Felipe Xerez Cepêda Fonseca

**Resposta hemodinâmica, metabólica e ventilatória durante esforço progressivo
máximo em pacientes com síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa: Fisiopatologia Experimental

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Ivani Credidio Trombetta

São Paulo

2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Fonseca, Felipe Xerez Cepêda

Resposta hemodinâmica, metabólica e ventilatório durante esforço progressivo máximo em pacientes com síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono / Felipe Xerez Cepêda Fonseca. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientadora: Ivani Credidio Trombetta.

Descritores: 1.Síndrome X metabólica 2.Apneia obstrutiva do sono 3.Teste de esforço 4.Frequência cardíaca 5.Pressão arterial 6.Sistema nervoso simpático/fisiopatologia

USP/FM/DBD-282/14

DEDICATÓRIA

*Dedico esta dissertação a minha família, que sempre presente me apoiou ao longo desta caminhada. Agradeço a minha querida mãe **Angela** que, ao longo da minha caminhada, me educou e apoiou para que pudesse realizar tantas conquistas pessoais e profissionais.*

*Aos meus irmãos **Cristiane, Angelo e Paola**, muito amados e ao meu lado, sempre me apoiando em todos os momentos importantes.*

*Ao **Tio Agildo, Marlette, William e Aline** pelo apoio e incentivo durante esses anos de minha caminhada, seja em São Paulo, seja em Belém.*

*Aos meus tios (as) **Raul, Téa, Zezinho, Fátima, Paula, Rosa**, pelo apoio, carinho e amor que sempre me deram.*

Lembro a todos que essa conquista não é só minha; é nossa.

* * *

*Em especial, dedico ao meu querido e amado pai, que no momento não está entre nós, professor e doutor **Roberto Cepêda**, foi peça fundamental para a finalização desta dissertação. Se cheguei até aqui foi pelo seu apoio, incentivou e amor.*

Obrigado Pai!

AGRADECIMENTOS

*À Profa. Dra. **Ivani Credidio Trombetta**, minha querida e amiga orientadora, agradeço por viabilizar todos os aspectos deste estudo, por confiar em minha capacidade e estar sempre disponível para esclarecer todas as dúvidas. Muito obrigado Iva, por me guiar em meus primeiros passos acadêmicos e científicos.*

*À Profa. Dra. **Maria Janieire N. N. Alves**, paraense como eu, agradeço por toda ajuda durante a concretização deste projeto, todas as assinaturas e por orientar de forma indireta a minha formação acadêmica e científica.*

*À Dra. **Ana Maria W. Braga**, por auxiliar nos testes de esforço cardiopulmonar, com sua experiência e competência.*

*Ao Prof. Dr. **Carlos Eduardo Negrão**, diretor da Unidade de Reabilitação Cardiovascular, que viabilizou a estrutura necessária para realizar os exames do trabalho.*

*Aos amigos conquistados **Igor Lucas dos Santos e Larissa dos Santos**, que sempre me incentivaram e apoiaram nesta etapa, afirmo-lhes que foi uma honra tê-los conhecidos.*

Aos meus amigos de Belém **Brenda Diniz, Guilherme Neto, Gerald Bauer, Paulo Feio, Hugo Maués, Heloisa Maués, Lívio Estrela, Paola Oliveira, Renata Coiado, Fernanda Coiado, Andrea Pereira e Roberta Fernandes**, que sempre estiveram presentes na minha vida, apoiando e aconselhando. Valeu pessoal!

A **Sara Rodrigues, Akothirene Dutra e Jerfferson Carvalho** os integrantes do grupo “SMet”, obrigado por auxiliarem nos exames, nas conversas e nas trocas de experiências.

Ao pessoal do aquário: **Camila P. Jordão, Ana Sayegh, Thaís S. Nobre, Marcelo Rodrigues, Ligia Correa, Adriana Sarmento, Raphaela Groehs, Daniel Martinez, Edgar Dias, Luciene Azevedo, Patrícia Trevizan, Denise Lobo, Kelly Correia, Francis Ribeiro, Thúlio Ramos**, que sempre me oportunizaram a aprimorar meus conhecimentos profissional e social.

Às secretárias **Mônica Marques, Sandra Sino, Mari Santos e Fabiana Guimarães**, da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, pelo carinho e auxílio ao longo do curso de mestrado.

Ao **Instituto de Coração (InCor)**, por conceder os exames e a estrutura física para realizar este trabalho.

*Ao Prof. Dr. **Geraldo Lorenzi**, diretor do Laboratório do Sono, que viabilizou a estrutura necessária para realizar os exames de polissonografias.*

*À **Universidade de São Paulo (USP)**, pelo auxílio financeiro para a participação no congresso FASEB 2013, no qual pude apresentar dados parciais da minha dissertação.*

*À **Pós-graduação em Fisiopatologia Experimental**, em especial a Tânia, por me aconselhar e orientar de formar exemplar.*

*À **Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)**, pela bolsa de mestrado, e à **Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)**, pelo apoio financeiro ao projeto.*

*Aos **pacientes**, motivo principal deste estudo, que voluntariamente concordaram em participar deste trabalho.*

“Um pouco de perfume sempre fica nas mãos de quem oferece flores”

Provérbio Chinês

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

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

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Listas de Tabelas

Listas de Siglas

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Síndrome metabólica.....	5
1.2 Apneia obstrutiva do sono.....	10
1.3 Resposta hemodinâmico, metabólico e ventilatório no teste de esforço cardiopulmonar	122
2. OBJETIVOS.....	16
2.1 Objetivo primário:.....	17
2.2 Objetivos secundários:	17
3. MÉTODOS	199
3.1 Amostra:	20
3.2 Avaliações:	222
3.2.1 Avaliação da composição corporal	Erro! Indicador não definido. 2
3.2.2 Avaliação da circunferência abdominal	Erro! Indicador não definido.

3.2.3 Avaliação da apneia obstrutiva do sono.....	Erro! Indicador não definido.	3
3.2.4 Exames laboratoriais	Erro! Indicador não definido.	
3.2.5 Teste de esforço cardiopulmonar	Erro! Indicador não definido.	
3.2.6 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular.	Erro! Indicador não definido.	
3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA		29
4. RESULTADOS.....		30
4.1 Características físicas, dados dos critérios de diagnósticos e prevalência da síndrome metabólica		31
4.2 Polissonografia noturna.....	Erro! Indicador não definido.	
4.3 Respostas hemodinâmicas no teste de esforço cardiopulmonar	Erro! Indicador não definido.	5
4.4 Respostas ventilatórias e metabólicas no teste de esforço cardiopulmonar	Erro! Indicador não definido.	7
4.5 Frequência cardíaca de repouso no teste de esforço cardiopulmonar		40
4.6 Frequência cardíaca de reserva no teste de esforço cardiopulmonar		41
4.7 Carga de pico no teste de esforço cardiopulmonar		42
4.8 Tempo máxima de exercício no teste de esforço cardiopulmonar	Erro! Indicador não definido.	3
4.9 Pulso de oxigênio no pico do exercício no teste de esforço cardiopulmonar	Erro! Indicador não definido.	4
4.10 Delta da frequência cardíaca de recuperação no teste de esforço cardiopulmonar	Erro! Indicador não definido.	

4.11 Atividade nervosa simpática muscular.....	Erro! Indicador não definido.	6
4.12 Correlação da atividade nervosa simpática muscular com a atenuação dos frequência cardíaca de repouso	Erro! Indicador não definido.	7
4.13 Correlação da atividade nervosa simpática muscular com o delta da frequência cardíaca de recuperação	Erro! Indicador não definido.	8
4.14 Comportamento da frequência cardíaca durante o teste de esforço cardiopulmonar	Erro! Indicador não definido.	9
4.15 Pressão arterial sistólica durante o teste de esforço cardiopulmonar		50
4.16 Pressão arterial diastólica durante o teste de esforço cardiopulmonar.....	Erro!	
Indicador não definido.		1
4.17 Sumário dos resultados	Erro! Indicador não definido.	
5. DISCUSSÃO.....		533
5.1 Resposta hemodinâmica, metabólica e ventilatória no período de repouso no teste de esforço cardiopulmonar em pacientes com síndrome metabólica associada ou não à apneia obstrutiva do sono.....		544
5.2 Resposta hemodinâmica, metabólica e ventilatória durante e no pico do exercício no teste de esforço cardiopulmonar em pacientes com síndrome metabólica associada ou não à apneia obstrutiva do sono		577
5.3 Resposta hemodinâmica, metabólica e ventilatória no período de recuperação no teste de esforço cardiopulmonar em pacientes com síndrome metabólica associada ou não à apneia obstrutiva do sono		59
5.4 Limitações		633
6 CONCLUSÕES		644

7 REFERÊNCIAS	666
----------------------------	------------

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
AOS	Apneia obstrutiva do sono
ATPIII	Adult Treatment Panel III
CAPPesp	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
C	Controle saudável
CNPq	Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico
Col.	Colaboradores
CA	Circunferência abdominal
DCV	Doenças cardiovasculares
DM	Diabetes Mellitus
DP	Duplo produto
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
ES	Eficiência do sono
FC	Frequência cardíaca
FCrep	Frequência cardíaca de repouso
FCrec	Frequência cardíaca de recuperação

FCpico	Frequência cardíaca no pico do exercício
FR	Frequência respiratória
FAPESP	Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo
HCFMUSP	Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDL-c	Lipoproteína colesterol de alta densidade
IAH	Índice de apneia/hipopneia
IMC	Índice de massa corporal
IMD	Índice de microdespertares
IDF	International Diabetes Federation
InCor	Instituto do Coração
LA	Limiar anaeróbio
LDL-c	Lipoproteína colesterol de baixa densidade
MET	Unidade metabólica
O ₂	Oxigênio
OMS	Organização Mundial da Saúde
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Ponto de compensação respiratória
PSG	Polissonografia noturna
PetCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico no final da expiração

PetO ₂	Pressão parcial de oxigênio no final da expiração
REM	<i>Rapid eye movement</i> (Movimento rápidos dos olhos)
RER	Razão de troca respiratória
NCEP	National Cholesterol Education Program
N1	Estágio 1 do sono
N2	Estágio 2 do sono
N3	Estágio 3 do sono
NHANES III	National Health and Nutrition Examination Survey III
SMet	Síndrome metabólica
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TG	Triglicérides
TTS	Tempo total do sono
TECP	Teste de esforço cardiopulmonar máximo
VE	Ventilação
VE/VCO ₂	Equivalente ventilatório de gás carbônico
VE/VO ₂	Equivalente ventilatório de oxigênio
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO ₂ pico	Consumo de oxigênio no pico do exercício
VO ₂ /FC	Pulso de oxigênio
VCO ₂	Produção de dióxido de carbono
ΔFCrec	Delta da FC de recuperação

LISTA DE FIGURAS

Figura 1.	Comportamento da frequência cardíaca ao exercício máximo – Exemplo de um paciente controle	4
Figura 2.	Planejamento experimental	22
Figura 3.	Polissonografia noturna	24
Figura 4.	Teste de esforço cardiopulmonar máximo	27
Figura 5.	Microneurografia	28
Figura 6.	Frequência cardíaca repouso no teste de esforço cardiopulmonar máximo nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono, sem apneia obstrutiva do sono e controle.	40
Figura 7.	FC reserva no teste de esforço cardiopulmonar máximo nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono, sem apneia obstrutiva do sono e controle.	41
Figura 8.	Carga de pico no teste de esforço cardiopulmonar máximo nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono, sem apneia obstrutiva do sono e controle.	42
Figura 9.	Tempo máxima de exercício no teste de esforço cardiopulmonar máximo nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono, sem apneia	43

obstrutiva do sono e controle.

- Figura 10.** Pulso de oxigênio no pico do exercício no teste de esforço 44
cardiopulmonar máximo nos pacientes com síndrome
metabólica e com apneia obstrutiva do sono, sem apneia
obstrutiva do sono e controle.
- Figura 11.** Delta da frequência cardíaca de recuperação no teste de esforço 45
cardiopulmonar máximo nos pacientes com síndrome
metabólica e com apneia obstrutiva do sono, sem apneia
obstrutiva do sono e controle.
- Figura 12.** Atividade nervosa simpática muscular nos pacientes com 46
síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono, sem
apneia obstrutiva do sono e controle.
- Figura 13.** Correlação da atividade nervosa simpática muscular com a 47
frequência cardíaca repouso.
- Figura 14.** Correlação da atividade nervosa simpática muscular com o 48
delta da frequência cardíaca de recuperação.
- Figura 15.** Comportamento frequência cardíaca durante o teste de esforço 49
cardiopulmonar máximo.
- Figura 16.** Comportamento pressão arterial sistólica durante o teste de 50
esforço cardiopulmonar máximo.
- Figura 17.** Comportamento pressão arterial diastólica durante o teste de 51
esforço cardiopulmonar máximo.

LISTAS DE TABELAS

Tabela 1.	Características físicas, dados dos critérios de diagnósticos e prevalência dos critérios da SMet nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono, sem apneia obstrutiva do sono e controle.	32
Tabela 2.	Polissonografia noturna nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono, sem apneia obstrutiva do sono e controle.	33
Tabela 3.	Respostas hemodinâmicas durante o teste de esforço cardiopulmonar máximo nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono, sem apneia obstrutiva do sono e controle.	35
Tabela 4.	Respostas ventilatórias e metabólicas durante o teste de esforço cardiopulmonar máximo nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono, sem apneia obstrutiva do sono e controle.	37
Tabela 5.	Sumário dos resultados.	52

RESUMO

CEPEDA FX. Resposta hemodinâmica, metabólica e ventilatória durante esforço progressivo máximo em pacientes com síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Introdução. A síndrome metabólica (SMet) diminui a capacidade funcional (VO_{2pico}). A apneia obstrutiva do sono (AOS), uma comorbidade frequentemente encontrada nos pacientes com SMet, causa um aumento adicional na atividade nervosa simpática. Testamos as hipóteses que: 1) A sobreposição da SMet e AOS prejudica o VO_{2pico} e as respostas hemodinâmicas, metabólicas e ventilatória durante o teste de esforço cardiopulmonar máximo (TECP); e 2) A hiperativação simpática está envolvida no prejuízo dessas respostas. **Métodos.** Foram estudados 60 pacientes recém diagnosticados com SMet segundo o ATP-III, sedentários, não medicados, divididos em 2 grupos pelo corte do índice de apneia-hipopneia ($IAH \geq 15$ eventos/h: SMet+AOS ($49 \pm 1,7$ anos, $n=30$), e SMet-AOS ($46 \pm 1,4$ anos, $n=30$). Um grupo controle saudável pareado por idade foi arrolado (C, $46 \pm 1,7$ anos, $n=16$). O IAH foi avaliado pela polissonografia noturna e a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) pela microneurografia. No TECP foram avaliados: VO_{2pico} , FC reserva ($FC_{pico} - FC_{repouso}$), atenuação da FC na recuperação ($\Delta FC_{rec} = FC_{pico} - FC$ no 1º, 2º, 4º e 6º min), comportamento da pressão arterial (PA), duplo produto ($PAS \times FC$), ventilação (VE), pulso de oxigênio (VO_2/FC),

equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2) e equivalente ventilatório de gás carbônico (VE/VCO_2). **Resultados.** SMet+AOS e SMet-AOS foram semelhantes nas características físicas e nos fatores de risco da SMet. Ambos os grupos com SMet apresentaram maior ANSM comparados com C, sendo que esses níveis foram maiores no SMet+AOS do que no SMet-AOS. O TECP não revelou diferenças nas variáveis ventilatórias e metabólicas entre os grupos. Entretanto, ambos os grupos com SMet apresentaram maiores valores de FCrep e de PAS e PAD (no repouso, durante o exercício, no pico e na recuperação), assim como menor VO_{2pico} e pulso de O_{2pico} , comparados ao C. Ambos os grupos com SMet apresentaram diminuição da FC reserva comparados com C, sendo menor no SMet+AOS comparado com SMet-AOS. SMet+AOS apresentou prejuízo no ΔFC_{rec} no 1º (16 ± 2 , 18 ± 1 e 24 ± 2 bpm impulsos/min, interação $P=0,008$), 2º (26 ± 2 , 32 ± 2 e 40 ± 3 bpm impulsos/min, interação $P<0,001$), 4º (40 ± 2 , 50 ± 2 e 61 ± 3 bpm, interação $P<0,001$) e 6º min (48 ± 3 , 58 ± 2 e 65 ± 3 bpm impulsos/min, interação $P<0,001$), enquanto SMet-AOS apresentou prejuízo no ΔFC_{rec} no 2º e 4º min comparado com C. Além disso, SMet+AOS apresentou menores valores de ΔFC_{rec} 4º e 6º min comparado ao SMet-AOS. Análises adicionais mostraram uma correlação entre a ANSM e a FCrep ($R=-0,37$; $P<0,001$) e entre a ANSM e o ΔFC_{rec} no 1º ($R=-0,35$; $P=0,004$), 2º ($R=-0,42$; $P<0,001$), 4º ($R=-0,47$; $P<0,001$) e 6º min ($R=-0,35$; $P=0,006$). **Conclusão.** A sobreposição da AOS diminui o VO_{2pico} e potencializa o prejuízo nas respostas hemodinâmicas durante o exercício e em pacientes com SMet, o que parece ser explicado, pelo menos em parte, pela hiperativação simpática. Portanto, a AOS é uma comorbidade que pode piorar o prognóstico de pacientes com SMet.

Descritores: Síndrome X Metabólica, Apneia Obstrutiva do Sono, Teste de Esforço, Frequência Cardíaca, Pressão Arterial e Sistema Nervoso Simpático/fisiopatologia.

ABSTRACT

Introduction. Metabolic syndrome (MetS) decreases functional capacity (peakVO_2). Obstructive sleep apnea (OSA), a comorbidity often found in patients with MetS, leads to an additional increase in the sympathetic nerve activity. We tested the hypotheses that: 1) The overlap of MetS and OSA impairs peakVO_2 and hemodynamic, metabolic and ventilatory responses during maximal cardiopulmonary exercise testing (CPET); and 2) Sympathetic hyperactivation is involved in this impairment. **Methods.** We studied 60 newly diagnosed MetS outpatients (ATP III), sedentary, untreated, divided in 2 groups by the cut off the apnea-hypopnea index of $(\text{AHI}) \geq 15$ events/h: MetS+OSA (49 ± 1.7 yr, $n=30$), and MetS-OA (46 ± 1.4 yr, $n=30$). A healthy age-matched control group was also enrolled (C, 46 ± 1.7 yr, $n=16$). The AHI was evaluated by polysomnography and muscle sympathetic nerve activity (MSNA) by microneurography. The variables evaluated from CPET were: peakVO_2 , HR reserve ($\text{peakHR}-\text{restHR}$), attenuation of HR recovery ($\Delta\text{HRR}=\text{peakHR}-\text{HR}$ at 1st, 2nd, 4th and 6th min), blood pressure response (BP), double product ($\text{SBP} \times \text{HR}$), ventilation (VE), O₂ pulse (VO_2/HR), ventilatory equivalent ratio for oxygen (VE/VO_2) and ventilatory equivalent ratio for carbon dioxide (VE/VCO_2). **Results.** MetS+OSA and MetS-OA were similar in physical characteristics and risk factors of MetS. Both groups with MetS had higher MSNA compared with C, and these levels were higher in the MetS+OSA compared to MetS-OA. No differences among groups were found in the CPET on ventilatory and metabolic variables. However, both groups with MetS showed higher restHR, SBP and DBP (at rest, during exercise and at recovery) and lower peakVO_2 and peak O₂ pulse compared to C. Both MetS groups had

lower HR reserve compared with C, with lower levels on MetS+OSA compared with MetS-OSA. MetS+OSA had lower Δ HRR at 1st (16 ± 2 , 18 ± 1 and 24 ± 2 bpm, interaction $P=0.008$), 2nd (26 ± 2 , 32 ± 2 and 40 ± 3 bpm, interaction $P<0.001$), 4th (40 ± 2 , 50 ± 2 and 61 ± 3 bpm, interaction $P<0.001$) and 6th min (48 ± 3 , 58 ± 2 e 65 ± 3 bpm, interaction $P<0.02$), whereas MetS-OSA had lower Δ HRR at 2nd and 4th compared to C. In addition, MetS+OSA had lower Δ HRR at 4th and 6th min compared to MetS-AOS. Further analysis showed association between MSNA with restHR ($R=-0,37$; $P<0,001$) and between MSNA and Δ HRR at 1st ($R=-0.35$; $P=0.004$), 2nd ($R=-0.42$; $P<0.001$) 4th ($R=-0,47$; $P<0,001$) and 6thmin ($R=-0,35$; $P=0,006$). **Conclusion.** The overlap of OSA decreases peakVO₂ and potentiates the impairment over hemodynamic responses during exercise in patients with MetS, which may be explained, at least in part, by sympathetic hyperactivation. Therefore, OSA is a comorbidity that could worsen the prognosis in MetS patients.

Keywords: Metabolic X Syndrome, Obstructive Sleep Apnea, Exercise Test, Heart Rate, Blood Pressure and Sympathetic Nervous System/physiopathology.

1. INTRODUÇÃO

Uma co-morbidade frequentemente associada com a obesidade e SMet é a apneia obstrutiva do sono (AOS)^{5,6}. Isto porque o aumento da gordura adjacente das vias aéreas superiores causa o estreitamento do lúmen da faringe⁷, e contribui para a ocorrência da AOS. Assim como a SMet, a AOS também tem sido fortemente associada com a ocorrência de eventos cardiovasculares^{8,9,10,11}. Ambas as condições compartilham mecanismos fisiopatológicos complexos que estão relacionados, pelo menos em parte, com alterações no sistema nervoso autônomo. De fato, foi demonstrado que a sobreposição destas patologias potencializa as alterações autonômicas e metabólicas, implicando em risco cardiovascular ainda maior nesses pacientes^{6,12,13,14}.

Já está bem estabelecida na literatura a ligação entre alterações autonômicas e o aumento da morbimortalidade nas doenças cardiovasculares (DCV). Por exemplo, num elegante estudo, Barretto e cols. demonstraram que a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) é um preditor de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca¹⁵. Especificamente em pacientes com SMet, já foi demonstrado que a sobreposição da AOS causa aumento adicional na ANSM^{6,13}, diminui a sensibilidade barorreflexa⁶ e altera a sensibilidade quimiorreflexa¹². Entretanto, embora importantes para desvendar mecanismos fisiopatológicos, vale ressaltar que esses estudos envolvem alta complexidade metodológica laboratorial, dificultando a investigação clínica da função autonômica desses pacientes.

O Teste de Esforço Cardiopulmonar Máximo ou Teste Ergoespiométrico (TECP), exame muito utilizado na prática clínica, é uma ferramenta simples que permite, através da avaliação do comportamento hemodinâmico, ventilatório e metabólico verificar com precocidade o risco cardiovascular em diversas condições de saúde¹⁶. Nesse exame, a

integridade autonômica pode ser avaliada pelo comportamento hemodinâmico durante e após a realização do exercício. Dentre os principais parâmetros obtidos no TECP e com potencial valor prognóstico para avaliação do controle autonômico, podemos citar a avaliação da capacidade funcional, através da determinação do consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), determinado no pico do esforço¹⁷; o comportamento da frequência cardíaca (FC)¹⁸ e da pressão arterial (PA) em repouso, durante e após o esforço¹⁹, além do pulso de oxigênio (VO_2/FC)²⁰, da FC reserva²¹ e do duplo produto²².

A capacidade funcional representa o ajuste do débito cardíaco para atender a crescente demanda metabólica durante o exercício¹⁶. Elegante estudo de *follow up* mostrou que, para cada 1 unidade metabólica (MET) adicional no $\text{VO}_{2\text{pico}}$ medida no TECP, há um aumento de 12% na sobrevida de homens adultos²³. Complementarmente, outro estudo demonstrou que a $\text{VO}_{2\text{pico}}$ está inversamente relacionada com a incidência de SMet para ambos os gêneros²⁴, ou seja, quanto maior a $\text{VO}_{2\text{pico}}$, menor o risco de SMet e de mortalidade geral.

A FC é fruto da modulação dos sistemas nervoso simpático e parassimpático sobre a FC intrínseca, que é caracterizada pela frequência automática de despolarização do nodo sinusal²⁵. Em repouso, antes de iniciar o TECP, a modulação da atividade nervosa parassimpática predomina, liberando acetilcolina nas terminações pós-ganglionares agindo nos receptores muscarínicos tipo M2 no nodo sinusal, nodo atrioventricular e na musculatura atrial²⁶, o que resulta em diminuição na taxa de despolarização do coração e reduz a FC²⁵. Já durante o exercício progressivo no TECP, ocorre uma inibição ou “retirada” vagal com o concomitante e progressivo aumento da modulação simpática, que libera noradrenalina nas terminações nervosas e adrenalina na circulação, vinda das

supra-renais. Essas catecolaminas irão se ligar aos receptores adrenérgicos em todo o organismo. No tecido muscular das câmaras cardíacas, a ligação sobretudo com os receptores do tipo β_1 , resultam no aumento da FC, facilitando a condução atrioventricular, tornando maior a força de contração atrial e ventricular²⁵. Nas paredes dos vasos sanguíneos, a ligação da noradrenalina com os receptores do tipo α_1 e α_2 -adrenérgicos provocam vasoconstrição e venoconstrição, levando à redução da capacitância venosa e o aumento do retorno venoso, aumentando assim a pressão arterial sistólica (PAS)²⁵.

Essa ativação simpática aumenta juntamente com o aumento do VO_2 ²⁷ durante o esforço, que reflete o aumento da necessidade metabólica do corpo em exercício de forma progressiva, atingindo seu máximo no pico do esforço²⁸ (**Figura 1**).

Figura 1. Comportamento da frequência cardíaca ao exercício máximo – Exemplo de um paciente controle

Adaptado: Carreira MA, et al. SOGERJ – DERCAD/RJ 2013, Nº55

Já na fase de recuperação do TECP, ocorre a reentrada da atividade nervosa parassimpática com a supressão da atividade nervosa simpática, retornando a FC e a PA para seus níveis de repouso após alguns minutos²⁹. No entanto, em alguns pacientes o balanço autonômico que governa a resposta da FC durante ou após o exercício é prejudicado. O reflexo desse prejuízo pode ser resultante da impossibilidade de utilizar o potencial cronotrópico durante o exercício (incompetência cronotrópica)²¹ ou uma incapacidade de retardar prontamente a FC imediatamente após o exercício¹⁸ (anormalidade da FC de recuperação). De fato, alterações das variáveis FC e a PA em repouso, durante o esforço e no período de recuperação do TECP, têm sido associadas com aumento de risco cardiovascular e mortalidade^{30,31,32}.

1.1 Síndrome Metabólica

A SMet foi descrita pela primeira vez em 1988, quando foi denominada de síndrome X. Inicialmente foi descrita para fundamentar a associação das alterações metabólicas, principalmente a resistência insulínica como fator de risco cardiovascular³³. O reconhecimento dessa desordem metabólica foi, ao longo do tempo, recebendo diversas denominações, entre elas Síndrome da Resistência Insulina, Síndrome de Reaven, Quarteto Mortal, Síndrome X, Síndrome Plurimetabólica, até ser definida como SMet pela Organização Mundial da Saúde (OMS)³⁴.

A definição da SMet tem sido divergente devido à falta de padronização nas variáveis incluídas e nos pontos de corte adotados (**Quadro 1**). Para a OMS, emprega-se a resistência insulínica ou alteração do metabolismo da glicose, observada pela tolerância diminuída à glicose após duas horas da sobrecarga oral de glicose ou pela presença de diabetes mellitus (DM), como o principal fator desencadeador da SMet, além de dois outros componentes como dislipidemia (triglicérides, $TG \geq 150\text{mg/dl}$ ou lipoproteína colesterol de alta densidade, $HDL-c < 35\text{ mg/dl}$ nos homens e $< 40\text{ mg/dl}$ nas mulheres), hipertensão arterial ($PA \geq 140/85\text{ mmHg}$ ou uso de anti-hipertensivo) e obesidade (índice de massa corporal, $IMC > 30\text{kg/m}^2$ e/ou relação cintura/quadril $> 0,85$ nas mulheres e $> 0,90$ nos homens)³⁴.

A *International Diabetes Federation* (IDF) destacou a obesidade central, representada pelo aumento da circunferência abdominal (CA), como a origem da SMet, sugerindo ponto de corte para diferentes etnias. Para América do Sul, o ponto de corte da CA é $\geq 80\text{ cm}$ para as mulheres e $\geq 90\text{ cm}$ para os homens, além de mais dois fatores de diagnóstico da SMet: diagnóstico prévio de DM ou glicemia de jejum $\geq 100\text{ mg/dL}$; $TG \geq 150\text{ mg/dL}$ ou tratamento para dislipidemia; $HDL-c < 40\text{ mg/dL}$ em homens ou $< 50\text{ mg/dL}$ em mulheres; e $PAS \geq 130\text{ mmHg}$ ou PA diastólica (PAD) $\geq 85\text{ mmHg}$ ou tratamento para hipertensão arterial³⁵.

Para o *National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III* (NCEP-ATPIII)³⁶, desenvolvido para simplificar os critérios do uso clínico devido à ausência da comprovação da resistência insulínica, adotou-se a combinação de três dos cinco critérios de risco: CA nos homens $\geq 102\text{ cm}$ e nas mulheres $\geq 88\text{ cm}$; $HDL-c$ nos homens $< 40\text{mg/dL}$ e nas mulheres $< 50\text{mg/dL}$; $PAS \geq 130\text{ mmHg}$ e/ou $PAD \geq 85$

mmHg; glicemia de jejum (≥ 100 mg/dL); TG (≥ 150 mg/dL)³⁶. Devido a sua simplicidade e praticidade, a I Diretriz Brasileira no Diagnóstico e Tratamento da SMet (I-DBSM) adotou o NCEP-ATPIII como padrão na população brasileira³⁷.

Quadro 1 – Comparação entre os critérios de diagnóstico da SMet segundo a OMS, a IDF e o ATP-III.

	OMS	IDF	ATP-III
Crítérios	DM ou glicemia alterada ou RI (clamp) ou tolerância à glicose diminuída e dois fatores abaixo	Presença da CA ou IMC associado com mais dois fatores abaixo	Presença de três ou mais fatores abaixo
CA (cm)	--	≥ 94 (h) e ≥ 80 (m)	≥ 102 (h) e ≥ 88 (m)
Relação Cintura/Quadril	$>0,9$ (h) e $>0,85$ (m)	--	--
IMC (kg/m²)	> 30	> 30	--
Glicose (mg/dL)	DM ou glicemia alterada ou RI (clamp) ou tolerância à glicose diminuída	≥ 100	≥ 100

TG (mg/dL)	≥ 150	≥ 150	≥ 150
HDL-c (mg/dL)	<35 (h) e <40 (m)	<40 (h) e <50 (m)	<40 (h) e <50 (m)
PA	$\geq 130/85$ ou uso de anti-hipertensivo	$\geq 130/85$ ou uso de anti-hipertensivo	$\geq 130/85$ ou uso de anti-hipertensivo
Microalbuminúria	$\geq 20\text{mg/min}$ ou alb/cre>30mg/g	--	--

Quadro I: OMS, Organização mundial da Saúde; IDF, International Diabetes Federation; ATP-III, National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III; DM, diabetes mellitus; RI, resistência insulínica; CA, circunferência abdominal; TG, triglicérides; HDL-c, colesterol de lipoproteína de alta densidade; PA, pressão arterial.

Devido ao constante aumento da prevalência da obesidade no mundo, a SMet vem crescendo de forma agressiva, afetando indistintamente diferentes grupos étnicos. Dados do *National Health and Nutrition Examination Survey III* (NHANES III) mostram que 24% dos homens e 23,4% das mulheres norte americanas com mais de 20 anos apresentam SMet, e a prevalência aumenta para 43% em indivíduos acima de 50 anos, segundo os critérios do NCEP-ATPIII³⁸.

Dos poucos estudos descritos sobre a prevalência de SMet na população brasileira, destaca-se o estudo realizado na cidade do Rio de Janeiro, em 2002, o qual observou que 21,2% da população apresentava SMet baseado nos critérios do NCEP-ATPIII. Na faixa

etária entre 51 e 70 anos, 30% dessa população apresentavam SMet³⁹. Prevalência semelhante foi encontrada no estudo de Salaroli⁴¹ e col., que verificaram, em 2007, que 29,8% dos 1663 voluntários habitantes da cidade de Vitória - ES apresentavam SMet. Além disso, esse estudo constatou que a SMet acometia principalmente pessoas com idade entre 55 a 64 anos e do gênero feminino⁴⁰.

Além dos fatores de risco que fazem parte dos critérios de diagnóstico da SMet, outras condições fisiopatológicas estão frequentemente associados nesses pacientes, como síndrome de ovários policísticos⁴¹, doenças hepáticas gordurosas^{42,43} estado pró-inflamatório⁴⁴, disfunção endotelial⁴⁵ microalbuminúria⁴⁶, hiperuricemia⁴⁷ e também um aumento significativo da prevalência de apneia obstrutiva do sono (AOS)^{10,11}. Estudos recentes demonstraram que aproximadamente 60% dos pacientes com SMet apresentam AOS^{5,6}. Esta alta incidência pode estar relacionada, ao menos em parte, à presença da obesidade visceral ou abdominal, uma vez que esse tipo de deposição de gordura, avaliada pela CA, um dos critérios da SMet, tem sido considerada como o principal fator de risco para a AOS⁴⁸. Além da gordura abdominal, a circunferência do pescoço também tem sido considerada um fator de risco para a AOS⁷. Ambas as situações prejudicam a mecânica respiratória. Isso porque a gordura visceral dificulta a descida do diafragma na inspiração (principalmente na posição supina), e a gordura adjacente à região do pescoço leva ao estreitamento do lúmen da faringe⁷. A AOS parece ser tão relevante para o prognóstico da SMet que alguns investigadores propuseram uma nova classificação, denominando síndrome Z a associação da SMet com a AOS².

1.2 Apneia Obstrutiva do Sono

A AOS, de maneira independente, tem sido importantemente vinculada a risco aumentado de DCV, incluindo infarto do miocárdio⁴⁹, acidente vascular cerebral⁹ insuficiência cardíaca^{10,50} e morte súbita^{11,51}. A AOS é caracterizada por repetitivas obstruções inspiratórias totais (apneias) e/ou parciais (hipopneias) das vias aéreas superiores durante o sono, em consequência do relaxamento fisiológico da musculatura da faringe⁷. Essas obstruções só se resolvem com um microdespertar, que restaura o tônus da musculatura faríngea, permitindo que o fluxo aéreo se restabeleça, normalizando a oxigenação e as concentrações de gás carbônico no sangue. Esses episódios de apneia ocasionam situações de hipóxia, roncos e micro-despertares, prejudicando a qualidade do sono e provocando sonolência diurna⁵² e, em alguns casos, podendo levar a disfunções neurocognitivas como déficit de memória e prejuízo na concentração⁵³.

Um dos primeiros estudos sobre a prevalência da AOS constatou que, na população norte americana, a presença da AOS é cerca de 24% nos homens e 9% nas mulheres na faixa etária de 30-60 anos⁴⁸. Recentemente foi verificado, em uma amostra de 1.520 indivíduos nessa mesma população, um aumento da prevalência de AOS, que foi identificada em 32,7% dos sujeitos⁵⁴. Estudo recente realizado com população brasileira, especificamente de residentes na região da cidade de São Paulo, observou a prevalência da AOS em 32,9% em 1.042 pessoas com idade de 20-80, sendo 40,6% nos homens e

26,1% nas mulheres⁵⁵. Essa prevalência pode chegar a 70% em indivíduos com obesidade mórbida⁵⁶.

O diagnóstico da AOS é realizado pela polissonografia noturna (PSG), padrão ouro para esse fim. O índice de apneia e hipoapneia (IAH), quantificado durante o exame, analisa o número de eventos respiratórios por hora e define a gravidade da AOS. É considerado sem AOS o indivíduo que apresentar o IAH igual ou inferior a 5 eventos/hora. Quando o índice é maior que 5 até 14,9 eventos/hora, é considerado AOS leve. No corte entre 15 até 29 eventos/hora, é considerado AOS moderada. Já, o índice maior ou igual a 30 eventos/hora representa AOS grave⁵⁷. Vale ressaltar que níveis de AOS moderada e grave ($IAH \geq 15$ eventos/hora) têm sido associados à morbimortalidade. Por exemplo, foi demonstrado que a gravidade da AOS prevê maior aterosclerose coronária oculta em indivíduos saudáveis com excesso de peso⁵⁸.

A natureza das alterações fisiopatológicas da AOS pode ser devida aos distúrbios autonômicos, que aumentam o risco cardiovascular, e que são potencializados ainda mais pela associação com a SMet. Na AOS grave, a grande frequência de ciclos de apneias/hipopneias e despertares a cada noite expõe o coração e a circulação a uma alta amplitude de oscilação no sistema nervoso simpático, com reflexos na PA e FC⁵⁹. Os efeitos adversos da AOS no sistema cardiovascular não são restritos ao período de sono. As ativações do sistema nervoso simpático e aumento da PA estão exacerbados também durante o dia nesses pacientes⁶⁰. De fato, pacientes com AOS apresentam hiperativação simpática^{61,62}, ou seja, pacientes portadores da SMet e AOS compartilham diversos mecanismos fisiopatológicos. E a associação da SMet e AOS exacerba a hiperativação

simpática⁶, potencializa o prejuízo da sensibilidade barorreflexa⁶, além de aumentar a sensibilidade quimiorreflexa, que não está alterada em pacientes com SMet sem AOS¹².

1.3 Resposta hemodinâmica, metabólica e ventilatória no TECP

Na literatura já foi relatado que a diminuição no $\text{VO}_{2\text{pico}}$ está associada com aumento do risco cardiovascular²³. Em pacientes com obesidade e SMet, o $\text{VO}_{2\text{pico}}$ encontra-se diminuído^{63,64}, enquanto na AOS isolada os dados são controversos^{65,66,67,68}.

O TECP é uma ferramenta propedêutica não invasiva, de grande importância no diagnóstico e prognóstico de pacientes com DCV¹⁶. Além do aspecto diagnóstico obtido pela análise de sintomas e sinais, as medidas ventilatórias permitem avaliar a capacidade funcional¹⁶ e o trabalho cardíaco, pela medida periódica da PA³² (resposta inotrópica), registro contínuo da FC (resposta cronotrópica), através do eletrocardiograma (ECG), durante o esforço progressivo máximo^{30,31}.

O comportamento da FC e PA de repouso e durante o exercício físico são importantes ferramentas diagnósticas da função cardiovascular. No repouso, conforme já foi adiantado, a atividade vagal é predominante e, durante o exercício, essa retirada parassimpática é responsável pelo aumento na FC até aproximadamente 100 bpm. A partir daí, a progressão do aumento da FC e da PA ocorre pela ativação simpática até o limite do indivíduo⁶⁹.

Imediatamente após o término do exercício físico, a FC cai de maneira progressiva, diminuindo o débito cardíaco e a PA até o nível de repouso. Nos primeiros 30s de recuperação, a diminuição da FC ocorre predominantemente pela reativação parassimpática²⁶.

Vale ressaltar que a avaliação da FC, seja no repouso^{21,70,71}, seja em resposta aos níveis de esforço submáximo⁷², ou mesmo no período de recuperação (ΔFC_{rec})^{18,73}, é importante variável com valor prognóstico, inclusive de mortalidade em diversas condições de saúde. Valores de FC_{rep} maiores que 70 e 75 bpm têm sido associados com aumento de mortalidade em pacientes com doença coronariana^{21,29,70}. Além disso, já foi demonstrado que, durante o teste de esforço, aumentos da FC menores que 89 bpm (FC reserva) estão relacionados com maior incidência de infarto do miocárdio²¹. Adicionalmente, diminuição no ΔFC_{rec} para valores abaixo de 12 bpm no 1ºmin¹⁸ e de 22 bpm no 2ºmin, foram relacionados com aumento da incidência de doenças cardiovasculares e morte em diversas populações⁷³. Em outro estudo, o valor de corte relacionado a aumento de mortalidade foi de ΔFC_{rec} menor que 18 bpm no 1ºmin verificado em pacientes com disfunção ventricular⁷⁴.

Em pacientes com SMet, já foi demonstrado prejuízo no ΔFC_{rec} no 1º e 2ºmin recuperação⁷⁵. Interessante que essa condição piora em pacientes com maior número de fatores de risco da SMet ou com outras patologias associadas⁷⁵. O mesmo prejuízo no ΔFC_{rec} do 1º min de recuperação foi observado também em pacientes com AOS, sendo a gravidade da AOS associada com menor ΔFC_{rec} nesses pacientes^{76,77,78}.

Outro aspecto a ser observado durante o TECP é o comportamento da PA ao esforço. A PA, definida como uma variável dinâmica representada pela força de

propulsão do músculo cardíaco sobre a capacidade de distensão da artéria aorta e resistência do vaso ao fluxo sanguíneo reflete a integridade e eficiência nos ajustes hemodinâmicos e autonômicos. Na literatura já foi bem demonstrado que a resposta exacerbada da PA durante e após o término do exercício, está associada com DCV^{79,80,81,82}.

Em pessoas saudáveis, o aumento da PAS durante o exercício se dá linearmente acompanhando o aumento do débito cardíaco. Esse aumento se potencializa com a intensidade do exercício, sendo que o aumento da PAS ocorre de forma mais acentuada no início do exercício. Já a PAD se mantém estável ou apresenta leve aumento, mesmo em esforço progressivo máximo⁸³. Indivíduos normotensos, com diagnóstico prévio de SMet ou DM, que apresentam resposta elevada da PA no TECP, apresentam maior risco de desenvolver hipertensão quando comparados com os pacientes com DM⁸⁴ e SMet⁸⁵ com baixa elevação da PA no TECP.

Pacientes com SMet apresentam níveis elevados de PAS em repouso e no período de recuperação após o TECP⁸⁵. O mesmo achado foi observado em pacientes com AOS, que apresentam níveis elevados de PAS e PAD em repouso, durante e após o TECP, quando comparados com indivíduos saudáveis⁸⁶.

Contudo, apesar dessas evidências, o comportamento dos parâmetros hemodinâmicos, ventilatórios e metabólicos em resposta ao exercício progressivo máximo agudo, como o realizado no TECP, em pacientes com SMet associado com a AOS, não foi documentado. Não é conhecido, até o presente momento, se a associação da SMet com AOS prejudica a resposta da FC, PA e DP em repouso, durante o exercício e no período de recuperação, com reflexos sobre o VO₂ pico, a FC reserva e o pulso de

O₂. Adicionalmente, não é conhecido se a exacerbação simpática, presente em pacientes com SMet e AOS, é um importante mecanismo para explicar as possíveis alterações nas variáveis estudadas no TECP.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo primário:

Num primeiro momento, investigar se a associação da SMet com a AOS altera as respostas hemodinâmicas, metabólicas e ventilatórias durante o esforço progressivo máximo. Num segundo momento, verificar o papel da hiperativação simpática nas possíveis alterações encontradas.

2.2 Objetivos secundários:

Em pacientes com SMet associada ou não à AOS, estudar:

- 1) A resposta da FC e da PA no pré esforço, durante e após o esforço progressivo máximo (TECP);
- 2) O consumo máximo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), a produção de dióxido de carbono ($\text{VCO}_{2\text{pico}}$), a ventilação pulmonar (VE), o quociente respiratório (QR), o equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO_2), o equivalente ventilatório de gás carbônico (VE/VCO_2), o pulso de oxigênio (VO_2/FC), a pressão parcial de oxigênio no final da expiração (PetO_2) e a pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração (PetCO_2) no TECP;
- 3) A reserva cronotrópica (FC reserva) e a atenuação da FC de recuperação ($\Delta\text{FC}_{\text{rec}}$) no 1º, 2º, 4º e 6º min no TECP;

- 4) A correlação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) com as alterações encontradas.

3. MÉTODOS

3.1 Amostra:

O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP (CAPPesq nº1222/05). Todos os voluntários assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, após esclarecimentos, autorizando sua participação no estudo.

Os pacientes foram recrutados do Ambulatório de Cardiologia do Exercício do InCor - HCFMUSP, passaram por uma triagem, para receber informações sobre o projeto e foram convidados a participar do estudo. A seguir, foram submetidos à avaliação clínica e laboratorial para determinação da condição de saúde, sendo selecionados os indivíduos que atendiam aos critérios de inclusão: sedentários, de ambos os gêneros, entre 30 e 65 anos, portadores de SMet³. Foram excluídos os indivíduos engajados em tratamento dietético ou medicamentoso, tabagistas, com histórico de consumo excessivo de álcool, e com doença cardiovascular ou metabólica.

O diagnóstico da SMet foi realizado de acordo com o NCEP-ATPIII³, que caracteriza o indivíduo como portador da SMet se ao menos 3 dos 5 fatores seguintes estiverem presentes:

1. CA $\geq$ 102 cm para os homens e $\geq$ 88 cm para as mulheres;
2. TG $\geq$ 150 mg/dL;
3. HDL-c $<$ 40 mg/dL para os homens e $<$ 50 mg/dL para as mulheres;
4. PAS $\geq$ 130 mmHg ou PAD $\geq$ 85 mmHg;
5. Glicemia de jejum $\geq$ 100 mg/dL

Após a triagem inicial, foram pré-selecionados 82 pacientes com SMet sendo excluídos 13 pacientes por não preencherem os critérios de inclusão (4 por tabagismo, 2 por gravidez e 7 por necessidade de intervenção medicamentosa). Após confirmação da SMet, todos pacientes foram submetidos à PSG para o diagnóstico da AOS. A seguir, os pacientes realizaram o TECP e a avaliação da ANSM. Foram excluídos 9 pacientes por não terem atingido os critérios de teste máximo no TECP, totalizando 60 pacientes com SMet. Destes, 30 compuseram o grupo AOS (SMet+AOS) e 30 compuseram o grupo sem AOS (SMet-AOS), baseado no laudo da PSG. A distribuição dos grupos e o seguimento dos pacientes durante o estudo podem ser observados na **Figura 2**.

O IAH foi adotado como critério de diagnóstico de AOS, sendo positivo para AOS, os pacientes que apresentaram $IAH \geq 15$ eventos por hora na PSG.

O grupo controle saudável (C) arrolado no estudo foi composto por 21 indivíduos aparentemente saudáveis, sem uso de medicamentos, sedentários, que não apresentavam SMet, de ambos os sexos, pareados por sexo e por idade aos grupos de SMet. Nesse grupo foram excluídos 5 indivíduos por apresentarem $IAH \geq 5$ eventos por hora, finalizando com 16 indivíduos. O grupo C foi submetido às mesmas avaliações que os pacientes com SMet.

Figura 2. Distribuição e seguimento dos grupos estudados. TECP, Teste de esforço cardiopulmonar máximo; SMet+AOS, síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; SMet-AOS, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; C, controle saudável.

3.2 Avaliações:

3.2.1 Avaliação Antropométrica. Foram aferidos a altura (m) em estadiômetro de parede Sanny, e o peso corporal (kg) em balança Filizola. O IMC foi obtido por meio do cálculo do peso corporal dividido pela altura ao quadrado [$\text{IMC} = \text{peso (kg)} / \text{altura}^2(\text{m})$].

3.2.2 Avaliação da Circunferência Abdominal. A circunferência abdominal foi medida por fita métrica flexível, aproximadamente à altura do umbigo no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca, sempre pelo mesmo observador, e foi registrado o valor que mais vezes se repetiu na sequência de três medidas consecutivas.

3.2.3 Avaliação da Apneia Obstrutiva do Sono. A avaliação da AOS foi realizada no Laboratório do Sono do InCor do HC-FMUSP por meio da PSG⁸⁷, considerada o padrão-ouro para diagnóstico da AOS, em polissonógrafo da marca Embla Medicare – Flaga hf. Medical Devices, Reykjavik, Iceland.

Durante o exame, foram monitoradas as seguintes variáveis fisiológicas: eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma (EOG), eletromiograma (EMG), eletrocardiograma (ECG), sensor de ronco e sensor de posição⁸⁸. O fluxo aéreo foi detectado por dois canais: termístor e cânula oro-nasal, além das cintas piezo elétricas que verificam o esforço respiratório do tórax e do abdome e a saturação arterial de oxigênio junto com o pulso registrado pelo oxímetro⁸⁸ (**Figura 3**).

As fases do sono foram verificadas pelo EEG que identificou a vigília e as fases do sono (N1, N2, N3 e REM). O registro da atividade cerebral foi realizado pelo sistema internacional 10-20 de colocação de eletrodos, colocados especificamente nas posições F3, F4, C3, C4, O1 e O2. O eletrodo na posição (FPZ) e o eletrodo nos mastoides contralaterais foram utilizados como referências⁸⁸.

O EOG foi utilizado para auxiliar na identificação das fases do sono, em especial o sono REM, localizados nos cantos externos de ambos os olhos no plano horizontal, ou na posição oblíqua, juntamente com o EMG submentonianos. EMG dos músculos tibiais anteriores de ambas as pernas foi realizado para investigação de movimentos periódicos das pernas⁸⁸ (ex.: síndrome das pernas inquietas).

O termístor, cânula oro-nasal, as cintas piezo elétricas e a saturação arterial de oxigênio foram utilizados para identificar a AOS. A apneia 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 microdespertares⁸⁹. A hipopneia foi definida por uma significativa redução do fluxo inspiratório (>50%) pela obstrução parcial do fluxo aéreo durante 10 segundos ou mais⁸⁹. O IAH foi definido pelo número de apneias e hipopneias por hora de sono (eventos/h). A gravidade da apneia foi descrita de acordo com o IAH^{6,12,13}.

Figura 3. Polissonografia noturna - avaliação da apneia obstrutiva do sono.

3.2.4 Exames Laboratoriais. No período da manhã, com o indivíduo em jejum de até 10 horas, foi puncionado um acesso venoso em veia antecubital para coleta de sangue para avaliações laboratoriais.

Hemograma. Realizado por contagem eletrônica automatizada e estudo morfológico em esfregaços corados com corantes panópticos.

Glicemia. Realizada pelo método enzimático, automatizado (Roche).

Colesterol, triglicérides e HDL-colesterol. Feitos pelo método enzimático colorimétrico, e o cálculo de *LDL-colesterol* conforme a “Lipid Research Clinics Programa”. Seguindo a orientação das IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), foi feita a dosagem direta do LDL-colesterol (não calculado pela equação de Friedewald), sempre que o resultado dos triglicérides for maior ou igual a 400 mg/dL⁹⁰.

3.2.5 Teste de esforço cardiopulmonar máximo. O TECP foi realizado em cicloergômetro (Ergoline Via Sprint 150P, Bitz, Alemanha). Para as análises do comportamento da FC durante a avaliação cardiopulmonar, foi utilizado um eletrocardiograma com doze derivações padrão (D1, D2, D3, aVR, aVL, aVF, V1, V2, V3, V4, V5, V6 - ECG Marquette Medical Systems, Inc. CardioSoft, Wisconsin, EUA) e para avaliação da PA utilizou-se o método auscultatório. Em seguida, o comportamento cardiovascular e pulmonar foi avaliado durante o TECP. O teste foi realizado em cicloergômetro, em protocolo de rampa com aumento constante de carga (incrementos de 10 a 20W/min)²⁵, com velocidade de 60 a 70 rotações por minuto até a exaustão (**Figura 4**). Qualquer alteração eletrocardiográfica observada que pudesse comprometer o protocolo experimental excluiu o indivíduo do estudo. O teste foi considerado máximo quando o paciente atingiu o equivalente respiratório (QR) $\geq 1,10^{91,92}$ associado à exaustão referida pelo paciente.

Periodicamente, o paciente foi inquerido a respeito de quaisquer sintomas ao esforço, como cansaço, peso nas pernas e tonturas.

Delta da frequência cardíaca de recuperação. Foi registrada a FC de recuperação (FCrec) no 1º, 2º, 4º e 6º minutos pelo ECG. O 1º e 2º minutos de recuperação ocorreram de forma ativa (60 - 70rpm) e o 4º e 6º minutos foram realizados de forma passiva. O 1º minuto de recuperação foi realizado com decréscimo de 50% da carga máxima atingida⁹³ e o 2º minuto com redução de 75% da carga máxima atingida. A atenuação do FCrec foi definida pela fórmula FC máxima atingida no exercício (FCpico) menos a FC do 1º, 2º, 4º e 6º minutos de recuperação ($\Delta\text{FCrec} = \text{FCpico} - \text{FC}$)¹⁸.

FC reserva. A FC reserva foi definida pela FC pico menos a FC repouso ($\text{FCpico} - \text{FCrep}$)²¹.

Duplo Produto. Foi avaliado pela multiplicação entre a PA sistólica e a FC ($\text{PAS} \times \text{FC}$)²² em repouso, durante e após o TECP.

Avaliação da Capacidade Funcional. A avaliação da capacidade funcional foi realizada por meio da medida direta do consumo de oxigênio no pico do exercício ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), pelo ergoespirômetro computadorizado SensorMedics - model Vmax 229 Pulmonary Function/Cardiopulmonary Exercise Testing Instrument, Yorba Linda, CA, USA. As avaliações ventilatória e de troca gasosa foram mensuradas continuamente, respiração a respiração e analisadas por meio das suas médias a cada 30 segundos. As variáveis analisadas foram: consumo de oxigênio (VO_2 $\text{L} \cdot \text{min}^{-1}$ e $\text{mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{min}^{-1}$); produção de dióxido de carbono (VCO_2 $\text{mL} \cdot \text{min}^{-1}$); ventilação pulmonar (VE L / min em BTPS); quociente respiratório ($\text{QR} = \text{VCO}_2 / \text{VO}_2$); equivalente ventilatório de oxigênio (VE / VO_2); equivalente ventilatório de gás carbônico (VE / VCO_2); pulso de oxigênio (VO_2 / FC); pressão parcial de oxigênio no final da expiração (PetO_2); e pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração (PetCO_2).

Figura 4. Teste de esforço cardiopulmonar máximo - Realizado em cicloergômetro, com protocolo em rampa.

3.2.6 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular. A ANSM foi avaliada diretamente pela técnica de microneurografia, que registra as multiunidades motoras da via pós-gangliônica eferente, através da impactação de um microeletrodo de tungstênio no nervo fibular⁹⁴ e de um microeletrodo referência, colocado aproximadamente um centímetro de distância do microeletrodo intraneural (**Figura 5**). Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal obtido 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. A ANSM foi avaliada por meio de registro contínuo, durante 10 minutos com o paciente em posição supina, sem interferências de outros estímulos. O sinal do nervo foi analisado por meio da contagem do número de descargas ocorridas por minuto.

Figura 5. Microneurografia - Avaliação da atividade nervosa simpática muscular.

3.3 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados são apresentados como média $\pm$ erro padrão da média. Foi realizado o teste *Qui-quadrado* (X^2) para verificar possíveis diferenças nas proporções de gênero, seguido do teste de *Levene* e do teste *Kolmogorov-Smirnov* para analisar a normalidade de distribuição entre os grupos SMet+AOS, SMet-AOS e C.

Confirmada as suposições para o uso do teste paramétrico, utilizou-se análise de variância de um fator “one-way ANOVA” para verificar as diferenças nas variáveis da SMet, da polissonografia noturna, do TECP e da ANSM. A análise de variância de dois fatores “two-way ANOVA” para o comportamento da FC, PAS e PAD durante o TECP. Em caso de diferença significativa, foi realizado o *Post-hoc* de Scheffè para identificar essas diferenças.

As associações entre a ANSM com a FC de repouso e os Δ FC do 1º, 2º, 4º e 6º min de recuperação foram realizadas pelo teste de correlação linear de Pearson.

Em todas as análises foram considerados significantes os resultados cujo valor de P tenha sido inferior a 0,05.

4. RESULTADOS

4.1 Características físicas, dados dos critérios de diagnósticos e prevalência da SMet

Características físicas, critérios de diagnóstico de SMet e prevalência dos critérios da SMet são apresentando na **Tabela 1**. Ambos os grupos com SMet foram semelhantes e apresentaram maiores valores no IMC, CA, glicose, TG, PAS, PAD e menor valor no HDL-c comparados com C. Da mesma forma, ambos os grupos com SMet foram semelhantes e apresentaram maiores prevalências de alterações na CA, glicose, TG, PAS, PAD e HDL-c quando comparado com o grupo C. Os grupos não apresentaram diferenças no gênero, idade.

Tabela 1 – Características físicas, critérios de diagnóstico de SMet e prevalência desses critérios dos grupos SMet+AOS, SMet-AOS e C.

	SMet+AOS (n=30)	SMet-AOS (n=30)	C (n=16)
Gênero (m/f)	18/12	14/16	6/10
Idade (anos)	49±2	46±1	48±2
IMC (kg/m²)	32±1*	32±1*	26±1
<i>Critérios da SMet</i>			
CA (cm)	107±1*	106±1*	93±3
Glicose (mg/dL)	105±2*	99±2*	87±4
TG (MG/dL)	190±19*	182±16*	95±14
HDL-c (mg/dL)	41±2*	40±2*	57±4
PAS (mmHg)	134±3*	132±4*	111±3
PAD (mmHg)	90±2*	88±2*	71±2
<i>Prevalência dos critérios diagnósticos da SMet</i>			
CA (%)	97*	97*	45
Glicose (%)	60*	48*	0
TG (%)	58*	52*	9
HDL-c (%)	67*	72*	0
PAS (%)	67*	54*	0
PAD (%)	77*	64*	0

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; C, controle; IMC, índice de massa corporal; CA, circunferência abdominal; TG, triglicérides; HDL-c colesterol de lipoproteína de alta densidade; PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica. * P < 0,05 vs. C.

4.2 Polissonografia noturna

Os dados da polissonografia noturna são apresentando na **Tabela 2**. Os grupos não apresentaram diferenças nas variáveis tempo total de sono, eficiência do sono, e estágios N1, N2, N3 e REM. Como já esperado, o grupo SMet+AOS apresentou maiores valores de IAH, IMD e menor SpO₂min durante a PSG quando comparado com os grupos SMet-AOS e C.

Tabela 2 – Dados da polissonografia noturna entre os grupos SMet+AOS, SMet-AOS e C.

	SMet+AOS (n=30)	SMet-AOS (n=30)	C (n=16)
<i>Polissonografia Noturna</i>			
TST (min)	406±10	392±13	410±26
ES (%)	87±1	85±3	86±4
N1 (%)	8±1	5±1	6±2
N2 (%)	59±1	59±2	53±4
N3 (%)	13±1	16±1	18±3
REM (%)	20±1	20±1	24±2
IAH (eventos/h)	42±4*†	7±1	3±1
IMD (eventos/h)	25±3*†	11±1	9±2
SpO₂min (%)	77±3*†	88±1	91±1

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; C, controle; TST, tempo total de sono; N1, estágio 1 do sono; N2, estágio 2 do

sono; N3, estágio 3 do sono; REM, estágio dos movimentos rápidos dos olhos; IAH, índice de apneia e hipoapneia; IMD índice de micro despertar; SpO₂min, saturação mínima de oxigênio. † P < 0,05 vs. SMet-AOS; * P < 0,05 vs. C.

4.3 Respostas hemodinâmicas no TECP

As variáveis hemodinâmicas durante o TECP no período de repouso, aos 50% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$, no pico do exercício e no 1º, 2º, 4º e 6º min do período de recuperação são apresentadas na **Tabela 3**.

Ambos os grupos com SMet apresentaram maiores valores na FC, PAS, PAD e DP no repouso; PAS, PAD e DP aos 50% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$; PAS, PAD no pico do exercício, e PAS, PAD e DP no 1º, 2º, 4º e 6º min de recuperação, comparados com os do grupo C, sem efeito adicional da AOS sobre essas respostas.

Tabela 3 - Resposta hemodinâmica no TECP entre os grupos SMet+AOS, SMet-AOS e C.

		Repouso	50%VO ₂ pico	Pico do exercício	1ºmin rec	2ºmin rec	4ºmin rec	6ºmin rec
<i>Valores hemodinâmicos durante o teste de esforço cardiopulmonar máximo</i>								
	SMet+AOS	86±2*	127±4	156±3	141±3	130±2	116±2	108±2
FC	SMet-AOS	85±2*	128±3	164±2	146±2	132±2	114±3	107±2
	C	75±2	112±6	166±3	142±3	126±3	105±3	99±3
	SMet+AOS	133±3*	173±6*	209±5*	195±4*	183±5*	155±5*	139±5*
PAS	SMet-AOS	128±2*	163±3*	203±4*	192±4*	176±4*	144±4*	132±3*
	C	111±2	140±8	181±7	170±6	153±6	128±4	115±3
	SMet+AOS	90±2*	94±3*	98±3*	91±3*	93±3*	90±3*	85±3*
PAD	SMet-AOS	89±2*	91±2*	96±2*	93±2*	92±2*	88±2*	85±2*
	C	71±3	77±4	78±2	74±2	72±2	70±2	70±2
	SMet+AOS	11467±377*	22472±1165*	32769±898	28176±799*	23373±708*	17020±703*	15563±642*
DP	SMet-AOS	10790±446*	21476±842*	33004±735	28193±762*	23328±741*	16155±1200*	14173±624
	C	8134±223	8892±715	31039±1520	24483±1281	19401±1221	13075±703	10895±1776

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; C, controle; FC, frequência cardíaca; REP, repouso; REC recuperação, PAS, pressão arterial sistólica; PAD. Pressão arterial diastólica; DP, duplo produto. † P < 0.05 vs. SMet-AOS; * P < 0,05 vs. C.

4.4 Respostas ventilatórias e metabólicas no TECP

As variáveis ventilatórias e metabólicas no TECP no período de repouso, aos 50% do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ e no pico do exercício são apresentadas na **Tabela 4**.

Os grupos com SMet apresentaram valores significativamente menores do consumo máximo de oxigênio relativo ao peso corporal ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), comparados com o grupo C, sem prejuízo adicional pela associação com a AOS. Não foram observadas diferenças para todas outras variáveis ventilatórias e metabólicas.

Tabela 4 – Respostas ventilatórias e metabólicas durante o TECP nos grupos SMet+AOS, SMet-AOS e C.

		Repouso	50% VO₂pico	Pico do exercício
<i>Valores ventilatórios durante o teste de esforço cardiopulmonar máximo</i>				
QR	SMet+AOS	0,82±0,01	0,88±0,01	1,18±0,01
	SMet-AOS	0,81±0,02	0,89±0,02	1,18±0,01
	C	0,86±0,02	0,91±0,03	1,19±0,02
VO₂ (ml/kg/min)	SMet+AOS	3,2±0,1	11,4±0,5	22,6±1*
	SMet-AOS	3,2±0,2	12,1±0,7	23,6±1,2*
	C	3,1±0,2	13,3±0,9	28,2±1,3
VO₂ (ml/min)	SMet+AOS	268±11	1012±50	1997±104
	SMet-AOS	283±17	1066±69	2111±152
	C	238±10	931±75	1920±137
VCO₂ (ml/min)	SMet+AOS	230±11	948±47	2339±131
	SMet-AOS	239±15	955±65	2434±170
	C	207±09	878±73	2289±174
VE	SMet+AOS	9,8±0,5	26,5±1,1	71±3,5
	SMet-AOS	10,3±0,5	28,1±1,5	72,2±4,5
	C	9,4±0,5	26±1,6	77±5,3
VE/VO₂	SMet+AOS	36±1	27±1	36±1
	SMet-AOS	37±2	27±1	36±1
	C	39±2	29±1	41±2

	SMet+AOS	42±2	30±1	33±1
VE/VCO₂	SMet-AOS	43±2	31±1	33±1
	C	44±1	32±1	36±2
	SMet+AOS	97±1	95±1	108±1
PetO₂ (mmHg)	SMet-AOS	99±2	95±1	107±1
	C	99±2	96±2	107±1
	SMet+AOS	39±1	43±2	41±1
PetCO₂(mmHg)	SMet-AOS	37±1	42±1	42±1
	C	34±2	39±2	38±2

Dados expressos em média ± EP. SMet, síndrome metabólica; AOS, apneia obstrutiva do sono; C, controle; QR, coeficiente respiratório; VO₂pico, consumo máximo de oxigênio; VO₂, consumo de oxigênio; VCO₂, produção de dióxido de carbono; VE/VO₂, equivalentes ventilatórios para oxigênio; V_E/VCO₂, equivalentes ventilatórios para dióxido de carbono; PetO₂, pressão expirada de oxigênio; PetCO₂, pressão expirada dióxido de carbono; † P < 0.05 vs. SMet-AOS; * P < 0,05 vs. C.

4.5 FC de repouso no TECP

No pico do exercício, ambos os grupos com SMet apresentaram aumento da FC de repouso (**Figura 06**), sem efeito adicional da AOS.

Figura 6 - Comparação da FC de repouso entre os pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle (C). * $P < 0,05$ vs. C.

4.6 FC reserva no TECP

O grupo SMet+AOS apresentou valores significativamente menores de FC reserva em comparação aos dos grupos SMet-AOS e C. Adicionalmente, o grupo SMet-AOS apresentou valor menor de FC reserva em comparação ao grupo C (Figura 7).

Figura 7 - Comparação da FC reserva (FCpico-FCrep) entre os pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle (C). † $P < 0.05$ vs. SMet-AOS; * $P < 0,05$ vs. C

4.7 Carga de pico no TECP

Não houve diferença entre os grupos em relação à carga máxima atingida (pico do esforço, watt), durante o TECP (**Figura 8**).

Figura 8 - Comparação da carga pico atingida durante o TECP entre os pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle (C).

4.8 Tempo máxima de exercício no TECP

Da mesma forma, também não houve diferença significativa no tempo de exercício máximo (min) durante o TECP (**Figura 9**).

Figura 9 - Comparação do tempo de exercício durante o TECP entre os pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle (C).

4.9 Pulso de oxigênio no pico do exercício no TECP

No pico do exercício, ambos os grupos com SMet apresentaram redução do pulso de oxigênio (**Figura 10**), sem efeito adicional da AOS.

Figura 10 - Comparação do pulso de oxigênio no pico do exercício (VO₂/FC) entre os pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle (C). * P < 0,05 vs. C.

4.10 Atenuação do ΔFC_{rec} no TECP

Somente o grupo SMet+AOS apresentou valores significativamente menores do ΔFC_{rec} em todos os minutos avaliados em relação ao grupo C (**Figura 11, Painel A, B, C e D**). Adicionalmente, o grupo SMet+AOS apresentou valores significativamente menores ΔFC_{rec} no 4º e 6º min, comparados com os do grupo SMet-AOS (**Figura 11, Painel C e D**). Já o grupo SMet sem AOS apresentou valores significativamente menores do ΔFC_{rec} no 2º e 4º min, comparados com os do grupo C (**Figura 11, Painel B e C**).

Figura 11 - Comparação do ΔFC_{rec} no 1º, 2º, 4º e 6º min entre os pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle (C). † $P < 0.05$ vs. SMet-AOS; * $P < 0.05$ vs. C.

4.11 Atividade Nervosa Simpática Muscular

Ambos os grupos SMet apresentaram níveis significativamente maiores de ANSM em relação ao C. Adicionalmente, o grupo SMet+AOS apresentou níveis significativamente maiores que o grupo SMet-AOS (**Figura 12**).

Figura 12 - Comparação da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) entre os pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle (C). † $P < 0.05$ vs. SMet-AOS; * $P < 0,05$ vs. C.

4.12 Correlação da ANSM com a atenuação dos FCrep

Análises adicionais revelaram uma correlação direta e significativa entre a ANSM e a FCrep nos pacientes SMet+AOS, SMet-AOS e C (**Figura 13**).

Figura 13 - Correlação entre a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e a FC de repouso (FCrep) nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle (C).

4.13 Correlação da ANSM com a atenuação dos ΔFC de recuperação

A correlação entre a ANSM e o ΔFC_{rec} no 1º, 2º, 4º e 6º min demonstrou uma associação inversa e significativa entre esses parâmetros (**Figura 14**).

Figura 14 - Correlação entre a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e o ΔFC_{rec} no 1º, 2º, 4º e 6º min nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle (C).

4.14 Comportamento da FC durante o TECP

Houve comportamento diferente na FC durante o TECP entre os grupos SMet+AOS, SMet-AOS e C. (**Figura 15**).

Figura 15 - Comportamento da FC durante o TECP (aos 50% do VO₂pico e no pico do exercício) nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle (C).

4.15 Comportamento PAS durante o TECP

Houve comportamento diferença na PAS durante o TECP entre os grupos SMet+AOS, SMet-AOS e C. (**Figura 16**). A análise estatística mostrou que o grupo SMet+AOS apresentou maiores valores de PAS durante o TECP, comparados com os do grupo C. Da mesma forma, o grupo SMet-AOS apresentou maiores valores de PAS durante o TECP, comparado com o grupo C.

Grupo * $P \leq 0,001$

Figura 16 - PAS no repouso, aos 50% do VO₂pico e no pico do TECP nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle (C).

4.16 Comportamento PAD durante o TECP

Houve comportamento diferente na PAD durante o TECP entre os grupos SMet+AOS, SMet-AOS e C. (**Figura 17**). A análise estatística mostrou que o grupo SMet+AOS apresentou maiores valores de PAD durante o TECP, comparados com os do grupo C. Da mesma forma, o grupo SMet-AOS apresentou maiores valores de PAD durante o TECP, comparado com os do grupo C (**Figura 17**).

Figura 17 - PAD no repouso, aos 50% do VO₂pico e no pico do TECP nos pacientes com síndrome metabólica e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS), sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e controle (C).

4.17 Sumário dos resultados

Desta forma, para melhor compreensão dos resultados obtidos no presente estudo, os principais achados foram sumarizados nos quadros baixos (**Tabela 5**).

Tabela 5 - Comparação entre o grupo SMet+AOS, SMet-AOS e C.

	SMet+AOS	SMet-AOS
FCrep	↑	↑
VO₂pico	↓	↓
PA de repouso	↑	↑
PA aos 50% VO₂pico	↑	↑
PA no VO₂pico	↑	↑
PA no 1°, 2°, 4° e 6° min de rec	↑	↑
ΔFCrec 1ºmin	↓	=
ΔFCrec 2ºmin	↓	↓
ΔFCrec 4ºmin	↓↓	↓
ΔFCrec 6ºmin	↓↓	=
FC reserva	↓↓	↓
VO₂/FCpico	↓	↓
ANSM	↑↑	↑

Tabela 5 – SMet+AOS, síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; SMet-AOS, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; FC, frequência cardíaca; rec, recuperação; VO₂, consumo de oxigênio, PAS, pressão arterial sistólica; PAD, pressão arterial diastólica; ΔFCrec, atenuação da frequência cardíaca de recuperação; VO₂/FC, pulso de oxigênio; ANSM, atividade nervosa simpática muscular. ↑ maior que C; ↑↑ maior que C e SMet-AOS; ↓ menor que C; ↓↓ menor que C e SMet-AOS;

5. DISCUSSÃO

Apesar da alta prevalência de AOS em pacientes com SMet^{5,6}, o diagnóstico dessa comorbidade ainda é negligenciada na prática clínica. Ambas as condições, independentes ou não, levam a doenças cardiovasculares e morte^{3,7}.

Uma ferramenta muito utilizada na clínica médica e que tem grande valor prognóstico para eventos cardiovasculares é o TECP¹⁶. Os resultados deste estudo ampliam o conhecimento sobre as respostas hemodinâmicas, metabólicas e ventilatórias durante o TECP em pacientes com SMet, associado ou não com a AOS.

O principal achado do presente estudo é que a AOS, em associação com a SMet, parece agravar os prejuízos autonômicos e cardiovasculares já encontrados na SMet isolada. Confirmamos que pacientes com SMet apresentam maior ANSM em repouso e maiores respostas de PAS e PAD durante o exercício, menor VO_{2pico} e menor pulso de O_2 no pico do esforço, assim como prejuízo da recuperação da FC e da PA. Entretanto, quando esses pacientes apresentam também a AOS, se observa um aumento ainda maior da ANSM e uma redução mais importante do pulso de O_2 em repouso. Durante o exercício, os pacientes com SMet e AOS apresentam a FC reserva diminuída e, na recuperação, um prejuízo mais expressivo do ΔFC_{rec} . Esses achados serão discutidos nas próximas sessões.

5.1 Resposta hemodinâmica, metabólica e ventilatória no período de repouso no TECP em pacientes com SMet associada ou não à AOS

Já foi demonstrado que valores baixos de FC de repouso estão associados com a ação da atividade parassimpática sobre o coração, e muitos autores consideram-no

como efeito cardioprotetor^{21,95}, enquanto valores mais altos da FCrep estão relacionados à predisposição de doenças cardiovasculares e aumento de mortalidade^{21,29,70,71}. No presente estudo, foi observado que ambos os grupos com SMet apresentaram valores aumentados de FCrep em comparação com o grupo C, sem prejuízo adicional em decorrência da associação com AOS.

Na literatura já foi descrito que a taxa de despolarização do nodo sinusal, sem a modulação da atividade parassimpática, isto é, a FC intrínseca, é de aproximadamente 100 bpm em repouso⁹⁶. Com a modulação da atividade parassimpática, esses valores se apresentam entre 60 a 80 bpm⁹⁶. Em um importante estudo, Jouven e cols. acompanharam homens assintomáticos por um período de 23 anos, e concluíram que aqueles indivíduos que apresentam FCrep ≥ 75 possuem maior risco de desenvolver infarto do miocárdio²¹. Outro estudo, com indivíduos com doenças coronárias e disfunção do ventrículo esquerdo pré existentes, adotou um corte ainda mais rígido de FCrep, ao demonstrar que FCrep ≥ 70 bpm está associada a aumento na mortalidade²⁹.

Já foi descrito que pacientes com SMet apresentam níveis mais elevados de FCrep^{75,97}. Adicionalmente, pacientes com AOS também apresentam níveis mais elevados de FCrep^{76,78,98}. Os nossos dados corroboram os achados da literatura, e avançam ao trazer uma possível explicação, pelo menos parcial, para esses achados. Nós encontramos uma hiperatividade simpática em pacientes com SMet, com e sem AOS. Isso sugere níveis aumentados de noradrenalina e adrenalina, que se ligam aos receptores $\beta 1$ e aumentam a FCrep^{25,26}. De fato, até onde temos conhecimento, demonstramos pela primeira vez a associação entre a ANSM e a FCrep ($r= 0,37$ $P<0,01$) nessa população, o que é potencialmente importante, visto que ambos os

marcadores, FCrep e ANSM, são isoladamente preditores de doenças cardiovasculares e morte^{15, 21,70}.

Outro aspecto relevante, observado no presente estudo, foi níveis elevados da PA em repouso. Foram observadas alterações no nível de PA sistólica e diastólica e no DP, tanto no período de repouso que antecedia o TECP, como no exame clínico, em que ambos os grupos com SMet, independente da AOS, apresentaram valores aumentados de PA comparados com o grupo C. No estudo realizado por Singh e cols. observou-se o comportamento da PA em mais de 2000 pessoas, sem história de hipertensão, durante um período de 8 anos. Aproximadamente 20% desenvolveu hipertensão e aqueles que apresentavam níveis elevados da PA em repouso tiveram mais forte associação com o desenvolvimento de hipertensão que os que apresentaram níveis elevados de PA durante o exercício ou na recuperação⁷⁹.

Os achados do presente estudo reforçam os recentes dados do nosso grupo em relação às alterações no controle autonômico e na PA em repouso. Nesse estudo demonstramos que pacientes com SMet associada a AOS apresentam menor sensibilidade baroreflexa⁶ e maiores níveis de PA⁶. Esses achados podem ser explicados, pelo menos em parte, pela hiperatividade simpática mais exacerbada na SMet em associação com a AOS, que foi observada nesse e em outros estudos do grupo^{6,13}. Essa hiperatividade simpática resulta em uma vasoconstricção periférica em repouso, possivelmente contribuindo para a evolução da PA²⁶. De fato, Drager e cols. observaram que pacientes com SMet+AOS apresentam um agravado remodelamento vascular, evidenciados pelo aumento da rigidez arterial e da velocidade de onda de pulso, da espessura da camada íntima-média e do diâmetro da artéria carótida em relação aos pacientes SMet-AOS⁸⁹.

Em relação às variáveis ventilatórias, SMet, com ou sem AOS, não causou alterações nessas variáveis. Esses achados foram semelhantes com os dos estudos de 76,78.

Por fim, esses resultados mostram que o TECP fornece informações interessantes já no período de repouso pré-exercício, principalmente pela análise das variáveis hemodinâmicas FC e PA, com valor prognóstico cardiovascular em pacientes com SMet, associado ou não com AOS.

5.2 Resposta hemodinâmica, metabólica e ventilatória durante e no pico do TECP em pacientes com SMet associada ou não à AOS

Durante o TECP, ajustes hemodinâmicos, metabólicos e ventilatórios são necessários para atender as demandas metabólicas do músculo esquelético, e a modulação autonômica, governada pelo sistema nervoso simpático e parassimpático, desempenha um papel fundamental no sentido de garantir esses ajustes para atender as necessidades do corpo.

No início do exercício, durante o TECP, ocorre a retirada da atividade parassimpática e o aumento progressivo da atividade simpática, linearmente ao aumento da intensidade de esforço, promovendo os ajustes hemodinâmicos para atender ao aumento da taxa metabólica periférica. Esses ajustes hemodinâmicos envolvem o aumento da FC e da PA de acordo com a intensidade do exercício^{18,25,26}. O registro direto da atividade nervosa simpática durante esse exercício incremental é

inviável por questões metodológicas. Assim, alguns marcadores indiretos associados a esse balanço autonômico foram identificados.

A FC de reserva, representada pela FC de pico menos a FC de repouso, é descrita na literatura como sendo um desses marcadores. Foi mostrado que esse marcador é utilizado principalmente para estimar, de forma indireta, a resposta da atividade nervosa simpática²⁸. Valores de reserva cronotrópica <89 bpm estão associados com o aumento do risco de infarto do miocárdio²¹. Em nosso estudo, pacientes com SMet apresentaram menor FC de reserva do que os indivíduos saudáveis, inclusive com valores abaixo desse corte de maior risco de infarto do miocárdio (<89 bpm). Considerando que os pacientes com SMet+AOS apresentaram uma incompetência cronotrópica ainda mais exacerbada, é possível inferir que estes pacientes estão sob maior risco de um evento cardiovascular, como um infarto do miocárdio.

Da mesma forma, a PA se encontrou mais elevada em pacientes com SMet no 50% VO₂pico e no pico TECP comparados com os indivíduos saudáveis. Em um estudo clássico de Dlin e cols. que acompanharam 5000 mil homens por aproximadamente 6 anos, demonstrou-se que quem apresentou níveis mais exacerbado de PA ao TECP possuía maior predisposição de desenvolver hipertensão arterial ao final de 6 anos⁹⁹. Além disso, foi visto em normotensos que níveis elevados da PAD ao final do teste estão associados com um risco de 2 a 4 vezes maior de se tornarem hipertensos. Recentemente, no estudo Gaudreault e cols. foi demonstrado que pacientes com SMet que apresentavam resposta exacerbada da PA ao esforço, ou seja, PAS $\geq$ 220 mmHg e a PAD $\geq$ 100 mmHg no pico do esforço

apresentaram, também, níveis mais elevados em repouso de PAS, PAD e FC, CA, glicose de jejum e maior resistência à insulina pelo HOMA¹⁰⁰.

Outro marcador de eventos cardíaco, muito utilizado na prática clínica é o consumo de oxigênio no pico do exercício²³. Em pacientes com SMet, alguns estudos bem conduzidos mostraram que o VO₂pico está diminuído^{64,75}, quando comparado com indivíduos saudáveis. Nos pacientes com AOS, os estudos sobre o VO₂pico são bastante controversos⁷⁶. Alguns estudos observam diminuição do VO₂pico na AOS^{65,66} enquanto outros, não⁶⁷. Em nosso estudo, verificamos que os grupos com SMet, independente da AOS, apresentaram diminuição do VO₂pico quando comparados ao grupo C. Chama a atenção o fato de que, apesar da redução do VO₂pico, não houve diferença na carga pico e na duração em do teste. Esses resultados sugerem, portanto, que a eficiência metabólica para realização de trabalho pela via aeróbia está prejudicada nos pacientes com SMet. É interessante ressaltar que, como já foi descrito, valores baixos do VO₂pico estão relacionadas diretamente com o excesso de peso⁶³ ao estilo de vida sedentário¹⁰¹. O VO₂pico é uma medida reprodutível e eficaz na avaliação da função cardiovascular.

5.3 Resposta hemodinâmica, metabólica e ventilatória no período de recuperação no TECP em pacientes com SMet associada ou não à AOS

No período de recuperação do TECP ocorre a redução imediata da atividade simpática e concomitante reentrada da atividade vagal. No clássico trabalho de Imai e cols. que examinaram os mecanismos fisiológicos de recuperação da FC após o exercício em adultos saudáveis, atletas e pacientes com insuficiência cardíaca, ficou demonstrado que, em todos os três grupos, a reativação vagal foi o principal

determinante da redução da frequência cardíaca durante os primeiros 30 segundos de recuperação, e que este mecanismo era independente da idade e da intensidade do exercício²⁶. Desde esse clássico trabalho, a FCrec se tornou um marcador útil, prático e de enorme importância para estimar a função autonômica cardíaca, sendo diretamente associado à atividade parassimpática.

De fato, apesar de vários estudos demonstrarem que o Δ FCrec no 1º min é um marcador da reativação parassimpática^{9,10,11,12}, no presente estudo, encontramos correlação entre Δ FCrec com atividade simpática mesmo no 1ºmin de recuperação após o TECP. De fato, nosso estudo traz à luz a importância da hiperatividade simpática como um freio para a imediata recuperação da FC em pacientes com SMet, com ou sem AOS. A associação inversa entre Δ FCrec no 1º, 2º, 4º e 6ºmin com ANSM, encontrada no presente estudo, reforça esta tese. Neste contexto, os nossos resultados estão de acordo com alguns estudos descritos na literatura, que mostraram que a atividade simpática está associada com a Δ FCrec em indivíduos normais²⁷, em crianças obesas¹⁰², usuários de esteróides anabolizantes¹⁰³, ou em pacientes com infarto do miocárdio¹⁰⁴.

Recente estudo do nosso grupo mostrou que a associação da SMet+AOS prejudicou a atividade parassimpática, vista pela variabilidade da FC, além de mostrar uma hiperatividade simpática¹³. Na verdade, a obesidade¹⁰⁵, a hiperglicemia¹⁰⁶ e os níveis elevados de PA¹⁰⁷ são forte candidatos para explicar a hiperatividade simpática em pacientes com SMet. Interessantemente, a associação da AOS nesses pacientes provoca uma sobrecarga simpática adicional, explicada pelos reflexos fisiológicos agudos desencadeados pelos episódios de apneia/hipopneia durante o sono, que afetam as respostas hemodinâmicas e o controle autonômico⁸.

Mais especificamente, a hipóxia e a hipercapnia provocadas pela apneia/hipopneia recorrentes causam um aumento da sensibilidade quimiorreflexa crônica, com consequente ativação simpática também no período de vigília em pacientes com SMet associada com AOS¹². Diante do exposto, a hiperatividade simpática é uma forte candidata que explica o prejuízo do ΔFCrec na população estudada, e a associação inversa encontrada entre ΔFCrec no 1º, 2º, 4º e 6º min com a ANSM, reforça esta ideia.

Na literatura, já foi descrita a diminuição no ΔFCrec no 1º min tanto em pacientes com AOS como em pacientes com SMet, cujo prejuízo da recuperação da FC é maior quanto maior for gravidade das doenças. Em pacientes com AOS, foi observado que quanto maior o IAH, maior é a atenuação do ΔFCrec no 1º min⁷⁶. O mesmo já foi descrito em pacientes com SMet, onde quanto mais critérios de diagnóstico de SMet, maior é o prejuízo da atenuação do ΔFCrec , indicando a gravidade do risco cardiovascular quando se acumula fatores de risco⁷⁵. Nesse ponto, até onde temos conhecimento, este é o primeiro trabalho a estudar o comportamento da FCrec na SMet em associação com a AOS.

Ainda que em nosso estudo o prejuízo no ΔFCrec não tenha atingido os níveis de corte propostos por Cole e cols. para o 1º min (<12 bpm) ou por Myres e cols. para o 2º min (<22 bpm), relacionado com maior risco cardiovascular, as diferenças em relação ao grupo C mostram já haver um prejuízo em relação à SMet associada ou não com a AOS.

Em relação ao comportamento da PA na recuperação pós-esforço, foi observado valores aumentados nos grupos com SMet, independente da AOS, quando comparados com os do grupo C. Na literatura, já foi observado no estudo de Dlin e

cols. que os pacientes que apresentaram nível exacerbado de PA no final esforço no TECP, mantiveram a PA elevada no 2º e 4º min de recuperação⁹⁹. No trabalho de Gaudreault e cols. que estudaram pacientes com SMet, também foi verificado que estes apresentaram valores aumentados de PAS e PAD no 2º e 4º min de recuperação, o que corrobora os dados do nosso estudo¹⁰⁰. Além disso, neste estudo foi observado que o prejuízo na PAS durante o exercício e na recuperação foi a causa preditora de hipertensão¹⁰⁰.

Outro aspecto interessante em relação às respostas hemodinâmicas durante a recuperação é a análise do DP. O DP, que é um marcador de estimativa do esforço cardíaco e de consumo de oxigênio pelo miocárdio, apresentou uma resposta alterada durante todo o TECP em ambos os grupos com SMet.

Por fim, vale ressaltar que nossos resultados sustentam a tese de que a AOS causa um prejuízo adicional no controle simpato-vagal durante o período de recuperação no TECP em pacientes com SMet, o que sugere um maior risco de eventos cardiovasculares nesses pacientes.

5.4 Limitações

Nós reconhecemos algumas limitações nesse estudo. O fato de não termos um grupo com AOS sem SMet não permite identificar as respostas da AOS isolada. Entretanto, o objetivo deste trabalho foi verificar se a AOS potencializa os prejuízos nas respostas hemodinâmicas, metabólicas e ventilatórias durante o TECP em pacientes com SMet, de forma que a ausência desse referido grupo não deve comprometer a interpretação dos resultados.

Outro aspecto a ser comentado foi o corte do $IAH \geq 15$ eventos/h. Já foi relatado na literatura que os pacientes com $IAH \geq 15$ eventos/h, ou seja, AOS classificada como moderada a grave, são os indivíduos que apresentam maior predisposição a eventos cardiovasculares.

Por fim, uma possível limitação diz respeito ao estudo da ANSM, que foi realizada em repouso em outro momento, quando o ideal seria verificar as respostas simpáticas durante o TECP. Entretanto por questões metodológicas, esse exame não poderia ser realizado concomitantemente ao teste de esforço cardiopulmonar, potencialmente limitando a capacidade explicativa da ANSM sobre as respostas ao esforço.

6 CONCLUSÕES

A SMet prejudica o controle autonômico durante o esforço progressivo máximo, e a AOS acentua esse prejuízo, caracterizada pela reserva cronotrópica e pelo prejuízo na recuperação da FC pós-esforço máximo nesses pacientes; o que pode ser explicado, pelo menos em parte, pelo aumento da atividade nervosa simpática. Além disso, os pacientes com SMet independente da presença da AOS, apresentam diminuição da capacidade funcional ($\text{VO}_{2\text{pico}}$), do consumo de oxigênio para o trabalho cardíaco no esforço máximo (pulso de $\text{O}_{2\text{pico}}$) e aumento da resposta inotrópica (PAS e PAD) durante o esforço progressivo máximo.

Estes resultados reforçam a tese do alto risco cardiovascular mesmo em pacientes recém diagnosticados com SMet. Nossos resultados enfatizam a necessidade de se avaliar a presença da AOS em pacientes com SMet, desde que a sobreposição da AOS potencializa ainda mais o risco cardiovascular nestes pacientes.

7 REFERÊNCIAS

1. 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 *JACC*. 2007;49:403-414.
2. 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;32:615-22
3. Grundy SM, Brewer HB Jr, Cleeman JI, Smith SC Jr, Lenfant C; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association. 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;109:433-438.
4. Ceska R. Clinical implications of the metabolic syndrome. *Diabetes Vasc Dis Res*. 2007;4:S2–S4.
5. 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.
6. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Drager LF, Toschi-Dias E, Alves MJ, Fraga RF, Rondon MU, Bechara MG, Lorenzi-Filho G, Negrão CE. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome--implications for cardiovascular risk. *Sleep*. 2010;9:1193-9.

7. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:1671–1678
8. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96:1897-904.
9. Godoy J, Mellado P, Tapia J, Santín J. Obstructive sleep apnea as an independent stroke risk factor: possible mechanisms. *Curr Mol Med*. 2009;9:203-9.
10. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol*. 2006;106:21–8.
11. Quan SF, Gersh BJ; National Center on Sleep Disorders Research; National Heart, Lung, and Blood Institute. Cardiovascular consequences of sleep-disordered breathing: past, present and future: report of a workshop from the National Center on Sleep Disorders Research and the National Heart, Lung, and Blood Institute. *Circulation*. 2004;109:951–7.
12. Trombetta IC, Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Alves MJ, Rondon MU, Cepeda FX, Drager LF, Braga AM, Lorenzi-Filho G, Negrao CE. Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Sleep*. 2013;36:41-9.
13. Toschi-Dias E, Trombetta IC, Dias da Silva VJ, Maki-Nunes C, Cepeda FX, Alves MJ, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Negrao CE, Rondon MU. Time delay of baroreflex control and oscillatory pattern of sympathetic activity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;1.304:1038-44
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. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Middlekauff HR, Negrão CE. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol*. 2009;10;135(3):302-7.
 16. Whaley MH, Brubaker PH, Otto RM, Armstrong LE, ACSM's guidelines for exercise testing and prescription. 7th ed. Philadelphia, PA: LippincottWilliams & Wilkins; 2005.
 17. Messinger-Rapport B, Pothier Snader CE, Blackstone EH, Yu D, Lauer MS. Value of exercise capacity and heart rate recovery in older people. *J Am Geriatr Soc*. 2003;51(1):63-8.
 18. Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Snader CE, Lauer MS. Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. *N Engl J Med*. 1999;28;341(18):1351-7.
 19. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham heart study. *Circulation*. 1999;13;99(14):1831-6.
 20. Cohen-Solal A, Barnier P, Pessione F, Seknadji P, Logeart D, Laperche T, Gourgon R. Comparison of the long-term prognostic value of peak exercise oxygen pulse and peak oxygen uptake in patients with chronic heart failure. *Heart*. 1997;78:572-6.

21. Jouven X, Empana JP, Schwartz PJ, Desnos M, Courbon D, Ducimetière P. Heart-rate profile during exercise as a predictor of sudden death. *N Engl J Med.* 2005;12;352(19):1951-8.
22. Michaelides AP, Liakos CI, Vyssoulis GP, Chatzistamatiou EI, Markou MI, Tzamou V, Stefanadis CI. The interplay of exercise heart rate and blood pressure as a predictor of coronary artery disease and arterial hypertension. *J Clin Hypertens.* 2013;15(3):162-70.
23. Myers J, Prakash M, Froelicher V, Do D, Partington S, Atwood JE. Exercise capacity and mortality among men referred for exercise testing. *N Engl J Med.* 2002;14;346(11):793-801.
24. LaMonte MJ, Barlow CE, Jurca R, Kampert JB, Church TS, Blair SN. Cardiorespiratory fitness is inversely associated with the incidence of metabolic syndrome: a prospective study of men and women. *Circulation.* 2005;26;112(4):505-12.
25. Aires MM. Fisiologia. In: Michellni LC, Fisiologia Cardiovascular – Contratilidade Miocárdica. São Paulo, 3º edição. São Paulo: Editora Guanabara Koogan, pag: 435-68.
26. Imai K, Sato H, Hori M, Kusuoka H, Ozaki H, Yokoyama H, Takeda H, Inoue M, Kamada T. Vagally mediated heart rate recovery after exercise is accelerated in athletes but blunted in patients with chronic heart failure. *J Am Coll Cardiol.* 1994;15;24(6):1529-35.
27. Perini R, Orizio C, Comandè A, Castellano M, Beschi M, Veicsteinas A. Plasma norepinephrine and heart rate dynamics during recovery from submaximal exercise in man. *Eur J Appl Physiol Occup Physiol.* 1989;58(8):879-83.

28. Arai Y, Saul JP, Albrecht P, Hartley LH, Lilly LS, Cohen RJ, Colucci WS. Modulation of cardiac autonomic activity during and immediately after exercise. *Am J Physiol.* 1989;256:132-41.
29. Fox K, Ford I, Steg PG, Tendera M, Robertson M, Ferrari R; BEAUTIFUL investigators. Heart rate as a prognostic risk factor in patients with coronary artery disease and left-ventricular systolic dysfunction (BEAUTIFUL): a subgroup analysis of a randomised controlled trial. *Lancet.* 2008;6;372(9641):817-21.
30. Nishime EO, Cole CR, Blackstone EH, Pashkow FJ, Lauer MS. Heart Rate Recovery and Treadmill Exercise Score as Predictors of Mortality in Patients Referred for Exercise ECG. *JAMA.* 2000;284(11):1392-1398.
31. Kaleth AS, Chittenden TW, BJ Hawkins, Hargens TA, Guill SG, Zedalis D, Gregg JM , Herbert WG. Unique cardiopulmonary exercise test responses in overweight middle-aged adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2007;8(2):160-8.
32. McHam SA, Marwick TH, Pashkow FJ, Lauer MS. Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: an independent correlate of angiographic coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34(3):754-9.
33. Reaven GM. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* 1988;37:1595-607
34. 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;15:539-53.

35. International Diabetes Federation. *Worldwide definition of the metabolic syndrome*. Available at: http://www.idf.org/webdata/docs/IDF_Metasyndrome_definition.pdf. Accessed August 24, 2005.
36. National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III) final report. *Circulation*. 2002;106:3143–3421.
37. I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol*. 2005;84 Suppl 1:1-28.
38. Alexander CM, Landsman PB, Teutsch SM, Haffner SM; Third National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES III); National Cholesterol Education Program (NCEP). NCEP – Defined Metabolic Syndrome and Prevalence of coronary Heart Diseases Among NHANES III participants age 50 years or older. *Diabetes*. 2003;52:1210-1214
39. Pozzan R. Hiperinsulinemia e agregação de fatores de risco cardiovascular em uma série de casos da população da cidade do Rio de Janeiro. [Tese de Doutorado]. Rio de Janeiro: Universidade Federal do Rio de Janeiro; 2002.
40. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MCB. Prevalência de síndrome metabólica em estudo de base populacional, Vitória, ES - Brasil. *Arq Brás Endocrinol Metab*. 2007;51(7):1143-52.
41. Holte J, Gennarelli G, Wide L, Lithell H, Berne C. High prevalence of polycystic ovaries and associated clinical, endocrine, and metabolic features in women with

- previous gestational diabetes mellitus. *J Clin Endocrinol Metab.* 1998;83(4):1143-50.
42. Hou XH, Zhu YX, Lu HJ, Chen HF, Li Q, Jiang S, Xiang KS, Jia WP. Non-alcoholic fatty liver disease's prevalence and impact on alanine aminotransferase associated with metabolic syndrome in the Chinese. *J Gastroenterol Hepatol.* 2011;26(4):722-30.
 43. Marchesini G, Brizi M, Bianchi G, Tomassetti S, Bugianesi E, Lenzi M, McCullough AJ, Natale S, Forlani G, Melchionda N. Nonalcoholic fatty liver disease: a feature of the metabolic syndrome. *Diabetes.* 2001;50: 1844–50.
 44. Dallmeier D, Larson MG, Vasan RS, Keaney JF Jr, Fontes JD, Meigs JB, Fox CS, Benjamin EJ. Metabolic syndrome and inflammatory biomarkers: a community-based cross-sectional study at the Framingham Heart Study. *Diabetol Metab Syndr.* 2012;20;4(1):28.
 45. Maksimovic M, Vlajinac H, Radak D, Maksimovic J, Otasevic P, Marinkovic J, Jorga J. Frequency and characteristics of metabolic syndrome in patients with symptomatic carotid atherosclerosis. *Rev Med Chil.* 2009;137(3):329-36.
 46. Kurella M, Lo JC, Chertow GM. Metabolic syndrome and the risk for chronic kidney disease among nondiabetic adults. *J Am Soc Nephrol.* 2005;16: 2134-2140.
 47. Cohen E, Krause I, Fraser A, Goldberg E, Garty M. Hyperuricemia and metabolic syndrome: lessons from a large cohort from Israel. *Isr Med Assoc J.* 2012;14(11):676-80.
 48. Young T, Palta M, Dempsey J, et al. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-1235.

49. Kuniyoshi FH, Garcia-Touchard A, Gami AS, Romero-Corral A, van der Walt C, Pusalavidyasagar S, Kara T, Caples SM, Pressman GS, Vasquez EC, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Day-night variation of acute myocardial infarction in obstructive sleep apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:343-6.
50. Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A, Leung R. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest*. 1997;111:1488–93.
51. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T; American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology; American Heart Association Stroke Council; American Heart Association Council on Cardiovascular Nursing; American College of Cardiology Foundation. 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;118:1080-111.

52. Martins AB, Tufik S, Moura SMGPT. Síndrome da apneia obstrutiva do sono. Fisiopatologia. *J Bras Pneumol.* 2007; 33(1):93-100
53. Findley LJ, Barth JT, Powers DC, Wilhoit SC, Boyd DG, Suratt PM: Cognitive impairment in patients with obstructive sleep apnea and associated hypoxemia. *Chest* 1986;90:686-690.
54. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14.
55. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep pnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine.* 2010;11(5): 441-46.
56. Lorenzi-Filho G. Como deve ser tratado um paciente com obesidade mórbida e apnéia do sono? *Rer. Ass. Med. Brasil.* 2001;47:169-177.
57. Sleep related reathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurementtechniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22(5):667-89.
58. Kent BD, Garvey JF, Ryan S, Nolan G, Dodd JD, McNicholas WT. Severity of obstructive sleep apnoea predicts coronary artery plaq e burden: a coronary CT angiography study. *Eur Respir J.* 2013;42(5):1263-70.
59. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342(19):1378-84.
60. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-904.

61. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Seravalle G, Paleari F, Gamba PL, Mancia G. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia*. 2005;48:1359-65.
62. 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;98:772-776;
63. Katzmarzyk PT, Janssen I, Ardern CI. Physical inactivity, excess adiposity and premature mortality. *Obes Rev*. 2003;4:257-90.
64. Kosola J, Vaara JP, Ahotupa M, Kyröläinen H, Santtila M, Oksala N, Atalay M, Vasankari T. Elevated concentration of oxidized LDL together with poor cardiorespiratory and abdominal muscle fitness predicts metabolic syndrome in young men. *Metabolism*. 2013;62(7):992-9.
65. Kaleth AS, Chittenden TW, Hawkins BJ, Hargens TA, Guill SG, Zedalis D, Gregg JM, Herbert WG. Unique cardiopulmonary exercise test responses in overweight middle-aged adults with obstructive sleep apnea *Sleep Medicine*. 2007;8:160–168
66. Vanhecke TE, Franklin BA, Zalesin KC, Sangal RB, deJong AT, Agrawal V, McCullough PA. Cardiorespiratory Fitness and Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Morbidly Obese Patients *CHEST*. 2008;134(3):539-45.
67. Lin CC, Hsieh WY, Chou CS, Liaw SF. Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2006;150:27–34

68. Cintra F, Poyares D, Rizzi CF, Risso TT, Skomro R, Montuori E, Mello-Fujita L, de Paola A, Tufik S. Cardiorespiratory response to exercise in men and women with obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*. 2009;10:368–373.
69. Tardif JC. Heart rate as a treatable cardiovascular risk factor. *Br Med Bull*. 2009;90:71-84.
70. Dyer AR, Persky V, Stamler J, Paul O, Shekelle RB, Berkson DM, Lepper M, Schoenberger JA, Lindberg HA. Heart rate as a prognostic factor for coronary heart disease and mortality: findings in three Chicago epidemiologic studies. *Am J Epidemiol*. 1980;112(6):736-49.
71. Kannel WB, Kannel C, Paffenbarger RS Jr, Cupples LA. Heart rate and cardiovascular mortality: the Framingham Study *Am Heart J*. 1987;113(6):1489-94
72. Cole CR, Foody JM, Blackstone EH, Lauer MS. Heart rate recovery after submaximal exercise testing as a predictor of mortality in a cardiovascularly healthy cohort. *Ann Intern Med*. 2000;4;132(7):552-5.
73. Lipinski MJ, Vetrovec GW, Froelicher VF. Importance of the first two minutes of heart rate recovery after exercise treadmill testing in predicting mortality and the presence of coronary artery disease in men. *Am J Cardiol*. 2004;15;93(4):445-9.
74. Watanabe J, Thamilarasan M, Blackstone EH, Thomas JD, Lauer MS. Heart Rate Recovery Immediately After Treadmill Exercise and Left Ventricular Systolic Dysfunction as Predictors of Mortality: The Case of Stress Echocardiography *Circulation*. 2001;104:1911-1916

75. Sung J, Choi YH, Park JB. Metabolic syndrome is associated with delayed heart rate recovery after exercise. *J Korean Med Sci.* 2006;21(4):621-6.
76. Maeder MT, Münzer T, Rickli H, Schoch OD, Korte W, Hürny C, Ammann P. Association between heart rate recovery and severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2008;9(7):753-61.
77. Çiçek D, Lakadamyali H, Gökay S, Sapmaz I, Muderrisoglu H. Effect of obstructive sleep apnea on heart rate, heart rate recovery and QTc and P-wave dispersion in newly diagnosed untreated patients. *Am J Med Sci.* 2012;344(3):180-5.
78. Nanas S, Sakellariou D, Kapsimalakou S, Dimopoulos S, Tassiou A, Tasoulis A, Anastasiou-Nana M, Vagiakis E, Roussos C. Heart rate recovery and oxygen kinetics after exercise in obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol.* 2010;33(1):46-51.
79. Singh JP, Larson MG, Manolio TA, O'Donnell CJ, Lauer M, Evans JC, Levy D. Blood pressure response during treadmill testing as a risk factor for new-onset hypertension. The Framingham Heart Study. *Circulation.* 1999;99:1831-6.
80. McHam SA, Marwick TH, Pashkow FJ, Lauer MS. Delayed systolic blood pressure recovery after graded exercise: an independent correlate of angiographic coronary disease. *J Am Coll Cardiol.* 1999;34:754-9.
81. Miyai N, Arita M, Morioka I, Miyashita K, Nishio I, Takeda S. Exercise BP response in subjects with high-normal BP: exaggerated blood pressure response to exercise and risk of future hypertension in subjects with high-normal blood pressure. *J Am Coll Cardiol.* 2000;36(5):1626-31

82. Bilal Aijaz, Ray W. Squires, Randal J. Thomas, et.al. Predictive Value of Heart Rate Recovery and Peak Oxygen Consumption for Long-Term Mortality in Patients With Coronary Heart Disease. *Am J Cardiol.* 2009;103:1641–1646.
83. Negrão, CE; Barretto ACP. Cardiologia do Exercício do Atleta ao Cardiopata – Fisiologia Integrativa no exercício Físico, 3º edição. São Paulo: Editora Manole, 2010, pag: 38-72.
84. Karavelioglu Y, Karapinar H, Gul İ, Kucukdurmaz Z, Yilmaz A, Akpek M, Kaya MG. Blood pressure response to exercise is exaggerated in normotensive diabetic patients. *Blood Press.* 2013;22(1):21-6.
85. Tsioufis C, Kasiakogias A, Tsiachris D, Kordalis A, Thomopoulos C, Giakoumis M, Bounas P, Pittaras A, Michaelides A, Stefanadis C. Metabolic syndrome and exaggerated blood pressure response to exercise in newly diagnosed hypertensive patients. *Eur J Prev Cardiol.* 2012;19(3):467-73.
86. Kaleth AS, Chittenden TW, Hawkins BJ, Hargens TA, Guill SG, Zedalis D, Gregg JM, Herbert WG. Unique cardiopulmonary exercise test responses in overweight middle-aged adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2010;14(2):145-51
87. Lorenzi-Filho G, Rankin F, Bies I, Douglas Bradley T. Effects of inhaled CO₂ and O₂ on Cheyne-Stokes respiration in heart failure. *Am J Resp Crit Care Med* . 1999; 159:1490-1498.
88. American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

89. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:613-8.
90. IV Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia (2007), Arquivos Brasileiros de Cardiologia - Volume 88, Suplemento I, Abril 2007
91. Misquita NA, Davis DC, Dobrovolsky CL, Ryan AS, Dennis KE, Nicklas BJ. Applicability of maximal oxygen consumption criteria in obese, postmenopausal women. *J Womens Health Gend Based Med*. 2001;10(9):879-85.
92. Skinner JS, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport*. 1980;51(1):234-48.
93. Arduini A, Gomez-Cabrera MC, Romagnoli M. Reliability of different models to assess heart rate recovery after submaximal bicycle exercise. *J Sci Med Sport*. 2011 Jul;14(4):352-7.
94. Negrão CE, Trombetta IC, Batalha LT, et al. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:469-475.
95. Cook S, Togni M, Schaub MC, Wenaweser P, Hess OM. High heart rate: a cardiovascular risk factor?. *Journal Eur Heart J*. 2006;27(20):2387-93.
96. Brubaker PH, Kitzman DW. Chronotropic incompetence: causes, consequences, and management. *Circulation*. 2011;123(9):1010-20.
97. Kizilbash MA, Carnethon MR, Chan C, Jacobs DR, Sidney S, Liu K. The temporal relationship between heart rate recovery immediately after exercise and the metabolic syndrome: the CARDIA study. *Eur Heart J*. 2006;27(13):1592-6.

98. Grote L, Hedner J, Peter JH. The heart rate response to exercise is blunted in patients with sleep-related breathing disorder. *Cardiology*. 2004;102(2):93-9.
99. Dlin RA, Hanne N, Silverberg DS, Bar-Or O. Follow-up of normotensive men with exaggerated blood pressure response to exercise. *Am Heart J*. 1983;106(2):316-20.
100. Gaudreault V, Després JP, Rhéaume C, Bergeron J, Alméras N, Tremblay A, Poirier P. Exercise-induced exaggerated blood pressure response in men with the metabolic syndrome: the role of the autonomous nervous system. *Blood Press Monit*. 2013;18(5):252-8.
101. Laaksonen DE, Lakka HM, Salonen JT, Niskanen LK, Rauramaa R, Lakka TA. Low levels of leisure-time physical activity and cardiorespiratory fitness predict development of the metabolic syndrome. *Diabetes Care*. 2002;25(9):1612-8.
102. Prado DM, Silva AG, Trombetta IC, et al. Exercise training associated with diet improves heart rate recovery and cardiac autonomic nervous system activity in obese children. *Int J Sports Med*. 2010;31:860-5.
103. dos Santos MR, Dias RG, Laterza MC, Rondon MU, Braga AM, de Moraes Moreau RL, Negrão CE, Alves MJ. Impaired post exercise heart rate recovery in anabolic steroid users. *Int J Sports Med*. 2013 Oct;34(10):931-5.
104. Ushijima A, Fukuma N, Kato Y, Aisu N, Mizuno K. Sympathetic excitation during exercise as a cause of attenuated heart rate recovery in patients with myocardial infarction. *J Nippon Med Sch*. 2009;76:76-83.
105. Ribeiro MM, Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Forjaz CL, Barretto AC, Villares SM, Negrão CE. Muscle sympathetic nerve activity and

hemodynamic alterations in middle-aged obese women. *Braz J Med Biol Res* 2001;34:475-8.

106. Anderson EA, Hoffman RP, Balon TW, Sinkey CA, Mark AL. Hyperinsulinemia produces both sympathetic neural activation and vasodilation in normal humans. *J Clin Invest* 1991;87:2246-52.
107. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM, Negrão CE, Rondon MU. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension* 2007;49(6):1298-306.