UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE ARTES CIÊNCIAS E HUMANIDADES
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA ATIVIDADE FÍSICA

ROSYVALDO FERREIRA SILVA

**RESPOSTA VASCULAR DURANTE O TESTE DE ESTRESSE MENTAL EM
ADULTOS FISICAMENTE ATIVOS E SEDENTÁRIOS COM APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO**

São Paulo

2017

ROSYVALDO FERREIRA SILVA

**RESPOSTA VASCULAR DURANTE O TESTE DE ESTRESSE MENTAL EM
ADULTOS FISICAMENTE ATIVOS E SEDENTÁRIOS COM APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO**

Versão Corrigida

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências, pelo programa de pós-graduação em Ciências da Atividade Física.

Versão corrigida contendo as alterações solicitadas pela comissão julgadora em 30 de outubro de 2017. A versão original encontra-se na biblioteca da EACH/USP e na Biblioteca Digital de Teses e Dissertações da USP (BDTD) de acordo com a resolução CoPGr 6018, de 13 de outubro de 2011.

Área de Concentração: Atividade Física, Saúde e Lazer.

Orientador (a) Prof^a. Dr^a. Linda Massako Ueno Pardi

São Paulo

2017

Autorizo a reprodução e divulgação total ou parcial deste trabalho, por qualquer meio convencional ou eletrônico, para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Universidade de São Paulo. Escola de Artes, Ciências e Humanidades. Biblioteca)

Silva. Rosyvaldo Ferreira

Resposta vascular durante o teste de estresse mental em adultos
fisicamente ativos e sedentários com apneia obstrutiva do sono /
Rosyvaldo Ferreira Silva ; orientadora, Linda Massako Ueno Pardi. – São
Paulo, 2017
66 p.: il.

Dissertação (Mestrado em Ciências) - Programa de Pós-
Graduação em Ciências da Atividade Física, Escola de Artes,
Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo
Versão corrigida

1. Atividade física. 2. Apneia do sono tipo obstrutiva. 3.
Estresse. 4. Vasodilatação. I. Pardi, Linda Massako Ueno, orient.
II. Título

CDD 22.ed. – 613.7

SILVA, Rosyvaldo Ferreira

**RESPOSTA VASCULAR DURANTE O TESTE DE ESTRESSE MENTAL EM
ADULTOS FISICAMENTE ATIVOS E SEDENTÁRIOS COM APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO**

Dissertação apresentada à Escola de Artes, Ciências e Humanidades da Universidade de São Paulo, para obtenção do título de Mestre em Ciências, pelo programa de pós-graduação em Ciências da Atividade Física.

Área de Concentração: Atividade Física, Saúde e Lazer.

Aprovado em 30/10/2017

BANCA EXAMINADORA:

Prof Dr. Felipe Snatiago Chambergo Alcade

Universidade de São Paulo, Escola de Artes, Ciências e Humadades

Prof Dr. Reury Frank Pereira Bacurau

Universidade de São Paulo, Escola de Artes, Ciências e Humadades

Prof Dr^a. Rafaela Garcia Santos de Andrade

Associação Braileira do Sono

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais **Diva** e **Antônio José** (in memory) por todo amor e dedicação durante toda minha vida. Pai, por mais que não tenhamos convivido juntos por muito tempo, onde estiver, saiba que o senhor foi muito importante durante toda minha formação como cidadão e profissional. Às minhas irmãs **Rosilângela** e **Roselane**, por todo amor e apoio que sempre dedicaram a mim. A meu irmão **Ronivaldo**, que sempre se dispôs a ajudar quando precisei. A minha companheira **Daniella Patrícia**, por sua paciência e cuidados nos momentos difíceis e, acima de tudo, por fazer de mim uma pessoa ainda mais feliz.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a **Deus** por ter me dado força para nunca desistir de tentar alcançar meus objetivos.

À minha mãe **Diva** que embora não tenha uma instrução superior, sempre me incentivou a estudar. E para isso não mediu esforços para que nunca me faltasse o caderno e o lápis.

À minha madrinha (segunda mãe) **Tânia**, que na ausência da minha mãe, me criou como um filho. Obrigado pelas palmadas (rs), elas com certeza podem ter mudado minha história.

Às minhas irmãs **Rosilângela** e **Roselane** por todo suporte (em especial o financeiro) dedicado a mim em todos esses anos em que estou fora de casa.

Ao meu irmão **Ronivaldo**, por todos os momentos alegres que sempre me proporcionou mesmo eu estando longe de casa.

À **Daniella Patrícia**, uma pessoa mais que especial que Deus colocou no meu caminho para andar junto a mim nesse momento. Sou muito grato por tudo que fizeste por mim durante todo esse tempo em que estamos juntos. Obrigado!

À minha tia **Iranilde**, que me acolheu como um filho em sua casa durante a minha mudança de cidade para poder estudar o que almejava. Tia, sem a sua ajuda isso que está acontecendo talvez não fosse possível de acontecer. Meus mais sinceros agradecimentos.

A meu primo e compadre **Ronilton** e a sua esposa **Cristine**, por todos os momentos proporcionados e ajuda quando mais precisava.

Às minhas primas **Darlene**, **Sandra**, **Shirleny**, **Denise** e **Roseane**, que sempre me apoiaram e incentivaram durante essa trajetória.

Aos meus amigos (pais adotivos) **Carlos Régis e Francisca**, que sempre que precisei de ajuda, estavam dispostos a me socorrer. Vocês são membros da família.

A meu amigo **Marlon Lemos**, por sempre estar me apoiando e, por nossas horas e horas de conversas a respeito de toda essa loucura que é estudar com objetivo de alcançar a excelência na nossa área de atuação.

A todos os amigos que fiz durante esse processo de formação: **Euler Alves, Giovanna de Mello, Adriana Sarmento, Larissa Ferreira, Denise Lobo, Bruna Piovezani, Daniela Agostinho, Camila Paixão, Newton Nunes, Sara Rodrigues, Akotitherene Marques, Felipe Cepeda, Francis Ribeiro, Sandra Sino, Mônica Marques, Fabiana Guimarães, Rosangela Aureliano e Guilherme Fonseca.**

Às Doutoradas: **Marta Lima, Amanda Rodrigues, Fabiana Hortas, Janieire Nunes, Ana Maria Braga**, por todo suporte médico durante nosso estudo.

Agradeço aos meus companheiros de grupo **Thiago Goya, Renan Guerra, Larissa Matheus e Maíra Siqueira**, por toda colaboração no dia a dia e, acima de tudo, por nossa amizade construída.

Agradeço especialmente à minha orientadora, **Linda Massako Ueno Pardi** por toda confiança e ensinamento dedicados a mim. Seu profissionalismo e dedicação são, sem dúvida nenhuma, uma inspiração para mim.

Professora **Ivani Trombetta**, à senhora vai meu muitíssimo obrigado por ter me dado à oportunidade inicial para poder hoje estar realizando tudo isso. Nunca esquecerei aquele dia 8 de outubro de 2012, no qual a senhora me recebeu às 07h:10min da manhã e, ao final da nossa conversa, a senhora falou que eu estava aceito para realizar a capacitação no início de 2013. Muito Obrigado!

Agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP (Processo nº: 14795-0/2015) pelo apoio financeiro

**“Obstáculos são aquelas coisas assustadoras
que você vê quando desvia os seus olhos da
sua meta”**

Henry Ford.

RESUMO

SILVA, Rosyvaldo Ferreira. **Resposta vascular durante o teste de estresse mental em adultos fisicamente ativos e sedentários com apneia obstrutiva do sono.** 2017. 65f. Dissertação (Mestrado em Ciências). — Escola de Artes, Ciências e Humanidades, Universidade de São Paulo, São Paulo. 2017. Versão Corrigida.

O objetivo deste estudo foi comparar a resposta do vascular durante o teste de estresse mental em adultos sedentários (SED) e fisicamente ativos (FA) com apneia obstrutiva do sono (AOS). Os pacientes não tratados com AOS e sem outras comorbidades foram classificados em SED e FA de acordo com o Questionário Internacional de atividade física. A pressão sanguínea, a frequência cardíaca, o fluxo sanguíneo do antebraço (FSA) (pletismografia) e a condutância vascular do antebraço ($CVA = FSA / \text{pressão sanguínea} \times 100$) foram medidas continuamente em repouso (4 min), seguidas de 3 min do teste Stroop Color Word Test (SCWT) também conhecido como teste de estresse mental. Quarenta pacientes com AOS (homens = 24, idade = 50 ± 1 anos, índice de massa corporal = $29 \pm 0,5 \text{ Kg/m}^2$, índice de apneia hipopnéia = 39 ± 4 eventos/h) divididos em SED ($n = 21$) e FA ($n = 19$) apresentaram diferença significativa na quantidade de tempo gasto em atividade física (20 ± 8 vs. 239 ± 32 minutos/semana, respectivamente). Os grupos foram semelhantes em relação ao sexo, idade, índice de massa corporal, frequência cardíaca do nível educacional e pressão arterial média em repouso, bem como percepção de estresse no final do SCWT. Em contraste, FSA basal ($1,7 \pm 0,08 \text{ mL/min/100mL}$ vs $2,5 \pm 0,19 \text{ mL/min/100mL}$) e CVA ($1,7 \pm 0,07$ vs $2,5 \pm 0,2$) foram significativamente menores no grupo SED quando comparados a FA, respectivamente ($p < 0,05$). A resposta de frequência cardíaca e pressão arterial ao SCWT foram semelhantes e aumentou em ambos os grupos. O FSA ($3,5 \pm 0,2 \text{ mL/min/100mL}$ vs $2,4 \pm 0,14 \text{ mL/min/100mL}$) e a CVA ($3,5 \pm 0,2$ vs $2,3 \pm 0,1$) durante SCWT foi significativamente menor no grupo SED quando comparados ao grupo FA ($P < 0,05$). Houve uma correlação significativa entre a atividade física no tempo de lazer e FSA ($r = 0,57$; $P < 0,05$) e CVA ($r = 0,48$; $P < 0,05$). Conclui-se, que, a resposta vascular nos pacientes com AOS é influenciada pelo nível de atividade física de lazer. O alto nível de atividade física pode proteger a disfunção cardiovascular em repouso e na condição de estresse mental em pacientes com AOS moderado a severo.

Palavras-chave: Atividade física. Estresse mental. Apneia obstrutiva do sono. Fluxo sanguíneo do antebraço. Condutância vascular do antebraço.

ABSTRACT

SILVA, Rosyvaldo Ferreira. **Vascular response during the mental stress test in physically active and sedentary adults with obstructive sleep apnea.** 2017. 65f. Dissertation (Master of Science). — School of Arts, Sciences and Humanities, University of São Paulo, São Paulo. 2017. Corrected version.

The objective of this study was to compare a vascular response during the mental stress test in sedentary (SED) and physically active (PA) patients with obstructive sleep apnea (OSA). Patients not treated with OSA and without other comorbidities were classified in SED and PA according to the International Questionnaire of Physical Action. Blood pressure, heart rate, forearm blood flow (plethysmography) and forearm vascular conductance ($FVC = FBF / \text{blood pressure} \times 100$) were measured continuously at rest (4 min), followed by 3 min of the test Stroop Color Word Test (SCWT) also known as mental stress test. Forty patients with OSA (men = 24, age = 50 ± 1 years, body mass index = $29 \pm 0.5 \text{ kg} / \text{m}^2$, apnea hypopnea index = 39 ± 4 events / h) divided in SED (n = 19) and PA (n = 19) presented a significant difference in the amount of time spent in physical activity (20 ± 8 vs. 239 ± 32 minutes / week, respectively). The groups are similar in relation to gender, age, body mass index, heart rate at educational level, and mean resting blood pressure, as well as perceived stress at the end of SCWT. In contrast, baseline FBF ($1.7 \pm 0.08 \text{ mL/min/100mL}$ vs $2.5 \pm 0.19 \text{ mL/min/100mL}$) and FVC ($1.7 \pm 0.07 \text{ U}$ vs $2.5 \pm 0.2 \text{ U}$) were significantly lower without SED group when compared to PA, respectively ($p < 0.05$). The heart rate and blood pressure response to SCWT were similar and increased in both groups. The FBF ($3.5 \pm 0.2 \text{ mL/min/100mL}$ vs $2.4 \pm 0.14 \text{ mL/min/100mL}$) and the FVC ($3.5 \pm 0.2 \text{ U}$ vs $2.3 \pm 0.1 \text{ U}$) during SCWT was much lower in the SED group when compared to the group PA ($P < 0.05$). There was a significant correlation between physical activity without leisure time and FBF ($r = 0.57$, $P < 0.05$) and FVC ($r = 0.48$, $P < 0.05$). In conclusion, the vascular response in OSA patients is influenced by the level of leisure physical activity. The high level of physical activity may protect a cardiovascular dysfunction at rest and mental stress condition in patients with moderate to severe OSA.

Keywords: Physical activity. Mental stress. Obstructive sleep apnea. Forearm blood flow. Forearm vascular conductance.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Avaliação da função cardíaca por ecocardiografia transtorácica basal	28
Figura 2 - Avaliação do fluxo sanguíneo muscular por plestimografia de oclusão venosa.....	29
Figura 3 - Avaliação da pressão arterial por método não invasivo.	30
Figura 4 - Teste de Stroop Color Word Test adaptado (conflito palavra-cor)	31
Figura 5 - Protocolo experimental.	32
Figura 6 - Resposta do fluxo sanguíneo do antebraço (FSA) avaliado pela diferença (Δ) entre o valor absoluto de cada minuto do teste de estresse mental e o valor absoluto basal nos pacientes sedentários (SED) e fisicamente ativos (FA) com apneia obstrutiva do sono..	39
Figura 7 - Resposta da condutância vascular do antebraço (CVA) avaliado pela diferença (Δ) entre o valor absoluto de cada minuto do teste de estresse mental e o valor absoluto basal do nos pacientes com apneia sedentários (SED) e fisicamente ativos (FA) com obstrutiva do sono.....	40
Figura 8 - Correlação entre o fluxo sanguíneo do antebraço e atividade física no lazer nos grupos FA e SED.	41
Figura 9 - Correlação entre condutância vascular do antebraço e atividade física no lazer nos grupos FA e SED.	42

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas, antropométricas e clínicas dos pacientes com apneia obstrutiva do sono sedentários e dos pacientes com apneia obstrutiva do sono fisicamente ativos.	34
Tabela 2. Tempo de atividade física referido no IPAQ (minutos por semana) dos pacientes sedentários e fisicamente ativos com apneia obstrutiva do sono.....	35
Tabela 3 - Parâmetros do sono, hemodinâmicos e neurovasculares basais dos pacientes sedentários e fisicamente ativos com apneia obstrutiva do sono.....	37
Tabela 4 - Parâmetros hemodinâmicos no repouso e durante o teste de estresse mental	38

LISTA DE ABREVIATURAS

FA – Grupo fisicamente ativo

ANOVA – Análise de variância

ANSM – Atividade nervosa simpática muscular

AOS – Apneia obstrutiva do sono

CVA – Condutância vascular do antebraço

EM – Estresse mental

FC – Frequência cardíaca

FEVE – Fração de ejeção do ventrículo esquerdo

FSA – Fluxo sanguíneo do antebraço

HPA – Hipotálamo-hipofisário-adrenal

IAH – Índice de apneia-hipopneia

IMC – Índice de massa corporal

IPAQ – Questionário Internacional de Atividade Física

PAD – Pressão arterial diastólica

PAM – Pressão arterial média

PAS – Pressão arterial sistólica

SED – Grupo sedentário

ON – Óxido nítrico

LISTA DE SÍMBOLOS

$\geq$	Maior ou igual a
$\leq$	Menor ou igual a
Δ	Delta (variação)
$\pm$	Mais ou menos
$\dagger$	Cruz
$\ddagger$	Cruz dupla
%	Porcentagem
χ^2	Chi quadrado
$>$	Maior que
$<$	Menor que
*	Asteriscos
mL/min/100mL	Miliitro por minuto por 100 mililitros
Kg/m ²	Quilograma pr metro quadrado
Kg	Quilograma
eventos/h	Eventos por hora de sono
O ₂	Oxigênio
mmHg	Milímetros de mercúrio
U	Unidade darbitrária
Bpm	Batimentos por minutos
Hz	Hertz

LISTA DE SIGLAS

CAAE – Certificado de Apresentação para Apreciação Ética

CEP – Comitê de Ética em Pesquisa

EACH – Escola de Artes, Ciências e Humanidades

InCor/FMUSP – Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
1.1	Apneia obstrutiva do sono	19
1.2	Estresse mental	21
1.3	Exercício físico, apneia do sono e fluxo sanguíneo	23
2	OBJETIVOS	25
3	HIPÓTESE.....	25
4	MATERIAIS E MÉTODOS.....	26
4.1	Amostra	26
4.2	Procedimentos	27
4.2.1	Avaliação do nível de atividade física.....	27
4.2.2	Avaliação da função cardíaca.....	27
4.2.3	Pressão arterial braquial	28
4.2.4	Avaliação do fluxo sanguíneo	29
4.2.5	Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos durante o teste de estresse mental....	30
4.2.6	Teste de estresse mental	31
4.2.7	Protocolo experimental.....	32
4.3	Análise estatística	33
5	RESULTADOS.....	34
5.1	Características dos pacientes com apneia obstrutiva do sono	34
5.2	Parâmetros do sono e cardiovasculares dos pacientes com apneia obstrutiva do sono sedentários e fisicamente ativos.....	Erro! Marcador não definido.
5.3	Parâmetros hemodinâmicos no repouso e durante o teste de estresse mental	38
5.4	Respostas durante o estresse mental.....	39
5.5	Correlação entre os parâmetros antropométricos e cardiovasculares e o nível de atividade física.....	41

6	DISCUSSÃO	43
7	IMPLICAÇÃO CLÍNICA	46
8	LIMITAÇÃO DO ESTUDO.....	47
9	CONCLUSÃO.....	48
	ANEXOS	49
	APÊNDICE.....	54
	REFERÊNCIAS	549

1 INTRODUÇÃO

1.1 Apneia obstrutiva do sono

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição caracterizada por obstruções parciais ou completas das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em eventos apnéicos e hipoapnéicos durante o sono (pausa na respiração igual ou superior a 10 segundos), dessaturação de oxihemoglobina (igual ou superior a 3%), despertares frequentes e fragmentação do sono com consequente sonolência diurna (PHILLIPS e O'DRISCOLL, 2013; SOMMERS et al., 2008).

A AOS é classificada em três níveis de gravidade, de acordo com o índice de apneia-hipopneia (IAH). A gravidade leve é caracterizada pelo IAH no intervalo entre 5 a 15 eventos/hora de sono. A gravidade moderada está classificada no intervalo entre 16 a 30 eventos/hora de sono. E a terceira, que é considerada o estágio grave da doença, é caracterizada pelo IAH maior que 30 eventos/hora de sono (TANIGAWA et al., 2006).

AOS tem sido altamente diagnosticada na população hoje. Estudo recente (HEINZER et al., 2015) com 2121 pessoas com idade entre 40 – 85 anos, utilizando o método de diagnóstico por meio da polissonografia domiciliar, constatou que a prevalência de apneia obstrutiva do sono moderada a grave (IAH > 15 eventos/hora de sono) foi de 23,4% nas mulheres e 49,7% nos homens. No Brasil não há um levantamento de dados de abrangência nacional a respeito da prevalência da apneia, sendo os estudos de prevalência realizados de forma mais regionalizada. Neste sentido, destaca-se o estudo de Tufik et al. (2010), realizado na cidade de São Paulo, no Brasil, que contou com a participação de mais de 1.000 voluntários na faixa etária dos 20 aos 80 anos, que demonstrou que a prevalência da doença atinge cerca de 32% dos participantes, com índice de apneia ≥ 15 eventos por hora de sono, e, sendo mais frequente em homens.

AOS é sem dúvida, um fator de grande diminuição da qualidade de vida (QUAN et al., 1997) e, está intimamente associada a alterações cardiovasculares (MCNICHOLAS e BONSIGNORE et al., 2007), metabólicas (LEVY et al., 2009) e cognitivas (CANESSA et al., 2011). O aumento nos casos de morbidade cardiovascular em pacientes com AOS sem tratamento tem sido atribuído à aceleração da aterosclerose neste grupo (ATKESON e JELIC, 2008). A disfunção endotelial é o primeiro evento do

desenvolvimento de processo da aterosclerose, tendo papel fundamental durante todo o processo aterosclerótico (DAVIGNON e GANZ, 2004; HANSSON, 2005). Segundo Verma e Anderson (1999), Atkeson e Jelic (2008) e Jelic et al. (2010), a disfunção endotelial, provocada pela AOS, pode ser um processo inicial para a formação de placas ateroscleróticas. De fato, Drager et al. (2005) demonstraram que mesmo indivíduos com AOS sem comorbidades já apresentam alterações de aumento na espessura íntima média da artéria carótida, sendo os sinais precoces da aterosclerose nesse grupo. Eventos de hipóxia e reoxigenação durante episódios de apneia ocasionam aumento do estresse oxidativo (ZHAN et al., 2005; ZHANG et al.; 2012; TRAUMAN et al.; 2014). Ntalapascha et al., (2013) avaliaram os níveis de estresse oxidativo em uma população homogênea de pacientes com AOS grave (IAH > 30) demonstraram que a AOS pode estar relacionada com a carga elevada do estresse oxidativo através da via de oxidação das proteínas - GSH / GSSG. O estresse oxidativo é uma consequência da hipóxia recorrente crônica e reoxigenação e uma característica da AOS e, desempenha um papel importante na doença cardiovascular associada à AOS (LI et al., 2016). Büchner et al. (2011) em estudo comparando indivíduos com e sem AOS sugeriram que a disfunção endotelial em AOS é induzida predominantemente pelo estresse oxidativo. Estresse oxidativo é resultado do desequilíbrio do sistema oxidativo e do sistema antioxidante. Esse desequilíbrio pode ser ocasionado tanto por uma superprodução de espécies reativas de oxigênio e espécies reativas de nitrogênio quanto por estresse (exógenos e endógenos) (LI et al., 2016). Em decorrência desse desequilíbrio, pode ocorrer um processo de disfunção endotelial, que é caracterizada por uma diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico (ON) endotelial e aumento do estresse oxidativo comprometendo assim seu efeito vasodilatador. (LI et al., 2006; TOUSOULIS et al., 2012).

Em pacientes com doença cardiovascular estabelecida, a presença da AOS contribui para a deterioração do sistema cardiovascular e piora de prognóstico da doença (SPAACK et al., 2005). AOS é um potencial fator de risco reversível para hipertensão (PEPPARD et al., 2000) infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (YAGGI et al., 2005), processo inflamatório (OHGA et al., 2003) e hiperativação simpática (WATANABE et al., 1992; NARKIEWICZ e SOMERS, 2003). Essa hiperativação simpática é seguida ainda da elevação da pressão arterial sistêmica (WATANABE et al., 1992). A ativação do sistema nervoso simpático pode aumentar a atividade do eixo

hipotálamo-hipófise-adrenal, que pode ocasionar o aumento dos níveis de cortisol (COSTE et al., 2005). Stamatakis et al. (2010) sugerem que tanto o cortisol elevado pela manhã e a noite, assim como a ativação simpática estão dentre os mecanismos que ligam a fragmentação do sono ao controle metabólico alterado. Os episódios apneicos estão diretamente associados a excitação cerebral durante o sono, o que pode desencadear repetitivos despertares parciais ou totais ocasionando assim a fragmentação do sono (LESSER et al., 2012). A fragmentação do sono em indivíduos com AOS pode desencadear tanto sintomas físicos como sonolência diurna e cansaço, quanto psíquico como o estresse (GLEBOCKA et al., 2006).

1.2 Estresse mental

O estresse é definido como uma “quebra” do estado de homeostase ou risco ao bem-estar (ULRICH-LAI e HERMAN, 2009), no qual a adaptação fisiológica decorrente desse estresse é responsável por preparar o organismo para o mecanismo de “luta e fuga” (SEYLE, 1998). Nieman (1999) classifica o estresse em dois tipos: o eustresse (bom estresse) que pode ser um fator de motivação e inspiração e, faz com que o organismo tenha reações rápidas ao estímulo, e o distresse (mal estresse) que pode ser de caráter tanto agudo (intenso e que desaparece rapidamente) ou crônico (de menor intensidade, mas que permanece por período mais prolongado).

As respostas ao estresse envolvem um eficiente conjunto de sistema de bloqueios que visam manter a integridade do organismo mesmo em condições extremas, sendo os ajustes fisiológicos e metabólicos ao estresse, regulados pelos sistemas simpatoadrenal e hipotalâmico-hipofisário-adrenal (HPA) (ULRICH-LAI e HERMAN, 2009). A ativação simpática é tida como a representação clássica do mecanismo de luta e fuga, agindo no aumento dos níveis de adrenalina e noradrenalina circulantes, bem como, a vasoconstrição periférica, frequência cardíaca (FC), força de contração e gasto da mobilização de energia. O HPA, uma vez acionado, estimula os neurônios hipofisiotrópicos, que são responsáveis por secretar os hormônios liberadores (hormônios que atuam sobre a pituitária anterior), dentre os quais, os hormônios liberadores de corticotrofina e de vasopressina. Além disso, os hormônios liberadores, atuam na promoção da secreção do hormônio adrenocorticotrófico, que por sua vez, age

no córtex adrenal interior, iniciando a síntese e liberação de hormônios glicocorticóides (ULRICH-LAI e HERMAN, 2009).

Estudos reportam que as respostas neurovasculares em situações de estresse podem ter vital importância na elucidação da relação mecanicista entre o estresse e a lesão vascular ocorrida (CARTER et al., 2005). O estresse mental (EM) tem sido constantemente associado à vasodilatação do antebraço (CARTER et al., 2005). Halliwill et al. (1997) demonstraram em estudo realizado com indivíduos normais que durante o momento de EM ocorre vasodilatação do antebraço. Todavia, os mecanismos responsáveis por essa vasodilatação não são totalmente conhecidos (DIETZ et al., 1994). Outros estudos (HIJMERING et al., 2002; LIND et al., 2002) sugerem ainda que a vasodilatação pode ser prejudicada mesmo em indivíduos saudáveis durante um momento de EM, podendo, este, induzir a uma disfunção endotelial (VONKÄNEL et al., 2008). O estresse psicológico crônico por si só é um fator de risco para doença cardiovascular (HUANG et al., 2013).

Diversos mecanismos fisiológicos estão envolvidos no maior aporte de fluxo sanguíneo circulante. A pressão arterial (PA) sistólica é um importante mecanismo regulador do fluxo sanguíneo, uma vez que essa pressão reflete a eficiência desse mecanismo vasodilatador (PASSARO e GODOY, 1996). O ON é outro (e talvez o principal) mecanismo envolvido no aumento do fluxo sanguíneo. ON exerce função tanto na modulação do diâmetro vascular quanto na resistência vascular pela ação de relaxamento do músculo liso vascular (CHESTER et al., 1990). O estresse oxidativo, quando encontrado em taxas elevadas, tende a ser fator de comprometimento do mecanismo de vasodilatação (JACOMINI et al., 2015). O aumento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) tem sido associado à atenuação da resposta vasodilatadora. Esse aumento da ANSM ocasiona redução da vasodilatação mesmo em indivíduos normais (DIETZ et al., 1997). De fato, essa vasodilatação diminuída tem sido observada em várias populações. A exacerbação da ANSM, em especial em pacientes com condições patológicas como insuficiência cardíaca (DI VANNA et al., 2007) e hipertensão arterial (LATERZA et al., 2008) tem sido associada à atenuação da resposta vasodilatadora durante manobras fisiológicas. Dietz et al. (1997) demonstraram que o bloqueio farmacológico do receptor alfa adrenérgico aumentou significativamente a resposta vasodilatadora durante o exercício em indivíduos normais. Similarmente, Alves et al. (2007) constataram que o bloqueio farmacológico do receptor alfa adrenérgico

aumentou significativamente a resposta vasodilatadora em pacientes com insuficiência cardíaca, cujos níveis basais de ativação simpática são exacerbados. Estes estudos prévios demonstraram que os mecanismos vasculares e o ON não são somente a causa da redução da resposta vasodilatadora, mas que a elevação da atividade nervosa simpática restringe, em parte, a resposta vasodilatadora durante manobras fisiológicas.

1.3 Exercício físico, apneia do sono e fluxo sanguíneo

Estudos reportam que a prática regular de atividade física em longo prazo promove melhoras no prognóstico de uma variedade de doenças cardiovasculares, com significativa redução da mortalidade cardiovascular e em todas as outras causas de morte (NOCON et al., 2008). Por outro lado, a inatividade física está associada ao aumento de distúrbios metabólicos e cardiovasculares em diferentes etnias (KURIAN e CARDARELLI, 2007).

Um estilo de vida saudável agrega atividade física regular, bons hábitos alimentares, sono adequado, controle de peso e baixo consumo de álcool e de tabaco (SHARKEY, 2001). O exercício físico praticado de forma regular promove alterações tanto autonômicas como hemodinâmicas que influenciam o sistema cardiovascular (RONDON e BRUM, 2003).

O deslocamento ativo pode ser um importante meio para alcançar os níveis de atividade física recomendados, uma vez que esse domínio tem custo mais baixo e gera pouca alteração no cotidiano da pessoa que o utiliza (NUNES et al., 2015). Nessa prática, destaca-se o fato de que a mesma apresenta uma significativa redução na inatividade física.

Salles-Costa et al. (2003) observaram uma alta prevalência de inatividade física em homens e mulheres em estudo relacionando a prática de atividade física e gênero durante o lazer. O mesmo estudo também demonstrou que os homens são mais ativos no momento de lazer que as mulheres.

A atividade física pode reduzir os riscos de doença cardiovascular (PARK et al., 2014). Estudo anterior demonstrou que pessoas fisicamente ativas apresentam menos manifestações clínicas de doenças arteriais coronárias que indivíduos sedentários (LEON et al., 1987). Sendo assim, a prática de atividade física diária age como fator preventivo de complicações cardiovasculares (PATE et al., 1995)

Durante o estresse, ocorre uma série de alterações no organismo, como o aumento das catecolaminas, FC, PA e ANSM. O organismo do ser humano foi desenvolvido para ser ativo, e isso colabora, portanto, em regular e equilibrar a homeostase do organismo. O estar sentado (televisão, computador, etc.), de acordo com Nahas (2003), reduz o tempo em que o indivíduo é ativo, além disso, a demanda energética menor contribui para o aumento da obesidade populacional, que é um dos fatores de risco fortemente associados à AOS.

As atividades físicas regulares podem ser uma opção de tratamento não farmacológico coadjuvante no manejo da AOS. Estudos têm mostrado que atividade física regular comprovadamente traz benefícios aos pacientes com AOS. Hong e Dismdale (2003) demonstraram que a atividade física pode provocar o bem-estar de pessoas com apneia, agindo na melhora do sono. Além disso, o exercício físico impacta de forma positiva na melhora do índice de apneia-hipopneia (QUAN et al., 2007) nos pacientes com insuficiência cardíaca e AOS (UENO et al., 2009), no aumento da capacidade aeróbia (NORMAN et al., 2000; SENGUL et al., 2011) e na qualidade de vida dos pacientes apneicos (NORMAN et al., 2000; KLINE et al., 2012).

Estudos epidemiológicos demonstram os benefícios da atividade física e do *fitness* tanto na saúde fisiológica quanto na psicológica. Um dos benefícios associados à aptidão aeróbia é a atenuação da resposta cardiovascular durante o estresse psicológico e a recuperação (SPALDING et al., 2004). Webb et al., (1993) demonstraram que indivíduos treinados aerobicamente apresentam menor reatividade do cortisol ao estresse mental agudo.

Os benefícios da prática regular do exercício físico nos pacientes com AOS já estão bem documentados. Entretanto, não estão bem esclarecidas as implicações proporcionadas por esses efeitos sobre a resposta vascular em pacientes com AOS. Este estudo descreve os efeitos da prática regular de atividade física sobre o fluxo sanguíneo de pacientes diagnosticados com AOS durante a condição de estresse mental.

2 OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi avaliar a resposta vascular em pacientes sedentários e fisicamente ativos com AOS.

3 HIPÓTESE

Testar a hipótese que pacientes sedentários com AOS têm a resposta vascular prejudicada quando comparados aos fisicamente ativos com AOS.

4 MATERIAIS E MÉTODOS

4.1 Amostra

A amostra foi composta por 40 pacientes com diagnóstico de apneia obstrutiva do sono recrutados no Laboratório do Sono do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Foram recrutados homens e mulheres saudáveis, com idade entre 40-65 anos, índice de massa corporal (IMC) $< 40 \text{ kg/m}^2$, pressão arterial (PA) $< 140/90 \text{ mmHg}$. Foram excluídos pacientes com histórico de presença de doenças pulmonares, insuficiência renal, transtornos psiquiátricos e presença de outras condições médicas gerais avaliadas por uma entrevista estruturada, tabagista, consumidores de 2 ou mais copos de bebida alcoólica por dia, usuários de drogas, uso de medicamentos que afetem as variáveis estudadas, não tolerar alguma avaliação, estar em tratamento da apneia do sono.

Todos os sujeitos da pesquisa receberam, por escrito, informações detalhadas sobre a natureza, métodos e objetivos do estudo. Após esclarecimento de todas as dúvidas, foi solicitada a assinatura de termo de consentimento informado. Para as pessoas analfabetas foi lida a folha de informação e o consentimento, e elas eram então convidadas a expressar o seu consentimento verbalmente. Foi garantido o acesso às informações individuais e os sujeitos assegurados da possibilidade de interromper as avaliações a qualquer momento, se assim o desejassem. Esta pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos – CEP da Escola de Artes, Ciências e Humanidades (EACH) da Universidade de São Paulo, CAAE: 43676515.1.0000.5390, e contou com a colaboração do laboratório do Sono Instituto do Coração – InCor/FMUSP.

4.2 Procedimentos

4.2.1 Avaliação do nível de atividade física

Foi aplicado o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ, versão longa) Matsudo et al., 2001 (ANEXO A). Nesta versão do IPAQ é levada em consideração a soma total de tempo gasto com atividade física nos domínios (transporte, trabalho, lazer, casa e tempo sentado) a fim de classificar os indivíduos em sedentários (≤ 10 min por semana) e fisicamente ativos (≥ 150 minutos por semana). Para a divisão dos indivíduos em grupo apneico sedentário (SED) grupo apneico fisicamente ativo (FA) foram estabelecidos os seguintes critérios: SED tempo de atividade física $\leq$ a 20 minutos por semana ou não estar engajado em nenhum projeto de atividade física. Para o grupo FA o indivíduo deveria apresentar tempo gasto em atividade física $\geq$ a 150 minutos por semana.

4.2.2 Avaliação da função cardíaca

Os estudos ecocardiográficos foram realizados utilizando máquinas Vivid E9 (GE Healthcare, Horten, Noruega) com análises de dados off-line (EchoPac® version 112, GE Healthcare). A espessura máxima da parede foi medida de todos os segmentos da base do ventrículo esquerdo para o ápice do ventrículo esquerdo na vista paraesternal do eixo curto. O diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo e o diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo foram medidos por imagem em modo M. A fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) foi calculada usando o método de Teichholz (Teichholz et al., 1976). A função sistólica normal foi definida como FEVE $\geq 50\%$. A medição foi realizada por um único investigador, cego ao protocolo do estudo.

Figura 1. Avaliação da função cardíaca por ecocardiografia transtorácica basal

4.2.3 Pressão arterial braquial

A PA no braço durante o repouso foi verificada pelo método auscultatório, após o paciente ficar por pelo menos 5 minutos sentado e quieto. Foi utilizado um esfigmomanômetro analógico adequado à circunferência do braço do paciente, posicionando o estetoscópio na artéria braquial. A aferição foi realizada por pelo menos 3 dias diferentes, pelo mesmo avaliador. Os indivíduos foram classificados como normotensos se a média da PA sistólica e diastólica foi ≤ 140 ou 90 mmHg (CHOBANIAN et al., 2003).

4.2.4 Avaliação do fluxo sanguíneo

O FSA foi avaliado em repouso durante a vigília utilizando a técnica não-invasiva de pletismografia de oclusão venosa. Esta técnica tem sido utilizada em diversos estudos anteriores (ROVEDA et al., 2003; UENO et al., 2009). Nesta técnica o paciente manteve-se deitado relaxadamente em decúbito dorsal numa sala silenciosa e com temperatura ambiente controlada. O braço contralateral foi elevado acima do nível do átrio direito para garantir uma adequada drenagem venosa. Um tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão, foi colocado ao redor do antebraço, a 5 cm de distância distal à articulação úmero-radial e conectado a um pletismógrafo (Hokanson 201 AG). Um manguito foi colocado ao redor do pulso e outro na parte superior do braço. O manguito de pulso foi inflado a um nível acima da PA sistólica, um minuto antes de se iniciar as medidas. O manguito do braço foi inflado acima da pressão venosa, em intervalos de aproximadamente 20 segundos, por períodos de 7 a 8 segundos. O aumento da tensão no tubo silástico refletiu o aumento de volume do antebraço e, conseqüentemente a vasodilatação. Foram coletadas 3 medidas a cada minuto. O sinal da onda de fluxo muscular foi captado “online” por um computador através de programa AT/CODAS, numa frequência de 1000 Hz. A condutância vascular de antebraço (CVA) foi calculada pela razão entre o FSA e a PA média e multiplicado por 100.

Figura 2. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular por pletismografia de oclusão venosa. A) posicionamento do tubo silástico com mercúrio. B) Análise da curva de fluxo do sangue.

4.2.5 Avaliação dos parâmetros hemodinâmicos durante o teste de estresse mental

A frequência cardíaca foi continuamente avaliada por eletrocardiograma de 3 derivações. A pressão arterial foi monitorizada de forma não invasiva com um manguito de pressão arterial automático posicionado no tornozelo (tornozelo não dominante) acoplado a um aparelho oscilométrico automático (DX 2022, Dixtal Biomédica, Manaus, AM, Brasil, Figura 3). As pressões arteriais sistólicas, diastólicas e média foram registradas a cada minuto do protocolo.

Figura 3. Avaliação da pressão arterial por método não invasivo.

4.2.6 Teste de estresse mental

Foi aplicado o teste de estresse mental (EM) (*Stroop Color Word Test*, Figura 4) adaptado na qual cada participante deveria citar em voz alta e rapidamente a cor das palavras e não a palavra escrita. A explicação do teste foi dada no momento da preparação do paciente e 15 segundos antes do teste propriamente dito. É importante ressaltar que somente houve interferência verbal do avaliador dizendo (- *vamos lá, vamos lá*) quando o indivíduo demorou mais de 3 segundos para falar a palavra. No final, cada participante foi questionado sobre a percepção do nível de dificuldade que sentiu durante o teste de acordo com a escala: 0 = nada estressante; 1 = muito leve estresse; 2 = leve estresse; 3 = moderadamente estressante; 4 = muito estresse e 5 = extremamente estressante.

MARROM	AZUL	ROSA	VERDE
AZUL	VERDE	MARROM	ROSA
MARROM	ROSA	VERDE	AZUL
VERDE	AZUL	ROSA	MARROM
MARROM	VERDE	AZUL	ROSA
ROSA	AZUL	VERDE	MARROM

Figura 4. Teste de Stroop Color Word Test adaptado (conflito palavra-cor)

4.2.7 Protocolo experimental

Todos os pacientes se abstiveram da cafeína durante 24 horas antes do estudo. Todos os estudos foram realizados durante o estado pós absorção. Em mulheres não menopausadas, o FSA e as variáveis hemodinâmicas foram avaliadas de 1 a 5 dias após o período menstrual, com o intuito de minimizar a influência dos hormônios femininos sob as variáveis estudadas.

O estudo foi realizado em uma sala silenciosa, com temperatura controlada (21-22 ° C), na posição deitada na parte da manhã aproximadamente na mesma hora a cada dia. Após a preparação do paciente com os aparelhos para avaliação das variáveis hemodinâmicas e neurais foi iniciado o protocolo com o registro dos sinais de PA, frequência cardíaca e FSA por um período de 4 minutos basais, seguido de 3 minutos de EM conforme a figura 5. Durante o teste de EM, as medidas eram coletadas minuto a minuto do 4 minuto ao 7 minuto.

Figura 5. Protocolo experimental. PA: pressão arterial; FC: frequência cardíaca; FSA: Fluxo sanguíneo do antebraço

4.3 Análise estatística

O cálculo amostral deste estudo foi realizado por meio da interface OpenEpi para estatísticas epidemiológicas (DEAN et al., 2015). O poder adotado foi de 80% e o intervalo de confiança de 95%. Para o cálculo do tamanho da amostra foram consideradas as médias e desvio padrão do fluxo sanguíneo de pacientes com AOS e controle (1.7 ± 0.5 e 2.5 ± 0.9) do estudo de Ueno et al. (2009) e como resultado, foi obtido um valor de 13 pacientes em cada grupo.

Os resultados estão apresentados como $\text{media} \pm \text{erro padrão}$. Foram testadas a normalidade (Kolmogorov-Smirnov) e homogeneidade (teste de Levene) para todas as variáveis em cada grupo. As variáveis com distribuição normal e homogêneas foram analisadas por meio de teste paramétricos. Neste caso, as possíveis diferenças basais entre os grupos SED e FA foram testadas pelo Teste t de Student para dados não pareados. As possíveis alterações no tempo de EM em relação ao período basal foram testadas por análise de variância de dois fatores (ANOVA) para análise não repetidas. Em caso de diferença significativa foi utilizada a comparação pelo *Post-hoc* de Tukey. As variáveis FSA e CVA foram analisadas pela diferença (Δ) entre o valor de cada minuto do teste de estresse mental e o valor basal. A diferença entre os sexos foi testada através do teste de χ^2 . A associação entre as variáveis (atividade física no lazer, FSA e CVA) foi avaliada pelo teste de correlação de Pearson. Em todas as análises foi aceito como diferença significativa $P < 0,05$.

5 RESULTADOS

Os 40 pacientes com diagnóstico de apneia obstrutiva do sono foram classificados em fisicamente ativo (FA, n= 19) e sedentário (SED, n= 21) através do nível de atividade física semanal no domínio lazer do IPAQ. Os sujeitos foram divididos de acordo com a classificação do nível de atividade física sugerido pelo IPAQ. MATSUDO et al. (2001) classifica como fisicamente ativos no lazer os indivíduos que apresentaram o tempo de atividade física ≥ 150 minutos por semana e, sedentários no lazer, os pacientes que não reportaram estar engajados em programas de atividade física no lazer. No presente estudo adotamos como critério de classificação em sedentários os indivíduos que realizam atividade física por tempo ≤ 20 minutos por semana e fisicamente ativos os que realizam atividade física por tempo ≥ 150 minutos por semana respectivamente. Conforme esperado, os grupos SED e FA apresentaram diferença significativa na quantidade de atividade física semanal no domínio lazer (20 ± 8 versus 239 ± 32 minutos /semana, respectivamente, $P < 0,05$).

5.1 Características dos pacientes com apneia obstrutiva do sono

Na tabela 1 são apresentadas as condições antropométricas e clínicas durante o período basal dos pacientes. Os dois grupos foram semelhantes em relação à idade, peso, IMC, gordura corporal, escolaridade (em anos) e pressão arterial braquial. O FSA basal e CVA foram significativamente menores nos SED quando comparados com os pacientes FA ($P < 0,05$).

Tabela 1. Características demográficas, antropométricas e clínicas dos pacientes com apneia obstrutiva do sono sedentários e fisicamente ativos.

	SED (N=21)	FA (N=19)	<i>P</i>
Sexo (homem/mulher)	16/5	8/11	0,06
Idade, anos	48±1	52±1	0,08
Peso, kg	85±2	77±2	0,08
IMC, Kg/m ²	29±0,81	29±0,70	0,53
Gordura corporal, %	26±1	26±1	0,94
Escolaridade, anos	13±1	12±0,8	0,46
PAS braquial, mmHg	120±2	118±2	0,49
PAD braquial, mmHg	78±1	78±1	0,97
PAM braquial, mmHg	102±2	98±1	0,19

SED: sedentário; FA: fisicamente ativo; IMC: índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Valores apresentados em média ± erro padrão. *P*= nível de significância.

5.2 - Nível de atividade física dos pacientes sedentários e fisicamente ativos com apneia obstrutiva do sono

Na tabela 2 estão apresentados os dados referentes ao nível de atividade física dos pacientes durante os diferentes domínios estabelecidos no questionário internacional de atividade física (IPAQ). Os grupos não apresentaram diferenças significativas ($P>0,05$) nos domínios: trabalho, transporte, doméstico e tempo sentado. O tempo gasto em atividades físicas durante o lazer, apresentado pelo grupo AF, foi significativamente maior ($P<0,05$) no grupo AF quando comparado ao grupo SED.

Tabela 2. Tempo de atividade física referido no IPAQ (minutos por semana) dos pacientes sedentários e fisicamente ativos com apneia obstrutiva do sono

	SED (N=21)	FA (N=19)	<i>P</i>
Trabalho, min/sem	200±92	107±94	0,49
Transporte, min/sem	58±22	163±82	0,20
Doméstica, min/sem	198±89	431±173	0,22
Lazer, min/sem	20±8	239±32	<0,001
Tempo Sentado, min/sem	2448±256	2896±263	0,23

SED: pacientes com apneia obstrutiva do sono sedentários; FA: pacientes com apneia obstrutiva do sono fisicamente ativos; min/sem: minutos por semana. Valores apresentados em média±erro padrão. * = diferença entre os grupos, $P<0,05$.

Os pacientes do grupo AF reportaram estar engajados em atividades de condicionamento físico que incluem exercícios aeróbios, resistidos e exercícios de flexibilidade pelo menos duas vezes por semana por mais de 3 meses.

5.3 Parâmetros do sono e cardiovasculares dos pacientes com apneia obstrutiva do sono sedentários e fisicamente ativos

Na tabela 3 estão apresentados os dados de IAH, despertares e saturação de oxigênio, frequência cardíaca, fração de ejeção, fluxo sanguíneo do antebraço e condutância vascular, basais dos pacientes. Conforme esperado, não houve diferença para índice de apneia/ hipopneia, despertares e saturação de oxigênio entre os dois grupos. Todavia, observamos que os grupos diferem significativamente ($P<0,05$) em relação à FSA e CVA, na condição basal. Não foram observadas diferenças significativas ($P>0,05$) na pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica e pressão arterial média aferida no tornozelo.

Tabela 3. Parâmetros do sono, hemodinâmicos e neurovasculares basais dos pacientes sedentários e fisicamente ativos com apneia obstrutiva do sono.

	SED (N=21)	FA (N=19)	P
<i>Parâmetros do sono</i>			
IAH, eventos/h	43±5	35±5	0,34
Despertares, eventos/h	32±4	23±2	0,08
Saturação mínima de O ₂	80±1	79±2	0,56
<i>Parâmetros Cardiovasculares</i>			
Frequência Cardíaca, bpm	81±3	83±2	0,57
FEVE, %	67±0,78	68±0,69	0,47
Fluxo Sanguíneo do Antebraço, mL/min/100mL	1,74±0,08	2,47±0,19	0,01*
Condutância Vascular do Antebraço, U	1,70±0,07	2,53±0,30	0,01*
PAS tornozelo, mmHg	144±2	143±2	0,19
PAD tornozelo, mmHg	79±2	76±1	0,17
PAM tornozelo, mmHg	105±2	101±2	0,19

IAH: índice de apneia/hipopneia; FSA: fluxo sanguíneo de antebraço; CVA: condutância vascular de antebraço; FC: frequência cardíaca; FEVE: fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: Pressão arterial média. Valores apresentados em média±erro padrão.*= diferença entre os grupos, $P<0,05$.

5.4 Parâmetros hemodinâmicos no repouso e durante o teste de estresse mental

Os parâmetros hemodinâmicos (frequência cardíaca, PA sistólica e diastólica) durante o repouso e o teste de EM não apresentaram diferenças significativas entre os grupos SED e FA (tabela 3). Durante os 3 minutos de EM houve aumento significativo ($P<0,05$) da frequência cardíaca em relação ao repouso tanto no grupo SED assim como no grupo FA. Os grupos SED e FA apresentaram a pressão arterial sistólica e pressão arterial diastólica significativamente elevada ($P<0,05$) no 2º e 3º minutos de EM em relação ao basal. A pressão arterial sistólica também manteve-se elevada no 2º e 3º minutos de EM em comparação com o 1º minuto de EM.

Tabela 4. Parâmetros hemodinâmicas em valores absolutos no repouso e durante o teste de estresse mental.

Estresse Mental				
	Basal	1'	2'	3'
FC, bpm				
SED	65±1	72±2 [†]	71±1 [†]	70±1 [†]
FA	64±1	74±2 [†]	73±1 [†]	72±1 [†]
PAS, mmHg				
SED	144±2	145±3	152±3 ^{†‡}	150±3 ^{†‡}
FA	143±2	142±3	147±4 ^{†‡}	148±4 ^{†‡}
PAD, mmHg				
SED	79±2	81±2	84±2 [†]	82±3 [†]
FA	76±1	77±1	79±2 [†]	79±2 [†]

SED: grupo apneia obstrutiva do sono sedentário; AF: grupo apneia obstrutiva do sono fisicamente ativo; FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica. Valores apresentados em média ± erro padrão. [†]= diferença em relação ao basal, $P<0,05$; [‡]= diferença em relação ao 1º minuto.

5.5 Respostas durante o estresse mental

O nível percebido de estresse ao final do teste de EM foi semelhante entre os grupos SED e FA ($2,9 \pm 0,3$ versus $2,7 \pm 0,3$, $P = 0,63$, respectivamente)

A resposta (valor absoluto de cada minuto do EM - valor absoluto basal) do FSA foi significativamente maior em relação ao basal (ponto 0) em ambos os grupos durante os 3 minutos de EM (figura 6). Contudo, durante os 3 minutos de EM a resposta FSA foi significativamente ($P < 0,05$) menor no grupo SED quando comparado ao grupo FA.

Semelhantemente ao FSA, a resposta da CVA foi também significativamente maior em relação ao basal (ponto 0) em ambos os grupos durante os 3 minutos de EM (figura 7). Contudo, durante os 3 minutos de EM a resposta da CVA foi significativamente ($P < 0,05$) menor no grupo SED quando comparado ao grupo FA. Ambos os grupos reduziram significativamente ($P < 0,05$) a resposta da CVA no 2º e 3º minutos de EM comparado ao respectivo 1º minuto de EM.

Figura 6. Resposta do fluxo sanguíneo do antebraço durante o estresse mental nos pacientes sedentários (SED) e fisicamente ativos (FA) com apneia obstrutiva do sono. *= diferença entre os grupos, $P < 0,05$; †= diferença em relação ao basal, $P < 0,05$.

Figura 7. Resposta da condutância vascular do nos pacientes sedentários (SED) e fisicamente ativos (FA) com obstrutiva do sono. †= diferença em relação ao basal, $P < 0,05$. ‡= diferença em relação ao 1º minuto do respectivo grupo, $P < 0,05$

5.5 Correlação entre os parâmetros antropométricos e cardiovasculares e o nível de atividade física

Uma correlação significativa foi encontrada entre o FSA durante 3 minutos de EM ($r = 0,57$; $P < 0,05$; Figura 8) e CVA durante 3 minutos de EM ($r = 0,48$; $P < 0,05$; Figura 9) com o tempo gasto no domínio da atividade física de lazer.

Figura 8. Correlação entre o fluxo sanguíneo do antebraço e atividade física no lazer nos grupos SED e FA.

Figura 9. Correlação entre condutância vascular do antebraço e atividade física no lazer nos grupos SED e FA.

6 DISCUSSÃO

Os principais achados deste estudo com adultos acometidos por AOS foram: pacientes do grupo SED apresentam resposta vascular prejudicada no repouso e durante o EM quando comparadas ao grupo FA; 2) houve uma correlação positiva entre a quantidade de atividade física semanal do domínio lazer e FSA e a CVA durante os 3 minutos de EM.

Os resultados do presente estudo demonstraram que a atividade física regular, em especial no domínio lazer, aumentou o FSA e CVA em resposta ao EM em pacientes com AOS no grupo FA comparado ao grupo SED. Os mecanismos fisiológicos que explicam esta resposta vasodilatadora estão associados à regulação neural e mecanismos vasculares (NAOKI et., 2012; CORNELISSEN et al., 2013). A regulação neural do tônus vascular pelo sistema simpático constritor é mediada pela noradrenalina, que age nos receptores alfa, aumentando o automatismo do marcapasso e a contratilidade. Em contrapartida, o sistema colinérgico parassimpático, atua no processo de vasodilatação. Michellini (1999), sugere que as fibras que utilizam a acetilcolina como mediador, podem estar sob o comando do hipotálamo, sendo essas, as responsáveis pela vasodilatação que precede ao exercício físico. Brown et al., (2000) demonstraram que a vasodilatação tem relação direta com os níveis plasmáticos de ON. A vasodilatação metabólica induzida pelo exercício é em parte dependente da liberação de ON (DUFFEY et al., 1999). Segundo Joyner et al. (1997), o ON tem sua maior importância durante o EM. A ação de luta ou fuga durante o EM pode ser uma manobra fisiológica responsável por essa vasodilatação (DIETZ et al., 1994).

No presente estudo o grupo AF apresentou maior resposta vasodilatadora no repouso e durante o EM. O aumento da resposta vasodilatadora diminui o risco cardíaco

durante o EM sendo um fator preventivo para o desenvolvimento de doença cardiovascular em pacientes com AOS moderada a grave.

O estresse agudo resulta em aumentos imediatos da pressão arterial (LUTGENDORF et al., 2000) como resultado de uma vasoconstrição provocada por uma atividade simpático-adrenal aumentada (MCCARTY e GOLD, 1996). Estudo prévio (FALKNER et al., 1979) comparando indivíduos jovens saudáveis com jovens hipertensos demonstrou que mesmo os indivíduos saudáveis apresentaram aumento na frequência cardíaca durante o EM. No presente estudo não foram observadas reduções significativas nas variáveis hemodinâmicas de frequência cardíaca e PA no grupo FA no repouso e durante o EM. A frequência cardíaca e PA não foram diferentes entre os grupos no repouso. Estudo anterior demonstrou que as respostas cardiovasculares durante o EM são melhores preditores de hipertensão futura do que as medidas de PA em repouso (MATTHEWS et al., 1993). Durante os 3 minutos de EM houve aumento significativo da frequência cardíaca em relação ao repouso tanto no grupo SED como no grupo FA. O presente estudo não identificou aumento significativo da frequência cardíaca no grupo SED quando comparado ao grupo FA. Este fato, pode se dá em virtude de uma maior concentração de catecolaminas durante o repouso ou em resposta ao estresse. A associação entre prática regular de exercício físico e diminuição de fatores de risco cardiovasculares já estão bem estabelecidos na literatura (HAMER e STAMATAKIS, 2009). Estudos anteriores que incluíram intervenção com o exercício físico apresentaram resultados positivos na diminuição do IAH e a qualidade de vida indivíduos com AOS (SENGUL et al, 2011; Kline et al., 2011). Sendo assim, a atividade física regular parece ser uma forma de tratamento eficiente e de baixo custo no manejo da AOS, principalmente para os

pacientes que não se adaptam ao tratamento convencional com uso noturno do dispositivo de pressão positiva contínua nas vias aéreas.

7 IMPLICAÇÃO CLÍNICA

O aumento da resposta vasodilatadora tem importantes implicações clínicas. O FSA aumentado é um indicativo de melhor condição clínica do indivíduo e, ainda, importante fator de prevenção de doenças cardiovasculares e risco cardíaco durante o EM em pacientes com AOS moderada a grave.

8 LIMITAÇÃO DO ESTUDO

O presente estudo apresenta limitações que devem ser observadas. A não realização de exames de biomarcadores séricos como: ON, marcadores de estresse oxidativo e de cortisol (principal hormônio do estresse) que limitam a explicação de possíveis mecanismos fisiológicos envolvidos. No estudo não foi realizada a coleta de cortisol, no entanto, os resultados da escala de percepção do estresse evidenciaram que tanto o grupo SED como o grupo FA tiveram um nível de estresse leve ($2 \pm 0,3$ e $2 \pm 0,4$ respectivamente) ao final do *Stroop Color Word Test*. Segundo, a avaliação do FSA pela técnica de pletismografia de oclusão venosa estima somente a quantidade total de sangue muscular na região do antebraço. Futuros estudos utilizando bloqueio farmacológico de receptores adrenérgicos e colinérgicos são necessários para explicar os possíveis mecanismos neurais e endoteliais envolvidos sobre a resposta vasodilatadora durante o teste de EM nos pacientes com AOS moderada a grave.

9 CONCLUSÃO

Pacientes com AOS sedentários apresentaram menor resposta vascular durante o teste de EM quando comparados aos pacientes com AOS fisicamente ativos. O aumento da resposta vasodilatadora durante o EM é indicativo de melhor condição clínica, sendo um fator preventivo de doenças cardiovasculares e risco cardíaco. Nossos resultados evidenciam a importância da atividade física regular, em especial no momento de lazer, como forma de tratamento não farmacológico para o aumento da resposta vascular em pacientes com AOS moderada a grave.

ANEXOS

ANEXO A

- 1d. Em quantos dias de uma semana normal você realiza caminhadas no seu trabalho, de forma contínua por pelo menos 10 minutos?

Tempo em cada dia?	Orientações do Entrevistador		Lembre que você não deve incluir a caminhada que você realiza para ir para o trabalho ou para voltar para casa, após o trabalho.					
	☐ DIAS por semana		☐ Não faz caminhadas → Vá para seção 2 - Transporte					
	DIA	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
	Tempo							

SEÇÃO 2 - ATIVIDADE FÍSICA COMO MEIO DE TRANSPORTE

As perguntas desta seção estão relacionadas às atividades que você realiza para se deslocar de um lugar para outro. Você deve incluir os deslocamentos para o trabalho (se você trabalha), encontro do grupo de terceira idade, cinema, supermercado, lojas ou qualquer outro local.

- 2a. Em quantos dias de uma semana normal você anda de carro, ônibus, metrô ou trem?

Tempo em cada dia?	☐ DIAS por semana		☐ Não utiliza veículos a motor → Vá para a questão 2b					
	DIA	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
	Tempo							

Orientações do Entrevistador	Agora pense somente em relação aos deslocamentos que você realiza à pé ou de bicicleta para ir de um lugar para outro! Não inclua as atividades que você faz por diversão ou exercício.					
--	---	--	--	--	--	--

- 2b. Em quantos dias de uma semana normal você anda de bicicleta, por pelo menos 10 minutos contínuos, para ir de um lugar para outro, ?

Tempo em cada dia?	☐ DIAS por semana		☐ Não anda de bicicleta → Vá para a questão 2c					
	DIA	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
	Tempo							

- 2c. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos, para ir de um lugar para outro?

Tempo em cada dia?	☐ DIAS por semana		☐ Não faz caminhadas → Vá para a Seção 3					
	DIA	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
	Tempo							

SEÇÃO 3 - ATIVIDADE FÍSICA EM CASA, TAREFAS DOMÉSTICAS E ATENÇÃO À FAMÍLIA

As perguntas desta seção estão relacionadas às atividades que o(a) senhor(a) realiza na sua casa e ao redor da sua casa. Nestas atividades estão incluídas as tarefas no jardim ou quintal, manutenção da casa e aquelas que você faz para tomar conta da sua família.

- 3a. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas vigorosas no jardim ou quintal, por pelo menos 10 minutos contínuos? (Exemplo: carpir, cortar lenha, serrar, pintar, levantar e transportar objetos pesados, cortar grama com tesoura, etc.).

Tempo em cada dia?	☐ DIAS por semana		☐ Não faz AF vigorosas em casa → Vá para questão 3b					
	DIA	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
	Tempo							

- 3b. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas moderadas no jardim ou quintal, por pelo menos 10 minutos contínuos? (Exemplo: levantar e carregar pequenos objetos, limpar a garagem, jardinagem, caminhar ou brincar com crianças, etc.).

Tempo em cada dia?

☐ DIAS por semana ☐ Não faz AF moderadas no quintal → Vá para questão 3c

DIA	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
Tempo							

- 3c. Em quantos dias de uma semana normal você faz atividades físicas moderadas dentro da sua casa, por pelo menos 10 minutos contínuos? (Exemplo: , limpar vidros ou janelas, lavar roupas à mão, limpar banheiro, esfregar o chão, carregar crianças pequenas no colo, etc.).

Tempo em cada dia?

☐ DIAS por semana ☐ Não faz AF moderadas em casa → Vá para a seção 4

DIA	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
Tempo							

SEÇÃO 4 - ATIVIDADE FÍSICA DE RECREAÇÃO, ESPORTE, EXERCÍCIO E LAZER

As perguntas desta seção estão relacionadas às atividades que o(a) senhor(a) realiza em uma semana normal (habitual) unicamente por recreação, esporte, exercício ou lazer. Pense somente nas atividades físicas que você faz por pelo menos 10 minutos contínuos. Por favor NÃO inclua atividades que você já tenha citado nas seções

- 4a. No seu tempo livre, sem incluir qualquer caminhada que você já tenha citado nas perguntas anteriores, em quantos dias de uma semana normal você caminha, por pelo menos 10 minutos contínuos?

Tempo em cada dia?

☐ DIAS por semana ☐ Não faz caminhadas no lazer → Vá para questão 4b

DIA	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
Tempo							

- 4b. No seu tempo livre, durante uma semana normal em quantos dias você participa de atividades físicas vigorosas, por pelo menos 10 minutos contínuos? (Exemplo: correr, nadar rápido, pedalar rápido, canoagem, remo, musculação, esportes em geral, etc.).

Tempo em cada dia?

☐ DIAS por semana ☐ Não faz AF vigorosas no lazer → Vá para questão 4c

DIA	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
Tempo							

- 4c. No seu tempo livre, durante uma semana normal em quantos dias você participa de atividades físicas moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos? (Exemplo: pedalar em ritmo moderado, voleibol recreativo, natação, hidroginástica, ginástica e dança, etc.).

Tempo em cada dia?

☐ DIAS por semana ☐ Não faz AF moderadas no lazer → Vá para Seção 5

DIA	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
Tempo							

SEÇÃO 5 - TEMPO QUE VOCÊ PASSA SENTADO

Esta é a última pergunta. Preciso saber quanto tempo em média o(a) senhor(a) passa sentado em cada dia da semana. Inclua todo o tempo que você passa sentado em casa, no trabalho, lendo, assistindo TV, visitando amigos, sentado no ônibus, etc.

Tempo em cada dia?

DIA	Segunda	Terça	Quarta	Quinta	Sexta	Sábado	Domingo
Tempo							

ANEXO B

ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS
E HUMANIDADES - EACH/USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Resposta vascular durante o teste de estresse mental em adultos fisicamente ativos e sedentários com apnéia obstrutiva do sono

Pesquisador: Rosyvaldo Ferreira Silva

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 43676515.1.0000.5390

Instituição Proponente: UNIVERSIDADE DE SAO PAULO

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.063.038

Data da Relatoria: 29/04/2015

Apresentação do Projeto:

Estudo sobre Apnéia Obstrutiva do Sono (AOS) caracterizada por obstruções parciais ou completas das vias aéreas superiores durante o sono resultando em eventos apneicos e hipoapneicos durante o sono (pausa na respiração igual ou superior a 10 segundos), dessaturação de oxihemoglobina (igual ou superior a 3%), microdespertares frequentes e fragmentação do sono com conseqüente sonolência diurna. Os autores trazem a preocupação com o tema uma vez que a AOS é sem dúvida, um fator de grande diminuição da qualidade de vida segundo Quanet et al (1997) e está intimamente associada a alterações cardiovasculares (McNicholas et al., 2007), metabólicas (Levy et al., 2009) e cognitivas (Canessa et al., 2011). Em pacientes com doença cardiovascular estabelecida, a presença da AOS contribui para a deterioração do sistema cardiovascular e piora de prognóstico da doença (Spaak et al., 2005). A AOS é um potencial fator de risco reversível para hipertensão (Peppard et al., 2000) infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (Yaggi et al., 2005). O aumento nos casos de morbidade cardiovascular em pacientes com AOS sem tratamento tem sido atribuído a aceleração da aterosclerose neste grupo (Atkeson e Jelic, 2008). Estudos indicam que benefícios da atividade física regular estendem-se também para condições de estresse. No entanto, a extensão do nível de atividade física na reatividade vascular ainda não é clara em pacientes com AOS sem presença de comorbidades. Em especial, a resposta

Endereço: Av. Arlindo Bettio, nº 1000

Bairro: Ermelino Matarazzo

CEP: 03.828-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-1046

E-mail: cep-each@usp.br

ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS E HUMANIDADES - EACH/USP

Continuação do Parecer: 1.063.038

vasodilatadora durante o estresse mental em indivíduos com AOS ativos e sedentários não tem sido investigado. Dessa maneira os autores propõem o desenvolvimento do estudo com a hipótese de que indivíduos com AOS fisicamente ativos apresentam melhor resposta vasodilatadora durante o teste de estresse mental quando comparados aos indivíduos sedentários com AOS.

Objetivo da Pesquisa:

O objetivo do trabalho é avaliar a resposta vasodilatadora durante o teste de estresse mental em indivíduos fisicamente ativos e sedentários com AOS.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os autores referem quanto aos riscos que os métodos não são invasivos, os quais apresentam riscos mínimos ao paciente

Quanto aos benefícios citam que o estudo trará melhorias do nível apneico

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Estudo com temática relevante uma vez que investigará entre os indivíduos sedentários (indivíduos que não realizam exercício físico estruturado no lazer por mais de 3 meses consecutivos) e fisicamente ativos (indivíduos que realizam exercício físico estruturado no lazer por mais de 3 meses consecutivos) se há diferença quanto a resposta vasodilatadora durante o teste de estresse mental. Será desenvolvido sob a metodologia de estudo transversal tendo como critérios de inclusão: Homens, mulheres saudáveis de idade cronológica entre 40-65 anos; índice de massa corporal $<35\text{kg/m}^2$, Pressão arterial $<140/90\text{mmHg}$ e de exclusão: histórico de presença de doenças pulmonares, insuficiência renal, transtornos psiquiátricos e presença de outras condições médicas gerais avaliadas por uma entrevista estruturada. Também serão excluídos pacientes que reportarem realizar trabalho em turno, tabagista, consumidores de 2 ou mais copos de bebida alcoólica por dia, usuários de drogas, uso de medicamentos que afetem as variáveis estudadas, não tolerar alguma avaliação. A análise estatística das características dos grupos AOS-FA e AOS-SED será realizada com Test-T para amostras não pareadas. A análise estatística avaliação da do fluxo sanguíneo do antebraço no repouso e durante cada minuto do estresse mental será realizada com ANOVA de 2 caminhos. No caso de significância será realizado uma análise de pos-hoc com Turkey. Diferenças serão consideradas significantes para um $P < 0,05$.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram apresentados os termos de apresentação obrigatória: Carta de protocolo de pesquisa, Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, Folha de Rosto, Projeto de Pesquisa, Carta de Autorização para coleta dos dados e o Cronograma consta no corpo do projeto na íntegra. Além

Endereço: Av. Arlindo Bettio, nº 1000

Bairro: Ermelino Matarazzo

CEP: 03.828-000

UF: SP

Município: SAO PAULO

Telefone: (11)3091-1046

E-mail: cep-each@usp.br

**ESCOLA DE ARTES, CIÊNCIAS
E HUMANIDADES - EACH/USP**

Continuação do Parecer: 1.063.038

dos termos obrigatório o autor incluiu resposta ao relator onde acata sugestão de parecer anterior de inclusão dos benefícios deixando claro no estudo e no TCLE o procedimento em casos de identificação de resultados nos exames sugestivos de risco clínico embora há citado no projeto que os sujeitos voluntários da pesquisa não apresentarão outras comorbidades (hipertensão, diabetes) além da presença da AOS.

Recomendações:

Recomenda-se aprovação

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não há pendências

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SAO PAULO, 14 de Maio de 2015

Assinado por:**Rosa Yuka Sato Chubaci
(Coordenador)****Endereço:** Av. Arlindo Béttio, nº 1000**Bairro:** Ermelino Matarazzo**CEP:** 03.828-000**UF:** SP**Município:** SAO PAULO**Telefone:** (11)3091-1046**E-mail:** cep-each@usp.br

APÊNDICE

APÊNDICE A

ESCOLA DE ARTES CIÊNCIAS E HUMANIDADES DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-USP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐

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

ENDEREÇO Nº
APTO:

BAIRRO: CIDADE
.....

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

2.RESPONSÁVEL LEGAL
.....

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

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐

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

ENDEREÇO: Nº
APTO:

BAIRRO: CIDADE:
.....

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

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Resposta vascular durante o teste de estresse mental em adultos fisicamente ativos e sedentários com apneia obstrutiva do sono

2. PESQUISADOR : Rosyvaldo Ferreira Silva (Nº USP 9264234)

CARGO/FUNÇÃO: Aluno do Programa de Mestrado em Ciências da Atividade Física

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº. 110973 G/SP

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO ☒ RISCO MÉDIO ☐
RISCO BAIXO ☐ RISCO MAIOR ☐

4.DURAÇÃO DA PESQUISA : 2 anos

ESCOLA DE ARTES CIÊNCIAS E HUMANIDADES DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-USP

1. O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliação da quantidade de sangue que passa no vaso (fluxo sanguíneo) do antebraço, no repouso e durante o teste de estresse mental. Os achados desta pesquisa podem esclarecer a influência do nível de atividade física no aumento do volume de fluxo do vaso (vasodilatação) do antebraço no repouso e durante o estresse mental em indivíduos com Apneia Obstrutiva do Sono. Um reduzido volume no fluxo de sangue do antebraço no repouso e durante o estresse mental está associado a doenças cardiovasculares.

2. Descrição dos procedimentos:

Fluxo sanguíneo muscular: Trata-se de uma avaliação não-invasiva na qual um silástico de mercúrio será colocado ao redor do antebraço, a 5 cm de distância do cotovelo. O braço será elevado acima do nível do coração. Um manguito do punho será inflado 1 minuto antes do início das medidas. Em intervalos de 15 segundos, o manguito do braço será inflado acima da pressão venosa por período de 7 a 8

segundos na qual será registrado o valor do fluxo sanguíneo muscular no repouso e durante o estresse mental.

Teste de Estresse Mental. O Sr(a) será solicitado a falar rapidamente a cor da tinta das palavras e não a palavra escrita que serão apresentadas numa cartela pelo período de 3 minutos consecutivos. Ao final será questionado ao Sr(a) o nível de estresse que sentiu durante o teste que vai de 0 (nenhum estresse a 5 muito, muito estresse).

Questionário Internacional de Atividade Físicas: Será perguntado sobre suas atividades no Trabalho, sua Locomoção, Lazer, Esporte, Exercícios e Atividades no Lar.

3. Descrição dos procedimentos rotineiros:

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

Pressão arterial: A pressão arterial será avaliada durante o teste pela medida oscilatória de pressão arterial com um manguito de pressão posicionado no tornozelo. A pressão arterial também será avaliada na chegada do paciente para o exame com o aparelho aneróide auscultatório posicionado no braço.

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

Eletrocardiografia: Desconforto/Riscos mínimos.

Pressão arterial: Desconforto/Riscos mínimos.

Fluxo sanguíneo: Desconforto/Riscos mínimos.

5. O senhor terá acesso, a qualquer tempo aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é Rosyvaldo Ferreira Silva, e a orientadora da investigação é, Linda Massako Ueno Pardi, que podem ser encontrados na Escola de Artes, Ciências e Humanidade – EACH. Endereço: Av. Arlindo Bértio, 1000 Ermelino Matarazzo, São Paulo - SP, CEP: 03828-000, Telefones: 3091-8181/ 3091-1013 e E-mail:rosyvaldo@hotmail.com

6. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética- EACH – endereço: Av. Arlindo Bértio, 1000 Ermelino Matarazzo São Paulo - SP CEP: 03828-000 – Telefone: 3091-1046, E-mail:cep-each@usp.br

7. O Sr(a) terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo.
8. Os resultados de seu exame serão analisados em conjunto com outros pacientes e não serão fornecidos a ninguém, garantindo a sua privacidade.
9. O Sr(a) terá o direito de ser mantido(a) atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
10. Os dados de seus testes serão utilizados somente para esta pesquisa descrita neste termo de consentimento.
Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo” **Resposta vascular durante o teste de estresse mental em adultos fisicamente ativos e sedentários com apneia obstrutiva do sono.** Eu, discuti com Rosyvaldo Ferreira Silva, sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades no meu atendimento nesta Instituição.
11. Este documento será assinado em duas vias, sendo que uma via ficará com o participante e, a outra, com o pesquisador responsável.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

Para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

REFERÊNCIAS

ALVES MJ, RONDON MU, SANTOS AC, et al. Sympathetic nerve activity restrains reflex vasodilatation in heart failure. **Clin Auton Res.** 2007;17(6):364-369.

ATKESON A, JELIC S. Mechanisms of endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea. **Vasc Health Risk Manag.** 2008;4:1327-1335.

AUCH-SCHWELK W, KATUSIC ZS, VANHOUTTE PM. Contractions to oxygen-derived free radical are augmented in aorta of the spontaneously hypertensive rat. **Hypertension** 13: 859-64, 1989.

BROWN MD, SRINIVASAN M, HOGIKYAN RV, et al. Nitric oxide biomarkers increase during exercise-induced vasodilation in the forearm. **Int J Sports Med.** 2000;21:83-89.

BÜCHNER NJ, QUACK I, WOZNOWSKI M, et al. "Microvascular endothelial dysfunction in obstructive sleep apnea is caused by oxidative stress and improved by continuous positive airway pressure therapy," **Respiration.** 2011; 82(5):409–417.

CANESSA N, CASTRONOVO V, CAPPAS SF, et al. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. **Am J Respir Crit Care Med.** 2011;183:1419-1426.

CARTER JR, KUPIERS NT, RAY CA, et al. Neurovascular responses to mental stress **J Physiol.** 2005;564:321-327.

CHESTER AH, O'NEIL GS, MONCADA S, et al. Low basal and stimulated release of nitric oxide in atherosclerotic epicardial coronary arteries. **Lancet.** 1990;336:897-900.

CHOBANIAN AV, BAKRIS GL, BLACK HR, et al. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension.** 2003;42 (6):1206–1252.

CORNELISSEN VA, BUYS R, SMART NA. Endurance exercise beneficially affects ambulatory blood pressure: A systematic review and meta-analysis. **J Hypertens.** 2013; 31: 639–648.

COSTE O, BEERS PV, BOGDAN A, et al. Hypoxic alterations of cortisol circadian rhythm in man after simulation of a long duration flight. **Steroids.** 2005;70 (12) 803-810

DAVIGNON J, GANZ P. Role of endothelial dysfunction in atherosclerosis. **Circulation**. 2004;109:27-32.

DEAN AG, SULLIVAN KM, SOE MM. **OpenEpi**: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. Versão 3.03ª Ed. 2015.

DIETZ NM, RIVERA JM, EGGNER SE, et al. Nitric oxide contributes to the rise in forearm blood flow during mental stress in humans. **J Physiol**. 1994;480:361-368.

DIETZ NM, ENGELKE KA, SAMUEL TT, et al. Evidence for nitric oxide-mediated sympathetic forearm vasodilatation in humans. **J Physiol**. 1997;15:498(2):531-540.

DI VANNA A, BRAGA AM, LATERZA MC, et al. Blunted muscle vasodilatation during chemoreceptor stimulation in patients with heart failure. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. 2007;293:H846-H852.

DRAGER LF, BORTOLOTTI LA, LORENZI MC, et al. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med**. 2005;172:613-618.

DUFFY SJ, NEW G, HARPER RW, et al. Metabolic vasodilation in the human forearm is preserved in hypercholesterolemia despite impairment of endothelium-dependent and independent vasodilation. **Cardiovasc Res**. 1999;43:721-730.

FALKNER B, ONESTI G, ANGELAKOS ET, et al. Cardiovascular Response to Mental Stress in Normal Adolescents with Hypertensive Parents Hemodynamics and Mental Stress in Adolescents. **Hypertension**. 1979;1:23-30.

GLEBOCKA A, KOSSOWSKA A, BEDNAREK M. Obstructive sleep apnea and the quality of life. **J Physiol Pharmacol**. 2006;57(4):111-117

HALLIWILL JR, LAWLER LA, EICKHOFF TJ, et al. Forearm sympathetic withdrawal and vasodilatation during mental stress in humans. **J Physiol**. 1997;504:211-220.

HAMER M, STAMATAKIS E. Physical activity and risk of cardiovascular disease events: inflammatory and metabolic mechanisms. **Med Sci Sports Exerc**. 2009;41(6):1206-1211.

HANSSON GK. Inflammation, atherosclerosis, and coronary artery disease. **N Engl J Med**. 2005;352:1685-1695.

HEINZER R, VAT S, MARQUES-VIDAL P, et al. Prevalence of sleep disorder breathing in the general population: the HypnoLaus study. **Lancet Respir Med**. 2015; 3(4): 310-318.

HIJMERING ML, STROES ES, OLIJHOEK J, et al. Sympathetic activation markedly reduces endothelium dependent, flow-mediated vasodilation. **J Am Coll Cardiol**. 2002; 39:683-688.

HONG S, DIMSDALE JE. Physical activity and perception of energy and fatigue in obstructive sleep apnea. **Med Sci Sports Exerc.** 2003;35(7):1088-1092.

HUANG C-J, WEBB HE, ZOURDOS MC, et al. Cardiovascular reactivity, stress, and physical activity. **Front Physiol.** 2013; 4: 314. doi: 10.3389/fphys.2013.00314

JACOMINI AM, SOUZA HCD, DIAS DS, et al. Training Status as a Marker of the Relationship between Nitric Oxide, Oxidative Stress, and Blood Pressure in Older Adult Women. **Oxid Med Longev Celular.** 2016;8262383.

JELIC S, LEDERE DJ, ADAMS T, et al. Vascular Inflammation in Obesity and Sleep Apnea. **Circulation.** 2010;121:1014-1021.

JOYNER MJ, DIETZ NM. Nitric oxid and vasodilation in humans limbs. **J app physiol.** 1997;83:1785-1796.

KLINE CE, EWING GB, BURCH JB, et al. Exercise training improves selected aspects of daytime functioning in adults with obstructive sleep apnea. **J Clin Sleep Med.** 2012;8(4):357-365.

KLINE CE, CROWLEY EP, EWING GB, et al. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. **Sleep.** 2011;34(12):1631-40

KURIAN AK, CARDARELLI KM. Racial and ethnic differences in cardiovascular disease risk factors: a systematic review. **Ethnicity & Disease.** 2007;17(1):143-152.

LATERZA MC, AMARO G, NEGRÃO CE, et al. Exercício Físico Regular e Controle Autonômico na Hipertensão Arterial. **Rev Socerj.** 2008;21:320-328.

LEON AS, CORNETT J, JACOBS DR, et al. Leisure-time physical activity levels and risk of coronary heart disease and death: the Multiple Risk Factor Intervention Study. **JAMA.** 1987;258:2388-2395.

LESSER DJ, BHATIA R, TRAN WH, et al. Sleep fragmentation and intermittent hypoxemia are associated with decreased insulin sensitivity in obese adolescent Latino males. **Pediatr Res.** 2012;72:293–298

LEVY P, BONSIGNORE MR, ECKEL J. Sleep, sleep-disordered breathing and metabolic consequences. **Eur Respir J.** 2009;34:243-260.

LI Z, PING C, YATING P, et al. Role of Oxidative Stress in the Neurocognitive Dysfunction of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. **Oxid Med Cell Longev.** 2016; 2016: 9626831.

Li H, WITTE K, AUGUST M, et al. Reversal of endothelial nitric oxide synthase uncoupling and up-regulation of endothelial nitric oxide synthase expression lowers blood pressure in hypertensive rats. **Journal of the American College of Cardiology.** 2006;47(12):2536–2544

- LIND L, JOHANSSON K, HALL J, et al. The effects of mental stress and the cold pressure test on flow-mediated vasodilation. **Blood Press.** 2002;11:22-27.
- LUTGENDOR S, LOGAN H, KIRCHNER HL, et al. Effects of relaxation and stress on the capsaicin-induced local inflammatory response. **Psychosom. Med.** 2000;62: 524–534.
- MATSUDO SM, ARAÚJO TL, MATSUDO VKR, et al. Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Rev Bras Ativ Saúde.** 2001;10:5-18.
- MATTHEWS KA, WOODALL KL, ALLEN MT. Cardiovascular reactivity to stress predicts future blood pressure status. **Hypertension.** 1993;22;479–485. doi: 10.1161/01.HYP.22.4.47
- MCCARTY R, GOLD PE. Catecholamines, stress, and disease: a psychobiological perspective. **Psychosom. Med.** 1996;58:590–597
- MCNICHOLAS WT, BONSIGNORE MR. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: Current evidence, basic mechanisms and research priorities. **Eur Respir J.** 2007;29:156-178.
- MICHELINI LC. **Vasomotricidade e distribuição regional do fluxo.** IN: Aires MM. Fisiologia 2ª Ed. Guanabara Koogan. Rio de Janeiro, 1999:416-426.
- NAOKI F, PRASAD A, HASTINGS JL, et al. Cardiovascular effects of 1 year of progressive endurance exercise training in patients with heart failure with preserved ejection fraction. **Am Heart J.** 2012; 146: 869-877.
- NARKIEWICZ K, SOMERS VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea. **Acta Physiol Scand.** 2003;177:385–390.
- NTALAPASCHA M, MAKRIS D, KYPAROSETAL A. “Oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea syndrome,” **Sleep & Breathing.** 17(2)549–555,2013.
- NOCON M, HIEMANN T, MÜLLER-RIEMENSCHNEIDER F, et al. Association of physical activity with all-cause and cardiovascular mortality: a systematic review and meta-analysis. **Eur J Cardiovasc Prev Rehabil.** 2008;15(3):239-246.
- NIEMMAN D. **Exercício e Saúde.** São Paulo: Manole, 1999.
- NUNES APOB, LUIZ OC, BARROS MBA, et al. Domínios de atividade física e escolaridade em São Paulo, Brasil: estudo transversal seriado, 2003 e 2008. **Cad Saude Publica.** 2015;31:1743-1755.
- NAHAS, M. V. **Atividade física, Saúde e Qualidade de Vida.** Londrina: Midiograf, 2003.
- NORMAN JF, VON ESSEN SG, FUCHS RH, et al. Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep Res Online.** 2000;3(3):121-129.

OHGA E, NAGASE T, TOMITA T, et al. Increased levels of circulating ICAM-1, VCAM-1, and L-selectin in obstructive sleep apnea syndrome. **J Appl Physiol.** 1999; 87:10-14.

PÁSSARO LC, GODOY M. Reabilitação cardiovascular na hipertensão arterial. **Rev Socesp.** 1996;6:45-58.

PATE RR, PRATT M, BLAIR SN, et al. Physical activity and public health. A recommendation from the Centers for Disease Control and Prevention and the American College of Sports Medicine. **JAMA.** 1995;273:402-407.

PARK JH, MIYASHITA M, TAKAHASHI M, et al. Low-volume walking program improves cardiovascular-related health in older adults. **J Sports Sci Med.** 2014. 1;13(3):624-631

PEPPARD PE, YOUNG T, PALTA M, et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. **N Engl J Med.** 2000;342:1378-1384.

PHILLIPS CL, O'DRISCOLL DM. Hypertension and obstructive sleep apnea. **Nat Sci Sleep.** 2013; 5: 43-52.

QUAN SF, HOWARD BV, IBER C, et al. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. **Sleep.** 1997;20:1077-1085.

QUAN S, O'CONNOR GT, QUAN J, et al. Association of physical activity with sleep-disordered breathing. **Sleep and Breathing.** 2007;11(3):149-157.

RONDON MUPB, BRUM PC. Exercício físico como tratamento não farmacológico da hipertensão arterial. **Rev Bras Hipertens.** 2003;10:134-137.

ROVEDA F, MIDDLEKAUFF HR, RONDON MUPB, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure. **J Am Coll Cardiol.** 2003; 42:854-860.

SALLES-COSTA R, HEILBORN ML, WERNECK GL, et al. Gênero e prática de atividade física de lazer. **Cad Saude Publica.** 2003;19(2):S325-S333

SENGUL YS, OZALEVLI S, OZTURA I, et al. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. **Sleep Breath.** 2011;15(1):49-56.

SEYLE H. A syndrome produced by diverse nocuous agents. **J Neuropsychiatry Clin Neurosci.** 1998;10:2:230-231.

SHARKEY, B. J. **Fitness and Health.** 5. ed. Champaign, IL: Human Kinetics, 2001

SILVA GSF, BERGAMASCHINE R, ROSA M, et al. Avaliação do nível de atividade física de estudantes de graduação das áreas saúde/biológica.. **Rev Bras Med Esporte.** 2007; 13:39-42.

SOMERS VK, WHITE WP, AMIN R, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing In Collaboration With the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health) **Circulation.** 2008; 118: 1080-1111.

SPALDING TW, LYON LA, STEEL DH, et al. Aerobic exercise training and cardiovascular reactivity to psychological stress in sedentary young normotensive men and women. **Psychophysiology.** 2004;41:552–562.

STAMATAKIS KA, PUNJABI NM. Effects of sleep fragmentation on glucose metabolism in normal subjects. **Chest.** 2010;137:95–101

TANIGAWA T, YAMAGISHI K, SAKURAI S, et al. Arterial oxygen desaturation during sleep and atrial fibrillation. **Heart.** 2006;92:1854–1855.

TEICHHOLZ LE, KREULEN T, HERMAN MV, et al. Problems in echocardiographic volume determinations: echocardiographic-angiographic correlations in the presence of absence of asynergy. **Am J Cardiol.** 1976;37(1):7-11.

TOUSOULIS D, KAMPOLI A.-M, PAPAGEORGIOU CTN, et al. The role of nitric oxide on endothelial function. **Current Vascular Pharmacology.** 2012;10(1):4–18.

TRAUMAN R, LAVIE L, GREENFELD M, et al. Oxidative stress in children with obstructive sleep apnea syndrome. **J Clin Sleep Med.** 2014; 10(6) 677-681

TUFIK S, SANTOS-SILVA R, TADDEI JA, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. **Sleep Med.** 2010;11:441-446.

UENO LM, DRAGER LF, RODRIGUES ACT, et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. **Sleep.** 2009;32:637-647.

ULRICH-LAI YM., HERMAN JP. Neural regulation of endocrine and autonomic stress responses. **Nat Rev Neurosci.** 2009;10:6:397-409.

VERMA S, ANDERSON TJ. Fundamentals of endothelial function for the clinical cardiologist. **Circulation.** 2002;105:546-549.

SPAACK J, EGRI ZJ, KUBO T, et al. Muscle sympathetic nerve activity during wakefulness in heart failure patients with and without sleep apnea. **Hypertension.** 2005; 46:1327-1332.

VONKÄNEL R, HEPP U, TRABER R, et al. Measures of endothelial dysfunction in plasma of patients with posttraumatic stress disorder. **Psychiatry Res.** 2008;158:363-373.

YAGGI HK, CONCATO J, KERMAN WN, et al. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. **N Engl J Med.** 2005;353:2034-2041.

WATANABE T, MANO T, IWASE S, et al. Enhanced muscle sympathetic nerve activity during sleep apnea in the elderly. **J Auton Nerv Syst.** 1992;37(3):223-236.

WEBB HE, ROSALKY DS, TANGSILSAT SE, et al. Aerobic fitness affects cortisol responses to concurrent challenges. **Med Sci Sports Exerc.** 2013;45:379–386.

ZHAN G, SERRANO F, FENIK P, et al. NADPH oxidase mediates hypersomnolence and brain oxidative injury in a murine model of sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med.** 2005;172:921-929.

ZHANG J, VEASEY S. Making sense of oxidative stress in obstructive sleep apnea: mediator or distracter? **Front Neurol.** 2012; (3) 179