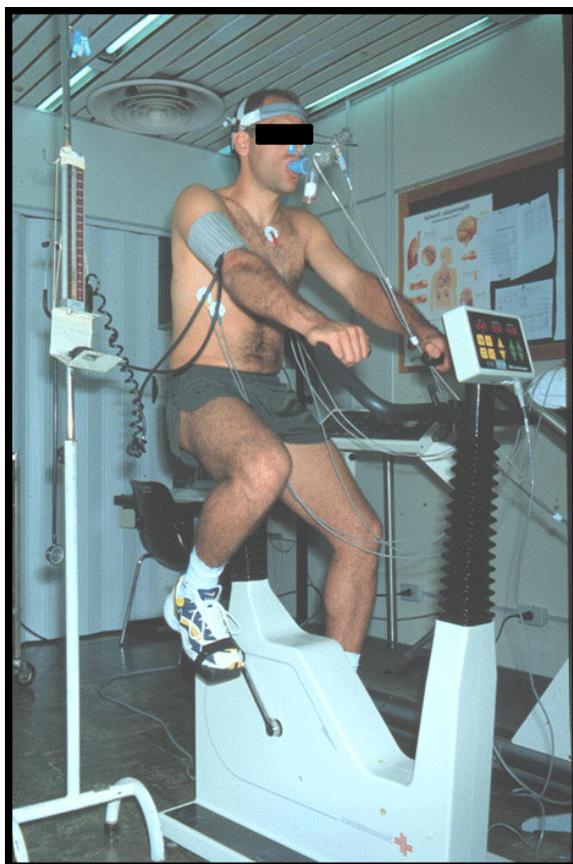


Figura 2 - Avaliação da Capacidade Cardiopulmonar em Esforço.

3.2.6. Determinação do limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória

Além da determinação da capacidade cardiopulmonar em esforço do participante, foram determinados o limiar anaeróbio (LA) e o ponto de compensação respiratória (PCR)⁶² utilizados para a prescrição da intensidade de treinamento físico.

O LA foi determinado na ocorrência de pelo menos duas das seguintes variáveis: 1) perda da linearidade entre a produção de dióxido de carbono (VCO_2) e o consumo de oxigênio (VO_2); 2) menor valor da pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($PetO_2$) antes do seu aumento progressivo; e 3) valor mais baixo do equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) antes do seu aumento progressivo.

O PCR foi determinado na ocorrência de: 1) maior valor da pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração ($PetCO_2$), precedendo sua queda abrupta; 2) valores mais baixos do equivalente ventilatório de gás carbônico (VE/VCO_2) antes de seu aumento progressivo.

3.2.7. Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular

A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada, durante os protocolos experimentais de avaliação do controle quimiorreflexo periférico e central, através da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular no nervo fibular,

imediatamente inferior à cabeça da fíbula, no membro inferior direito dos pacientes⁶³.

Os registros foram obtidos através da implantação de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo referência, situado a aproximadamente um centímetro de distância do primeiro. 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. Os sinais foram amplificados por um fator de 100.000 e a passa-banda filtrada (700 - 2000 Hz). Para gravação e análise, o neurograma foi alimentado através de um integrador de capacitância-resistência e atividade nervosa foi corrigida e integrada (constante de tempo de 0,1 s) com frequência de aquisição de amostragem de 500Hz para obter uma exibição voltagem média da atividade do nervo simpático que foi gravado por meio de um programa de software (WinDaq software, Sistemas Transonic). O sinal do nervoso foi avaliado através da medição de impulsos por minuto, realizada por um mesmo observador para todos pacientes.

Quando houve dificuldade de uma boa impactação do microeletrodo no nervo fibular do paciente (maior do que uma hora de tentativa), o paciente foi chamado após um resguardo de aproximadamente quinze dias, para uma outra tentativa de boa impactação do nervo fibular, agora em seu membro inferior esquerdo.



Figura 3 - Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular – técnica de microneurografia.

3.2.8. Avaliação do Fluxo Sanguíneo no Antebraço

O fluxo sanguíneo muscular foi avaliado, durante os protocolos experimentais de avaliação do controle quimiorreflexo periférico e central, pela técnica de pletismografia de oclusão venosa⁶⁴ realizada no membro superior direito dos pacientes. O fluxo sanguíneo no antebraço foi registrado (e posteriormente analisado) durante todo o protocolo de avaliação do controle quimiorreflexo (periférico e central).

Um tubo de silástico preenchido com mercúrio (Strain Gauges, Hokanson, Washington, USA), ligado a um transdutor de baixa pressão, foi colocado ao redor do antebraço, a 5 cm de distância da articulação úmero-radial e conectado a um pletismógrafo (Hokanson 201 AG, Bellevue, Washington, USA). Um manguito foi colocado ao redor do pulso e outro do braço. Em intervalos de 15 segundos, o manguito do braço foi inflado por 7 a 8 segundos acima da pressão venosa (50 mmHg).

O manguito ao redor do pulso foi mantido inflado continuamente numa pressão supra-sistólica (240 mmHg) para impedir a passagem de fluxo sanguíneo para a mão. O aumento em tensão no tubo silástico refletiu o volume no antebraço e, conseqüentemente, sua vasodilatação. O fluxo sanguíneo no antebraço (ml/min/100 ml de tecido) foi determinado com base na média de três a quatro medidas por minuto. O registro da onda de fluxo foi gravado em computador e analisada em software específico (WinDaq).



Figura 4 - Avaliação do Fluxo Sanguíneo no Antebraço – técnica de pletismografia de oclusão venosa.

3.2.9. Avaliação da Saturação de Oxigênio

A saturação de oxigênio foi monitorada durante todo o protocolo de avaliação do controle quimiorreflexo (periférico e central) pelo oxímetro de pulso (DX 2405, OXYPLETH, Super Bright, Manaus, Brasil). Este oxímetro de pulso foi colocado no membro superior esquerdo dos pacientes.

3.2.10. Avaliação do Dióxido de Carbono

O dióxido de carbono foi igualmente monitorado durante todo o protocolo de avaliação do controle quimiorreflexo (periférico e central) pelo capnógrafo (Dixtal, DX 1265 ETCO2 CAPNOGARD, Manaus, Brasil).

3.2.11. Avaliação da Pressão Arterial

A pressão arterial durante o protocolo de avaliação do controle quimiorreflexo (periférico e central) foi medida de modo não invasivo no membro inferior esquerdo, pelo método oscilométrico (monitor automático de pressão arterial – Dixtal, DX 2010, Manaus, Brasil), no membro inferior esquerdo dos pacientes.

A condutância vascular no antebraço foi calculada pela divisão do fluxo sanguíneo no antebraço pela pressão arterial média (medida oscilométrica).

3.2.12. Avaliação da Frequência Cardíaca

Durante o protocolo de avaliação do controle quimiorreflexo (periférico e central), a frequência cardíaca foi obtida através do registro eletrocardiográfico, derivação MC5.

3.2.13. Avaliação da Ventilação Pulmonar

A ventilação-minuto dos pacientes (L/min) foi medida durante todo o protocolo de avaliação do controle quimiorreflexo (periférico e central) através de um bucal acoplado a uma traquéia plástica e monitorada por um

pneumotacógrafo (Hans Rudolph, Kansas City, Missouri) e um transdutor diferencial de pressão conectado a um integrador de sinal.

3.2.14. Avaliação da Frequência Respiratória

A frequência respiratória (FR) foi monitorada por uma cinta torácica piezoelétrica (modelo 1132 Pneumotrace II; UFI) colocada ao redor do tórax do paciente.

3.3. Protocolos Experimentais

3.3.1. Protocolo Experimental 1 - Avaliação do Controle Quimiorreflexo Periférico

Durante todo o Protocolo Experimental 1 (Quadro 1, Figura 3) foram registrados: frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), atividade nervosa simpática muscular (ANSM), ventilação pulmonar (VE), fluxo sanguíneo no antebraço (FSA), saturação de oxigênio (O_2), dióxido de carbono (CO_2) e frequência respiratória (FR).

O controle quimiorreflexo foi avaliado através da inalação de gases através de um bucal. Os pacientes recebiam um clip nasal no momento da inalação dos gases para que não houvesse desvio de fluxo.

Inicialmente, foram registrados 3 minutos da inalação de ar ambiente. Na sequência foi aberta a válvula para a inalação da mistura (em saco de Douglas) hipóxica.

O controle quimiorreflexo periférico foi avaliado por meio da inalação de uma mistura gasosa hipóxica (10% de O_2 e 90% N_2) por um período de 3

3.3.2. Protocolo Experimental 2 - Avaliação do Controle Quimiorreflexo Central

Durante todo o Protocolo Experimental 2 também foram registrados: (Quadro 2, Figura 3) frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), atividade nervosa simpática muscular (ANSM), ventilação pulmonar (VE), fluxo sanguíneo no antebraço (FSA), saturação de oxigênio (O_2), dióxido de carbono (CO_2) e frequência respiratória (FR).

O controle quimiorreflexo central foi avaliado por meio da inalação de uma mistura gasosa hipercápnica (7% CO_2 e 93% O_2), por um período de 3 minutos^{65,66} após o paciente receber 3 minutos de ar ambiente. Durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais pela hipercapnia, a repercussão dos quimiorreceptores periféricos foi minimizada pela hiperóxia.

Quadro 2 - Protocolo experimental 2 - Avaliação Quimiorreflexa Central.

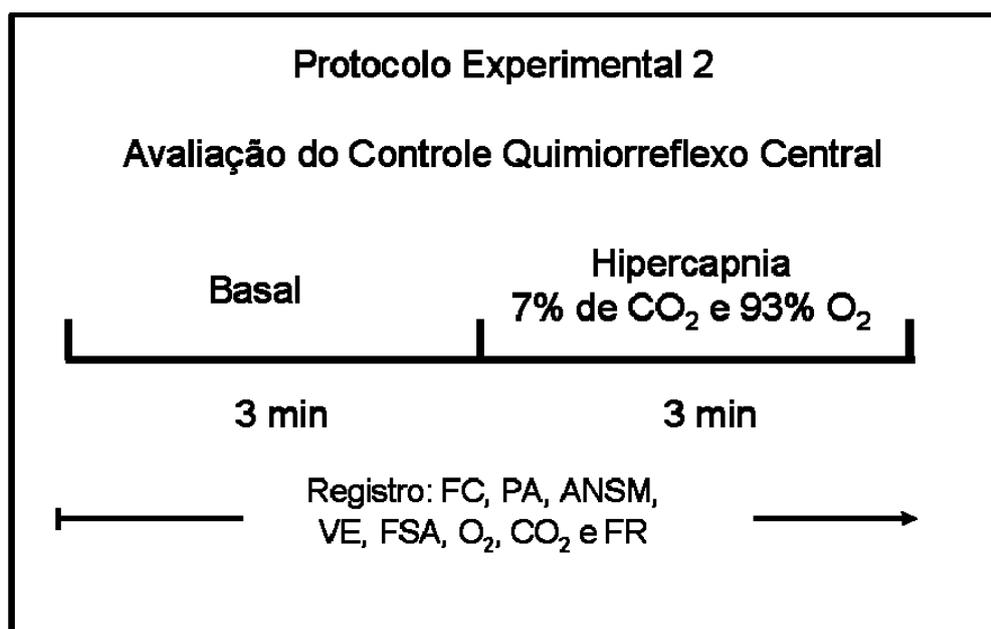




Figura 5 - Avaliação do Controle Quimiorreflexo Periférico e Central.

3.4. Intervenções

3.4.1. Protocolo de Dieta Hipocalórica

Após o paciente ter realizado todos os exames iniciais, foram feitas a avaliação e a orientação nutricional. Os pacientes foram submetidos a uma dieta hipocalórica com decréscimo de 500 quilocalorias diárias por quatro meses, com objetivo de perda de peso de aproximadamente dois quilogramas por mês.

Na avaliação nutricional foi realizada a anamnese alimentar, onde foi questionado o hábito alimentar do indivíduo para se detectar os possíveis erros dietéticos e possibilitar uma correta intervenção. O hábito alimentar foi analisado em relação às quantidades de proteínas totais, carboidratos totais, carboidratos simples, carboidratos complexos, gordura total, gordura

poli-insaturada, mono-insaturada e insaturada, fibras dietéticas, colesterol dietético e sal, através do uso de um programa de nutrição informatizado⁶⁷.

A dieta orientada foi dividida em cinco refeições, cuja composição dos alimentos foi dividida em 55 a 75% de carboidratos totais, 10 a 15% de proteínas totais e 15 a 30% de lipídios totais⁶⁸, além da exclusão de açúcares, doces, balas e alimentos que continham açúcares simples.

A adesão foi controlada por encontros quinzenais com a nutricionista, dentro do período das intervenções, pela avaliação do peso corporal e do diário de registro alimentar.

O valor calórico da dieta foi calculado de acordo com o valor estimado pela equação da Organização Mundial da Saúde, baseado no gasto energético de repouso a partir da equação do Índice Metabólico Basal (Quadro 3), de acordo com o sexo e a faixa etária do indivíduo⁶⁸.

O cálculo forneceu o resultado em mJoule/dia e foi, posteriormente, multiplicado por 240, para convertê-lo em quilocalorias (kcal). Este valor foi então multiplicado pelo fator atividade -1,3 para atividade leve e moderada, de acordo com a Organização Mundial da Saúde, e decrescidos em 500 kcal para cálculo do valor calórico dos alimentos para que a dieta fosse considerada hipocalórica em relação ao gasto energético.

Quadro 3 - Índice Metabólico Basal.

SEXO	IDADE	CÁLCULO
MULHERES	18 – 30 anos	$0.0621 \times \text{peso real em kg} + 2.0357$
	31 – 60 anos	$0.0342 \times \text{peso real em kg} + 3.5377$
	> 60 anos	$0.0377 \times \text{peso real em kg} + 2.7545$
HOMENS	18 – 30 anos	$0.063 \times \text{peso real em kg} + 2.8957$
	31 – 60 anos	$0.0484 \times \text{peso real em kg} + 3.6534$
	> 60 anos	$0.0491 \times \text{peso real em kg} + 2.4587$

3.4.2. Protocolo de Treinamento Físico

Após todas as avaliações iniciais, os pacientes também foram submetidos ao programa de treinamento físico supervisionado (Figura 6) pela equipe da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração - HCFMUSP.

O protocolo de treinamento físico teve duração de quatro meses, com frequência de três sessões semanais, e duração de 60 minutos cada sessão^{23,69}, assim distribuída:

- 5 minutos de alongamento;
- 40 minutos de exercício aeróbio (cicloergômetro), com intensidade no limiar anaeróbio no início do treinamento, progredindo para intensidades maiores, variando entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratória^{16,62} aferida pela frequência cardíaca correspondente àquela obtida na avaliação cardiopulmonar;

- 10 minutos de exercícios de resistência muscular localizada;
- 5 minutos de relaxamento.

A seguir (Quadro 4) é apresentada a sequência de treinamento com número de sessões, a duração de cada e a intensidade programada para cada sessão:

Quadro 4 - Esquematização do Programa de Exercícios.

Número de sessões de treinamento	Tempo por sessão de treinamento	Intensidade
2	30 minutos	Próximo do LA
8	40 minutos	Próximo do LA
10	40 minutos	Entre LA e PCR
32	40 minutos	Próximo do PCR



Figura 6 - Intervenção - Treinamento físico.

3.5. Análise Estatística

Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média. A análise de variância de um fator (one-way ANOVA) foi utilizada para identificar as possíveis diferenças, no período pré-intervenção, entre os grupos SMet+AOS e SMet-AOS, em relação as características físicas, dados da polissonografia noturna, capacidade cardiopulmonar e critérios diagnósticos da SMet.

O teste Chi-quadrado (χ^2) foi utilizado para avaliar a diferença nas proporções de distribuição dos sexos nos grupos SMet+AOS e SMet-AOS.

Para a comparação entre os 2 grupos (SMet+AOS e SMet-AOS) em relação à avaliação da resposta quimiorreflexa periférica (hipóxica) e central (hipercápnic) no período pré intervenção, foram utilizadas análises de variância de dois fatores para medidas repetidas (two-way ANOVA).

Para a comparação entre os períodos pré vs. pós intervenção, em ambos os grupos (SMet+AOS e SMet-AOS), em relação à avaliação da resposta quimiorreflexa periférica (hipóxica) e central (hipercápnic), foram utilizadas análises de variância de dois fatores para medidas repetidas (two-way ANOVA).

Em casos de F significativa, foram realizadas comparações post-hoc de Scheffé. Foram considerados como estatisticamente significativos valores de $P \leq 0,05$.

4. RESULTADOS

O fluxograma da inclusão de pacientes no estudo é apresentado na Figura 7. Inicialmente, foram recrutados 83 pacientes com síndrome metabólica. Desses, 9 pacientes foram excluídos: por tabagismo (2 pacientes); gravidez (2 pacientes); necessidade de intervenção médica como problema ortopédico que incapacitava o paciente na intervenção de treinamento físico (3 pacientes) ou de inclusão medicamentosa (2 pacientes). Em 10 casos não obtivemos boa impactação do nervo fibular na microneurografia, inviabilizando a avaliação da atividade nervosa simpática muscular no período pré-intervenção.

Exluímos os dados de todos os pacientes que abandonaram o protocolo ou se recusaram a repetir todos os exames pós-intervenção (19 pacientes) e também os dados dos que não aderiram aos 4 meses de intervenção (18 pacientes), isto é, que não perderam pelo menos 5% do peso corporal ou não apresentaram ganho de condicionamento físico mínimo de 10% avaliado no segundo teste de capacidade cardiopulmonar em esforço. (Figura 2).

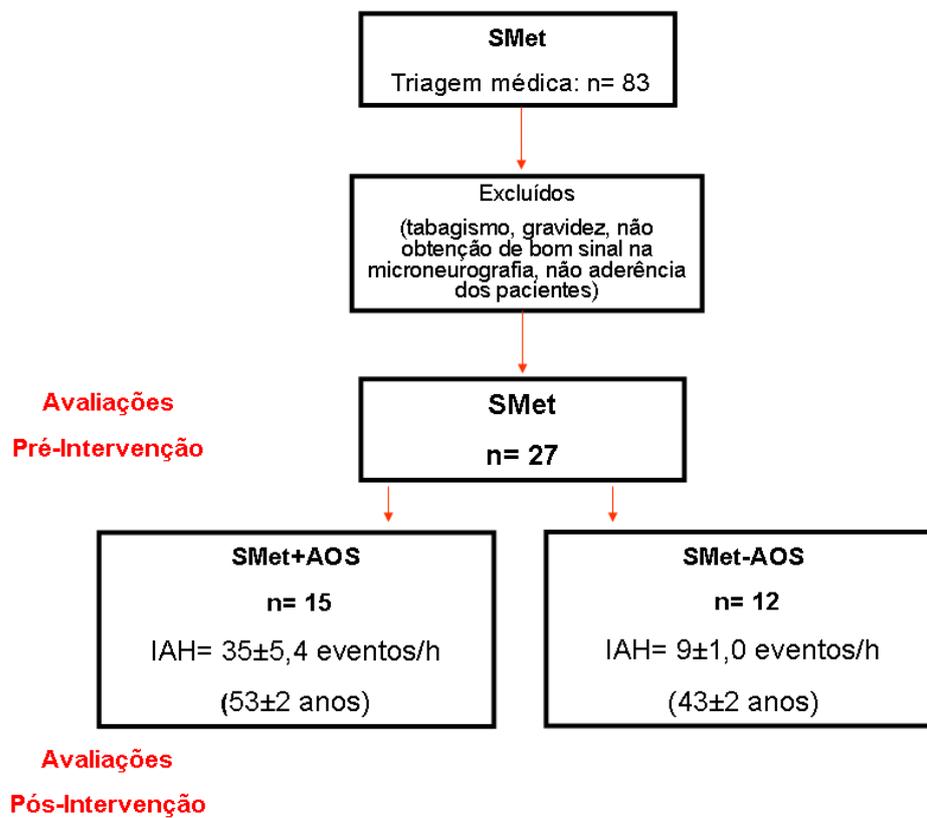


Figura 7 - Fluxograma dos pacientes.

4.1. Resultados Pré-Intervenção

4.1.1. Características físicas, dados da polissonografia e critérios diagnósticos da SMet

As características físicas e os dados da polissonografia relativos à comparação no período pré-intervenção dos grupos de pacientes SMet+AOS e SMet-AOS são apresentados na Tabela 1.

No período pré-intervenção, os grupos com SMet apresentavam-se semelhantes quanto ao gênero, peso, IMC, dados da polissonografia (como tempo total de sono, eficiência do sono, estágios 1, 2, 3-4, REM e índice de

microdespertares (IMD)), e VO_2 pico. Porém, o grupo SMet+AOS apresentou idade significativamente maior que o grupo SMet-AOS.

Como esperado, os pacientes do grupo SMet+AOS apresentaram maiores níveis de índice de apnéia-hipopnéia (IAH) e menores de saturação mínima de oxigênio (SpO_2 mín) na polissonografia quando comparado com o grupo SMet-AOS. (Tabela 1).

Tabela 1 – Características físicas e dados da polissonografia: comparação no período pré-intervenção entre os grupos de pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

	SMet+AOS	SMet-AOS	P
	(n= 15)	(n= 12)	
Idade (anos)	53±1,8	43±2,0†	0,001
Gênero (f/m)	5/10	6/6	0,38
Peso (kg)	87±2,1	91±3,5	0,29
IMC (kg/m²)	32±0,7	33±0,8	0,20
TTS (min)	409±14,8	388±11,4	0,30
Eficiência do sono (%)	88±0,02	88±0,02	0,79
S1 (%)	6±0,01	3±0,01	0,06
S2 (%)	62±0,01	60±0,03	0,46
S3-4 (%)	11±0,02	15±0,02	0,18
REM (%)	20±0,02	21±0,02	0,85
IMD (eventos/hora)	21±3,2	13±2,3	0,06
IAH (eventos/hora)	36±6,2	9±1,0†	0,0005
SpO₂ mín (%)	81±2,3	86±0,8†	0,05
VO₂pico (ml/kg/min)	25±2,2	24±1,4	0,91

Valores de média ± erro padrão. IMC = índice de massa corporal; TTS= tempo total de sono; S1= estágio 1 do sono; S2= estágio 2 do sono, S3-4= estágios 3 e 4 do sono; REM= estágio dos movimentos rápidos dos olhos; IMD= índice de microdespertares; IAH= índice de apnéia e hipopnéia; SpO₂mín = saturação mínima de oxigênio; VO₂pico = consumo de oxigênio no pico do exercício. † $P \leq 0,05$ vs. SMet+AOS.

A comparação entre os grupos de pacientes com SMet (SMet+AOS e SMet-AOS) em relação às medidas dos critérios diagnósticos da SMet no período pré-intervenção são mostradas na Tabela 2.

Os grupos SMet+AOS e SMet-AOS apresentaram-se semelhantes entre si quanto às variáveis diagnósticas da síndrome metabólica (circunferência abdominal (CA), triglicérides (TG), pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD)) no período pré-intervenção. Porém, com relação à glicose, os pacientes do grupo SMet+AOS apresentaram valores significativamente maiores que os pacientes do grupo SMet-AOS.

Pode ser observado também, na Tabela 2, que os grupos SMet (SMet+AOS e SMet-AOS) apresentaram proporção de prevalência dos critérios diagnósticos da SMet semelhantes entre si, diferindo apenas na variável da glicose, que apresentou uma proporção significativamente maior no grupo SMet+AOS comparada ao grupo SMet-AOS.

Tabela 2 - Medidas dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica: comparação no período pré-intervenção entre os grupos de pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

	SMet+AOS	SMet-AOS	P
	(n= 15)	(n= 12)	
<i>Critérios da SMet</i>			
CA (cm)	105±1,8	106±2,4	0,63
Triglicérides (mg/dL)	160±20,1	177±24,1	0,60
HDL-c (mg/dL)	45±2,8	45±4,2	0,90
Glicose (mg/dL)	110±3,7	100±2,9†	0,03
PAS (mmHg)	135±4,9	131±3,0	0,60
PAD (mmHg)	92±3,0	89±2,4	0,39
<i>Prevalência dos critérios diagnósticos da SMet</i>			
CA (%)	87	100	0,18
Triglicérides (%)	53	58	0,79
HDL-c (%)	53	58	0,79
Glicose (%)	80	42	0,04
PAS (%)	73	67	0,70
PAD (%)	73	67	0,70

Valores de média ± erro padrão. CA= circunferência abdominal; HDL-c= colesterol de lipoproteína de alta densidade; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica. † $P < 0.05$ vs. SMet+AOS.

4.1.2. Resposta quimiorreflexa periférica

As respostas quimiorreflexas periféricas, isto é, à hipóxia no período pré-intervenção nos dois grupos com SMet são apresentadas na Tabela 3.

Durante a estimulação hipóxica os dois grupos apresentaram diminuição, de forma semelhante, da saturação de oxigênio (SpO_2) e da concentração de dióxido de carbono (CO_2) (Tabela 3). O grupo SMet+AOS apresentou PAS maior no basal, e permaneceu com níveis mais elevados durante toda a estimulação hipóxica. Porém, apresentaram níveis e aumento semelhante da frequência cardíaca (FC), da PAD, da pressão média (PAM), da ventilação pulmonar (VE), da frequência respiratória (FR), da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), do fluxo sanguíneo no antebraço (FSA) e da condutância vascular no antebraço (CVA) (Tabela 3).

Tabela 3 - Resposta quimiorreflexa periférica, isto é, à hipóxia, no período pré-intervenção nos grupos com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

		Hipóxia			
		basal	1 min	2 min	3 min
FC	SMet+AOS	70±2,7	76±2,9*	80±3,3*	81±3,2*
(bat/min)	SMet-AOS	68±3,1	76±3,3*	82±3,4*	87±3,0*
PAS	SMet+AOS	160±5,0	165±5,2	170±4,6	168±5,8
(mmHg)	SMet-AOS	149±5,7†	148±7,3†	150±7,3†	151±5,6†
PAD	SMet+AOS	84±2,1	90±2,7	90±2,9	91±3,3*
(mmHg)	SMet-AOS	79±3,7	81±4,4	81±4,0	86±5,1*
PAM	SMet+AOS	108±3,2	109±2,8	115±3,6	117±4,1*
(mmHg)	SMet-AOS	102±4,7	104±5,1	102±4,7	107±6,2*
SpO₂	SMet+AOS	97±0,3	95±0,8	90±1,4*	88±1,5*
(%)	SMet-AOS	97±0,3	96±0,8	87±1,1*	84±0,6*
PaCO₂	SMet+AOS	37±0,9	36±1,0*	35±1,0*	35±1,1*
(mmHg)	SMet-AOS	39±1,3	38±1,2*	37±1,3*	37±1,1*
VE	SMet+AOS	9±0,5	10±0,6	13±0,8*	13±0,9*
(L/min)	SMet-AOS	9±0,7	11±0,6	13±0,6*	14±0,7*
FR	SMet+AOS	15±1,1	15±1,1	15±1,3	16±1,3
(rpm)	SMet-AOS	15±1,2	16±1,4	17±1,7	16±1,6
ANSM	SMet+AOS	33±2,1	36±2,0*	39±2,2*	41±1,9*
(impulsos/min)	SMet-AOS	28±2,1	31±3,9*	34±3,3*	36±3,2*

FSA	SMet+AOS	1,8±0,1	2,0±0,2	2,2±0,3	2,3±0,3*
(ml/min/100ml)	SMet-AOS	1,8±0,2	1,9±0,2	2,0±0,2	2,1±0,3*
CVA	SMet+AOS	1,7±0,1	1,8±0,2	1,9±0,2	1,9±0,3
(U)	SMet-AOS	1,8±0,1	1,8±0,2	2,0±0,3	2,0±0,3

Valores de média ± erro padrão. FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; SpO₂= saturação de oxigênio; PaCO₂= pressão parcial de dióxido de carbono; VE= ventilação pulmonar; FR= frequência respiratória; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSA= fluxo sanguíneo no antebraço; CVA= condutância vascular no antebraço. * $P < 0,05$ vs. basal, † $P < 0.05$ vs. SMet+AOS.

4.1.3. Resposta quimiorreflexa central

As respostas quimiorreflexas centrais, isto é, à hipercapnia no período pré-intervenção nos dois grupos com SMet encontram-se na Tabela 4.

Durante a estimulação hipercápica os dois grupos apresentaram aumento, de forma semelhante, da SpO₂ e da concentração de CO₂ (Tabela 4). Apresentaram aumento, também de forma semelhante, da FC, da PAS, da PAD, da PAM, da VE, da FR, da ANSM, do FSA e da CVA.

Tabela 4 - Resposta quimiorreflexa central, isto é, à hipercapnia, no período pré-intervenção nos grupos com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

		Hipercapnia			
		basal	1 min	2 min	3 min
FC	SMet+AOS	68±3,1	71±3,4	71±2,9*	72±3,2*
(bat/min)	SMet-AOS	67±3,2	67±3,1	70±3,8*	71±2,6*
PAS	SMet+AOS	163±5,2	163±5,7	169±5,6*	169±7,2*
(mmHg)	SMet-AOS	147±4,9	143±6,2	152±5,6*	153±6,6*
PAD	SMet+AOS	85±2,7	87±2,8	91±2,9*	92±2,9*
(mmHg)	SMet-AOS	77±3,3	81±4,5	82±3,7*	84±4,4*
PAM	SMet+AOS	105±3,2	112±2,8*	115±3,6*	115±3,7*
(mmHg)	SMet-AOS	103±3,5	106±5,2*	108±4,0*	109±3,6
SpO2	SMet+AOS	97±0,3	98±0,3*	99±0,3*	99±0,3*
(%)	SMet-AOS	97±0,2	98±0,3*	99±0,2*	99±0,2*
PaCO2	SMet+AOS	37±1,0	48±0,6*	49±0,6*	50±0,8*
(mmHg)	SMet-AOS	39±1,1	47±1,1*	50±0,8*	51±0,9*
VE	SMet+AOS	8±0,3	10±0,5	15±1,2*	20±1,9*
(L/min)	SMet-AOS	8±0,7	10±0,9	15±1,0*	19±1,3*
FR	SMet+AOS	15±0,8	15±0,8	17±1,0*	18±1,0*
(rpm)	SMet-AOS	16±1,6	16±1,7	18±1,6*	18±2,1*
ANSM	SMet+AOS	33±1,8	35±2,1	36±1,8*	39±2,0*
(impulsos/min)	SMet-AOS	27±1,6	28±1,4	30±1,2*	31±1,3*
FSA	SMet+AOS	1,9±0,3	2,1±0,3	2,2±0,3	2,3±0,3*
(ml/min/100ml)	SMet-AOS	1,9±0,2	1,9±0,2	2,0±0,2	2,1±0,3*

CVA	SMet+AOS	1,9±0,3	1,9±0,3	2,0±0,3	2,0±0,2
(U)	SMet-AOS	1,9±0,2	1,8±0,2	1,8±0,2	1,9±0,2

Valores de média ± erro padrão. FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; SpO₂= saturação de oxigênio; PaCO₂= pressão parcial de dióxido de carbono; VE= ventilação pulmonar; FR= frequência respiratória; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSA= fluxo sanguíneo no antebraço; CVA= condutância vascular no antebraço. * $P < 0,05$ vs. basal, † $P < 0,05$ vs. SMet+AOS.

4.2. Resultados Pré vs. Pós-intervenções

4.2.1. Mudanças nas características físicas, nos dados da polissonografia e nas variáveis dos critérios diagnósticos da SMet

Na Tabela 5 são apresentadas as comparações das características físicas entre os períodos pré vs. pós 4 meses de intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com SMet+AOS e SMet-AOS.

Após dieta hipocalórica e treinamento físico, verificamos redução significativa e semelhante nos 2 grupos com SMet, do peso corporal (Figura 8) e gordura corporal (Tabela 5). Além disso, pudemos observar aumento do consumo de oxigênio no pico do exercício (VO₂pico - Figura 8) e da proporção de massa magra corporal, tanto no grupo SMet+AOS como no grupo SMet-AOS (Tabela 5).

Tabela 5 – Características físicas: comparação dos períodos pré vs. pós intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

				<i>P</i>
Massa magra (%)	SMet+AOS	pré	68±2,4	0,001
		pós	72±2,8	
	SMet-AOS	pré	67±2,3	0,002
		pós	69±2,2	
Gordura (%)	SMet+AOS	pré	32±2,4	0,001
		pós	28±2,8	
	SMet-AOS	pré	33±2,3	0,002
		pós	31±2,2	

Valores de média ± erro padrão. SMet = síndrome metabólica; AOS = apnéia obstrutiva do sono; IMC = índice de massa corporal.

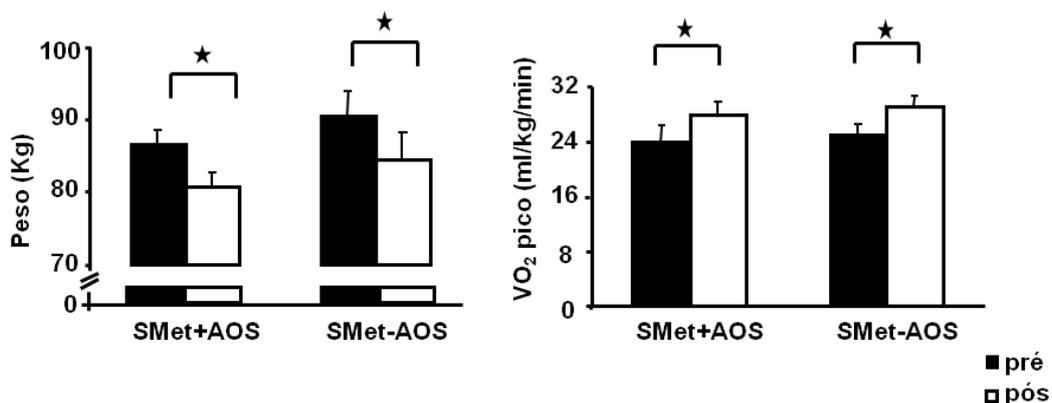


Figura 8 - Comparação de peso (kg) e consumo de oxigênio no pico do exercício (ml/kg/min) entre os períodos pré e pós-intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS). * $P < 0,05$.

Na Tabela 6 são apresentadas as medidas dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica relativas à comparação dos períodos pré vs. pós-intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico por 4 meses nos pacientes com SMet+AOS e SMet-AOS.

A diminuição de peso corporal associada à melhora da capacidade física foram capazes de diminuir significativamente a CA (Figura 9), a PAS e a PAD (Figura 10) em ambos os grupos SMet. Somente no grupo SMet+AOS houve redução da glicemia de jejum. Porém, em relação aos

triglicérides (TG) e o HDL-c não houve mudanças após as intervenções (Tabela 6).

Tabela 6 - Medidas dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica: comparação dos períodos pré vs. pós-intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

				<i>P</i>
TG (mg/dL)	SMet+AOS	pré	160±20,1	0,10
		pós	130±15,2	
	SMet-AOS	pré	177±24,1	0,69
		pós	171±33,3	
HDL-c (mg/dL)	SMet+AOS	pré	45±2,8	0,34
		pós	47±3,1	
	SMet-AOS	pré	45±4,2	0,23
		pós	47±3,8	

Valores de média ± erro padrão. SMet = síndrome metabólica; AOS = apnéia obstrutiva do sono; TG= triglicérides; HDL-c= colesterol de lipoproteína de alta densidade.

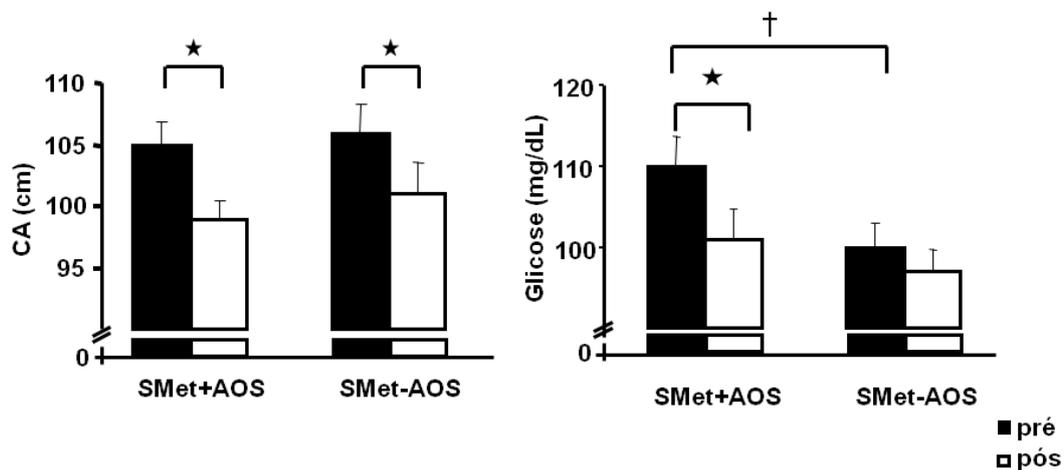


Figura 9 - Comparação da circunferência abdominal (cm) e glicose (mg/dL) dos períodos pré vs. pós-intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS). * $P < 0,05$.

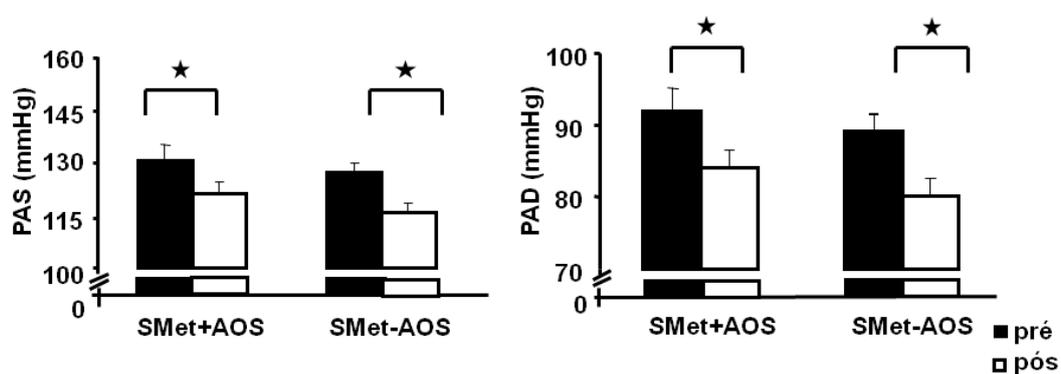


Figura 10 - Comparação da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD) dos períodos pré vs. pós-intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS). * $P < 0,05$.

Na Tabela 7 são apresentadas as comparações dos dados da polissonografia dos períodos pré vs. pós 4 meses de intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes SMet+AOS e SMet-AOS.

Interessantemente, o emagrecimento e a melhora da capacidade física foram capazes de diminuir o IAH e aumentar a SpO₂ mínima verificados na polissonografia pós-intervenção (Figura 11). Para as outras variáveis como tempo total de sono (TTS), eficiência do sono, estágios 1, 2, 3-4, e REM do

sono, bem como o índice de microdespertares (IMD), não houve diferenças após as intervenções (Tabela 7).

Tabela 7 - Dados da polissonografia: comparação dos períodos pré vs. pós-intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

				<i>P</i>
TTS (min)	SMet+AOS	pré	409±14,8	0,74
		pós	414±13,0	
	SMet-AOS	pré	388±11,4	0,38
		pós	400±15,4	
Eficiência (%)	SMet+AOS	pré	88±0,02	0,35
		pós	88±0,02	
	SMet-AOS	pré	88±0,02	0,43
		pós	89±0,02	
S1 (%)	SMet+AOS	pré	6±0,01	0,85
		pós	6±0,02	
	SMet-AOS	pré	3±0,01	0,43
		pós	4±0,01	
S2 (%)	SMet+AOS	pré	62±0,01	0,68
		pós	61±0,04	
	SMet-AOS	pré	60±0,03	0,06
		pós	64±0,03	
S3-4 (%)	SMet+AOS	pré	11±0,02	0,51
		pós	13±0,03	
	SMet-AOS	pré	15±0,02	0,08
		pós	12±0,02	

REM (%)	SMet+AOS	pré	20±0,02	0,92
		pós	20±0,02	
	SMet-AOS	pré	21±0,02	0,62
		pós	20±0,02	
IMD (eventos/h)	SMet+AOS	pré	21±3,2	0,37
		pós	17±3,7	
	SMet-AOS	pré	13±2,3	0,16
		pós	9±1,8	

Valores de média ± erro padrão. TTS= tempo total de sono; S1= estágio 1 do sono; S2= estágio 2 do sono, S3-4= estágios 3 e 4 do sono; REM= estágio dos movimentos rápidos dos olhos; IMD= índice de microdespertares.

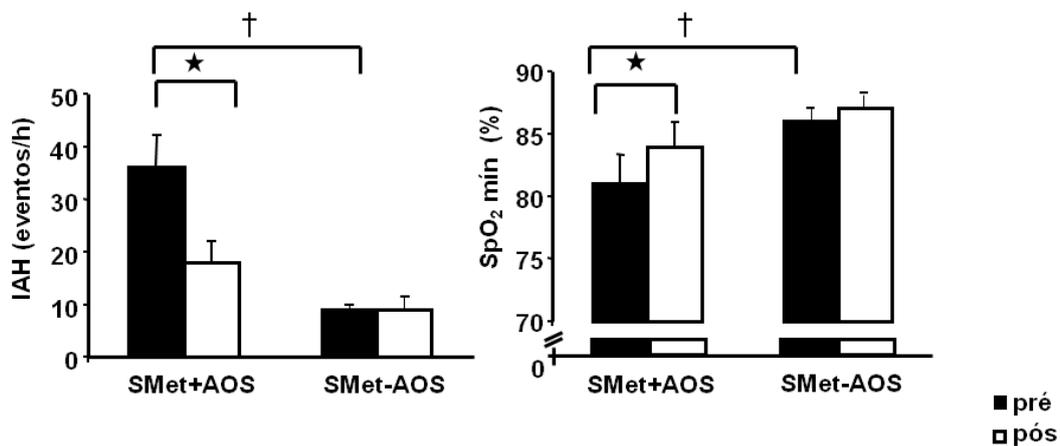


Figura 11 - Comparação do IAH (índice de apnéia-hipopnéia) e SpO₂ mín (saturação mínima de oxigênio) dos períodos pré vs. pós-intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS). * $P < 0,05$.

Para verificar se houve diferentes comportamentos relativos às características físicas, critérios diagnósticos da síndrome metabólica e dados da polissonografia nos grupos SMet frente às intervenções, comparamos as diferenças (deltas) entre os períodos pré vs. pós-intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes SMet+AOS e SMet-AOS. As comparações das características físicas, critérios diagnósticos da síndrome metabólica e dados da polissonografia são apresentadas na Tabela 8.

O comportamento dos grupos na mudança pré vs. pós-intervenção foi semelhante no peso corporal, no consumo de oxigênio no pico do exercício, na proporção de massa magra e na proporção de gordura corporal (Tabela 8). Além disso, as mudanças foram semelhantes para a circunferência abdominal, triglicérides, HDL-c, glicose plasmática, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica (Tabela 8), e para as variáveis analisadas na polissonografia como TTS, eficiência do sono, estágios 1, 2, 3-4, REM, índice de microdespertares e saturação mínima de oxigênio. Houve uma diminuição expressiva no IAH no grupo SMet+AOS quando comparado ao grupo SMet-AOS (Tabela 8).

Comparando os deltas dos critérios diagnósticos da síndrome metabólica, não encontramos diferenças significativas nos quesitos circunferência abdominal, triglicérides, HDL-c, glicose, pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica.

Comparando as diferenças (delta) entre os períodos pré vs. pós-intervenção dos dados das polissonografias, somente encontramos diferença significativa no delta do índice de apnéia-hipopnéia, conforme verificamos na Tabela 8. Não houve diferença nos deltas do TTS, estágios 1, 2, 3-4 e REM do sono, índice de microdespertares e saturação mínima de oxigênio.

Tabela 8 - Características físicas, critérios diagnósticos da síndrome metabólica e dados da polissonografia: comparação das diferenças (delta) entre os períodos pré vs. pós-intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico nos pacientes com síndrome metabólica e com apnéia

obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

	SMet+AOS	SMet-AOS	P
<i>Características físicas</i>			
Δ Peso (kg)	5,5±0,7	6,2±0,6	0,44
Δ Peso (%)	6,2±0,7	7,0±0,8	0,47
Δ VO₂pico (ml/ kg/min)	3,6±1,1	3,7±1,4	0,95
Δ VO₂pico (%)	19,9±5,9	16,1±7,3	0,69
Δ Massa magra (%)	3,9±0,9	2,6±0,6	0,23
Δ Gordura (%)	-3,9±0,9	-2,6±0,6	0,23
<i>Crítérios diagnósticos da SMet</i>			
Δ CA (cm)	5,6±1,2	5,4±1,0	0,91
Δ TG (mg/dL)	30,7±17,0	6,3±15,3	0,30
Δ HDL-c (mg/dL)	2,1±2,1	2,3±1,8	0,95
Δ Glicose (mg/dL)	9,2±4,1	2,5±1,9	0,15
Δ PAS (mmHg)	10,9±3,2	13,3±3,5	0,62
Δ PAD (mmHg)	8,5±1,6	8,3±1,4	0,95
<i>Dados da polissonografia</i>			
TTS (min)	5,2±15,6	11,6±12,6	0,75
Eficiência (%)	0,005±0,02	0,01±0,02	0,88
S1 (%)	0,01±0,02	0,01±0,01	0,85
S2 (%)	-0,02±0,04	0,05±0,02	0,17
S3-4 (%)	0,02±0,03	-0,03±0,01	0,19

REM (%)	0,002±0,02	-0,01±0,01	0,72
IMD (eventos/h)	-4,2±4,4	-3,5±2,3	0,90
IAH (eventos/h)	-17,3±5,3	-0,4±2,4	0,01
SpO₂ mín (%)	3,0±0,01	0,7±0,01	0,11

Valores de média ± erro padrão. Δ= delta; VO₂pico = consumo de oxigênio no pico do exercício; CA= circunferência abdominal; TG= triglicérides; HDL-c= colesterol de lipoproteína de alta densidade; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; TTS= tempo total de sono; S1= estágio 1 do sono; S2= estágio 2 do sono, S3-4= estágios 3 e 4 do sono; REM= estágio dos movimentos rápidos dos olhos; IMD= índice de microdespertares; IAH= índice de apnéia e hipopnéia; SpO₂mín = saturação mínima de oxigênio.

4.2.2. Mudanças na resposta quimiorreflexa periférica

As respostas quimiorreflexas periféricas, isto é, à hipóxia, nos períodos pré e pós-intervenção por dieta e treinamento físico em cada um dos grupos (SMet+AOS vs. SMet-AOS) encontram-se na Tabela 9.

Com relação à FC, VE, FR, FSA, ambos os grupos apresentaram um aumento similar durante a estimulação hipóxica tanto no período pré como no pós-intervenção. Da mesma forma, ambos os grupos apresentaram uma diminuição similar da SpO₂ e a PaCO₂ durante a hipóxia nas duas fases de avaliações. Tanto a PAS como a PAD e a PAM, só aumentaram durante o estímulo hipóxico no grupo SMet+AOS, tanto no período pré como no período pós-intervenção (Tabela 9). Não houve o esperado aumento da CVA em ambos os grupos SMet nem no período pré nem no período pós-intervenção (Tabela 9).

Com relação à atividade nervosa simpática muscular houve um aumento significativo dos níveis durante a hipóxia tanto no exame pré como

no pós-intervenção, mas com diferença significativa (redução de todos os níveis) pós-intervenção nos dois grupos (SMet+AOS e SMet-AOS).

Já os níveis da ANSM no basal e em resposta à hipóxia reduziram significativamente em ambos os grupos com SMet (Figura 12, A e B) do período pré para o período pós-intervenção para semelhante dessaturação de oxigênio (Figura 12, C e D) . Entretanto, o comportamento da ANSM não mudou entre as fases de avaliações.

Tabela 9 - Resposta quimiorreflexa periférica, isto é, à hipóxia, nos períodos pré e pós-intervenção por dieta e treinamento físico nos grupos com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

			Hipóxia			
			basal	1min	2 min	3 min
FC (bat/min)	SMet+AOS	pré	70±2,7	76±2,9*	80±3,3*	81±3,2*
		pós	69±2,8	74±4,0*	80±3,9*	81±3,4*
	SMet-AOS	pré	68±3,1	76±3,3*	82±3,4*	87±3,0*
		pós	64±3,1	72±3,2*	78±4,0*	79±3,5*
PAS (mmHg)	SMet+AOS	pré	160±5,0	165±5,2	170±4,6*	168±5,8*
		pós	155±4,5	158±5,5	165±6,0*	164±5,8*
	SMet-AOS	pré	149±5,7	148±7,3	150±7,3	151±5,6
		pós	144±5,3	143±6,5	149±7,2	150±7,3
PAD (mmHg)	SMet+AOS	pré	84±2,1	90±2,7*	90±2,9*	91±3,3*
		pós	83±2,1	87±2,2*	88±2,5*	89±3,3*
	SMet-AOS	pré	79±3,7	81±4,4	81±4,0	86±5,1
		pós	77±2,9	79±4,0	80±4,2	77±4,3
PAM (mmHg)	SMet+AOS	pré	108±3,2	109±2,8	115±3,6*	117±4,1*
		pós	107±2,9	112±3,2	113±4,0*	117±4,7*
	SMet-AOS	pré	102±4,7	104±5,1	102±4,7	107±6,2
		pós	101±4,2	104±5,2	104±5,0	102±5,1
SpO2 (%)	SMet+AOS	pré	97±0,3	95±0,8*	90±1,4*	88±1,5*
		pós	97±0,2	94±0,8*	88±0,6*	85±0,9*
	SMet-AOS	pré	97±0,3	96±0,8	87±1,1*	84±0,6*

		pós	96±1,0	94±1,3	87±1,2*	85±1,1*
PaCO₂ (mmHg)	SMet+AOS	pré	37±0,9	36±1,0*	35±1,0*	35±1,1*
		pós	38±1,0	37±1,2*	37±1,1*	36±1,3*
	SMet-AOS	pré	39±1,3	38±1,2*	37±1,3*	37±1,1*
		pós	41±1,3	39±1,4*	39±1,4*	38±1,4*
VE (L/min)	SMet+AOS	pré	9±0,5	10±0,6*	13±0,8*	13±0,9*
		pós	8±0,3	10±0,7*	12±0,7*	13±0,7*
	SMet-AOS	pré	9±0,7	11±0,6*	13±0,6*	14±0,7*
		pós	8±0,2	9±0,4*	12±0,8*	13±0,9*
FR (rpm)	SMet+AOS	pré	15±1,1	15±1,1	15±1,3*	16±1,3*
		pós	14±1,0	14±1,0	15±1,1*	15±1,3*
	SMet-AOS	pré	15±1,2	16±1,4	17±1,7	16±1,6*
		pós	15±1,0	15±1,3	15±1,4	17±1,6*
FSA (ml/min/100ml)	SMet+AOS	pré	1,8±0,1	2,0±0,2	2,2±0,3*	2,3±0,3*
		pós	2,0±0,3	2,1±0,3	2,4±0,4*	2,4±0,4*
	SMet-AOS	pré	1,8±0,2	1,9±0,2	2,0±0,2	2,1±0,3*
		pós	1,8±0,2	1,9±0,2	1,9±0,2	2,0±0,2*
CVA (U)	SMet+AOS	pré	1,7±0,1	1,8±0,2	1,9±0,2	1,9±0,3
		pós	1,8±0,3	1,9±0,3	2,1±0,3	2,1±0,3
	SMet-AOS	pré	1,8±0,1	1,8±0,2	2,0±0,3	2,0±0,3
		pós	1,7±0,2	1,8±0,2	1,8±0,1	1,9±0,1

Valores de média ± erro padrão. FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; SpO₂= saturação de oxigênio; PaCO₂= pressão parcial de dióxido de carbono; VE= ventilação pulmonar; FR= frequência respiratória; FSA= fluxo

sanguíneo no antebraço; CVA= condutância vascular no antebraço. * $P < 0,05$ vs. basal.

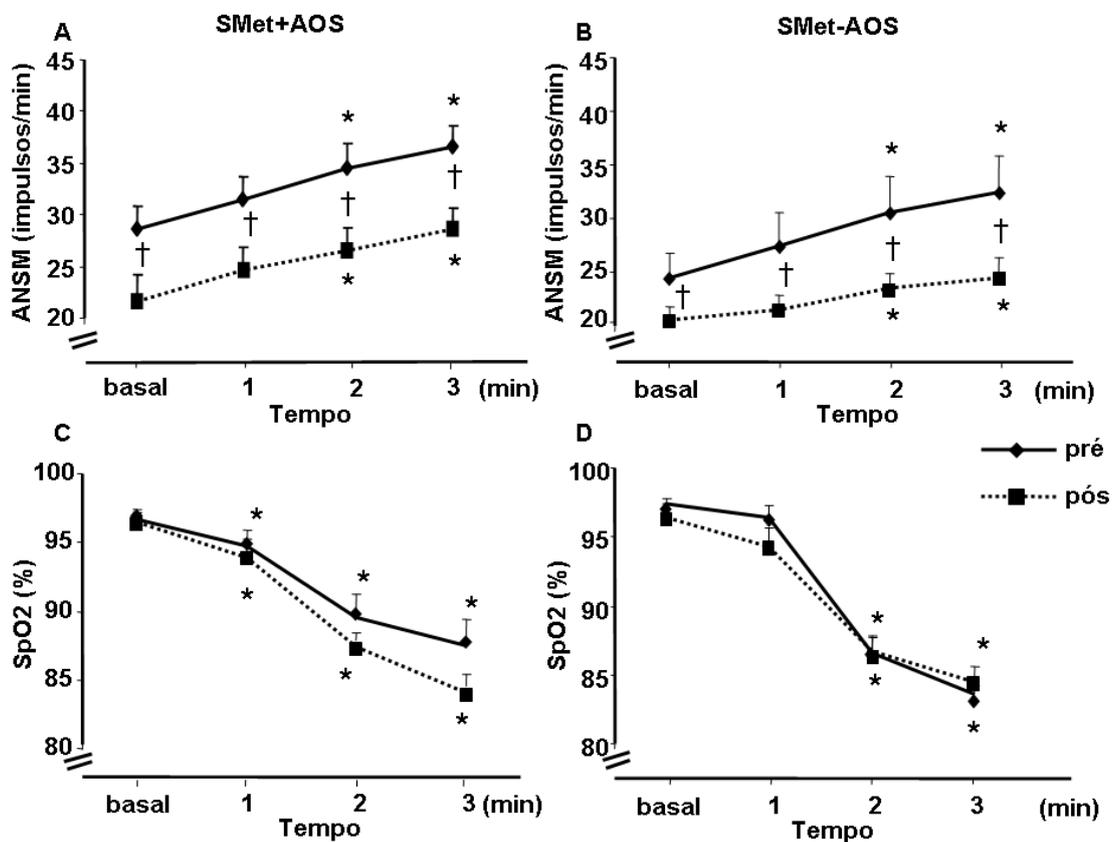


Figura 12 - Resposta quimiorreflexa periférica, isto é, à hipóxia, da ANSM nos períodos pré e pós-intervenção por dieta e treinamento físico nos grupos com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS). * $P < 0,05$ vs. basal, † $P < 0,05$ vs. pré.

4.2.3. Mudanças na resposta quimiorreflexa central

As respostas quimiorreflexas centrais, isto é, à hipercapnia, nos períodos pré e pós-intervenção por dieta e treinamento físico, em cada um dos grupos (SMet+AOS vs. SMet-AOS), encontram-se na Tabela 10.

Com relação à FC, PAD, PAM, SpO₂, PaCO₂, VE, FR, ambos os grupos apresentaram um aumento similar durante a estimulação hipercápnica tanto no período pré como no período pós-intervenção.

Interessantemente, a PAS e o FSA só aumentaram durante o estímulo hipercápnico no grupo SMet+AOS, tanto no período pré como no período pós-intervenção (Tabela 10). Não houve o esperado aumento da CVA em ambos os grupos SMet nem no período pré nem no período pós-intervenção (Tabela 10).

Com relação à atividade nervosa simpática muscular houve um aumento significativo dos níveis durante a hipóxia tanto no exame pré como no pós-intervenção, mas com diferença significativa (redução de todos os níveis) pós-intervenção nos dois grupos (SMet+AOS e SMet-AOS). Já os níveis da ANSM no basal e em resposta à hipercapnia reduziram significativamente somente no grupo SMet+AOS do período pré para o período pós-intervenção (Figura 13, A e B) para semelhante PaCO₂ (Figura 13, C e D). Entretanto, o comportamento da ANSM não mudou entre as fases de avaliações.

Tabela 10 – Resposta quimiorreflexa central, isto é, à hipercapnia, nos períodos pré e pós intervenção por dieta e treinamento físico nos grupos com síndrome metabólica (SMet) e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS).

			Hipercapnia			
			basal	1min	2 min	3 min
FC (bat/min)	SMet+AOS	pré	68±3,1	71±3,4	71±2,9*	72±3,2*
		pós	66±3,0	68±3,0	68±2,7*	70±2,6*
	SMet-AOS	pré	67±3,2	67±3,1	70±3,8	71±2,6*
		pós	64±3,0	66±3,2	66±3,4	70±4,5*
PAS (mmHg)	SMet+AOS	pré	159±4,9	161±4,7	168±5,2*	167±6,3*
		pós	158±5,5	158±5,0	159±4,9*	165±5,0*
	SMet-AOS	pré	149±4,9	146±6,5	153±5,2	154±6,2
		pós	146±5,5	150±5,4	150±4,8	151±6,1
PAD (mmHg)	SMet+AOS	pré	83±2,4	86±2,4	90±2,8*	91±2,7*
		pós	83±2,4	85±2,5	88±2,7*	89±2,8*
	SMet-AOS	pré	78±3,1	82±4,2	83±3,4*	85±4,1*
		pós	77±3,3	77±2,9	84±3,5*	81±4,1*
PAM (mmHg)	SMet+AOS	pré	105±3,2	112±2,8	115±3,6*	115±3,7*
		pós	106±3,5	107±2,8	112±3,6*	113±3,6*
	SMet-AOS	pré	103±3,5	106±5,2	108±4,0*	109±3,6
		pós	102±4,0	105±4,2	108±3,9*	104±4,6
SpO₂ (%)	SMet+AOS	pré	97±0,3	98±0,3*	99±0,3*	99±0,3*
		pós	97±0,3	98±0,3*	99±0,2*	99±0,3*
	SMet-AOS	pré	97±0,2	98±0,3*	99±0,2*	99±0,2*

		pós	97±0,2	98±0,4*	99±0,2*	100±0,2*
PaCO₂ (mmHg)	SMet+AOS	pré	37±1,0	48±0,6*	49±0,6*	50±0,8*
		pós	36±1,1	46±1,4*	49±0,9*	50±0,9*
	SMet-AOS	pré	39±1,1	47±1,1*	50±0,8*	51±0,9*
		pós	39±1,1	50±1,3*	51±1,3*	52±1,4*
VE (L/min)	SMet+AOS	pré	8±0,3	10±0,5	15±1,2*	20±1,9*
		pós	8±0,4	9±0,5	13±0,9*	17±1,4*
	SMet-AOS	pré	8±0,7	10±0,9*	15±1,0*	19±1,3*
		pós	8±0,4	11±0,6*	16±1,5*	19±1,8*
FR (rpm)	SMet+AOS	pré	15±0,8	15±0,8	17±1,0*	18±1,0*
		pós	15±1,1	15±0,9	16±1,0*	17±0,9*
	SMet-AOS	pré	16±1,6	16±1,7	18±1,6*	18±2,1*
		pós	15±1,2	16±1,5	17±1,6*	18±1,7*
FSA (ml/min/100ml)	SMet+AOS	pré	1,9±0,3	2,1±0,3	2,2±0,3	2,3±0,3*
		pós	2,2±0,3	2,3±0,3	2,4±0,3	2,4±0,3*
	SMet-AOS	pré	1,9±0,2	1,9±0,2	2,0±0,2	2,1±0,3
		pós	1,8±0,3	2,0±0,4	2,0±0,4	2,1±0,3
CVA (U)	SMet+AOS	pré	1,9±0,3	1,9±0,3	2,0±0,3	2,0±0,2
		pós	2,1±0,3	2,2±0,3	2,2±0,3	2,3±0,3
	SMet-AOS	pré	1,9±0,2	1,8±0,2	1,8±0,2	1,9±0,2
		pós	1,7±0,2	1,8±0,2	1,8±0,2	1,9±0,2

Valores de média ± erro padrão. FC= frequência cardíaca; PAS= pressão arterial sistólica; PAD= pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; SpO₂= saturação de oxigênio; PaCO₂= pressão parcial de dióxido de carbono; VE= ventilação pulmonar; FR= frequência respiratória; FSA= fluxo

sanguíneo no antebraço; CVA= condutância vascular no antebraço. * $P < 0,05$ vs. basal.

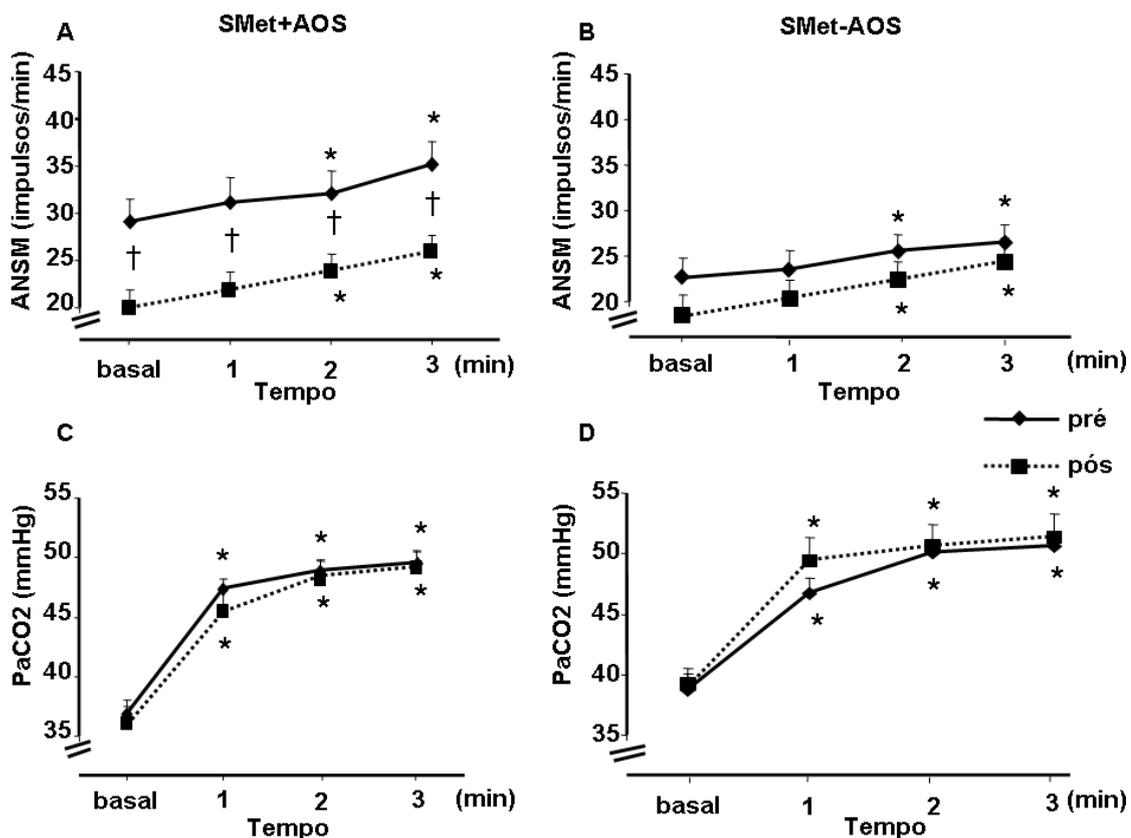


Figura 13 - Resposta quimiorreflexa central, isto é, à hipercapnia, da ANSM nos períodos pré e pós-intervenção por dieta e treinamento físico nos grupos com síndrome metabólica e com apnéia obstrutiva do sono (SMet+AOS) e sem apnéia obstrutiva do sono (SMet-AOS). * $P < 0,05$ vs. basal, † $P < 0.05$ vs. pré.

5. DISCUSSÃO

O principal achado do presente estudo foi que a intervenção por dieta hipocalórica associada ao treinamento físico melhorou o controle quimiorreflexo, que controla a atividade nervosa simpática, de pacientes com síndrome metabólica e apnéia obstrutiva do sono. Como consequência da diminuição do controle quimiorreflexo, pelo menos em parte, pacientes com síndrome metabólica tiveram repercussões hemodinâmicas favoráveis, evidenciadas pela diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica, independentemente da co-morbidade apnéia obstrutiva do sono.

Especificamente, pudemos observar que o emagrecimento e a melhora da capacidade física por dieta hipocalórica associada ao treinamento físico:

1. Em pacientes com síndrome metabólica:
 - a. Interferiram favoravelmente nos fatores de risco da síndrome metabólica, com diminuição da circunferência abdominal e da pressão arterial sistólica e diastólica;
 - b. Melhoraram o controle autonômico, verificado pela diminuição da atividade nervosa simpática;
 - c. Melhoraram o controle quimiorreflexo periférico, observado pela diminuição da ativação simpática durante a estimulação hipóxica.

2. Em pacientes com síndrome metabólica e apnéia obstrutiva do sono:

- a. Diminuíram a gravidade da apnéia obstrutiva do sono;
- b. Interferiram favoravelmente nos fatores de risco da síndrome metabólica, com diminuição da circunferência abdominal, da pressão arterial sistólica e diastólica, da glicemia, sugerindo diminuição da resistência à insulina;
- c. Melhoraram o controle autonômico, verificado pela diminuição da atividade nervosa simpática;
- d. Melhoraram o controle quimiorreflexo periférico, observado pela diminuição da ativação simpática durante a estimulação hipóxica;
- e. Melhoraram o controle quimiorreflexo central, observado pela diminuição da ativação simpática durante a estimulação hipercapnica.

Apesar de semelhante risco cardiovascular baseado nos critérios clínicos diagnósticos para SMet, a sobreposição da AOS nestes pacientes resultou em maiores níveis da atividade nervosa simpática no repouso e em resposta à estimulação quimiorreflexa tanto periférica como central. A repercussão clínica desta potencialização da hiperativação simpática quando há a associação da co-morbidade apnéia do sono moderada ou grave à SMet, conferiu a estes pacientes maiores níveis de pressão arterial sistólica e diastólica tanto no repouso como durante a estimulação quimiorreflexa, principalmente periférica, isto é, à hipóxia.

Maiores níveis de pressão arterial⁷⁰, maior “drive” simpático^{71,72,73} e maior sensibilidade quimiorreflexa⁴ são acompanhados por aumentado risco cardiovascular. A Organização Mundial da Saúde estima que aproximadamente

62% das doenças cerebrovasculares e 49% das doenças isquêmicas podem ser atribuídas a níveis de pressão arterial sistólica superiores a 115 mmHg, com pequena variação por gênero⁷⁴. Mais ainda, o risco cardiovascular dobra para cada incremento de 20 mmHg na pressão sistólica ou 10 mmHg na pressão diastólica em indivíduos entre 40 e 69 anos⁷⁰. Em relação à atividade nervosa simpática, a hiperativação simpática se associa com isquemia⁷⁰, arritmias ventriculares⁷² e remodelamento adverso cardíaco⁷³. Além disso, a ativação simpática prediz mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca⁷⁵. Níveis aumentados da atividade simpática na SMet é um fenômeno relativamente pouco descrito^{2,61,76}. Corroborando com nossos achados, Grassi e colaboradores² demonstraram que indivíduos com SMet tem maiores níveis de atividade nervosa simpática. A consistência desses resultados mostra que, de fato, indivíduos com SMet tem maiores níveis de atividade nervosa simpática que indivíduos saudáveis. Entretanto, independente da alta prevalência da apnéia obstrutiva do sono em pacientes com SMet^{14,27,39} estes primeiros estudos não levaram em consideração a presença de distúrbios do sono ocultos. Recentemente, estudo do nosso grupo¹² demonstrou que pacientes com SMet e AOS tem maiores níveis pressóricos, bem como maior tráfego simpático e diminuído controle barorreflexo comparado com pacientes com SMet sem AOS. No presente estudo, nós replicamos os dados que a AOS tem um adicional efeito excitatório no tráfego simpático em pacientes com SMet, o que sugere que a excitação simpática é acionada por diferentes mecanismos nestas duas condições.

Embora a hipertensão⁷⁷, a obesidade⁷⁸ e a hiperinsulinemia⁷⁹ sejam condições normalmente acompanhadas de atividade simpática aumentada, estas não parecem ser as causas para explicar a diferença de atividade nervosa simpática nos pacientes com SMet com AOS vs. pacientes com SMet mas sem AOS. Nossos dados mostram que não havia diferenças entre os dois grupos na circunferência abdominal, na pressão arterial sistólica e diastólica, ou nos níveis metabólicos sanguíneos no período pré-intervenção. A AOS foi, de fato, a única característica diferente antes das intervenções. Podemos, então, dizer que, em pacientes com SMet e AOS, a hiperativação simpática parece ser secundária à hipoxemia durante o sono. Esta afirmação é corroborada pelo fato de que a atividade nervosa simpática se correlaciona positivamente com o índice IAH, enquanto que a hipoxemia aumenta atividade nervosa simpática^{9,12}. Portanto, os efeitos excitatórios das recorrentes apnéias noturnas podem ser levados para o período de vigília diurna. Além disso, podemos dizer que os níveis da atividade nervosa simpática potencialmente aumentados nos pacientes com SMet+AOS não são devidos aos distúrbios metabólicos, mas sim pelos distúrbios do sono coexistentes nestes pacientes. Não podemos dizer que o controle quimiorreflexo é o único mecanismo responsável pela potencialização da ativação simpática nestes pacientes, pois alterações barorreflexas também têm sido implicadas neste fenômeno. Entretanto, podemos afirmar que, pelo menos em parte, o controle quimiorreflexo é um importante mecanismo envolvido na hiperativação simpática nos pacientes com SMet e AOS.

Nestes pacientes, o sucesso das intervenções pode ser constatado pela expressiva diminuição de 7% no peso corporal e incremento de 20% na capacidade física. Como resultado dessas intervenções, tivemos importantes modificações, tanto no quadro clínico da SMet, como da AOS. Podemos dizer que um dos principais resultados do presente estudo foi a substancial diminuição no índice de apnéia-hipopnéia nos pacientes com SMet associada à apnéia obstrutiva do sono após intervenção por dieta hipocalórica e treinamento físico.

Outro importante resultado foi a melhora nos fatores de risco presentes na SMet. Os benefícios ocorreram independentemente da presença de apnéia do sono. Nos pacientes com SMet, dieta e treinamento físico diminuíram a circunferência abdominal e a pressão arterial de repouso sistólica e diastólica.

Devemos enfatizar que a principal repercussão autonômica dessas intervenções foi que 4 meses de dieta hipocalórica e treinamento físico reduziram os níveis de atividade nervosa simpática, tanto em condições de repouso como durante a estimulação do quimiorreflexo periférico, em pacientes com SMet. Dados da literatura dão sustentação a estes achados, já que os mecanismos fisiopatológicos da hiperativação simpática encontrada na SMet ocorre independentemente da presença da apnéia obstrutiva do sono^{5,46}.

Por outro lado, independente da similar redução de peso corporal, do semelhante aumento da capacidade física e da semelhante diminuição da pressão arterial sistólica e diastólica em ambos os grupos, dieta hipocalórica e treinamento físico causaram redução na atividade nervosa simpática durante a estimulação do quimiorreflexo central apenas em pacientes com SMet com

AOS. Portanto, os mecanismos que levam a esta redução parecem ser diferentes em relação à hipoxemia e a hipercapnia, já que durante a estimulação quimiorreflexa periférica, ambos os grupos com SMet, com ou sem AOS, tiveram diminuição dos níveis absolutos de ANSM depois da intervenção.

A simpato-inibição⁸⁰ observada após a intervenção de 4 meses, pode melhorar o prognóstico desses pacientes.

Estes achados demonstram que a terapêutica não-farmacológica, baseada em intervenções como dieta hipocalórica e treinamento físico, melhora a regulação autonômica reflexa que controla a atividade simpática em pacientes com SMet e AOS, o que pode reduzir o risco cardiovascular nesses pacientes.

Nossos achados reforçam a importância da detecção de AOS em pacientes com SMet. Nestes pacientes, o risco cardiovascular aumentado com base na atividade simpática não se manifesta por alterações no perfil metabólico e, portanto, pode ser negligenciada, se a avaliação de risco é baseada somente no padrão anormalidades metabólicas.

Mais ainda, nossos dados mostram que dieta hipocalórica e o treinamento físico reduzem tanto os fatores de risco da SMet como o IAH.

Concluindo, a dieta hipocalórica associada ao treinamento físico é uma excelente terapia não-farmacológica, devendo ser considerada como uma das principais medidas intervencionistas para o tratamento da SMet e AOS.

6. CONCLUSÃO

A intervenção não-farmacológica da dieta hipocalórica associada a treinamento físico por 4 meses em pacientes com SMet e AOS diminuiu a gravidade da AOS, observado pela melhora do IAH e saturação mínima de oxigênio verificada pela polissonografia nos pacientes com SMet+AOS.

Independente da presença de AOS, dieta e treinamento físico diminuíram os fatores de risco da SMet, observado pela diminuição da medida da circunferência abdominal e os níveis de pressão arterial sistólica e diastólica. O emagrecimento e o aumento da capacidade física podem ter diminuído o risco cardiovascular, observado pela diminuição dos níveis de atividade nervosa simpática tanto no repouso como durante a estimulação do quimiorreflexo periférico em pacientes com SMet. Adicionalmente, em pacientes com SMet associada à AOS, o emagrecimento e o aumento da capacidade física por dieta e treinamento físico causaram redução na atividade nervosa simpática durante a estimulação do quimiorreflexo central.

Estes achados sugerem que o tratamento não-farmacológico, baseado em intervenções como dieta e treinamento físico, melhora a regulação autonômica reflexa que controla a atividade nervosa simpática em pacientes com SMet e AOS, o que pode reduzir o risco cardiovascular nesses pacientes.

7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01- Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49(4):403-14.

02- Grassi G, Quarti-Trevano F, Seravalle G, Dell’Oro R. Cardiovascular risk and adrenergic overdrive in the metabolic syndrome. *Nutr Metab Cardiovasc Dis.* 2007;17(6):473-81.

03- Wilcox I, McNamara SG, Collins FL, Grunstein RR, Sullivan CE. Syndrome Z: the interaction of sleep apnea, vascular risk factors and heart disease. *Thorax* 1998;53 Suppl 3:S25-8.

04- Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes – physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003;177(3): 377-84.

05- Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano, Mineo C, Lonati L, Facchetti R, Mancia G. Reinforcement of the adrenergic overdrive in the metabolic syndrome complicated by obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2010;28(6):1313-20.

06- 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):1406-13.

07- Trombetta IC, Maki-Nunes C, Drager LF, Fraga RF, Alves MJNN, Rondon MUBP, Bechara MG, Dias ET, Braga AMW, Laterza M, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnoea Exacerbates Muscular Sympathetic Nervous Activity in Patients with Metabolic Syndrome. In: American Heart Association 2008, New Orleans. Abstracts from Scientific Sessions 2008, v.118. p. S549.

08- Bradley TD, Floras JS. Sleep Apnea and Heart Failure Part I: Obstructive Sleep Apnea. *Circulation*. 2003;107(12):1671-78.

09- 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):1039-43.

10- Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005; 99(6): 2440-50.

11- Nock NL, Li L, Larkin EK, Patel SR, Redline S. Empirical evidence for "syndrome Z": a hierarchical 5-factor model of the metabolic syndrome incorporating sleep disturbance measures. *Sleep*. 2009;32(5):615-22.

12- Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C; Drager LF ; Toschi-Dias E; Alves MJNN; Fraga RF; Rondon MUPB ; Bechara MG; Lorenzi-Filho G; Negrao CE. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome-implications for cardiovascular risk. *Sleep*. 2010; 33(9):1193-99.

13- Maki-Nunes C, Dias ET, Rondon MUPB, Drager LF, Alves MJNN, Fraga RF, Somers VK, Lorenzi-Filho G, Negrao CE, Trombetta IC. Increased sympathetic activation in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnoea is associated with peripheral chemoreflex hypersensitivity. In: European Society of Cardiology, 2009. Barcelona. *European Heart Journal*. 2009;Vol.30 (Abstract Supplement):662.

14- Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF, Genta PR, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr*.2009; 4(2): 89–95.

15- Drager LF, Lopes HF, Maki-Nunes C, Trombetta IC, Toschi-Dias E, Alves MJNN, Fraga RF, Jun JC, Negrão CE, Krieger EM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. The Impact of Obstructive Sleep Apnea on Metabolic and Inflammatory Markers in Consecutive Patients with Metabolic Syndrome. *PloS One*. 2010.11;5(8):e12065.

16- Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Kuniyoshi FH, Gowdak MM, Barretto AC, Halpern A, Villares SM, Negrao CE. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2003; 285(3):H974-82.

17- 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.

18- Reaven GM, Chen YD. Role of abnormal free fatty acid metabolism in the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med.*1988; 85(5A):106-12.

19- Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med.* 1998;15(7):539-53.

20- Grundy SM, Brewer Jr. B, Cleeman JI, Smith SC, Lenfant C. Definition of Metabolic Syndrome: Report of a National Heart, Lung, and Blood Institute/American Heart Association Conference on Scientific Issues Related to Definition. *Circulation.* 2004; 109(3):433-38.

21- American Diabetes Association. Diagnosis and classification of diabetes mellitus. *Diabetes Care*. 2004; 27(Supl 1):S5-10.

22- International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponível em: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Acessado em 24/08/05.

23- I Diretriz Brasileira de Diagnóstico de Tratamento da Síndrome Metabólica. *Arq Bras Cardiol*. 2005; 84(Supl 1).

24- Ceska R. Clinical implications of the metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res*. 2007;4Suppl 3:S2-4.

25- Ford ES. Prevalence of the metabolic syndrome defined by the International Diabetes Federation among adults in the U.S. *Diabetes Care*. 2005;28(11):2745-9.

26- Salaroli L B, Barbosa GC, Mill JG, Molina MCB. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES - Brasil. *Arq Bras Endocrinol Metab*. 2007; 51(7): 1143-52.

- 27- Venkateswaran S, Shankar P. The prevalence of syndrome Z (the interaction of obstructive sleep apnoea with the metabolic syndrome) in a teaching hospital in Singapore. *Postgrad Med J.* 2007; 83(979): 329-31.
- 28- Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002; 165(9):1217-39.
- 29- Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005; 9(3):211-24.
- 30- The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep.* 1999;22(5):667-89.
- 31- Knorst MM, Souza FJ, Martinez D. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: association with gender, obesity and sleepiness-related factors. *J Bras Pneumol.* 2008;34(7):490-96.
- 32- Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009; 373(9657):82-93.

33- Kuniyoshi FHS, Pusalavidyasagar S, Singh P, Somers VK. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnoea. *Indian J Med Res.* 2010; 131: 196-205.

34- Parish JM, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Mayo Clin Proc.* 2004;79(8):1036-46.

35- Somers VK, White DP, Amim 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. *J Am Coll Cardiol.* 2008;52(8):686-717.

36- Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt1):608-13.

37- Epstein LJ, Kristo D, Strollo Jr.PJ, 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):263-76.

38- 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(17):1230-35.

39- Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab.* 2000; 85(3):1151-58.

40- Diretrizes para Cardiologistas sobre Excesso de Peso e Doença Cardiovascular dos Departamentos de Aterosclerose, Cardiologia Clínica e FUNCOR da Sociedade Brasileira de Cardiologia. Lorenzi-Filho G. Apnéia Obstrutiva do Sono, Obesidade e Doenças Cardiovasculares. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(Suppl I):8.

41- Lorenzi-Filho G. Como deve ser tratado um paciente com obesidade mórbida e apnéia do sono? *Rev Ass Med Brasil.* 2001;47(3):169-77.

42- Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine.* 2010;11(5): 441-46.

43- 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):772-76.

44- Narkiewicz K, Kato M, Pesek CA, Somers VK. Human obesity is characterized by a selective potentiation of central chemoreflex sensitivity.

Hypertension 1999; 33(5):1153-58.

45- Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. *Acta Physiol Scand.* 2003;177(3):385-90.

46- Grassi G, Facchini A, Quarti-Trevano F, Dell’Oro R, Arenare F, Tana F, et al. Obstructive sleep apnea-dependent and-independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension* 2005; 46:321–325.

47- Lambert GW, Straznicky NE, Lambert EA, Dixon JB, Schlaich MP. Sympathetic nervous activation in obesity and the metabolic syndrome - Causes, consequences and therapeutic implications. *Pharmacol Ther.* 2010; 126(2):159-72.

48- Henrissen EJ. Exercise effects of muscle insulin signaling and action. Invited review: effects of acute exercise and exercise training on insulin resistance. *J Appl Physiol.* 2002;93(2):788-96.

49- Ross R, Freeman JA, Janssen I. Exercise alone is an effective strategy for reducing obesity and related comorbidities. *Exerc Sport Sci Rev.* 2000; 28(4):165-70.

50- Houmard JA, Tanner CJ, Slentz CA et al. The effect of the volume and intensity of exercise training on insulin sensitivity. *J Appl Physiol.* 2004;96:101-06.

51- Torjesen PA, Birkeland KI, Anderssen SA et al. Lifestyle changes may reverse development of the insulin resistance syndrome. The Oslo Diet and Exercise Study: a randomized trial. *Diabetes Care.* 1997;20(1):26-31.

52- Knowler WC, Barrett-Connor E, Fowler SE, Hamman RF, Lachin JM, Walker EA, Nathan DM; Diabetes Prevention Program Research Group. Reduction of the incidence of type II diabetes with lifestyle intervention or metformin. *N Engl J Med.* 2002; 346(6):393–403.

53- Bacon SL, Sherwood A, Hinderliter A, Blumenthal JA. Effects of exercise, diet and weight loss on high blood pressure. *Sports Med.* 2004;34(5): 307-16.

54- Hagberg JM, Park JJ, Brown MD. The role of exercise training in the treatment of hypertension: an update. *Sports Med.* 2000;30(3):193–206.

- 55- Carrol S, Dudfield M. What is the relationship between exercise and metabolic abnormalities? A review of the metabolic syndrome. *Sports Med.* 2004;34(6):371– 418.
- 56- Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165(20):2408-13.
- 57- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284(23):3015-21.
- 58- Ahmadi N, Shapiro GK, Chung SA. Clinical diagnosis of sleep apnea based on single night of polysomnography vs. two nights of polysomnography. *Sleep Breath.* 2009;13(3):221-26.
- 59- Xie A, Rankin F, Rutherford R, Bradley TD. Effects of inhaled CO₂ and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1997;82(3):918-26.
- 60- Mansfield D, Kaye DM, La Rocca HB, Solin P, Esler M, Naughton MT. Raised sympathetic nerve activity in heart failure and central sleep apnea is due to heart failure severity. *Circulation.* 2003;107(10):1396-400.

61- Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, technique and scoring system for sleep stages in human subjects. National Institute of Health U.S. Government Printing Office, Washington, DC. Publication n° 204.

62- Skinner JS, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport*. 1980;51(1):234-48.

63- Wallin BG. Assessment of sympathetic mechanisms from recordings of postganglionic efferent nerve traffic. In: Hainsworth E, Mark AL. Cardiovascular reflex control in health and disease. Saunders, 1993:137-64.

64- Negrão CE, Trombetta IC, Batalha LT, Ribeiro MT, Rondon MUPB, Tinucci T, Forjaz CLM, Barretto ACP, Halpern A, Villares SMF. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281(2):H469-75.

65- 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):2101-06.

66- The Criteria Committee of the New York Heart Association Diseases of the Heart and Blood Vessels: Nomenclature and Criteria for Diagnosis. 7ed. Boston, Little, Brown & Co, 1973.

67- DeHoog S. Avaliação do estado nutricional. In: Mahan, L.K; Escott-Stump, S. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 9 ed: São Paulo: Roca. 1998;17: 371-95.

68- World Health Organization Expert Committee on Physical Status. (Technical Report Series, nº 854). The use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. Geneva: WHO, 1995.

69- American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. 6th ed. Philadelphia. Lippincott Williams & Wilkins. 2000; 368pp.

70- Lewington S, Clarke R, Qizilbash N, Peto R, Collins R. Age-specific relevance of usual blood pressure to vascular mortality: A meta-analysis of individual data for one million adults in 61 prospective studies. Prospective Studies Collaboration. *Lancet*. 2002;360:1903-13.

71- Vatner SF, Pagani M, Manders WT, Pasipoularides AD. Alpha adrenergic vasoconstriction and nitroglycerin vasodilation of large coronary arteries in the conscious dog. *J Clin Invest*. 1980;65:5-14.

72- Piepoli MF, Capucci A. Autonomic nervous system in the genesis of arrhythmias in chronic heart failure: implication for risk stratification. *Minerva Cardioangiol*. 2007;55:325-33.

73- Ferreira JC, Bacurau AV, Evangelista FS, et al. The role of local and systemic renin angiotensin system activation in a genetic model of sympathetic hyperactivity-induced heart failure in mice. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2008;294:R26-32.

74- The World Health Report 2002: Reducing risks, promoting healthy life. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2002. <http://www.who.int/whr/2002/en>.

75- Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2009;135:302-7.

76- Huggett RJ, Burns J, MacKintosh AF, Mary DA: Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension.* 2004;44:847–52.

77- Rondon MU, Laterza MC, de Matos LD, et al. Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. *Am J Hypertens.* 2006;19:951-7.

78- Ribeiro MM, Trombetta IC, Batalha LT, et al. Muscle sympathetic nerve activity and hemodynamic alterations in middle-aged obese women. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:475-8.

79- Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone: implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular morbidity. *Circulation*. 1997;96:4104-13.

80- Santos AC, Munhoz RT, Rondon MUPB, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, Matos LDNJ, Braga AMFW, Middlekauff HR, Negrão CE, Barretto ACP. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Circulation*. 2004;110:84.

8. ANEXOS

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

(Instruções para preenchimento no verso)

I - DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME DO PACIENTE :.....
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 (.....).....

II - DADOS SOBRE A PESQUISA CIENTÍFICA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **Dieta Hipocalórica e Exercício Físico em Pacientes com Síndrome Metabólica e Apnéia do Sono**

PESQUISADOR: Dra. Ivani Credidio Trombetta
CARGO/FUNÇÃO: Profa. Educação Física da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício InCor - HC FMUSP
INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CREF 019280-G e Nº Matr. HC: 26.097

UNIDADE DO HCFMUSP: .Instituto do Coração

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

SEM RISCO	RISCO MÍNIMO X	RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO	RISCO MAIOR	

(probabilidade de que o indivíduo sofra algum dano como consequência imediata ou tardia do estudo)

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 48 meses

III - REGISTRO DAS EXPLICAÇÕES DO PESQUISADOR AO PACIENTE OU SEU REPRESENTANTE LEGAL SOBRE A PESQUISA, CONSIGNANDO:

1. justificativa e os objetivos da pesquisa ; 2. procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais; 3. desconfortos e riscos esperados; 4. benefícios que poderão ser obtidos; 5. procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo.

1. **Justificativa e os objetivos da pesquisa:** A síndrome metabólica se caracteriza pela obesidade abdominal que favorece a apnéia obstrutiva do sono (interrupções da respiração durante o sono). Devido a isso, avaliaremos 40 indivíduos nos quais estudaremos a apnéia obstrutiva do sono e os efeitos da dieta e do exercício físico. Veremos se essas intervenções podem melhorar o padrão de sono e ajudar a diminuir as alterações presentes nesta doença.

2. **Procedimentos que serão utilizados e propósitos, incluindo a identificação dos procedimentos que são experimentais:**

Os procedimentos serão realizados no início, após 4 meses de período controle ou após 4 meses de dieta e treinamento físico.

Polissonografia: O sr(a) passará uma noite no Instituto do Coração, para realizar a polissonografia. Esse exame serve para avaliar o seu padrão de sono e ver se o sr(a) apresenta algum distúrbio do sono, como a “apnéia obstrutiva do sono”. Nesse exame serão colocados eletrodos (adesivos) no seu peito e cabeça. Esse aparelho permite que sejam observados aspectos respiratórios, detecção de movimentos do corpo durante a noite, além da atividade cerebral.

Ergoespirometria: O sr(a) respirará através de um bucal conectado a um aparelho (não respirará pelo nariz) e realizará uma sessão de exercício na bicicleta cuja carga iniciará baixa e irá aumentando até o máximo que o sr(a) aguentar, por aproximadamente 10 minutos. Essa avaliação serve para medir a sua capacidade física e ver como seu organismo (principalmente o seu coração e pulmão) responde ao esforço.

Coleta de sangue: será coletado sangue de uma veia do braço para medir os triglicérides, o colesterol total e frações, as gorduras presentes no sangue (ácidos graxos), além de outros hormônios e agentes inflamatórios. Após a coleta de sangue, você receberá um xarope com 75g de glicose para tomar, e amostras de sangue serão coletadas de meia em meia hora por 4 vezes (2 horas), para a medida da glicemia e insulina. O seu sangue será guardado em freezer para futura análise de todos estes elementos.

Avaliação da pressão arterial de 24 horas: Será colocado um aparelho de pressão automático no seu braço, ligado a um gravadorzinho preso ao cinto da calça. O Sr. (a) ficará com o aparelho que gravará a sua pressão arterial por 24 horas (1 dia).

Avaliação da composição corporal: Na posição deitada, serão colocados 2 eletrodos (adesivos) no seu peito do pé direito e no 2 dorso da sua mão direita (iguais aos usados no eletrocardiograma). Este exame medirá quantos quilos o seu corpo tem de gordura e de músculo.

Avaliação Neurovascular: Durante esse exame, serão realizadas as seguintes avaliações:

Avaliação dos quimiorreceptores periféricos e centrais: O sr(a) irá respirar (pela boca) através de um bucal, por 3 vezes, por um período de 5 minutos cada vez, uma mistura de gases que existe no ar, porém com concentrações um pouco diferentes das existentes no ar que o sr(a) respira. Isso é necessário para ver como o seu organismo reage a diferentes concentrações de oxigênio.

Microneurografia: serão colocadas duas agulhas bem finas na sua perna para sabermos a quantidade de atividade do seu nervo da perna.

Pletismografia: serão colocados dois manguitos, semelhantes ao aparelho de pressão, um no braço e um no punho, e um elástico fino no antebraço, para medida da quantidade de sangue do vaso sanguíneo do antebraço.

Eletrocardiografia: serão colocados eletrodos no peito para controlar os batimentos do coração.

Finapress: será colocado um medidor de pressão no dedo médio da mão para se medir continuamente a pressão arterial.

Cinta Respiratória: será colocada uma cinta logo abaixo do peito para se registrar continuamente a respiração.

Dieta hipocalórica: o sr(a) será orientado a realizar dieta hipocalórica e passará em consultas semanais para controle de peso. A dieta terá duração de 3 meses.

Treinamento físico: terá duração de 3 meses e será realizado três vezes por semana. O exercício será feito em bicicleta por até 40 minutos e mais 15 minutos de exercícios para fortalecimento de alguns músculos. O treinamento será realizado na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício (bloco II – 1º subsolo), do Instituto do Coração.

3. Desconfortos e riscos esperados:

Polissonografia: risco mínimo.

Ergoespirometria: O fato do sr(a) respirar só pela boca nesse exame pode deixar a sua boca um pouco seca. Por ser um teste máximo, o sr(a) estará sujeito aos riscos que ocorrem quando o sr(a) faz um esforço (sua pressão pode aumentar exageradamente, podem ocorrer arritmias ou isquemia do coração), porém, quando o médico cardiologista que estará realizando seu exame observar qualquer alteração que envolva um risco maior para o sr(a), o teste será interrompido.

Coleta de sangue: O sr(a) poderá apresentar um hematoma no antebraço no local que foi coletado o sangue.

Avaliação da Pressão Arterial de 24 horas: O sr(a) poderá ter o seu sono atrapalhado, pois o aparelho apertará ligeiramente o seu braço a cada medida da pressão arterial (de 20 em 20 minutos).

Avaliação da composição corporal: risco mínimo.

Avaliação dos quimiorreceptores periféricos e centrais: Raramente, o sr(a) pode sentir tontura e batadeira no coração.

Microneurografia: Durante a colocação das agulhinhas na sua perna, o sr(a) poderá ter sensação de “choquinho” no peito do pé e dedos do pé, e leve dor no local da agulha. Após o exame, o sr(a) 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 duas primeiras semanas após o exame. Raramente (1 a cada 600 casos), essas sensações podem durar por um período de até 2-3 meses.

Pletismografia: risco mínimo.

Eletrocardiografia: risco mínimo.

Finapress: risco mínimo.

Cinta Respiratória: risco mínimo.

Polissonografia: risco mínimo.

Dieta hipocalórica: risco mínimo.

Treinamento físico: Durante o exercício, mesmo em uma intensidade baixa, pode haver o risco de ocorrerem arritmias, isquemia do coração ou lesões musculares. Contudo, todas as sessões de treinamento físico serão conduzidas por profissionais de Ed. Física especializados e haverá um médico cardiologista de plantão na Unidade para o atendimento a qualquer emergência que ocorra.

4. Benefícios que poderão ser obtidos:

- Para o sr(a): A dieta hipocalórica levará a um emagrecimento. O treinamento físico melhorará sua condição física. As duas condutas trazem benefícios à saúde, pois podem ajudar a diminuir a pressão arterial, o colesterol, a obesidade, etc, melhorando a qualidade de sua vida.
- Para os pesquisadores: Melhor compreensão do controle neurovascular e sua relação com a apnéia obstrutiva do sono e os componentes quimiorreflexos, além dos efeitos da dieta e do treinamento físico no controle neurovascular na síndrome metabólica.

5. Procedimentos alternativos que possam ser vantajosos para o indivíduo: Nenhum.

IV - ESCLARECIMENTOS DADOS PELO PESQUISADOR SOBRE GARANTIAS DO SUJEITO DA PESQUISA:

O sr(a) terá:

1. acesso, a qualquer tempo, às informações sobre procedimentos, riscos e benefícios relacionados à pesquisa, inclusive para dirimir eventuais dúvidas.

2. liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo, sem que isto traga prejuízo à continuidade da assistência.
3. salvaguarda da confidencialidade, sigilo e privacidade.
4. disponibilidade de assistência no HCFMUSP, por eventuais danos à saúde, decorrentes da pesquisa.
5. viabilidade de indenização por eventuais danos à saúde decorrentes da pesquisa.

V. INFORMAÇÕES DE NOMES, ENDEREÇOS E TELEFONES DOS RESPONSÁVEIS PELO ACOMPANHAMENTO DA PESQUISA, PARA CONTATO EM CASO DE INTERCORRÊNCIAS CLÍNICAS E REAÇÕES ADVERSAS.

**Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício:
Ivani Credidio Trombetta.
Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 44 – 1ºSS
F: (011) 3069 5099/ F: (011) 3069 5043**

VI. OBSERVAÇÕES COMPLEMENTARES:

VII - CONSENTIMENTO PÓS-ESCLARECIDO

Declaro que, após convenientemente esclarecido pelo pesquisador e ter entendido o que me foi explicado, consinto em participar do presente Protocolo de Pesquisa

São Paulo, de de 2010 .

assinatura do sujeito da pesquisa ou responsável legal

assinatura do pesquisador
(carimbo ou nome Legível)

**INSTRUÇÕES PARA PREENCHIMENTO
(Resolução Conselho Nacional de Saúde 196, de 10 outubro 1996)**

1. Este termo conterà o registro das informações que o pesquisador fornecerá ao sujeito da pesquisa, em linguagem clara e acessível, evitando-se vocábulos técnicos não compatíveis com o grau de conhecimento do interlocutor.
2. A avaliação do grau de risco deve ser minuciosa, levando em conta qualquer possibilidade de intervenção e de dano à integridade física do sujeito da pesquisa.
3. O formulário poderá ser preenchido em letra de forma legível, datilografia ou meios eletrônicos.
4. Este termo deverá ser elaborado em duas vias, ficando uma via em poder do paciente ou seu representante legal e outra deverá ser juntada ao prontuário do paciente.
5. A via do Termo de Consentimento Pós-Informação submetida à análise da Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa -CAPPesq deverá ser idêntica àquela que será fornecida ao sujeito da pesquisa.



If there is Online Only content that cannot be converted to a Word processing format, you may have to click the Supplemental Files icon on the menu bar in your Reviewer Center to access.

Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome

Journal:	CHEST
Manuscript ID:	Draft
Manuscript Type:	Original Research
Date Submitted by the Author:	n/a
Complete List of Authors:	Trombetta, Ivani; Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School; Mayo Clinic Maki-Nunes, Cristiane; Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School Toschi-Dias, Edgar; Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School Alves, Maria Janieire; Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School Rondon, Maria Urbana; Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School Cepêda-Fonseca, Felipe; Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School Drager, Luciano; Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School Braga, Ana Maria; Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School Lorenzi-Filho, Geraldo; Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School Somers, Virend; Mayo Clinic Negrao, Carlos; Heart Institute (InCor), University of Sao Paulo Medical School
Keywords:	OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA, AUTONOMIC FUNCTION, OBESITY

SCHOLARONE™
Manuscripts

1
2
3 **Abbreviations:** MetSyn, metabolic syndrome; OSA, obstructive sleep apnea; BP, blood
4 pressure; BMI, body mass index; WC, waist circumference; AHI, apnea/hypopnea
5 index; MSNA, muscle sympathetic nerve activity; SpO₂, oxygen saturation; end-tidal
6 CO₂, carbon dioxide exhaled; VE, minute ventilation; HR, heart rate; RR, respiratory
7 rate.
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 Word count for abstract: 250
4

5 Word counts for the text: 2498
6
7
8

9
10 **Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in**
11 **patients with metabolic syndrome**
12
13
14
15
16
17

18 Ivani C. Trombetta PhD^{1,3}, Cristiane Maki-Nunes¹, Edgar Toschi-Dias¹, Maria Janieire N. N.
19 Alves MD, PhD¹, Maria Urbana P. B. Rondon PhD^{1,2}, Felipe X. Cepêda-Fonseca¹, Luciano F.
20 Drager MD, PhD¹, Ana Maria F.W. Braga MD, PhD¹, Geraldo Lorenzi-Filho MD, PhD¹,
21 Virend K. Somers MD, PhD³, Carlos E. Negrao PhD^{1,2}.
22
23
24
25
26
27

28
29
30 ¹Heart Institute (InCor), University of São Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.

31
32 ²School of Physical Education and Sports, University of São Paulo, São Paulo, Brazil.

33
34 ³Division of Cardiovascular Diseases, Department of Internal Medicine, Mayo Clinic and
35 Foundation, Rochester MN, USA.
36
37
38
39
40
41

42 **Institution at which the work was performed:** Heart Institute (InCor), University of São
43 Paulo Medical School, São Paulo, Brazil.
44
45

46
47 **Disclosure Statement:** This was not an industry supported study. This study was supported
48 by Conselho Nacional de Pesquisa (CNPq # 476385/2006-7), Fundação de Amparo a
49 Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP # 2005/59740-7 and #2010/50048-1), and, in
50 part, by Fundação Zerbini.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 **Conflict of interest:** VKS has served as a consultant for ResMed, Cardiac Concepts, Apnex
4
5 Medical, Merck, Sova Pharmaceuticals, and Johnson and Johnson, and has served as an
6
7 investigator on grants from the Respironics Foundation, Sorin Inc. and Select Research, and
8
9 is working with Mayo Health Solutions and industry partners on intellectual property related
10
11 to sleep and cardiovascular disease. The other authors have indicated no financial conflicts of
12
13 interest.
14
15

16
17
18 **Author for correspondence:**
19

20 Ivani Credidio Trombetta, PhD

21
22 Instituto do Coração - (InCor)

23
24 Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício

25
26 Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - Cerqueira César - São Paulo - SP

27
28 CEP 05403-000-BRAZIL

29
30 Phone: (5511) 3069-5099 FAX: (5511) 3069-5043

31
32 e-mail: ivani.trombetta@incor.usp.br
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Abstract

Background. Obstructive sleep apnea (OSA) is often present in patients with metabolic syndrome (MetSyn) and is associated with higher sympathetic activation than is seen in MetSyn alone. The mechanisms explaining this hyperactivation remain to be clarified. We tested the hypothesis that chemoreflex sensitivity is heightened in patients with MetSyn and OSA.

Methods. Forty six newly diagnosed MetSyn patients (ATP-III) were allocated into: 1) MetSyn+OSA (n=24, 48±1.8y); and 2) MetSyn-OSA (n= 22, 44±1.7y). Eleven normal individuals were also enrolled (C, 47±2.3y). OSA was defined as an apnea/hypopnea index ≥ 15 events/hour (polysomnography). We evaluated muscle sympathetic nerve activity (MSNA – microneurography) and peripheral chemoreflex sensitivity by inhalation of 10% O₂ and 90% N₂ (CO₂ titrated), and central by inhalation of 7% CO₂ and 93% O₂ for 3 min.

Results. MetSyn and anthropometric data were similar between MetSyn+OSA and MetSyn-OSA. MSNA was higher in MetSyn compared to C, and MSNA was higher in MetSyn+OSA than MetSyn-OSA (33±1.3, 28±1.2 and 18±2.2 bursts/min, $P < 0.05$). Despite similar decreases in O₂sat, MSNA during hypoxia was higher in MetSyn compared to C and higher in MetSyn+OSA compared to MetSyn-OSA ($P = 0.03$). Also, despite similar increases in end-tidalCO₂, MSNA during hypercapnia was higher in MetSyn than C and higher in MetSyn+OSA than MetSyn-OSA ($P = 0.005$). Additionally, minute ventilation in response to hypercapnia was higher in MetSyn+OSA compared to C ($P = 0.001$).

Conclusion. OSA is associated with increased peripheral and central chemoreflex sensitivity in patients with MetSyn. These findings suggest mechanisms to explain the heightened sympathetic outflow in patients with MetSyn and co-morbid OSA.

Key words. Obstructive sleep apnea, autonomic function, obesity.

Introduction

The progression of metabolic syndrome (MetSyn) to overt cardiovascular disease is multifactorial and complex. Obstructive sleep apnea (OSA) is a condition commonly present in patients with MetSyn.¹ Recent studies have shown greater than 60% OSA prevalence in patients with MetSyn.^{2,5} In addition, OSA and MetSyn share similar pathophysiological substrates for cardiovascular disease. Both are accompanied by increased sympathetic nerve activity,⁶⁻⁸ and higher blood pressures. This cardiovascular risk substrate may be further potentiated by OSA, since patients with MetSyn and comorbid OSA have higher blood pressure, higher sympathetic drive,^{5,8} and diminished baroreflex sensitivity⁵ compared with MetSyn patients without OSA.

OSA is characterized by repetitive inspiratory obstruction of the upper airway during sleep, and causes recurrent hypoxia, sleep fragmentation, and excessive daytime sleepiness.⁹ Heightened sympathetic drive is a cardinal feature of obstructive apnea. During apnea, two mechanisms elicit sympathetic hyperactivation. First, reflex inhibition of central sympathetic discharge from pulmonary stretch receptors is attenuated, leading to sympathetic outflow. Second, hypoxia and hypercapnia activate peripheral and central chemoreceptors, resulting in a significant increase in sympathetic nerve activity.¹⁰ The increase in sympathetic nerve traffic in patients with OSA is present not only during sleep, but also while awake,¹¹ perhaps because hypoxia may cause a sustained increase in sympathetic outflow that outlasts the chemical stimulus.¹²

Although the mechanisms underlying the increased sympathetic outflow in patients with MetSyn alone are unclear, chemoreflex hypersensitivity may explain the sympathetic activation in patients with co-morbid MetSyn and OSA.

1
2
3 We therefore tested the hypotheses: 1) that patients with MetSyn have greater
4
5 chemoreflex sensitivity compared with health individuals; and 2) that OSA is associated with
6
7 further increases in chemoreflex sensitivity in MetSyn patients.
8
9

10 11 **Methods and Materials**

12 13 ***Study Population***

14
15 Consecutive patients were recruited from the Exercise Cardiology Ambulatory Unit of the
16
17 Heart Institute (InCor), Medical School, University of Sao Paulo. Patients were enrolled if
18
19 they had at least three of the five diagnostic criteria for the MetSyn as proposed by the Adult
20
21 Treatment Panel III Report:¹³ 1) waist circumference >102 cm in men and >88 cm in women;
22
23 2) fasting triglyceride level >150 mg/dL (>1.69 mmol/l); 3) HDL cholesterol <40 mg/dL
24
25 (<1.03 mmol/l) in men and <50 mg/dL (<1.29 mmol/l) in women; 4) blood pressure (BP)
26
27 >130/85 mmHg; and 5) fasting glucose level \geq 100mg/dL (\geq 6.1 mmol/l). Moreover, they were
28
29 taking no medications, were sedentary, were non-smokers, had no history of excessive
30
31 alcohol consumption, and had no evidence of overt cardiovascular disease at the time of the
32
33 study.
34
35
36
37

38
39 After admission evaluation, all subjects were invited to perform standard
40
41 polysomnography, regardless of the presence or absence of symptoms related to OSA. OSA
42
43 was defined by an apnea/hypopnea index (AHI)>15 events/hour by polysomnography as
44
45 previously described.¹⁴
46

47
48 The study was approved by the Scientific Commission of the Heart Institute (InCor),
49
50 and by the Ethics in Research Commission of the Clinical Hospital, University of São Paulo
51
52 (#1222/05), and written consent was given by each subject.
53
54
55
56
57
58
59
60

Procedures and Measures

Sleep study. Overnight polysomnography was performed using an EMBLA digital system (17 channels, EMBLA Medicare, USA) as previously described.¹⁵ The AHI was calculated as the total number of respiratory events (apneas plus hypopneas) per hour of sleep.

Muscle Sympathetic Nerve Activity. MSNA was recorded directly through a multiunit recording of the postganglionic efferent nerve from the peroneal nerve using the technique of microneurography.¹⁶ For recording and analysis the neurogram was recorded through a software program (WinDaq Software, Transonic Systems).

Other measurements. Forearm blood flow was measured by the noninvasive technique of venous occlusion plethysmography (Hokanson 201AG) as previously described.¹⁷ Forearm vascular conductance (FVC) was calculated by dividing forearm blood flow by mean BP multiply by hundred. Heart rate (HR) was monitored continuously through lead II of the EKG and BP was noninvasively measured on the leg, on a per-minute basis (Dixtal2010, Manaus, Brazil). The oxygen saturation (O₂sat) was monitored through a pulse oximeter (DX2405, OXYPLETH, Super Bright, Manaus, Brazil), and the carbon dioxide exhaled (end-tidal CO₂) with a capnograph (Dixtal, DX 1265 ETCO₂ CAPNOGARD, Manaus, Brazil). The respiratory rate (RR) was monitored with a piezoelectric thoracic belt (1132 Pneumotrace II; UFI). The minute ventilation (VE) was monitored by pneumotacograph (Hans Rudolph, Kansas City, MO).

Experimental Protocols

1
2
3 All studies were performed in the morning (7:00-9:00 AM), after a light caffeine-free
4
5 breakfast, with the subjects lying supine in a quiet air-conditioned room (22°C). After
6
7 instrumentation, patient leg was positioned for microneurography, and a microelectrode was
8
9 placed in the peroneal nerve.
10

11
12
13
14 *Peripheral and central chemoreflex evaluation.* Peripheral and central chemoreflex controls
15
16 were evaluated through the inhaling of a hypoxic (10% O₂ and 90% N₂, with titrated carbon
17
18 dioxide), and hypercapnic gas mixture (7% CO₂ and 93% O₂) as described by others.^{18,19} A
19
20 mouth piece and nasal clip were placed to allow inhaling of gases. HR, BP, MSNA, VE,
21
22 O₂sat, end-tidal CO₂, RR, and forearm blood flow were recorded for 3min at baseline,
23
24 followed by 3 min of hypoxia. After 15 min of a rest period in order to allow a return to basal
25
26 conditions, HR, BP, MSNA, VE, O₂sat, end-tidal CO₂, RR, and forearm blood flow were
27
28 recorded for 3 min of baseline, followed by 3 min of hypercapnia (Figure 1).
29
30
31
32
33

34 *Statistical Analysis*

35
36 The data are presented as mean±SE. Physical characteristics, polysomnography data,
37
38 and neural and hemodynamic measurements at rest were subjected to one-way ANOVA.
39
40 Two-way ANOVA with repeated measures was performed to test differences within-groups
41
42 and between-groups during peripheral and central chemoreflex stimulation. When
43
44 significance was found, Scheffe's post hoc comparison was performed. Probability values of
45
46 ≤ 0.05 were considered statistically significant.
47
48
49
50
51

52 **Results**

53 54 55 56 *Basal Measurements*

57
58
59
60

1
2
3 We studied 46 MetSyn patients (21 women), allocated into two groups, according to
4 the apnea/hypopnea index (AHI) obtained by the nocturnal polysomnography: 1) With OSA
5 (MetSyn+OSA; n=24), and 2) Without OSA (MetSyn-OSA; n=22). Eleven age-matched
6
7
8
9
10 healthy Controls were also enrolled in the study.

11
12 Physical characteristics, polysomnography data, and metabolic syndrome criteria of
13
14 MetSyn+OSA, MetSyn-OSA and Controls are shown in Table 1. Age was similar among
15
16 three groups. Body weight and BMI were similar between MetSyn-OSA and MetSyn+OSA
17
18 patients and higher than Controls (Table 1). The nocturnal polysomnography data showed no
19
20 differences among groups in total sleep time, sleep efficiency, stage 2, stage 3 and 4, or stage
21
22 REM of sleep. As expected, AHI and arousal index were higher and minimum oxygen
23
24 saturation lower in MetSyn+OSA than in MetSyn-OSA and Controls (Table 1). WC and
25
26 plasma glucose, triglycerides and HDL-cholesterol, were similar in MetSyn-OSA and
27
28 MetSyn+OSA, but higher WC and diastolic BP compared to Controls. Only MeSyn+OSA
29
30 had higher levels of glucose, triglycerides and systolic BP, and lower levels of HDL than
31
32 Controls (Table 1).
33
34
35

36
37 Baseline hemodynamic and ventilatory measurements during the experimental
38
39 protocol are shown in table 2. HR, mean BP, VE, O₂sat, and end-tidal CO₂ were similar
40
41 among groups. FVC was similar between MetSyn groups. However, MetSyn+OSA had lower
42
43 FVC compared to Controls. At baseline, MSNA was higher in both MetSyn groups compared
44
45 to Controls. In addition, MetSyn+OSA had higher MSNA than MetSyn-OSA patients (Figure
46
47 2 and 3).
48
49
50
51

52 *Peripheral chemoreflex sensitivity*

53
54 The responses of HR, mean BP, VE, RR, end-tidal CO₂, and FVC during hypoxia are
55
56 shown in Table 2. During hypoxia, HR, mean BP, VE and RR increased similarly in
57
58
59
60

1
2
3 MetSyn+OSA, MetSyn-OSA and Controls (Stage effect, $P<0.001$). End-tidal CO_2 did not
4
5 change whereas FVC increased at the 3rd min of hypoxia (Time effect, $P=0.0004$). During
6
7 hypoxia, FVC was lower in MetSyn+OSA compared to Controls (Group effect, $P=0.006$,
8
9 Table 2). Regarding the neural measurements, MSNA increased during hypoxia in
10
11 MetSyn+OSA and MetSyn-OSA (2nd and 3rd min) and in Controls (3rd min, Interaction,
12
13 $P=0.03$, Figure 2A). The comparisons among groups showed that the responses in MSNA
14
15 were greater in patients with MetSyn+OSA when compared to MetSyn-OSA or Controls
16
17 (Interaction, $P=0.03$, Figure 2A). In addition, the MSNA response to hypoxia was greater in
18
19 MetSyn-OSA than in Controls. SpO_2 was similarly reduced in all three groups at the 2nd and
20
21 3rd min of hypoxia (Time effect, $P<0.001$, Figure 2B).
22
23
24
25
26

27 *Central chemoreflex sensitivity*

28
29 The responses of HR, mean BP, VE, RR, SpO_2 , and FVC during hypercapnia are
30
31 shown in Table 3. HR, mean BP, RR, and SpO_2 increased similarly in MetSyn+OSA,
32
33 MetSyn-OSA and Controls (Time effect, $P<0.001$). FVC did not change and there were no
34
35 differences among groups (Table 3). As shown in Figure 2C, during hypercapnia MSNA
36
37 increased in MetSyn+OSA (1st, 2nd and 3rd min) and MetSyn-OSA (2nd and 3rd min,
38
39 Interaction, $P=0.005$). In contrast, MSNA did not change in Controls. The comparisons
40
41 among groups showed that the MSNA responses were greater in patients with MetSyn+OSA
42
43 and MetSyn-OSA than in Controls (Interaction, $P=0.005$). In addition, MSNA responses
44
45 during hypercapnia were greater in MetSyn+OSA than in MetSyn-OSA. End-tidal CO_2 was
46
47 similarly increased during hypercapnia in all groups (Time effect, $P<0.001$, Figure 2D). VE
48
49 increased in the 2nd min of hypercapnia in both MetSyn groups, while in the Controls, VE
50
51 increased at the 3rd min (Interaction, $P=0.03$). In addition, the VE response was higher in
52
53 MetSyn+OSA compared to Controls.
54
55
56
57
58
59
60

Discussion

The main findings of the present study are that: 1) MetSyn is associated with increased peripheral and central chemoreflex mediated sympathetic activation; and 2) OSA in patients with MetSyn further enhances peripheral and central chemoreflex gain.

Augmented sympathetic nerve activity in patients with MetSyn has been previously demonstrated. Grassi et al.⁶ elegantly showed that patients with MetSyn had muscle sympathetic nerve activity greater than healthy individuals. Recently, other investigators, taking into consideration the presence of occult sleep disorders, reported that OSA causes a further neural burden on MetSyn.^{5,8} The chemoreflexes may be an important contributor to tonic increases in sympathetic outflow in OSA. In the present study, we investigated whether OSA, besides leading to additional excitatory effects on sympathetic drive in patients with MetSyn, would heighten chemoreflex gain. We found that patients with MetSyn had increased chemoreflex sensitivity, which was further heightened by OSA. The fact that patients with MetSyn and OSA have greater sympathetic responses to hypoxia and hypercapnia than patients with MetSyn without OSA suggests that sympathetic excitation is likely activated by different mechanisms. Moreover, these findings reinforce the pathophysiologic importance of OSA in patients with comorbidities, as evident from our recent report on the association of OSA and hypertension having additive effects on atherosclerosis markers.¹⁴

Although hypertension,²⁰ obesity²¹ and hyperinsulinemia²² cause increases in sympathetic activity in humans, it seems unlikely that these diseases explain the difference in sympathetic activity responses in patients with MetSyn and OSA vs. patients with MetSyn without OSA. Our data show no differences in clinical risk factor levels between the two MetSyn groups studied. OSA was, in fact, the only apparent difference between patients with MetSyn and

1
2
3 OSA and patients with MetSyn without OSA. Therefore, the higher MSNA response to
4 hypoxia and hypercapnia in patients with MetSyn+OSA is unlikely to be attributable to the
5 metabolic disturbances, but rather to the coexisting sleep disorder.
6
7
8

9
10 Why should muscle sympathetic nerve activity be further increased during hypoxia and
11 hypercapnia in patients with MetSyn and OSA? Our study provides no definitive answer for
12 this question, but suggests some interesting possibilities. The present findings suggest a link
13 between chemoreflex control and the increase in sympathetic nerve activity in patients with
14 MetSyn and OSA. The activation of both peripheral and central chemoreceptors during
15 hypoxia and hypercapnia, respectively, causes exaggerated reflex sympathetic outflow in
16 patients with MetSyn plus OSA. Differentiation in central and peripheral chemoreflex
17 responses have been described in other diseases. There are strong evidences that hypertension
18 and left ventricular dysfunction potentiate peripheral chemoreflex response,^{10,23} while obesity
19 selectively potentiates central chemoreceptors.²⁴ The increased chemoreflex sensitivity found
20 in MetSyn without OSA could be explained by the overlap of disorders present in this
21 syndrome itself. However, when MetSyn patients have association of comorbid OSA,
22 chemoreflex response was exacerbated compared with MetSyn without OSA, despite similar
23 BMI, metabolic profile and blood pressure levels between MetSyn groups.
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40

41 The mechanisms that explain the chemoreflex hypersensitivity in patients with MetSyn
42 and OSA are out of scope of our study. However, since the frequent nocturnal apneas
43 stimulate compensatory mechanisms for hypoxemia, it is possible that OSA may be the
44 trigger for the peripheral and central chemoreflex hypersensitization in patients with MetSyn.
45 In a previous study, we provide evidence of impaired baroreflex control in patients with
46 MetSyn plus OSA.⁵ Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflexes has been
47 described in animals²⁵ and humans.²⁶ Somers et al.²⁶ showed that baroreceptor activation by
48 elevation of systemic pressure using intravenous phenylephrine infusions inhibits the
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

1
2
3 sympathetic response to hypoxia. These authors suggested that this selective interaction
4
5 occurs because carotid baroreceptor and chemoreceptor neurons are distributed in close
6
7 proximity in the solitary and paramedian reticular nuclei in the medulla, which could
8
9 facilitate these reflex interactions.²⁶ Since baroreflex sensitivity is impaired in MetSyn
10
11 patients with OSA,⁵ the baroreflex would be less able to restrain sympathetic activation.
12
13 Thus, impaired baroreflex mechanisms with consequent attenuation of their inhibitory
14
15 influence on the chemoreflexes, could act to exacerbate sympathetic drive in these patients.
16
17 Other possibility for the increase in chemoreflex control in patients with MetSyn and OSA is
18
19 the respiratory rate. Faster respiratory rate is associated with higher levels of sympathetic
20
21 traffic and potentiation of the chemoreflex response to hypoxia and hypercapnia.²⁷ However,
22
23 this explanation seems unlikely, because there were no differences in respiratory rate either
24
25 during hypoxia or during hypercapnia among MetSyn with OSA, MetSyn patients and
26
27 healthy individuals.
28
29
30
31
32
33

34 **Perspectives**

35
36 The heightened sympathetic activation during chemoreflex stimulation in patients
37
38 with both MetSyn and OSA may have significant clinical implications Increased sympathetic
39
40 nerve activity is associated with poor prognosis in humans (Barretto Int J Cardiol 2009). .
41
42 OSA is becoming increasingly evident in patients with MetSyn. These results emphasize the
43
44 importance of detecting OSA in patients with the MetSyn, since treatment of the OSA may
45
46 improve some of the characteristics of the metabolic syndrome. Furthermore, treatment
47
48 strategies directed at patients with MetSyn and OSA should also target a reduction in
49
50 sympathetic nerve activity and an improvement in chemoreflex sensitivity. Clearly, CPAP
51
52 would be an important therapeutic approach. In addition, non-pharmacological therapy based
53
54 on diet and exercise may be another interesting strategy. Previous observations showed that
55
56
57
58
59
60

1
2
3 this combined strategy reduced muscle sympathetic nerve activity and blood pressure, and
4
5 restored vascular function in both adults and children with obesity.^{28,29} Exercise has been also
6
7 shown to improve chemoreflex sensitivity in heart failure rabbits,³⁰ and arterial baroreflex
8
9 and chemoreflex function in diabetic rats.³¹
10

11 12 13 14 **Sources and Funding**

15
16 Ivani C Trombetta (#306931/2006-0), Carlos E Negrão (#304304/2004-2), and Maria
17
18 Urbana PB Rondon (#305159/2005-4) were supported by Conselho Nacional de Pesquisa
19
20 (CNPq). Cristiane Maki Nunes was supported by Coordenação de Aperfeiçoamento de
21
22 Pessoal de Nível Superior (CAPES). Virend K. Somers is supported by National Institutes of
23
24 Health grants NIH HL65176 and NIH 1 UL1 RR024150 from the National Center for
25
26 Research Resources (NCRR), a component of the National Institutes of Health (NIH), and the
27
28 NIH Roadmap for Medical Research. This project is solely the responsibility of the authors
29
30 and does not necessarily represent the official view of NCRR or NIH.
31
32
33
34
35
36

37 **Contributions of Authors:** The authors contributed significantly to the study and take full
38
39 responsibility for the integrity and accuracy of the data.
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

References

1. Vgontzas AN, Bixler EO, Chrousos GP. Sleep apnea is a manifestation of the metabolic syndrome. *Sleep Med Rev.* 2005;9:211-224.
2. Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF, Genta PR, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with poor glycemic control in consecutive patients with Metabolic Syndrome. *J Cardiometab Syndr.* 2009; 4:89-95.
3. Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnoea, metabolic syndrome, and cardiovascular outcomes. *Eur Heart J.* 2004; 25:709-711.
4. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J.* 2004; 25:735-741.
5. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, et al. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome--implications for cardiovascular risk. *Sleep.* 2010;3:1193-1199.
6. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, et al. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia.* 2005;48:1359-1365.
7. 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;32:1039-1043.
8. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, et al. Reinforcement of the adrenergic overdrive in the metabolic syndrome complicated by obstructive sleep apnea. *J Hypertens.* 2010; 28:1313-1320.

- 1
2
3 9. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure Part I: Obstructive sleep apnea.
4
5 *Circulation*. 2003;107:1671–1678.
6
- 7
8 10. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes – physiology and clinical
9
10 implications. *Acta Physiol Scand*. 2003;177:377–384.
11
- 12 11. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in
13
14 obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96:1897–1904.
15
- 16 12. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ. Exposure to hypoxia produces long-lasting
17
18 sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol*. 2001;91:1555-1562.
19
- 20 13. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, et al. American Heart Association; National
21
22 Heart, Lung, and Blood Institute. Diagnosis and management of the metabolic
23
24 syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute
25
26 Scientific Statement. *Circulation*. 2005;112:2735-2752.
27
- 28 14. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of
29
30 obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis.
31
32 *Hypertension*. 2009;53:64-69.
33
- 34 15. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho
35
36 G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care*
37
38 *Med*. 2005;172:613-618.
39
- 40 16. Fagius J and Wallin BG. Long-term variability and reproducibility of human muscle
41
42 nerve activity at rest, as reassessed after a decade. *Clin Auton Res*. 1993;3:201–205.
43
- 44 17. Negrao CE, Hamilton MA, Foranow CG, Hage A, Moriguchi JD, Middlekauff HR.
45
46 Impaired endothelium-mediated vasodilation is not the principal cause of
47
48 vasoconstriction in hear failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;278:H168–
49
50 H174.
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 18. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and
4
5 hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol*.
6
7 1989;7:2101-2106.
8
9
10 19. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and
11
12 hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl*
13
14 *Physiol*. 1989;67:2095-2100.
15
16 20. Rondon MU, Laterza MC, de Matos LD, et al. Abnormal muscle metaboreflex control
17
18 of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. *Am J Hypertens*.
19
20 2006;19:951-957.
21
22
23 21. Ribeiro MM, Trombetta IC, Batalha LT, et al. Muscle sympathetic nerve activity and
24
25 hemodynamic alterations in middle-aged obese women. *Braz J Med Biol Res*. 2001;
26
27 34:475-478.
28
29
30 22. Scherrer U, Sartori C. Insulin as a vascular and sympathoexcitatory hormone:
31
32 implications for blood pressure regulation, insulin sensitivity, and cardiovascular
33
34 morbidity. *Circulation*. 1997; 96:4104-4113.
35
36
37 23. Di Vanna A, Braga AM, Laterza MC, et al. Blunted muscle vasodilatation during
38
39 chemoreceptor stimulation in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ*
40
41 *Physiol*. 2007;293:846-852.
42
43
44 24. Narkiewicz K, Kato M, Pesek CA, Somers VK. Human obesity is characterized by a
45
46 selective potentiation of central chemoreflex sensitivity. *Hypertension*. 1999;33:1153-
47
48 1158.
49
50 25. Heistad DD, Abboud FM, Mark AL, Schmid PG. Interaction of baroreceptor and
51
52 chemoreceptor reflexes. Modulation of the chemoreceptor reflex by changes in
53
54 baroreceptor activity. *J. Clin. Invest*. 1974;53:1226-1236.
55
56
57
58
59
60

- 1
2
3 26. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor
4 reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J. Clin. Invest.*
5 1991;87:1953-1957.
6
7
8
9
10 27. Narkiewicz K, van de Borne P, Montano N, Hering D, Kara T, Somers VK.
11 Sympathetic neural outflow and chemoreflex sensitivity are related to spontaneous
12 breathing rate in normal men. *Hypertension*. 2006;47:51-55.
13
14
15
16 28. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, et al. Weight loss improves neurovascular
17 and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*.
18 2003;285:H974-H982.
19
20
21
22 29. Ribeiro MM, Silva AG, Santos NS, et al. Diet and exercise training restore blood
23 pressure and vasodilatory responses during physiological maneuvers in obese
24 children. *Circulation*. 2005;111:1915-1923.
25
26
27
28
29 30. Li YL, Ding Y, Agnew C, Schultz HD. Exercise training improves peripheral
30 chemoreflex function in heart failure rabbits. *J Appl Physiol*. 2008;105:782-790.
31
32
33
34 31. Harthmann AD, De Angelis K, Costa LP, et al. Neurocirculatory consequences of
35 negative intrathoracic pressure vs. asphyxia during voluntary apnea. *J Appl Physiol*.
36 1993;74:2969-2975.
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

Figure legends

Figure 1. Timeline of experimental protocols for evaluation of peripheral and central chemoreflex controls. HR, heart rate; BP, blood pressure; MSNA, muscle sympathetic nerve activity; VE, minute ventilation, O₂Sat, oxygen saturation; End-tidal CO₂, carbon dioxide exhaled; RR, respiratory rate; FBF, forearm blood flow.

Figure 2. Muscle sympathetic nerve activity (MSNA, Panel A) and oxygen saturation (O₂ saturation, Panel B) during hypoxia and MSNA (Panel C) and carbon dioxide exhaled (End-tidal CO₂, Panel D) during hypercapnia in patients with metabolic syndrome plus obstructive sleep apnea (MetSyn+OSA), patients with metabolic syndrome without obstructive sleep apnea (MetSyn-OSA) and normal Controls. Note that, either during hypoxia or during hypercapnia, both MetSyn groups had higher MSNA responses than Controls and that MetSyn+OSA have higher MSNA responses compared to MetSyn-OSA. *P<0.05 vs. Control; † P<0.05 vs. MetSyn+OSA and MetSyn-OSA.

Figure 3. Sympathetic neurograms at baseline, during hypoxia and during hypercapnia in one subject representative from each group: metabolic syndrome and obstructive sleep apnea (MetSyn+OSA), metabolic syndrome without obstructive sleep apnea (MetSyn-OSA), and Controls.

Table 1. Physical characteristics, polysomnography data at baseline.

	MetSyn + OSA (n=24)	MetSyn - OSA (n=22)	Control (n=11)
<i>Physical characteristics</i>			
Age, ys	48±1.8	44±1.7	47±2.3
Body weight, kg	89±2.0*	89±2.6*	73±4.1
BMI, kg/m²	32±0.5*	33±0.7*	25±1.0
<i>Polysomnography data</i>			
Total sleep time, min	413±14.3	375±15.8	400±18.2
Sleep efficiency, %	87±2.4	82±3.3	87±0.04
S2, %	62±2.1	58±2.0	61±0.03
S3-4, %	12±0.02	17±0.02	14±0.02
REM, %	20±0.01	20±0.02	19±0.03
Arousal index, events/hour	22±4.6	10±1.4	8±1.7
AHI, events/hour	41±4.9*†	8±0.9	5±1.2
Minimal oxygen saturation, %	80±1.5*†	87±0.9	93±0.01
<i>Metabolic syndrome criteria</i>			
Waist Circumference, cm	107±1.4*	107±1.8*	87±4.7
Glucose, mg/dL	106±2.6*	102±2.3	95±1.0
Triglycerides, mg/dL	200±27.8*	180±20.4	97 ±10.7
HDL, mg/dL	41±2.0*	43±2.5	51±4.6
SBP, mmHg	132±3.9*	130±2.5	113±2.5
DBP, mmHg	88±2.3*	89±1.8*	74±3.5

Values are mean ± SEM. MetSyn, metabolic syndrome patients; OSA, obstructive sleep apnea patients; BMI, body mass index; S2 and S3-4, stage 2 and stage 3 and 4 of sleep, respectively; REM, rapid eye movements stage of sleep; AHI, apnea/hypopnea index; SBP,

1
2
3
4
5
6
7
8
9
10
11
12
13
14
15
16
17
18
19
20
21
22
23
24
25
26
27
28
29
30
31
32
33
34
35
36
37
38
39
40
41
42
43
44
45
46
47
48
49
50
51
52
53
54
55
56
57
58
59
60

systolic blood pressure; DBP, diastolic blood pressure. * $P < 0.05$ vs. C; † $P < 0.05$ vs. MetSyn-OSA.

Privileged Communication

Table 2. Hemodynamic and ventilatory measurements at rest and during peripheral chemoreflex stimulation by hypoxia in MetSyn patients with or without OSA and Controls.

		Hypoxia			
		Baseline	1 min	2 min	3 min
HR, beats/min	MetSyn+OSA	67±2.0	74±2.4*	78±2.6*	80±2.3*
	MetSyn-OSA	68±1.9	76±2.0*	82±2.3*	84±2.1*
	Control	63±1.7	70±2.1*	77±2.7*	79±2.3*
MBP, mmHg	MetSyn+OSA	108±2.2	110±2.5	116±2.4*	117±2.6*
	MetSyn-OSA	99±2.9	102±2.7	105±3.1*	110±4.1*
	Control	101±2.7	100±3.9	107±3.5*	108±3.6*
VE, l/min	MetSyn+OSA	9.8±0.6	10.9±0.6*	13.4±0.7*	13.9±0.8*
	MetSyn-OSA	8.9±0.5	10.4±0.5*	13.0±0.6*	13.1±0.6*
	Control	8.1±0.7	9.3±0.7*	11.0±0.9*	12.1±1.2*
RR, breaths/min	MetSyn+OSA	15±0.9	15±0.9	16±1.1*	16±1.0*
	MetSyn-OSA	14±0.9	14±1.0	15±1.1*	15±1.1*
	Control	14±0.9	15±0.9	16±1.3*	16±1.5*
End-tidal CO₂, mmHg	MetSyn+OSA	38.9±0.9	37.5 ± 0.9	37.2 ± 0.9	37.1±0.9
	MetSyn-OSA	38.8±0.8	38.1±0.7	37.1±0.8	37.0±0.8
	Control	37.1±1.0	37.3±0.7	37.4±0.8	36.7±0.8
FVC (U)	MetSyn+OSA	1.47±0.1 [†]	1.50±0.1 [†]	1.52±0.1 [†]	1.57±0.1 [†] *
	MetSyn-OSA	1.80±0.1	1.89±0.1	1.91±0.2	1.94±0.2*

Table 3. Hemodynamic and ventilatory measurements at rest and during central chemoreflex stimulation by hypercapnia in MetSyn patients with or without OSA and Controls.

		Hypercapnia			
		Baseline	1 min	2 min	3 min
HR, beats/min	MetSyn+OSA	66±2.2	68±2.4	69±2.2*	69±2.4*
	MetSyn-OSA	67±2.0	69±2.1	70±2.3*	70±1.7*
	Control	61±2.3	63±2.2	63±2.4*	63±2.6*
MBP, mmHg	MetSyn+OSA	107±2.1	110±1.9*	114±2.6*	115±2.7*
	MetSyn-OSA	101±2.2	103±3.2*	106±3.0*	108±2.9*
	Control	100±2.9	104±2.5*	105±3.0*	107±3.2*
VE, l/min	MetSyn+OSA	9.3±0.4	11.1±0.5	17.5±1.0*	22.2±1.6*†
	MetSyn-OSA	8.8±0.5	10.3±0.6	15.4±1.0*	18.8±1.2*
	Control	8.2±0.9	9.2±0.8	13.6±1.2	16.1±1.4*
RR, breaths/min	MetSyn+OSA	14±0.9	15±1.0*	16±1.0*	17±1.1*
	MetSyn-OSA	14±1.1	15±1.1*	16±1.1*	17±1.3*
	Control	15±1.3	16±1.2*	16±1.2*	17±1.3*
O₂ saturation, %	MetSyn+OSA	97.3±0.2	98.2±0.2	99.1±0.2*	99.4±0.2*
	MetSyn-OSA	97.5±0.2	97.8±0.2	99.5±0.2*	99.5±0.1*
	Control	97.6±0.3	97.8±0.4	99.2±0.2*	99.2±0.2*
FVC (U)	MetSyn+OSA	1.48±0.1	1.53±0.1	1.53±0.1	1.60±0.1
	MetSyn-OSA	1.84±0.1	1.85±0.2	1.82±0.2	1.95±0.3
	Control	2.02±0.4	1.94±0.3	2.01±0.3	2.03±0.3

Values are mean ± SEM. MetSyn, metabolic syndrome patients; OSA, obstructive sleep apnea patients; HR, heart rate; MBP, mean blood pressure; VE, minute ventilation, respiratory rate, FVC, forearm vascular conductance. * $P < 0.05$ vs. baseline; † $P < 0.05$ vs. C.

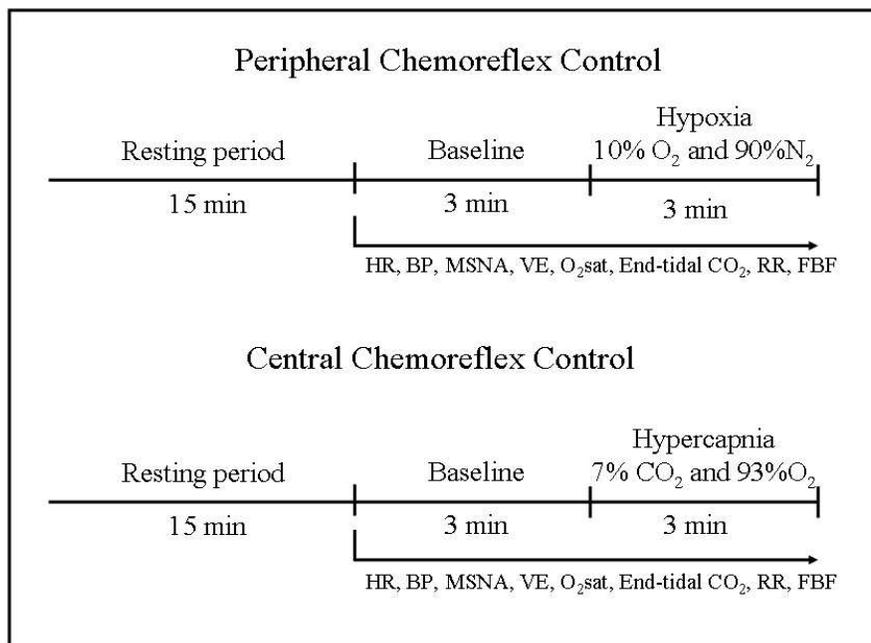


Figure 1. Timeline of experimental protocols for evaluation of peripheral and central chemoreflex controls. HR, heart rate; BP, blood pressure; MSNA, muscle sympathetic nerve activity; VE, minute ventilation, O₂Sat, oxygen saturation; End-tidal CO₂, carbon dioxide exhaled; RR, respiratory rate; FBF, forearm blood flow.
254x190mm (96 x 96 DPI)

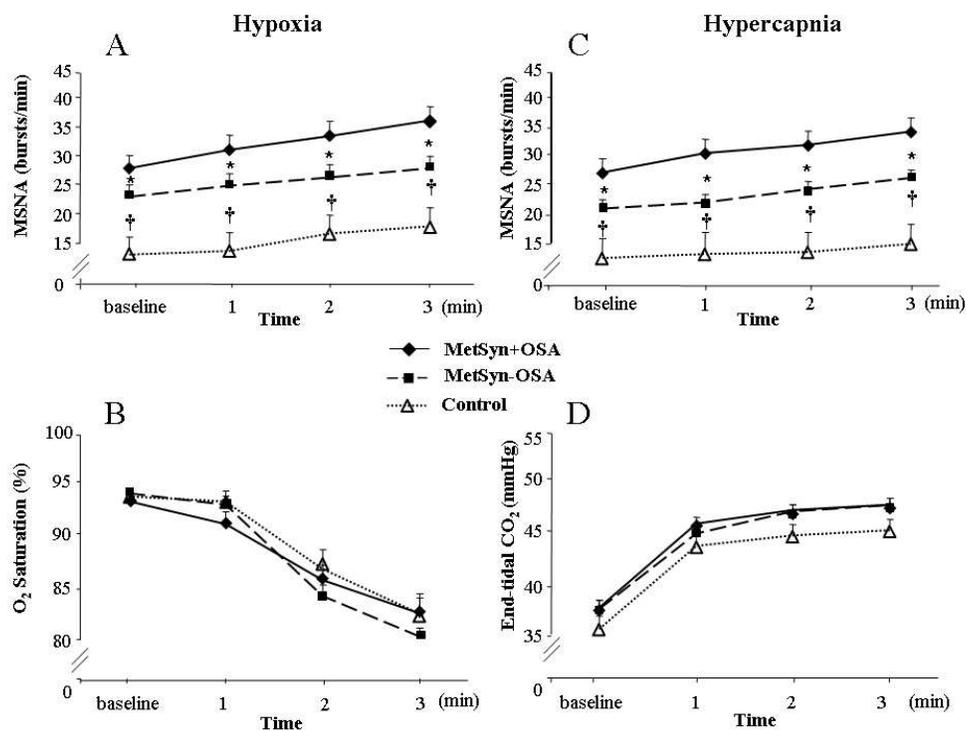


Figure 2. Muscle sympathetic nerve activity (MSNA, Panel A) and oxygen saturation (O₂ saturation, Panel B) during hypoxia and MSNA (Panel C) and carbon dioxide exhaled (End-tidal CO₂, Panel D) during hypercapnia in patients with metabolic syndrome plus obstructive sleep apnea (MetSyn+OSA), patients with metabolic syndrome without obstructive sleep apnea (MetSyn-OSA) and normal Controls. Note that, either during hypoxia or during hypercapnia, both MetSyn groups had higher MSNA responses than Controls and that MetSyn+OSA have higher MSNA responses compared to MetSyn-OSA. * $P < 0.05$ vs. Control; † $P < 0.05$ vs. MetSyn+OSA and MetSyn-OSA.
254x190mm (96 x 96 DPI)

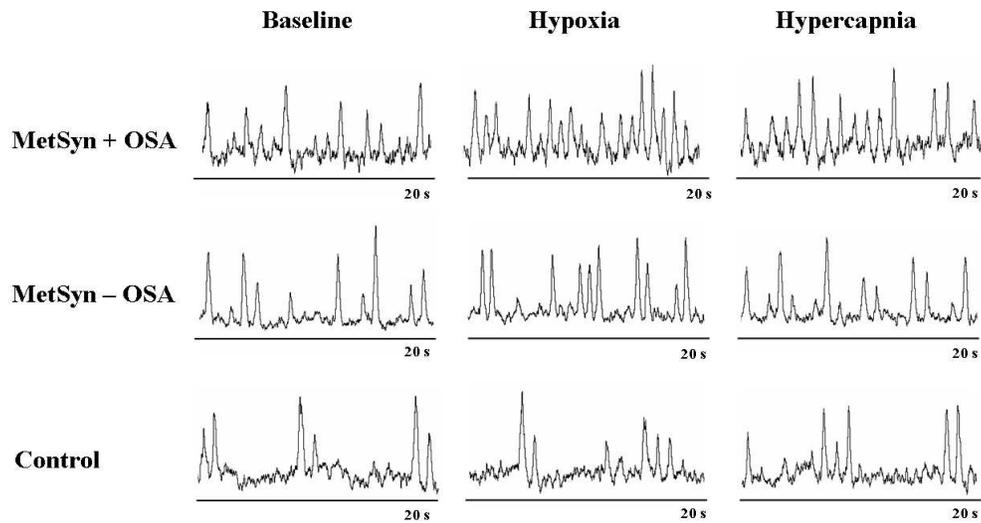


Figure 3. Sympathetic neurograms at baseline, during hypoxia and during hypercapnia in one subject representative from each group: metabolic syndrome and obstructive sleep apnea (MetSyn+OSA), metabolic syndrome without obstructive sleep apnea (MetSyn-OSA), and Controls. 329x190mm (96 x 96 DPI)

Communication