CARLOS EDUARDO LISBOA DE ARAÚJO

Efeitos do treinamento físico na modulação autonômica cardíaca e no perfil de humor em pacientes com apneia obstrutiva do sono

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

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Linda Massako Ueno Pardi

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018/11, de 3 de outubro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2020

CARLOS EDUARDO LISBOA DE ARAÚJO

Efeitos do treinamento físico na modulação autonômica cardíaca e no perfil de humor em pacientes com apneia obstrutiva do sono

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

Programa de Fisiopatologia Experimental

Orientadora: Prof.^a Dr.^a. Linda Massako Ueno Pardi

São Paulo

2020

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Araújo, Carlos Eduardo Lisboa de
Efeitos do treinamento físico na modulação
autônômica cardíaca e no perfil de humor em pacientes
com apneia obstrutiva do sono / Carlos Eduardo
Lisboa de Araújo. -- São Paulo, 2020.
Dissertação (mestrado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Fisiopatologia Experimental.
Orientadora: Linda Massako Ueno Pardi.

Descritores: 1.Exercício 2.Frequência cardíaca
3.Estado de humor 4.Apneia obstrutiva do sono

USP/FM/DBD-025/20

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedico esta dissertação aos meus pais Rui Carlos de Araújo e Maria Adeides Lisboa de Araújo.

Aos meus avós Lúcia Ferreira Araújo (in memoriam), Luísa Lisboa (in memoriam) e Raimundo Nonato Lisboa (in memoriam).

À toda a minha família e amigos.

À minha namorada Sandra Mercedes dos Santos Lima pela compreensão, carinho, presença e incansável incentivo em toda a trajetória do trabalho.

Agradeço à Deus, pelos meus pais, que sempre prestaram total suporte em minha vida e principalmente de forma incondicional no decorrer da confecção deste trabalho, pelos meus amigos, pela minha saúde e da minha família, por todas as oportunidades surgidas, e toda benção recebida.

À Profª Drª Linda Massako Ueno Pardi pela oportunidade de fazer parte de sua equipe, por ter sido essencial na confecção deste trabalho que resultará em grande crescimento de minha carreira.

Ao Profº Thiago Goya e Profº Rosyvaldo que acompanharam todo o processo de coleta, em especial ao Profº Thiago Goya por todo o suporte e análise de dados deste trabalho.

Ao Profº Dr. Rubens Fazan Junior e equipe do Departamento de Fisiologia da Faculdade de Medicina da Usp de Ribeirão Preto por todo o suporte com o programa usado na análise dos dados.

Aos colegas do laboratório e das disciplinas das quais eu frequentei e tive a oportunidade de aprender com todos.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, ao Instituto do Coração, à Fundação Zerbini e ao Programa de Pós Graduação em Fisiopatologia Experimental, ao Laboratório de Fisiologia de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, e ao Laboratório do Sono sem os quais essa pesquisa não seria realizada.

Aos Professores e Funcionários do InCor.

A todos os pacientes, que participaram voluntariamente deste estudo. Obrigado pela confiança, disponibilidade e contribuição à pesquisa por terem dedicado o seu tempo.

E a todos que confiaram e apoiaram o meu caminho nesta carreira.

“Seja você quem for, seja qual for a posição social que você tenha na vida, a mais alta ou a mais baixa, tenha sempre como meta muita força, muita determinação e sempre faça tudo com muito amor e com muita fé em Deus, que um dia você chega lá. De alguma maneira você chega lá”.

Ayrton Senna da Silva.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Fisiopatologia	2
1.2 Prevalência	3
1.3 Diagnóstico	5
1.4 Disfunção autonômica na AOS	5
1.5 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)	8
1.6 Alterações psicológicas na AOS	13
1.7 Intervenção não farmacológica na AOS	15
2 OBJETIVOS	19
3 HIPÓTESES	21
4 CASUÍSTICA E MÉTODOS	23
4.1 Casuística	23
4.2 Critérios de inclusão	26
4.3 Critérios de exclusão	26
4.4 Medidas e procedimentos	27
4.4.1 Pressão arterial (PA)	27
4.4.2 Escala de sonolência de <i>Epworth</i> (<i>Epworth sleepiness scale</i>)	27
4.4.3 Perfil de Estados de Humor (<i>Profile of Mood States – POMS</i>)	28
4.4.4 Polissonografia noturna convencional	29
4.4.5 Exame ecocardiográfico de repouso	30
4.4.6 Avaliação da capacidade cardiorrespiratória	31
4.4.7 Coleta da FC e PA batimento a batimento	32
4.4.8 Protocolo experimental	33
4.4.9 Análise da VFC	33
4.4.10 Análise da Sensibilidade Baroreflexa Espontânea (BRE)	35

4.4.11	Protocolo de TF	35
4.5	Análise estatística	36
4.6	Questões éticas	37
5	RESULTADOS	40
5.1	Avaliações das características físicas e clínicas	40
5.2	Adesão dos participantes ao TF	42
5.3	Efeitos do treinamento físico	43
6	DISCUSSÃO	48
7	CONCLUSÃO	57
8	ANEXOS	59
	ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	59
	ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	60
	ANEXO C – Escala do Perfil de Humor (<i>POMS</i>)	64
9	REFERÊNCIAS	66

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Figura representativa dos componentes oscilatórios fundamentais dos componentes das variabilidades cardiovasculares analisadas no domínio da frequência em ratos.....	10
Figura 2 - Fluxograma de entrada de pacientes no estudo.....	25
Figura 3 - Avaliação da Polissonografia no laboratório do sono.....	30
Figura 4 - Avaliação da função cardíaca pela ecocardiografia transtorácica basal.....	31
Figura 5 - Avaliação da capacidade funcional pelo teste cardiopulmonar em esforço máximo em cicloergômetro.....	32
Figura 6 - Protocolo de treinamento físico.....	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1.1 - Variabilidade da pressão sistólica nos domínios do tempo e da frequência.....	11
Tabela 1.2 - Significado fisiológico dos índices da VFC nos domínios do tempo e da frequência.....	12
Tabela 2 - Características físicas, parâmetros do sono e variabilidade da frequência cardíaca no período pré-intervenção	40
Tabela 3 - Perfil de Estados de Humor (<i>POMS</i>) em pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinado e treinados no período pré-intervenção.....	42
Tabela 4 - Efeitos do treinamento físico nos parâmetros físicos e no consumo de oxigênio de pico.....	43
Tabela 5 - Efeitos do treinamento físico nos parâmetros do sono, dados da análise da variabilidade da frequência cardíaca, barorreflexo cardíaco espontâneo dos pacientes com apneia do sono moderado a grave.....	44
Tabela 6 - Efeitos do treinamento físico na variabilidade da frequência cardíaca, barorreflexo cardíaco espontâneo dos pacientes com apneia do sono moderado a grave.....	45
Tabela 7 - Efeitos do treinamento físico no perfil de humor nos pacientes com apneia do sono moderado a grave.....	46

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância
AOS	Apneia obstrutiva do sono
BRE	Sensibilidade baroreflexa espontânea
CAPPesq	Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CO ₂	Dióxido de carbono
CPAP	Dispositivo de pressão positiva nas vias aéreas superiores
F	Feminino
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
TF	Treinamento Físico
HCFMUSP	Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAH	Índice de apneia e hipopneia
InCor	Instituto do Coração
IMC	Índice de massa corporal
iRR	Intervalo RR
M	Masculino
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
<i>POMS</i>	Profile of Mood States
PSG	Polissonografia
SM	Síndrome metabólica
UBS	Unidade Básica de Saúde
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO ₂ pico	Consumo de oxigênio no pico do exercício

LISTA DE SÍMBOLOS

%	porcentagem
mm Hg	milímetro de mercúrio
Kg	quilograma
Kg/m ²	quilograma por metro quadrado
=	igual
>	maior
≥	maior ou igual
<	menor
≤	menor ou igual
±	mais ou menos
ml	mililitro
ml/kg/min	mililitro por quilogramas por minuto
<i>P</i>	probabilidade do teste

RESUMO

Araújo CEL. *Efeitos do treinamento físico na modulação autonômica em pacientes com apneia obstrutiva do sono* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2020.

Introdução: Alterações autonômicas e distúrbios do humor têm sido reportados em pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS). O objetivo do estudo foi avaliar os efeitos do treinamento físico (TF) na modulação autonômica cardíaca, sensibilidade barorreflexa espontânea (BRE) e no perfil da escala de humor (POMS) em pacientes com AOS moderada a grave. **Métodos:** Quarenta e quatro pacientes com AOS (índice de apneia e hipopneia = 48 ± 28 eventos por hora de sono), idade = 52 ± 7 anos, índice de massa corporal = 30 ± 3 kg/m²) foram randomizados em grupo controle e grupo treinamento. A frequência cardíaca (eletrocardiograma), pressão arterial (PORTAPRES) batimento a batimento foram coletados durante 5 minutos em repouso. Simultaneamente a frequência respiratória foi coletada respiração a respiração. O consumo de oxigênio no pico do exercício (VO₂ pico) foi avaliado pela ergoespirometria. A modulação autonômica cardíaca foi avaliada a partir das flutuações espontâneas da série temporal proveniente do intervalo RR (iRR) do eletrocardiograma. A análise foi realizada no domínio do tempo e no domínio da frequência. Os segmentos estacionários dos iRR no domínio da frequência foi analisada por meio de análise espectral pelo método não paramétrico da transformada rápida de Fourier. A BRE foi analisada pelo método de sequencia. O perfil de humor foi avaliado pela escala de perfil de estados de humor POMS (Profile of Mood States) através das 6 categorias: tensão, depressão, hostilidade, vigor, fadiga, confusão. O TF consistiu de 72 sessões totais com 3 sessões semanais (atingido em $40 \pm 3,9$ semanas). Cada sessão de exercício físico incluiu exercício aeróbio, exercícios resistidos e flexibilidade. **Resultados:** Os grupos foram semelhantes no início do estudo em relação ao índice de massa corporal, VO₂ pico, parâmetros do sono, parâmetros da modulação autonômica cardíaca e estados de humor ($P > 0,05$). O TF aumentou o VO₂ pico ($P < 0,05$), reduziu o índice de despertares total somente no grupo treinamento ($P < 0,05$). Houve uma maior redução no delta de índice de apneia hipopneia (IAH), dessaturação total de O₂ e nos despertares totais no grupo treinamento quando comparado ao grupo controle ($P < 0,05$). Com relação à modulação autonômica cardíaca, foi observado maiores valores de iRR e BRE ($P < 0,05$) no grupo treinado quando comparado ao grupo controle no período pós intervenção. Análise de delta mostrou uma diferença significativa no iRR e BRE entre os grupos. Após a intervenção também foi observado uma redução significativa no item fadiga da escala de POMS ($P < 0,05$) somente no grupo treinamento. Houve uma correlação positiva ($r = 0,60$, $P = < 0,02$) entre o item fadiga da escala de POMS e o IAH. **Conclusões:** O TF melhora a modulação autonômica cardíaca, melhora a fadiga mental e parâmetros do sono em pacientes com AOS. Esses efeitos estão associados a uma melhora na gravidade do

sono, fadiga e menor risco de eventos cardiovasculares nos pacientes com AOS moderada a grave.

Descritores: Exercício; Frequência cardíaca; Estado de humor; Apneia obstrutiva do sono.

ABSTRACT

Araújo CEL. *Effects of physical training on autonomic modulation in patients with obstructive sleep apnea* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2020.

Autonomic changes and mood disorders have been reported in patients with obstructive sleep apnea (OSA). The aim of the study was to evaluate the effects of physical training (ET) on cardiac autonomic modulation, spontaneous baroreflex sensitivity (SBR) and mood scale profile (POMS) (Profile of Mood States) in patients with moderate to severe OSA. Methods: Forty-four OSA patients (apnea and hypopnea index = 48 ± 28 events per hour of sleep), age = 52 ± 7 years, body mass index = 30 ± 3 kg / m²) were randomized to a control group and exercise-trained group. Heart rate (electrocardiogram), blood pressure (PORTAPRES) beat-to-beat were collected during 5 minutes at rest. Simultaneously the respiratory rate was collected breath by breath. Peak oxygen uptake (VO₂ peak) was assessed by ergospirometry. Cardiac autonomic modulation was assessed from the spontaneous fluctuations of the time series from the electrocardiogram RR interval (iRR). The analysis was performed in time domain and frequency domain. The frequency domain iRR stationary segments were analyzed by spectral analysis by the nonparametric Fourier fast transform method. SBR was assessed by sequence method. Mood profile was assessed by the POMS mood profile scale across the 6 categories: tension, depression, hostility, vigor, fatigue, confusion. ET consisted of 3 weekly sessions of aerobic exercise, resisted exercises and flexibility (72 sessions, achieved in 40 ± 3.9 weeks). Results: The groups were similar at baseline regarding body mass index, VO₂ peak, sleep parameters, cardiac autonomic modulation parameters and mood states ($P > 0.05$). ET increased peak VO₂ ($P < 0.05$), reduced total arousal index only in the trained group ($P < 0.05$). Analysis of delta changes showed that AHI, arousal index, O₂ desaturation events in the exercise group was significantly greater than that observed in the control group ($P < 0.05$). Regarding cardiac autonomic modulation, higher values of iRR and SBR were observed in the trained group when compared to the control group in the post-intervention period ($P < 0.05$). Delta analysis showed a significant difference in iRR and SBR between the groups. After the intervention, a significant reduction in the POMS fatigue item ($P < 0.05$) was also observed only in the trained group. There was a positive correlation ($r = 0.60$, $P = < 0.02$) between fatigue item and AHI. Conclusions: TF improves cardiac autonomic modulation, improves mental fatigue and sleep parameters in OSA patients. These effects are associated with improved sleep severity, fatigue and lower risk of cardiovascular events in patients with moderate to severe OSA.

Descriptors: Exercise; Heart rate; Mood state; Obstructive sleep apnea.

1 INTRODUÇÃO

A apneia-hipopneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada interrupção do fluxo aéreo durante o sono com a presença de um esforço respiratório. Essa obstrução pode ser parcial (hipopneia) ou completa (apneia) das vias aéreas superiores, apesar da manutenção do esforço ventilatório (eventos obstrutivos), comprometendo o fluxo de ar que seria necessário para a respiração^{1,2,3,4}. Os eventos de apneias e hipopneias são definidos pela duração de pelo menos 10 segundos. No caso da apneia, essa obstrução inclui uma redução maior ou igual a 90% da amplitude respiratória. As hipopneias são definidas como redução maior ou igual a 50% da amplitude respiratória e associada com dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$ e ou despertares².

Seguem-se, em geral, algumas respirações profundas, após as quais o ciclo se repete frequentemente centenas de vezes durante a noite⁵. Esses episódios de apneia hipopneia podem causar roncos, despertares, fragmentação do sono⁶ e sonolência diurna⁷. Essa fragmentação do sono causada pelos despertares sucessivo reduz ou anula a função reparadora do sono e resulta em hipersonolência diurna, sendo considerada como um sintoma diurno típico nos pacientes com AOS⁵. Despertares são alterações (períodos de vigília) no eletroencefalograma, mas com duração de até 15 segundos, normalmente intercalados com períodos de sono. Constituem um mecanismo de defesa importante nas situações de eventos respiratórios porque, ao ativar os músculos dilatadores das vias aéreas superiores, põe termo aos episódios de apneia, prevenindo a sufocação⁸. No entanto, os despertares assim como os eventos de apneia e hipopneia

(hipoxemia) levam a imensa ativação simpática com efeitos deletérios no sistema cardiovascular.

A AOS também é acompanhada por uma elevada incidência de sintomas depressivos, com mais de metade dos indivíduos afetados⁹. Além disso, mais de um terço dos pacientes com AOS apresentam sintomas de ansiedade elevados⁹.

1.1 Fisiopatologia

A fisiopatologia da AOS é complexa e ainda não foi completamente elucidada. Ocorre um desequilíbrio entre os mecanismos que promovem a patência da porção faríngea da via respiratória e os que contribuem para o seu colapso, especialmente em adultos. Tendo em vista que a faringe não apresenta sustentação óssea direta, e gera-se pressão negativa que tende a colapsar suas estruturas a cada inspiração. A permanência de uma via respiratória aberta utilizam cerca de 20 músculos locais. Com o início do sono, acontecem mudanças na atividade muscular da via aérea superior, segundo estudos, ocorre uma diminuição da atividade tônica e fásica de determinados músculos (genioglosso, gêniohioideo, tensor palatino, elevador palatino e palatoglosso)¹⁰. Essas alterações têm sido associadas à diminuição transitória da ventilação e ao aumento da resistência de via aérea superior¹¹. Outras alterações respiratórias estão presentes no início do sono, observa-se uma redução ou perda do aumento do drive respiratório em resposta ao aumento de carga resistiva e alterações na resposta ao aumento de CO₂^{12,13}.

Em indivíduos normais, essa tendência não acarreta obstruções significativas. Já nos pacientes com AOS, fatores anatômicos, como a deposição de gordura local e a

retrognatia, contribuem significativamente para que o lúmen da via respiratória seja significativamente menor, com maior tendência ao colapso e à obstrução, em particular na fase do sono paradoxal chamado de *rapid eye movement (REM)*, em que há acentuação da hipotonia muscular^{6,14,15}.

Na via aérea superior possuímos por volta de 10 ou mais diferentes tipos de receptores sensoriais. Respondem a pressão, drive muscular respiratório, frio, calor, irritantes e várias substâncias químicas. Dentre eles, os mais estudados são os mecanorreceptores, esses que respondem à pressão da via aérea, fluxo aéreo, temperatura e ao próprio tônus muscular da via aérea superior^{16,17,18}. Diversos fatores são associados ao prejuízo dos mecanorreceptores de via aérea superior em pacientes com AOS. Edema nas estruturas de via aérea superior são percebidos por conta da vibração de baixa frequência efetuado pelo ronco, levando a um maior estreitamento dessa via. Resultado disso é um trauma crônico, podendo ocorrer disfunção contrátil, perda da sensibilidade e consequente diminuição da via respiratória, decorrência de uma lesão em fibras sensoriais (mecanossensoriais) e motoras (músculos dilatadores faríngeos) podendo também levar ao desenvolvimento de AOS^{19,20}.

1.2 Prevalência

A AOS apresenta elevada prevalência, afetando cerca de 4% dos homens e 2% das mulheres americanas entre 30 e 60 anos²¹. Estudo epidemiológico no brasileiro estima alta prevalência da AOS no Brasil na população adulta de São Paulo (32,8%)²² e nos Estados Unidos, 32,7% da população possui AOS, independente de sexo³. Acredita-

se que a prevalência de AOS esteja em ascensão, tendo em vista a melhor expectativa de sobrevida e o aumento da taxa de obesidade da população. Além disso, a AOS tem sido associada com o aumento na mortalidade por eventos cerebrovasculares e cardiovasculares graves, incluindo infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral e morte cardíaca súbita²⁴.

AOS possui uma relação causal com fatores de risco como a hipertensão arterial^{25,26}, hipertensão pulmonar²⁷, dano vascular endotelial²⁸, doença arterial coronariana²⁹, arritmias³⁰, diabetes e obesidade³¹. Vale lembrar que a obesidade acarreta em uma maior quantidade de gordura localizada na região do pescoço, criando um estreitamento da faringe, gerando dificuldade para respirar durante o sono, estando isto somado ao relaxamento da musculatura, resulta na obstrução da respiração³¹.

A AOS é uma condição crônica complexa que pode iniciar-se e desenvolver-se na presença de diversos fatores de risco: obesidade, indivíduos com mais de 40 anos de idade, gênero indivíduos do sexo masculino, etnia (negros e originários do leste asiático), mulheres pós menopausa, uso de substâncias miorrelaxantes como álcool e benzodiazepínicos), fumo, fatores obstrutivos anatômicos (obstrução nasal, hipertrofia de amígdalas e adenoides, macroglossia, alterações no palato), fatores genéticos, fatores craniofaciais (alterações de maxila e mandíbula, como retrognatia e micrognatia), familiares e comportamentais^{5,6,32}.

Porém mais relevantes em termos de saúde pública são os fatores de risco modificáveis porque, potencialmente, podem ser controlado mediante intervenções não invasivas integrando estratégias de prevenção, como o excesso de peso, tabagismo, consumo de álcool, congestão nasal e alterações hormonais durante a menopausa³³.

1.3 Diagnóstico

O diagnóstico da AOS é baseado na história clínica, exame físico e testes de registro do sono como a polissonografia (PSG) e testes simplificados.

Buscando diagnosticar essas desordens do sono, utiliza-se a PSG noturna, que é o método “padrão ouro”³⁴. Ela possibilita o registro do eletroencefalograma, do eletrooculograma, da eletromiografia, das medidas do fluxo oronasal, do movimento toracoabdominal e da oximetria de pulso. Os principais dados obtidos através da PSG são as fases do sono, o índice de despertar, a saturação de oxigênio e o índice de apneia e hipoapneia (IAH). Quanto ao diagnóstico, pacientes com $IAH \leq 4,9$ eventos por hora são considerados sem apneia. Para a classificação da gravidade da AOS, tem-se os índices entre 5 e 14,9 eventos por hora para apneia leve, entre 15 e 29,9 eventos por hora para apneia moderada e superior a 30 eventos por hora para apneia grave^{35,36}.

1.4 Disfunção autonômica na AOS

Pacientes com AOS possuem uma disfunção autonômica já bastante documentada na literatura podendo estar relacionadas alteração quimiorreflexa³⁷, diminuição da sensibilidade barorreflexa (BRE)^{38,39}, aumento da atividade nervosa simpática muscular^{40,41}, e alterações na modulação autonômica cardíaca⁴².

Quimiorreceptores periféricos e centrais respondem às alterações nas concentrações químicas do sangue arterial e atuam no controle da ventilação e ativação

simpática^{43,44}. Eles se encontram nos corpos carotídeos e aórticos na região da artéria carótida interna e no arco da aorta. Os corpos carotídeos possuem alta vascularização, e este é o principal local do controle quimiorreceptor para a hipóxia e efetuam ligação nas terminações nervosas do nervo glossofaríngeo que posteriormente encaminham informações ao núcleo do trato solitário, no centro respiratório dorsal do bulbo. Ocorrendo apneias, sem ao mesmo tempo ocorrer aumento da ventilação, o tráfego simpático aumenta simultaneamente com a atividade vagal em relação ao coração e a vasoconstrição pelos quimiorreceptores periféricos^{43,44}. Já os quimiorreceptores centrais, se encontram na região do bulbo ventrolateral no tronco cerebral, são responsáveis pela hipercapnia, sendo ativados pela elevação na concentração de CO₂ e acúmulo de íons H⁺^{40,43,45}. Como resposta destes quimiorreceptores, ocorre a hiperventilação, aumento do drive simpático, taquicardia e aumento dos níveis pressóricos quando ocorre hipóxia e hipercapnia. Episódios repetidos de hipoxemia e sono fragmentado induzidos por cada obstrução acabam resultando numa disautonomia deletéria recíproca em longo prazo, por conta do excesso de estímulos repetidos pelo sistema quimiorreflexo^{46,47}.

Estudos também têm mostrado que a sensibilidade barorreflexa se encontra alterada nos pacientes com AOS. A redução na sensibilidade barorreflexa contribui também para essa hiperativação simpática presente nos pacientes com AOS. Os barorreflexos arteriais, que se encontram no arco aórtico e seio carotídeo, têm um grande poder inibitório sobre os quimiorreflexos, estando intimamente ligados. Quando ocorre hiperventilação, as respostas cardiovasculares controladas pelos quimiorreflexos são inibidos por conta do estiramento dos aferentes torácicos. Esse mecanismo de feedback negativo atua no sistema cardiovascular quando acontece um aumento da PA

resultando em ação dos barorreceptores arteriais, estes que enviam informações ao núcleo do trato solitário, ocorrendo estímulo do bulbo ventrolateral caudal, deixando de estimular o bulbo ventrolateral rostral, inibindo a resposta quimiorreflexa⁴⁸. A proximidade nos núcleos reticulares solitários e paramedianos na medula, facilitam as conexões interneuronais entre esses reflexos interação existente entre os barorreceptores e os quimiorreceptores facilitando as conexões interneuronais entre esses reflexos^{48,49}.

Os mecanismos primários de AOS que deterioram o sistema cardiovascular são: hipóxia intermitente, microdespertares e geração de pressão intratorácica negativa durante os eventos respiratórios obstrutivos (apneias ou hipopneias) associados a aumento de pressão arterial⁵⁰. Pacientes com AOS tem mostrado um aumento da PA noturna e da atividade nervosa simpática periférica durante todos os estágios do sono. Devido a diminuição da sensibilidade baroreflexa e alterações no quimiorreflexo, a atividade simpática medidos no final de 10 segundos, de cada evento apneico em pacientes com AOS, tem aumentado significativamente durante o sono quando comparado ao indivíduo sem AOS⁴⁰. Os efeitos deletérios no sistema cardiovascular com aumento do drive simpático perpetuam mesmo durante o período de vigília nos pacientes com AOS^{40,41} aumentando o risco cardiovascular nestes pacientes.

Pacientes com AOS também apresentam alterações na modulação autonômica cardíaca⁴². Ueno et al., em 2002 em seu estudo sobre a modulação autonômica cardíaca e a aptidão cardiorrespiratória em homens idosos, sugere que a idade acarreta um enrijecimento de artérias, podendo levar a um disparo menos aferente para uma determinada alteração na pressão arterial, o que reduziria a resposta aferente dos barorreceptores⁵¹. Estudos reforçam que a modificação nas propriedades da parede dos vasos pode contribuir para os comprometimentos no BRE^{51,52}. De maneira similar,

estudos prévios mostraram sinais precoces de enrijecimento das artérias carótidas em pacientes adultos (30-55 anos) com AOS sem fatores de risco. Segundo Drager et al., (2005), as propriedades das paredes dos vasos podem contribuir para os comprometimentos no BRE em pacientes com AOS³⁶. Segundo o autor, AOS é um fator aterogênico potencial, levando a danos na parede arterial de grandes artérias. Estas alterações vasculares podem estar relacionadas aos diversos fatores: venoso e arterial, disfunção endotelial, sistêmica em inflamação, níveis aumentados de fator de crescimento endotelial plasmático, espécies reativas de oxigênio, moléculas de adesão solúveis, fatores de coagulação, e endotelina-1. Estes mecanismos contribuem para explicar as alterações na disfunção autonômica em pacientes com AOS.

1.5 Variabilidade da frequência cardíaca (VFC)

Em humanos, o controle autonômico da função cardiovascular durante o sono pode ser descrito por observações da FC e PA^{53,54}. Em indivíduos saudáveis, analisando a variação da frequência cardíaca durante um período de 24 horas, percebe-se que ocorre um aumento do desvio padrão no período noturno dos intervalos RR (iRR) do eletrocardiograma (ECG)⁵⁵ modulados pelo sistema nervoso autonômico cardíaco⁵⁶. Especificamente durante o sono, Parmeggiani et al., (1990) demonstram uma grande incidência vagal e uma menor atividade simpática⁵⁷.

A modulação autonômica cardíaca pode ser avaliada através de métodos não invasivos, simples e de fácil aplicação, como por exemplo, por meio da análise das variabilidades cardiovasculares, sendo: 1) variabilidade da pressão arterial sistólica

(PAS) e 2) variabilidade da VFC. A relevância clínica da VFC foi destacada por Hon e Lee (1963) na monitorização fetal⁵⁸. Posteriormente Wolf et al., (1978) demonstraram associação entre aumento do risco de mortalidade pós-infarto com redução da VFC⁵⁹. Alguns estudos demonstraram que a diminuição da VFC é um preditor de maior índice de eventos cerebrovasculares e cardiovasculares bem como da mortalidade geral sugerindo a presença de disfunção fisiológica do indivíduo^{60,61,62,63,64}.

A VFC descreve as oscilações dos intervalos entre os batimentos cardíacos consecutivos (intervalos de pulso), que estão relacionadas à modulação das atividades simpática e parassimpáticas⁶⁵. Os principais mecanismos de controle da VFC são alterações na ventilação pulmonar, alterações advindas do próprio sistema nervoso central, a atividade barorreflexa e o sistema renina-angiotensina. Podemos analisar as variabilidades cardiovasculares por meio de duas formas. A primeira através do cálculo de índices estatísticos e geométricos (média e medidas de dispersão), quantificando as oscilações dos intervalos de pulso em uma série temporal (parâmetros no domínio do tempo) de intervalos de pulso de origem sinusal. A segunda através da análise do domínio da frequência. Por meio desta análise, ocorre a quantificação da densidade espectral de potência, as diferenças funcionais entre os componentes do SNA (simpático e parassimpático) induzem diferentes padrões da variabilidade da PAS e da VFC. Diversos estudos de variabilidade cardiovascular^{66,67,68} utilizam a estimativa do espectro de potência, baseada em algoritmos matemáticos, denominada transformada rápida de Fourier. Considerado um método não-paramétrico, forma-se com esses dados um gráfico com picos discretos e densidade espectral média de potência para cada componente específico de frequência por meio da decomposição das variabilidades cardiovasculares (sinal complexo) em componentes oscilatórios fundamentais (sinais

simples). Temos então os valores dos componentes de ultra baixa frequência (UBF), muito baixa frequência (MBF), baixa frequência (BF) e alta frequência (AF) (Figura 1). Através do espectro de potência da VFC calculamos a razão entre os componentes de baixa frequência e alta frequência (Razão BF/AF), como medida do balanço simpátovagal.

Figura 1 - Figura representativa dos componentes oscilatórios fundamentais dos componentes das variabilidades cardiovasculares analisadas no domínio da frequência em ratos. UBF: ultra baixa frequência; MBF: muito baixa frequência; BF: baixa frequência; AF: alta frequência.

Os parâmetros analisados no domínio do tempo são produzidos pelas modulações simpática e vagal cardíaca, demonstrando medidas de variabilidade total. Sobre a análise do domínio da frequência, cada um dos componentes oscilatórios da densidade espectral é influenciado por um sistema fisiológico. Por meio das Tabelas 1.1 e 1.2 descrevemos os significados fisiológicos dos índices das variabilidades cardiovasculares nos domínios do tempo e da frequência.

Tabela 1.1 - Variabilidade da pressão sistólica nos domínios do tempo e da frequência⁶⁵

VARIABILIDADE DA PRESSÃO SISTÓLICA	
DOMÍNIO DO TEMPO	
Média (mmHg)	Média da pressão arterial sistólica, produzida pelas modulações vagal e simpática cardíaca
Desvio padrão (mmHg)	Desvio padrão da pressão arterial sistólica, produzido pelas modulações vagal e simpática cardíaca
Variância (mmHg ²)	Variância da pressão arterial sistólica, produzida pelas modulações vagal e simpática cardíaca
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA	
Ultra baixa frequência (mmHg ²)	Influenciada pelo ritmo circadiano
Muito baixa frequência (mmHg ²)	Influenciada pela ação da atividade simpática vascular
Baixa frequência (mmHg ²)	Influenciada pela ação da atividade simpática vascular
Alta frequência (mmHg ²)	Influenciada pela atividade simpática cardíaca e atividade ventilatória

Tabela 1.2 - Significado fisiológico dos índices da VFC nos domínios do tempo e da frequência⁶⁵

VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	
DOMÍNIO DO TEMPO	
Média (ms)	Média do intervalo do pulso, produzida pelas modulações vagal e simpática cardíaca
Desvio padrão (ms)	Desvio padrão do intervalo do pulso, produzido pelas modulações vagal e simpática cardíaca
Variância (ms):	Variância do intervalo do pulso, produzida pelas modulações vagal e simpática cardíaca
RMSSD (ms)	Raiz média quadrática das diferenças dos intervalos de pulso sucessivos, produzidos predominantemente pela modulação vagal cardíaca
DOMÍNIO DA FREQUÊNCIA	
Ultra baixa frequência (ms ²)	Influenciada pelo ritmo circadiano e controle neuroendócrino e produzidas pela ação conjunta das alças simpática e vagal
Muito baixa frequência (ms ²)	Influenciada pela ação da termorregulação e sistema renina angiotensina, e produzidas pela ação conjunta das alças simpática e vagal.
Baixa frequência (ms ²)	Influenciada pela ação dos barorreceptores, e produzidas pela ação conjunta das alças simpática e vagal.
Alta frequência (ms ²)	Coordenadas pelo ritmo respiratório e produzidas predominantemente pela modulação autonômica cardíaca
Razão Baixa/Alta frequência	Quantifica as variações existentes nos componentes de alta e baixa frequência e reflete o balanço simpato-vagal cardíaco.

Belozeroff et al. (2003) realizaram em seu estudo com o uso da técnica não invasiva, utilizando um modelo matemático com análise das flutuações no intervalo RR, da PAS e análise do barorreflexo em pacientes com AOS comparado ao grupo controle saudável⁶⁹. Os autores concluíram que pacientes com AOS apresentam uma disfunção da modulação parassimpático e simpático da frequência cardíaca de forma anormal no

período de vigília, com redução do barorreflexo. De fato, a redução da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tem sido documentada como um preditor de risco cardiovascular e mortalidade⁷⁰.

Estudo realizado por Kleiger et al. (1987) avaliando pacientes após o infarto do miocárdio e em acompanhamento de 31 meses, observaram uma alta correlação com a mortalidade, sendo que o risco relativo de mortalidade era 5,3 vezes maior no grupo que apresentava menor VFC quando comparado ao grupo com maiores índices de VFC⁷¹. Neste sentido, estes estudos prévios sugerem que a presença da disfunção autonômica cardíaca tem importante impacto no prognóstico dos pacientes com AOS.

1.6 Alterações psicológicas na AOS

Os transtornos psicológicos são responsáveis por relevante impacto social, econômico e de saúde pública de proporções mundiais. O *International Consortium in Psychiatric Epidemiology* refere prevalência de mais de um terço da população estudada com pelo menos um sintoma / afetos negativos em algum momento durante a vida no Brasil (36,3%), Canadá (37,5%), Alemanha (38,4%), Holanda (40,9%), Estados Unidos (48,6%)⁷².

Há evidência crescente de doença mental no Brasil^{73,74}. Em 1997, estudo populacional (n=6470) realizado em três regiões metropolitanas brasileiras aponta o transtorno de ansiedade como o mais prevalente (18%). A prevalência de algum sintoma / afetos negativos durante a vida variou de 30 a 50% nesses pacientes⁷³. Em 2002 encontrou-se prevalência de 45,9% dos pacientes com pelo menos um diagnóstico de

sintoma / afetos negativos, 26,8% no ano e 22,2% no mês anterior à entrevista⁷⁴. Aproximadamente 50-80% dos pacientes com transtornos mentais têm distúrbios do sono e pelo menos 50% dos pacientes com distúrbios do sono têm um sintoma / afetos negativos⁷⁵.

A depressão está entre os transtornos psiquiátricos mais citados em pacientes com apneia do sono^{76,77}. Em estudo de coorte, pacientes diagnosticados com apneia do sono, tiveram maior prevalência de transtornos psiquiátricos. Comparados aos pacientes sem diagnóstico de apneia do sono, pacientes com apneia apresentaram prevalência significativamente maior para transtornos de humor, de ansiedade, de estresse pós-traumático, psicose e demência⁷⁸. Estima-se a incidência de pelo menos um sintoma / afetos negativos durante a vida em aproximadamente um terço da população brasileira. Ansiedade e depressão são os transtornos mais prevalentes. Apneia do sono pode causar sintomas / afetos negativos em parcela dos pacientes que procuram clínicas do sono e recentemente um estudo demonstrou que pacientes que apresentaram os sintomas de ansiedade e distúrbios do humor e síndrome metabólica (SM) foram associados com alteração no balanço simpato vagal quando comparados com pacientes com SM sem sintomas de ansiedade e distúrbios do humor⁷⁹. Pacientes com AOS tem frequentemente alterações na regulação afetiva com alta incidência de sintomas depressivos e de ansiedade⁹.

Entre os estudos de mecanismos de sintomas psicológicos, poucos envolvem transtornos do sono, e os resultados são inconsistentes. Contudo, há evidência que gravidade da AOS e sintomas psicológicos se relacionam⁸⁰. Bardwell et al., (1999) mostraram correlação entre depressão, raiva e perturbação do humor com variáveis

polissonográficas, como sono profundo, sono REM, e hipoxemia em indivíduos com apneia do sono⁸¹.

Fragmentação do sono e hipóxia da AOS têm sido associados com déficit cognitivo e psicológico em população com transtornos do sono. Derderian et al., (1988) encontraram relação inversa entre sono profundo e sintomas depressivos, e entre saturação de O₂ e fadiga⁸². Cheshire et al., (1992) encontraram déficits cognitivos correlacionados com o IAH, frequência de despertares e hipoxemia. Ansiedade e depressão também contribuíram para o comprometimento cognitivo dos pacientes com AOS⁸³.

1.7 Intervenção não farmacológica na AOS

Na última década, o exercício ganhou alguma atenção na gestão da OSA. Vários ensaios clínicos randomizados demonstraram seus benefícios na redução de IAH, sonolência diurna, melhora da capacidade de exercício, qualidade do sono e qualidade de vida^{84,85}.

Estudos utilizando intervenção não farmacológica na AOS tem reportado a diminuição da PA, atividade nervosa simpática na AOS. Um estudo com duração de quatro meses de dieta e exercício físico mostrou efeitos na redução da atividade nervosa simpática em pacientes com SM e AOS, além da melhora de VO₂, perda de peso, melhora dos níveis de glicose e PA, e diminuição do número de eventos por hora de apneias³⁷. Os efeitos pós exercício físico estão ligados a bradicardia de repouso e consequente diminuição da PA como efeito hipotensor⁸⁶. Essa redução pode estar

relacionada a melhora da função autonômica, melhor BRE e diminuição do tônus simpático⁸⁷. Adicionalmente, o exercício físico pode estar associado com a liberação de endorfinas e monoaminas que podem trazer um efeito tranquilizador e anestésico nesses pacientes com AOS e distúrbios do humor.

A redução do peso corporal é uma medida geral muito importante, sobretudo quando a perturbação respiratória está relacionada com a obesidade. A redução do peso diminui significativamente a gravidade da AOS e, inversamente, a obesidade parece aumentar de 10 a 14 vezes o risco para a AOS, com maiores resultados nos adultos de meia-idade⁸⁸. Uma diminuição do peso, ainda que moderada (de cerca de 10%) mostrou efeitos benéficos ao reduzir o IAH e melhorar a sonolência diurna⁵, tendo-se verificado num estudo longitudinal, em que os participantes foram seguidos por um período de 8 anos, que um ganho de peso de 10% é preditor de um aumento de 32% no IAH e que, inversamente, uma perda de peso de igual grandeza (10%) produz a sua redução em 26%⁸⁹. Estudos prospectivos mostraram que o exercício físico praticado regularmente é um dos fatores determinantes da manutenção do peso em longo prazo.

O exercício físico pode ser um aliado como demonstra uma revisão sistemática de Mendelson et al. (2018) que incluíram estudos avaliando níveis objetivos de atividade física de AOS e explorar os efeitos do treinamento físico (TF) sobre a gravidade da AOS, índice de massa corporal (IMC), sonolência e aptidão cardiorrespiratória avaliada pelo pico de consumo de oxigênio (VO_{2pico})⁹⁰. Houve uma diminuição significativa no IAH após TF com redução de 8,9 eventos, que foi acompanhado por uma redução na sonolência subjetiva, um aumento no VO_2 pico e nenhuma mudança no IMC. Em recente revisão de Evelien et al., (2018), uma variedade de estudos sobre as relações entre atividade física, exercício e AOS foram avaliados⁹¹.

Descobertas fornecem evidências de que o nível diminuído de atividade física é inversamente proporcional ao aumento da gravidade da AOS.

Em recente estudo publicado por Toschi-Dias et al., (2018) a dieta associada ao exercício melhorou o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática e os componentes da SM em pacientes com SM, independentemente da AOS⁹². Ainda nesse sentido, pacientes com AOS segundo Ferreira-Silva et al. (2018) afirma que a resposta vascular entre pacientes com AOS é influenciada pelo nível de atividade física⁹³. Um alto nível de atividade física pode parcialmente proteger contra a disfunção vascular associada à AOS.

Tendo em vista as consequências da AOS na modulação autonômica e o estado do humor, observa-se que poucos estudos têm pesquisado esta relação especificamente sobre os efeitos do TF na modulação autonômica e estado do humor em pacientes com AOS sem comorbidades.

2 OBJETIVOS

- Avaliar a modulação autonômica cardíaca antes e após o programa de TF nos pacientes com AOS.
- Avaliar o perfil do estado de humor através da escala de (*POMS*) antes e após o TF e comparar com os parâmetros do sono nos pacientes com AOS.

3 HIPÓTESES

O TF melhora a modulação autonômica cardíaca, BRE, melhora o perfil de humor e a gravidade do sono em pacientes com AOS.

A melhora no perfil de humor no grupo treinamento estará associada à melhora da gravidade da AOS.

4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1 Casuística

Homens e mulheres de 40 a 65 anos de idade foram convidados na comunidade (amigos e parentes que manifestaram interesse pelo estudo) com suspeita ou queixa de sono inadequado. Os indivíduos que preencheram os critérios de inclusão do estudo foram encaminhados para o exame de polissonografia noturna convencional no Laboratório do Sono, do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), no período de 2010 a 2016, como parte de um grande estudo sobre o efeito do TF na estrutura e metabolismo cerebral, em pacientes com apneia obstrutiva do sono. Dos 98 pacientes selecionados, 46 não apresentaram diagnóstico da AOS ($\text{IAH} \geq 15$ eventos por hora de sono), 2 apresentaram disfunção ventricular sistólica assintomática, 6 eram hipertensos e foram excluídos do protocolo (Figura 2). Restaram 44 pacientes com AOS moderada a grave que foram randomizados 1 a 1. Isto é 1 paciente para o grupo controle e o paciente seguinte para o grupo treinamento. Após a randomização o grupo sem intervenção (controle) contou com 22 pacientes e o grupo com intervenção do exercício físico (grupo treinamento) contou com 22 pacientes iniciais. No período de coleta de dados basais, 2 pacientes do grupo controle foram excluídos da análise por apresentarem artefatos no sinal de coleta, 1 paciente passou a utilizar o dispositivo de pressão positiva nas vias aéreas (CPAP) durante o período controle; 1 paciente não finalizou os exames

do protocolo e foi excluído do protocolo. No grupo exercício, 2 pacientes foram excluídos da análise por apresentarem artefatos no sinal de coleta, 2 apresentaram padrão de respiração inadequado para análise e 2 desistiram de participar do TF no decorrer do programa e foram excluídos do protocolo.

O presente estudo foi aprovado pela comissão Científica do Instituto do Coração (SDC 3536/10/125) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa (ANEXO A) para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq 0833/10). Todos os pacientes que participaram do protocolo foram informados sobre os procedimentos da pesquisa e assinaram ao termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO B).

Figura 2 - Fluxograma de entrada de pacientes no estudo

Legenda: IAH = Índice de apneia e hipopneia; AOS = Apneia Obstrutiva do Sono; CPAP = dispositivo de pressão positiva nas vias aéreas superiores.

4.2 Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão do estudo foram:

- Homens, mulheres saudáveis com idade cronológica entre 40 - 65 anos;
- Sedentários (que não realizam exercício físico estruturado em uma frequência menor que 1 vez/semana, por mais de 3 meses consecutivos);
- Índice de massa corporal $< 40 \text{ kg/m}^2$;
- Pressão arterial $< 140/90\text{mmHg}$;
- IAH ≥ 15 eventos por hora de sono.

4.3 Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão do estudo foram:

- Alterações no exame de ecocardiograma (disfunção sistólica, doença cardiovascular);
- Anormalidades no teste ergoespirométrico (alterações no ECG, PA de repouso e durante o exercício que impediu a realização do TF);
- Histórico de presença de doenças pulmonares, insuficiência renal, transtornos psiquiátricos, dependência de álcool e/ou outras substâncias e com a presença de outras condições médicas gerais avaliadas por um questionário.
- Trabalho em turno noturno;
- Não tolerar alguma avaliação prévia;
- Frequência inferior a 75% ao programa de TF;

- Utiliza medicação ou passou a usar durante o período controle ou intervenção;
- Não realizar as avaliações finais;
- Participação em outros programas de intervenção;

4.4 Medidas e procedimentos

4.4.1 Pressão arterial (PA)

A PA de repouso foi aferida pelo método auscultatório utilizando um esfigmomanômetro analógico pelo menos em 3 dias diferentes pelo mesmo avaliador. Em mulheres não menopausadas, a coleta de dados da modulação autonômica e escala de *POMS* foram realizadas de 1 a 5 dias após o período menstrual com o intuito de minimizar a influência dos hormônios reprodutores femininos nas variáveis hemodinâmicas, e no perfil do humor. Todos os sujeitos da pesquisa que atenderam os critérios de inclusão e exclusão realizaram os seguintes questionários:

4.4.2 Escala de sonolência de *Epworth* (*Epworth sleepiness scale*)

A escala de sonolência de *Epworth* é uma avaliação da sonolência diurna com base na chance de cochilar em diferentes situações. Para tal fim foi utilizada uma escala com graduações de 0 a 3 com base nos seguintes parâmetros: 0 - nenhuma chance de cochilar; 1 - pequena chance de cochilar; 2 - probabilidade média de cochilar e 3 - grande probabilidade de cochilar. As situações avaliadas para a chance de cochilar

foram: assistindo televisão, andando de carro como passageiro durante uma hora, ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível sentado conversando com alguém, sentado quieto após o almoço sem ingestão de bebida alcoólica e no carro parado no trânsito durante alguns minutos. O escore varia de 0 a 24 e pontuações acima de 10 pontos indicaram que os pacientes apresentam grande probabilidade de dormir durante o dia e pontuações acima de 16 pontos indicam sonolência excessiva diurna grave que pode ser indicativo de apneia do sono⁹⁴.

4.4.3 Perfil de Estados de Humor (*Profile of Mood States – POMS*)

A versão do *POMS* utilizada neste trabalho corresponde a uma versão reduzida da escala original de Viana et al. (2001)⁹⁵. A escala original foi inicialmente traduzida para o português por Cruz e Viana (1993)⁹⁶ e utilizada em diversos trabalhos de avaliação psicológica. A versão reduzida (ANEXO C) é composta por 42 itens que podem ser agrupadas em 6 categorias: tensão-ansiedade, depressão-melancolia, hostilidade-ira, vigor-atividade, fadiga-inércia, confusão-desorientação, a partir da contabilização das respostas assinaladas. No *POMS* o indivíduo deve assinalar uma escala que inclui a magnitude das sensações que vão de (0) = nada; (1) um pouco; (2) moderadamente; (3) bastante, (4) muitíssimo a forma de como tem se sentido ao longo dos últimos 7 dias incluindo o dia da aplicação do questionário.

4.4.4 Polissonografia noturna convencional

A avaliação da AOS foi realizada conforme o método descrito anteriormente⁹⁷. Todos os participantes foram submetidos a uma polissonografia noturna (Embla N7000, Medcare Flaga, Reykjavik, Islândia). A monitorização incluiu coleta dos sinais de eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiografia submentoniana e tibial, medições de fluxo de ar (termistor oronasal e cânula de pressão), e movimentação da caixa torácica e abdominal por meio de cintas, medida da saturação da oxihemoglobina por oximetria de pulso, ECG (registro de uma derivação precordial), (Figura 3). Os eventos de apneias obstrutivas foram definidos como redução maior ou igual a 90% da amplitude respiratória por pelo menos 10 segundos. As hipopnéias foram definidas como redução maior ou igual a 50% da amplitude respiratória por pelo menos 10 segundos associada com dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$ e ou despertares. O IAH foi definido como um índice do número de eventos de apneia e hipopneia por hora de sono. Os estágios do sono foram classificados de acordo com os critérios da Academia Americana de Medicina do Sono. Todos os pacientes com IAH de origem obstrutiva $\geq$ que 15 eventos/hora de sono foram identificados com AOS e em seguida randomizados na forma 1:1, ou seja, 1 para o grupo controle e o seguinte para o grupo TF e assim sucessivamente.

FONTE: Laboratório do Sono

Figura 3 - Avaliação da Polissonografia no laboratório do sono

4.4.5 Exame ecocardiográfico de repouso

A função ventricular foi avaliada através de um equipamento de ultrassom (Figura 4) (Vivid E9, GE Healthcare, Wauwatosa, WI, EUA) com o uso de transdutor multifrequência de 4 MHz. O exame ecocardiográfico foi realizado através de um ecocardiograma bidimensional completo em repouso, cujo objetivo foi excluir a presença de cardiopatia estrutural. Os volumes do ventrículo esquerdo e fração de ejeção do ventrículo esquerdo foram analisados por meio do exame bidimensional-cortes duas e quatro câmaras pelo método de Teichholz. Todos os sujeitos da pesquisa foram submetidos ao ecocardiograma realizado por um ecocardiografista “cego” que não conhecia o histórico do paciente, apenas a PSG antes de monitoramento. A realização, análise e laudo de todos os ecocardiogramas foram realizados pelo mesmo médico ecocardiografista. Como critério em nosso estudo, foram escolhidos apenas

pacientes com FEVE maior que 45%, tendo em vista que abaixo de 45% indica possível insuficiência cardíaca, levando a apresentar irregularidades na avaliação da modulação autonômica por conta de alterações na FC e hipotensão postural^{98,99}.

FONTE: Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor – FMUSP)

Figura 4 - Avaliação da função cardíaca pela ecocardiografia transtorácica basal.

4.4.6 Avaliação da capacidade cardiorrespiratória

A avaliação da capacidade funcional (Figura 5) foi realizada através da ergoespirometria (Vmax Encore 29 System, VIASYS Healthcare Inc., Yorba Linda, CA, EUA) utilizando um cicloergômetro de membros inferiores (Via Spring 150P, Ergoline, Bitz Alemanha). Foi utilizado protocolo de rampa com aumento constante de carga com incrementos de 5 a 20 W/ min, com velocidade entre 60 a 70 rotações por minuto até a exaustão. A partir das análises da ventilação pulmonar e das concentrações dos gases expirados, foram calculados os valores de $\text{VO}_{2\text{pico}}$ e a produção de dióxido de carbono determinados pela troca gasosa a cada respiração e convertidos em média de

30 segundos. A capacidade cardiorrespiratória máxima foi considerada através do VO_2 obtido no pico do esforço, quando o paciente se encontrou em exaustão e não conseguiu manter a velocidade do ergômetro.

FONTE: Unidade de reabilitação cardiovascular e fisiologia do exercício do instituto do coração (InCor – FMUSP)

Figura 5 - Avaliação da capacidade funcional pelo teste cardiopulmonar em esforço máximo em cicloergômetro

4.4.7 Coleta da FC e PA batimento a batimento

A FC foi coletada continuamente utilizando o ECG de 3 derivações, gravado em um computador através do programa Windaq, numa frequência de 1000 Hz e, em seguida, analisado no programa Windaq. A PA em repouso foi medida continuamente por técnica não-invasiva batimento a batimento. Foi colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão direita, mantendo-se o braço direito apoiado

sobre uma mesa de altura ajustável de modo que o dedo fique na altura do ventrículo esquerdo. Esse manguito foi conectado a um monitor de pressão arterial (PORTAPRES), o qual aferiu a PAS, diastólica e média a cada batimento cardíaco. Esse sinal foi gravado em um computador numa frequência de 1000 Hz e, em seguida, analisado no programa Windaq. A frequência respiratória coletada através da cinta respiratória simultaneamente aos sinais da FC e PA pelo período de 5 minutos de respiração livre.

4.4.8 Protocolo experimental

O indivíduo estará deitado confortavelmente em uma sala com temperatura ambiente. Após 5 minutos em repouso, o sinal da FC e PA e respiração foram coletados simultaneamente período de 5 minutos em repouso com a respiração livre.

4.4.9 Análise da VFC

A modulação autonômica cardíaca foi avaliada a partir das flutuações espontâneas da série temporal proveniente do intervalo de pulso. A análise foi realizada no domínio do tempo e no domínio da frequência. A VFC dos segmentos estacionários dos intervalos de pulso no domínio da frequência foi analisada por meio de análise espectral pelo método não paramétrico da transformada rápida de Fourier (FFT). Para estimar a função de densidade espectral pelo método da FFT, efetuou-se a decimação da série temporal do intervalo de pulso em uma frequência de 4 Hz utilizando a interpolação spline cúbica e, em seguida, foram estimados os componentes espectrais

pela média das 8 janelas de 256 pontos deste período. Assim, este procedimento permitiu a quantificação da frequência central e a potência relevante de cada componente oscilatório presente na série temporal do intervalo de pulso obtendo-se, assim, a modulação autonômica cardíaca. As potências espectrais do intervalo de pulso foram detectadas e quantificadas na faixa de muito baixa frequência (MBF, entre 0,003 e 0,04 Hz), onde devido curto período de aquisição do sinal o componente oscilatório detectado nesta faixa de frequência pode ser considerado ruído. Por outro lado, a faixa de baixa frequência (BF, entre 0,04 e 0,15 Hz) representa uma modulação de predominância simpática cardíaca e na faixa de alta frequência (AF, entre 0,15 e 0,4 Hz), sincronizadas com a respiração, representa a modulação parassimpática cardíaca⁶⁵. Os valores absolutos das densidades espectrais do intervalo de pulso foram expressos em ms^2 e também foram calculados em unidades normalizadas (u.n.). O procedimento de normalização foi executado pela divisão da potência do componente de BF ou AF pela variância total (potência total – PT) subtraindo-se a potência do componente de MBF e multiplicando o resultado por 100. A relação entre os componentes de BF e AF do intervalo de pulso foi calculada para se obter o balanço simpato-vagal (BF/AF). Assim, quando o índice BF/AF está aumentado, significa que há uma predominância de modulação simpática cardíaca. Por fim, a VFC foi quantificada por meio do índice da variância total que consiste na somatória dos valores absolutos dos três componentes oscilatórios detectados por meio da modelagem matemática e expresso em ms^2 conforme Task Force, (1996)⁶⁵. A frequência respiratória também foi analisada em respirações por minuto e pelo espectro da frequência respiratória para determinação adequada da modulação parassimpática na faixa de alta frequência (AF, entre 0,15 e 0,4 Hz). A análise da VFC no domínio do tempo e no domínio da frequência foi realizada através do programa CardioSeries V2.7 (www.danielpenteado.com).

4.4.10 Análise da Sensibilidade Baroreflexa Espontânea (BRE)

A análise do controle BRE foi realizado através de uma análise de regressão de no mínimo 3 valores consecutivos de aumento ou declínio da PAS, simultaneamente ao alargamento ou encurtamento do intervalo RR do ECG durante 4 minutos¹⁰⁰. A análise do BRE foi realizada através do programa CardioSeries V2.7 (www.danielpenteado.com).

4.4.11 Protocolo de TF

O programa de TF consistiu de 72 sessões com frequência de 3 sessões semanais, duração de 50 minutos no 1º mês e 60 minutos a partir do 2º mês. Cada sessão consistiu de 5 minutos de alongamento dos membros superiores e inferiores; 40 minutos de exercício aeróbio em ciclo ergômetro (no primeiro mês foram 30 minutos) (Figura 6), 10 minutos de exercícios localizados para membros inferiores como extensor de joelho, flexor de joelho, agachamento e elevação lateral das pernas com caneleiras, para membros superiores, supino máquina, puxador frente, flexor de bíceps, extensor de tríceps e abdominais no solo; 5 minutos de relaxamento que se tratava de uma sessão de alongamento muscular¹⁰¹. A intensidade do exercício aeróbio foi determinada pela FC correspondente entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratória (detectados a partir do teste de capacidade cardiorrespiratória). Foi sugerido aos pacientes do grupo controle a não ingressarem em programas de atividade física sistemática durante o período de estudo.

Todos os sujeitos da pesquisa repetiram a avaliação da polissonografia, capacidade cardiorrespiratória, avaliação da modulação autonômica cardíaca seguindo o mesmo protocolo ao final do período de pós-seguimento clínico ou do programa de TF. Os exames de ecocardiografia, avaliação da modulação autonômica cardíaca, avaliação da capacidade cardiorrespiratória e o TF supervisionado foram realizados na Unidade de Reabilitação Cardíaca e Fisiologia do Exercício, InCor-HCFMUSP. A polissonografia noturna convencional foi realizada no Laboratório do Sono do InCor-HCFMUSP.

FONTE: Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor- FMUSP)

Figura 6 - Protocolo de TF

4.5 Análise estatística

O cálculo amostral deste estudo foi realizado por meio da interface OpenEpi para estatísticas epidemiológicas¹⁰². O poder adotado foi de 80% e o intervalo de

confiança de 95%. Para o cálculo do tamanho da amostra foram consideradas as médias e desvio padrão do componente de alta frequência (HF) do método linear de análise no domínio da frequência para análise da VFC nos pacientes com AOS e controle (sem AOS) (26 ± 10 e 38 ± 12) respectivamente, do estudo de Toschi-Dias et al., (2018) e, como resultado, foi obtido um valor mínimo de 14 pacientes em cada grupo⁹².

Todas as análises foram realizadas utilizando o software STATISTICA 12. Todos os dados são apresentados em média e erro padrão. Foi usado o teste qui-quadrado χ^2 para avaliar a diferença entre as proporções e distribuição dos sexos no grupo controle e grupo treinamento. Para avaliar a distribuição da normalidade e da homogeneidade foram utilizados os testes de *Kolmogorov-Smirnov* e *Levene* para cada variável respectivamente. Foi utilizado o teste *t* de *Student* para verificar as diferenças iniciais entre os grupos quando a distribuição foi normal e *Main Whitney* quando a distribuição não foi normal. Análise de variância de 2 caminhos (ANOVA) foi utilizado para testar a diferença entre pré e pós-intervenção dentro de cada grupo e entre os grupos. Em caso de significância foi realizado análise de *post-hoc* de *Duncan* para determinar a diferença. Para análise de delta de mudanças foi utilizado o teste *t* de *Student*. Foi considerada como diferença significativa $P < 0,05$.

4.6 Questões éticas

Os pacientes voluntários da pesquisa não necessariamente tinham o conhecimento prévio do diagnóstico da AOS ao ingressarem ao projeto. Para prevenir qualquer efeito do potencial risco da AOS, foram excluídos pacientes cujo trabalho

diário esteja relacionado à profissão de motorista e afins com acentuada sonolência diurna (definido com pontuação > 15, através do questionário de sonolência diurna – *Epworth Sleepiness Scale*), ou aqueles que reportaram acidentes por sonolência. Esses critérios adotados no presente estudo estão de acordo com estudo realizado por McEvoy et al., (2010)¹⁰³.

No atual estudo, pacientes com IAH ≥ 15 eventos por hora de sono, foi dada uma explicação dos possíveis benefícios do exercício físico e outros tratamentos não farmacológicos da AOS. Foi dada a opção para estes pacientes com AOS moderada a grave buscarem um tratamento por conta se eles desejarem. Em seguida, aos pacientes que não buscaram nenhum tipo de tratamento foram randomizados para o grupo treinamento ou grupo controle.

Para os pacientes com AOS pertencentes ao grupo controle, ao término do período do estudo foi também oferecido o tratamento não farmacológico através da orientação da realização do exercício físico e locais para a prática, tais como: clube-escola, Unidade Básica de Saúde (UBS).

5 RESULTADOS

5.1 Avaliações das características físicas e clínicas

As características físicas, capacidade funcional e parâmetros sono e parâmetros modulação autonômica (Tabela 2) foram semelhantes entre os grupos em relação à idade, peso, IMC, FC, PA sistólica, PA diastólica, VO₂ pico.

Tabela 2 - Características físicas, parâmetros do sono e VFC no período pré-intervenção.

	Controle	Treinamento	P
	(n=16)	(n=18)	
<i>Características</i>			
Gênero, M/F	6/10	12/6	0,17
Idade, anos	54±8	50±6	0,20
Peso, kg	80±14	79±14	0,85
IMC, kg/m²	29±4	30±4	0,48
PAS, mm Hg	123±11	129±15	0,90
PAD, mm Hg	79±9	79±6	0,92
VO₂pico, ml/kg/min	26±6	22±5	0,10
<i>Polissonografia</i>			
IAH, eventos/h	45±27	44±31	0,91
Desat O₂ min, eventos/h	34±27	38±31	0,69
Despertares totais/eventos	216 (89-418)	195(82-574)	0,45

VFC			
Variância, ms²	2635±1454	2374±2578	0,72
RMDiRR, ms²	40±19	31±23	0,23
BRE elevações, ms/mmHg	9±4	8±6	0,67
BRE quedas, ms/mmHg	11±5	9±4	0,35
BRE total, ms/mmHg	10±4	8±5	0,45
BF abs., ms²	606±508	1161±2097	0,31
AF abs., ms²	658±717	711±1063	0,87
BF u.n., %	52±19	56±19	0,60
AF u.n., %	48±19	44±19	0,60
LF/HF	1,5±1	1,8±2	0,70

Valores apresentados em média ± desvio padrão. M = masculino; F = feminino; IMC = índice de massa corporal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; VO₂pico = consumo de oxigênio no pico do exercício; IAH = índice de apneia e hipopneia; desat O₂ = dessaturação de oxigênio; VFC = variabilidade da frequência cardíaca; iR-R = média do intervalo RR; RMDiRR = raiz quadrada da média das diferenças entre intervalos RR consecutivos elevados ao quadrado; BRE = barorreflexo espontâneo, BF = banda de alta frequência; AF = banda de alta frequência, u.n. = unidades arbitrárias.

Também não foi observada diferença significativa no IAH, eventos de dessaturação de O₂ e índice de despertares e entre os grupos ($P > 0,05$). Os parâmetros da modulação autonômica foram semelhantes entre os grupos em relação à média do intervalo RR, a raiz quadrada da média das diferenças entre intervalos RR consecutivos elevados ao quadrado (RMDiRR), barorreflexo espontâneo, banda de alta frequência, banda de baixa frequência e o índice simpato-vagal. A tabela 3 destaca os resultados do perfil de estados de humor (*POMS*) em pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinado e treinados.

Tabela 3 - Perfil de Estados de Humor (POMS) em pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinado e treinados no período pré-intervenção.

	Controle	Treinamento	P
	(n=16)	(n=18)	
Tensão	8±6	9,3±6	0,17
Depressão	3±5	2,6±3	0,20
Hostilidade	4±5	4±4	0,85
Vigor	12±5	11±5	0,98
Fadiga	5±6	7±5	0,07
Confusão	5±2	5±2	0,92

Valores apresentados em média ± desvio padrão.

O perfil de estados de humor foi semelhante entre os grupos em relação aos itens tensão, depressão, hostilidade, vigor, fadiga, confusão e tensão.

5.2 Adesão dos participantes ao TF

As 72 sessões de TF ou 100% conforme planejado inicialmente foram atingidas em 40±3,9 semanas, enquanto no grupo controle foram 37 ± 2,0 semanas ($P>0,05$). A adesão ao programa de TF que foi estimado pelo percentual de realização de aulas levando em consideração o total de 72 sessões foi de 80% a 90% de aderência nos pacientes do programa de TF.

AValiação Pós-Intervenção

5.3 Efeitos do treinamento físico

Após a intervenção foi observado aumento significativo do VO₂ pico somente no grupo treinamento ($P < 0,05$) (Tabela 4). Houve uma diferença significativa entre os grupos no período pós-intervenção. Adicionalmente o delta de mudanças mostrou uma diferença significativa quando comparado ao do grupo controle ($P < 0,05$).

Tabela 4 - Efeitos do treinamento físico nos parâmetros físicos e no consumo de oxigênio de pico.

	Controle (n=16)			Treinamento (n=18)		
	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta
<i>Características físicas</i>						
Peso, kg	80±14	81±14	0,9±2	79±14	78±12	-1,0±4
IMC, kg/m²	29±4	29±4	0,1 ±1	30±4	30±4	-0,3±2
PAS, mm Hg	123±11	123±15	-0,2±14	129±15	115±12	-8 ±13
PAD, mm Hg	79±9	77±8	-2±13	79±6	77±6	-1±6
VO₂pico (ml/kg/min)	26±6	25±7	-0,6±1	22±5	27±6 ^{†*}	5±3 ^{††}

Valores apresentados em média ± desvio padrão. PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; VO₂ pico = consumo de oxigênio no pico do exercício. * $P < 0,05$ diferença em relação ao controle pós (entre os grupos); [†] $P < 0,05$ diferença em relação ao pré (dentro do grupo); ^{††} $P < 0,05$ diferença em relação ao delta do grupo controle.

A tabela 5 mostra os efeitos do TF nos parâmetros do sono nos pacientes com apneia do sono moderado a grave. O tempo total de sono, a dessaturação total de O₂ e a saturação mínima de O₂ foram semelhante entre os grupos ($P > 0,05$) no período pré e

pós. Após a intervenção foi observado diferença significativa no IAH e número de despertares totais entre os grupos ($P < 0,05$). Também foi observada uma redução significativa de despertares total somente no grupo treinamento ($P < 0,05$). Já na análise de delta de mudanças houve uma diferença significativa no IAH, dessaturação total de O_2 e nos despertares totais entre o grupo controle e TF ($P < 0,05$).

Tabela 5 - Efeitos do treinamento físico nos parâmetros do sono, dados da análise da variabilidade da frequência cardíaca, barorreflexo cardíaco espontâneo dos pacientes com apneia do sono moderado a grave.

	Controle			Treinamento		
	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta
<i>Polissonografia</i>						
TTS, min	395±45	400±47	4±39	366±59	370±56	4±64
IAH, eventos/h	45±27	49±31	4±10	44±31	38±23*	-5±15 ^{††}
Desat O_2, eventos/h	34±27	43±30	9±20	38±31	35±22	-3±13 ^{††}
Despertares totais	216±121	222±128	6±40	195±114	155±69 ^{*†}	-38±66 ^{††}
Sat mín. O_2%	82±7	81±6	-1±3	78±10	79±9	0,5±4

Valores apresentados em média ± desvio padrão. TTS = tempo total de sono; IAH = índice de apneia e hipopneia; desat O_2 = dessaturação de oxigênio; Sat min = saturação mínima de oxigênio. * $P < 0,05$ diferença em relação ao controle pós (entre os grupos); [†] $P < 0,05$ diferença em relação ao pré (dentro do grupo); ^{††} $P < 0,05$ diferença em relação ao delta do grupo controle.

A tabela 6 mostra efeitos do TF na modulação autonômica cardíaca e barorreflexo espontâneo nos pacientes com apneia do sono moderado a grave. A variância RMDiRR, BRE, a banda de alta e baixa frequência e o balanço simpato vagal foram semelhantes entre os grupos ($P > 0,05$) no período pré e pós. Após a intervenção foi observado diferença significativa na média do iRR e no BRE total e BRE para aumento de PAS ($P < 0,05$). Já na análise de delta de mudanças houve uma diferença

significativa na média do iRR, variância, RMDiRR, BRE para elevações, barorreflexo BRE para quedas e BRE entre o grupo controle e treinamento físico ($P < 0,05$).

Tabela 6 - Efeitos do treinamento físico na variabilidade da frequência cardíaca, barorreflexo cardíaco espontâneo dos pacientes com apneia do sono.

	Controle			Treinamento		
	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta
<i>VFC</i>						
iR-R, ms	942±129	917±134	-32±85	891±139	932±116	56±106 ^{††}
Variância, ms²	2635±1454	2852±2902	229±2471	2374±2578	2981±2534	607±1808 ^{††}
RMDiRR, ms²	40±19	34±22	-6±20	31±23	36±22	5±13 ^{††}
BRE elevações	9±4	8±4	-1±4	8±6	10±7*	1±3 ^{††}
BRE quedas	11±5	8±4	-3±5	9±4	11±6	2±4 ^{††}
BRE total	10±4	8±4	-2±4	8±5	10±6 ^{*†}	2±3 ^{††}
BF abs., ms²	606±508	915±1322	343±877	1161±2097	750±9722	-410±168
AF abs. ms²	658±717	643±775	22±617	711±1063	669±715	-42±728
BF u.n., %	52±19	57±15	8±18	56±19	54±22	-3±21
AF u.n., %	48±19	43±15	-2±16	44±9	47±22	3±21
LF/HF	1,5±1	1,6±0,9	0,13±1	1,8±2	2,0±2	0,05±2

Valores apresentados em média ± desvio padrão. VFC = variabilidade da frequência cardíaca; iR-R = média do intervalo RR; RMDiRR = raiz quadrada da média das diferenças entre intervalos RR consecutivos elevados ao quadrado; BRE = barorreflexo espontâneo, BF = banda de alta frequência; AF = banda de alta frequência, u.n. = unidades arbitrárias. * $P < 0,05$ diferença entre os grupos relação ao pós (entre os grupos); ^{††} $P < 0,05$ diferença em relação ao delta do grupo controle.

A tabela 7 mostra efeitos do treinamento físico no perfil de humor nos pacientes com apneia do sono moderada a grave. Os itens tensão, depressão, hostilidade, vigor, fadiga, confusão foram semelhantes entre os grupos ($P > 0,05$) no período pré e

pós. Após a intervenção foi observado uma redução significativa no item fadiga ($P < 0,05$) no grupo treinamento. Houve uma diferença significativa no item fadiga entre os grupos no período pós-intervenção ($P < 0,05$). Adicionalmente na análise de delta de mudanças houve uma diferença significativa no item fadiga entre o grupo controle e TF ($P < 0,05$).

Tabela 7 - Efeitos do treinamento físico no perfil de humor nos pacientes com apneia do sono.

	Controle			Treinamento		
	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta
Tensão	8±6	7±4	-0,1±5	9,3±6	6±6	-3±5
Depressão	3±5	2±2	-1 ±4	2,6±3	2±3	-1±3
Hostilidade	4±5	3±3	-1,0±5	4±4	2±3	-2±4
Vigor	12±5	12±5	0,5±6	11±5	14±5	3±5
Fadiga	5±6	6±5	1±5	7±5	3±4*†	-4±5††
Confusão	5±2	4±2	-0,6±2	5±2	4±2	-1±2

Valores apresentados em média ± desvio padrão. PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; VO₂ pico = consumo de oxigênio no pico do exercício. * $P < 0,05$ diferença em relação ao não treinado no período pós intervenção (entre os grupos); † $P < 0,05$ diferença em relação ao pré (dentro do grupo); †† $P < 0,05$ diferença em relação ao delta do grupo controle.

Houve uma correlação positiva ($r = 0,60$, $P = < 0,02$) entre o item fadiga do perfil de humor na escala de *POMS* e o IAH.

6 DISCUSSÃO

Os principais achados do estudo são que o TF: 1) melhorou a VFC no domínio do tempo e sensibilidade barorreflexa cardíaca; 2) melhorou o item fadiga no perfil do estado de humor; 3) reduziu a gravidade da AOS; 4) houve uma correlação positiva ($r = 0,60$, $P = < 0,02$) entre o item fadiga do perfil de humor na escala de *POMS* e o IAH no grupo treinamento.

A AOS interfere diretamente na VFC, Urbanik et al. (2019)¹⁰⁴ realizou estudo com pacientes possuidores de AOS (idade: $53,15 \pm 13,43$ anos) e mostrou que o grupo de pacientes com AOS é caracterizado por redução da VFC. A análise do tempo de VFC demonstrou parâmetros mais baixos do desvio padrão de todos os iNN para toda a gravação (fragmento de 15 minutos) nesses pacientes. Observou-se que a razão LF /HF da análise espectral da FC foi maior nos participantes com AOS durante o fragmento de 15 minutos da fase do sono N3. Uma correlação negativa foi observada entre o IAH e a média do intervalo RR da FC da fase do sono N3. Correlação positiva estatisticamente significativa entre IAH e LF / HF em 15 minutos foram encontrados nos fragmentos do sono N3. Quanto maior o IAH, menor a VFC, simpático cardíaco, parassimpático e no balanço simpátovagal¹⁰⁴.

Sabemos, portanto que a AOS afeta vários sistemas orgânicos, e acarreta aumento significativo da morbidade e a mortalidade. Conforme encontrado por Aeschbacher et al. (2016)¹⁰⁵ que por meio do estudo de 1255 participantes da VFC e respiração relacionada aos distúrbios do sono na população geral observaram que

mesmo estágios iniciais de distúrbios respiratórios relacionados com o sono estão inversamente associados à VFC em adultos jovens e saudáveis, sugerindo que eles estão fortemente ligados à disfunção autonômica. Entretanto, a VFC e sua análise por 24 horas demonstraram relação. As estratégias terapêuticas mais comuns como por exemplo, CPAP, aparelhos orais e cirurgia corretiva das vias aéreas superiores como a faringoplastia lateral¹⁰⁶ às vezes não são toleradas pelos pacientes. Nesse contexto, o exercício físico é uma alternativa terapêutica para pacientes com AOS, por ser simples e barato, além de apresentar benefícios sistêmicos. Adaptações fisiológicas relacionadas ao exercício em pacientes com AOS incluem aumento do tônus muscular do dilatador das vias aéreas superiores, acúmulo de líquido reduzido no pescoço, aumento do sono de ondas lentas (estágio 3 do sono NREM), redução do peso corporal e redução da resposta inflamatória sistêmica. Além de conferir benefícios clínicos sistêmicos, exercícios regulares, predominantemente aeróbicos, resultam em redução da gravidade da AOS (redução do IAH), redução da sonolência diurna, aumento da eficiência do sono e aumento do VO_{2pico} , independentemente da perda de peso. Embora esses achados sejam encorajadores, mais estudos são necessários para esclarecer o verdadeiro papel do exercício físico no tratamento da AOS e suas complicações¹⁰⁷.

No presente estudo não houve redução significativa do peso, porém não houve dieta de restrição calórica. Maki et al. (2015)³⁷ realizaram intervenção de 4 meses com dieta e TF supervisionado em 16 pacientes com SM e AOS moderada a grave. Neste estudo, a dieta incluiu a restrição calórica de 500 kcal ao dia e o TF 3 vezes por semana. Cada sessão incluiu aquecimento, exercício aeróbio (com intensidade entre o limiar aeróbio e o ponto de compensação respiratória), exercícios localizados e alongamento. Os pacientes que realizaram a intervenção apresentaram redução significativa do peso,

além da redução da atividade nervosa simpática muscular durante a estimulação do quimiorreflexo central e periférico. Em nosso estudo, apesar de não ter havido redução significativa de peso, a duração da intervenção foi de 72 sessões de treinamento em 11,6 meses de intervenção.

Recente estudo de Berger et al. (2019)¹⁰⁸ analisaram o efeito do TF na VFC em pacientes com apneia obstrutiva do sono, tiveram como objetivo avaliar a potencial melhora na função autonômica cardíaca medida pela VFC após TF de 9 meses em 74 pacientes com AOS. Setenta e quatro pacientes com AOS moderada, com idades entre 40-80 anos, foram aleatoriamente designados para um grupo TF ou um grupo controle durante 9 meses, efetuaram TF supervisionado 3x por semana com duração de 1 hora por dia. Os parâmetros lineares e não linear da VFC foram medidos durante a noite usando um Holter ECG. Após 9 meses, os intervalos médios RR do ECG aumentaram no grupo que realizou exercícios, porém sem nenhuma alteração nos parâmetros da VFC, enquanto o grupo controle diminuíram parassimpático de forma global e parâmetros da VFC. Correlações significativas com tamanho de efeito moderado foram encontradas entre alterações na gravidade da apneia e alterações nos iRR do ECG. A melhora na capacidade para efetuar atividade física moderada para a vigorosa também foi correlacionada à melhora nos parâmetros de desaturação de oxigênio durante o sono. Concluíram que, a atividade física supervisionada pode impedir um declínio da função autonômica cardíaca noturna observada em pacientes não tratados, residentes na comunidade, com AOS moderada em um período de 9 meses.

Assim, como em nosso estudo, além da melhora do IAH, o exercício pode ser cardioprotetor em pacientes com AOS por bradicardia, preservação da função autonômica cardíaca e aumento do VO_{2pico} .

De forma parecida, o estudo publicado por Toschi-Dias et al. (2018)⁹² utilizou 46 pacientes divididos em quatro grupos, sendo um grupo com SM sem AOS e outro com AOS, sendo alocados para nenhum tratamento um terceiro grupo controle e um quarto grupo efetuando também dieta hipocalórica (- 500 kcal / dia) associada ao exercício (40 min, bicicleta exercício, 3 vezes / semana) por 4 meses, sugerindo então que dieta associada ao exercício físico melhora a VFC, o controle barorreflexo da atividade nervosa simpática e os componentes da SM em pacientes com SM, independentemente da AOS.

Ocorre que no presente estudo, independente da perda de peso, demonstramos que o TF reduziu significativamente os despertares totais e apresentou diferença significativa entre os grupos no IAH pós treino, melhorando a modulação autonômica no domínio do tempo e o barorreflexo cardíaco, mesmo não sendo feita dieta hipocalórica. No referido estudo publicado por Toschi-Dias et al. (2018)⁹², por utilizarem pacientes com SM associada a AOS, a modulação basal autonômica, principalmente o componente vagal, apresenta piores valores quando comparados com valores de nosso estudo que incluíram pacientes com AOS, sendo provavelmente menos graves e com maior componente vagal inicial. Neste sentido, no presente estudo não foi observado melhora no índice da VFC no domínio da frequência. Possivelmente a dieta hipocalórica e consequente redução do peso podem influenciar as respostas mais significantes sobre a melhora da VFC no domínio da frequência de acordo com o encontrado em estudo de Poirier et al. (2003)¹⁰⁹, o peso corporal pode influenciar na atividade autonômica, em amostra de obesos os autores apontaram para um aumento de 10% na gordura corporal e associaram o ganho de peso com a diminuição da atividade parassimpática, enquanto que a perda de peso tem influência direta sobre a atividade

autônômica do coração refletidos no aumento dos índices HF, VLF, SDNN e SDANN após a perda de peso e melhora do baroreflexo com perda significativa de peso com dieta e exercício físico⁹². No presente estudo não encontramos a diminuição significativa do peso corporal e do IMC, mas o TF resultou na melhora da média do iRR do ECG e BRE, aumento do VO_2 pico, redução na quantidade de despertares totais, apresentou diferença significativa entre os grupos no IAH pós treino, o mesmo se equipara com resultados encontrados em revisão sistemática de Mendelson et al. (2017)⁹⁰ na qual ocorreu uma diminuição significativa nos parâmetros do sono e um aumento no VO_2 pico mas nenhuma mudança no IMC.

Não foi objetivo do presente estudo, investigar o mecanismo da melhora da VFC e sensibilidade barorreflexa cardíaca, no entanto podemos hipotetizar que o TF levou um aumento na capacidade aeróbia dos pacientes com AOS que poderia estar relacionada a uma melhora da BRE, em decorrência de um aumento da complacência arterial nessa região, assim como fatores endoteliais através da liberação de substâncias vasodilatadoras, que podem contribuir para melhora nas propriedades do vaso onde os receptores estão localizados, e consequentemente, melhorar a ação do BRE¹¹⁰. Tendo em vista que, o enrijecimento de grandes artérias cardiorácicas pode levar a um menor disparo aferente para uma determinada mudança na pressão arterial, o que reduziria a capacidade de resposta aferente dos barorreceptores, e o portador de AOS, como consequência da doença, possui maior enrijecimento e porventura pior funcionamento do parassimpático.

Mesmo sendo nosso estudo se tratando de pacientes com AOS moderada a grave, o TF também melhorou a modulação autonômica cardíaca no domínio do tempo e baroreflexo cardíaco, assim como parâmetros do sono. Resultados de melhora nos

parâmetros do sono também foram encontrados em estudos prévios, apresentando redução da gravidade da AOS^{111,112,113}.

Uma possível explicação para compreendermos os resultados apresentados em nosso estudo acerca da melhora dos parâmetros do sono, mais especificamente acerca do IAH, e número de despertares, é o fato de que pacientes com AOS apresentam acúmulo de fluído rostral noturno na região do pescoço que reduz o tamanho do lúmen e aumenta o colapso das vias aéreas superiores^{110,111,114}. O TF estaria atenuando o estreitamento ou colapso das vias aéreas superiores pela redistribuição do fluído rostral no pescoço, reduzindo a gravidade da AOS^{110,111,114}. Segundo este mecanismo, o TF levaria a um menor volume do líquido no pescoço reduzindo a quantidade de hipóxias e despertares durante o sono mesmo sem obter diferença significativa do peso corporal^{114,115}.

Pacientes com AOS possuem alterações nos processos comportamentais, mentais e nas relações interpessoais¹¹⁶. As consequências dos distúrbios do sono são passíveis de envolver questões econômicas e de saúde, como o aumento de hospitalizações, do absenteísmo, de riscos de acidentes de trânsito e de desenvolvimento de distúrbios mentais¹¹⁷. Estudos de Roberts et al. (2001)¹¹⁸ e Roberts et al. (2002)¹¹⁹, encontraram entre jovens com problemas de sono, comparados com seus pares com sono normal, maiores chances de ocorrerem depressão, ansiedade, irritabilidade, medo, raiva, tensão, instabilidade emocional, desatenção, problemas de conduta, uso de álcool e de outras drogas, ideação ou tentativa de suicídio, fadiga, falta de energia, dores de cabeça e de estômago e pior saúde. Em estudo semelhante, Roth et al. (2002)¹²⁰ encontraram relatos de saúde precária, uma menor energia e pior funcionamento cognitivo entre pacientes com distúrbios do sono quando comparados a indivíduos com

sono normal. Em geral, os estudos têm encontrado associação dos distúrbios do sono com problemas de saúde, funcionamento diário e bem-estar.

Ao observarmos os resultados obtidos em nosso estudo, demonstrou-se que após a intervenção, o TF reduziu significativamente o item fadiga do perfil de humor de nossos pacientes com AOS moderada a grave. A categoria fadiga-inércia do *POMS* incluem itens de sinais e sintomas de esgotamento; fadiga; exaustão; sem energia; estouro; cansaço sentido nos últimos 7 dias incluindo o dia da aplicação do questionário. Houve uma correlação positiva entre o item fadiga do humor na escala de *POMS* e IAH no grupo treinamento. Neste sentido, fica claro que é possível melhorar os estados de humor do paciente com AOS. Essa melhora não seria apenas fisiológica, mas também tem repercussões na saúde mental dos pacientes, o que pode contribuir sobremaneira no tratamento e evolução destes pacientes.

Assim, podemos observar como o TF pode atuar de forma preventiva perante a tais distúrbios e que a recomendação de atividade física para pessoas c AOS é necessária. No entanto, apesar dessas constatações estarem mais presentes em indivíduos do sexo masculino, a prática de exercício físico apresenta efeito benéfico independentemente do sexo do indivíduo, e que outro fator que deve ser acompanhado é o fator emocional desse indivíduo. Em outro estudo realizado por Kline et al. (2012)¹²¹, o programa de TF de 12 semanas em pacientes apneicos, resultados estes que corroboram com os nossos achados mostraram melhorias nos sintomas depressivos, fadiga e qualidade de vida. No presente estudo houve uma correlação positiva ($r = 0,60$, $P = < 0,02$) entre o item delta fadiga do perfil de humor na escala de *POMS* e o delta IAH no grupo treinamento. A correlação apresentada entre o item fadiga do perfil de

humor na escala de *POMS* e o IAH pode por sí só indicar uma melhora para esse paciente diante de uma rotina diária estressante.

Dessa forma o TF pode ser considerado como um tratamento coadjuvante no tratamento do paciente com AOS.

7 CONCLUSÃO

O TF melhora a VFC no domínio do tempo, melhora a BRE, melhora a fadiga mental e a gravidade do sono em pacientes com AOS. Sugere-se que estes efeitos estão associados a uma maior cardioproteção e melhora na fadiga nos pacientes com AOS moderada a grave, sendo um coadjuvante importante no tratamento de AOS moderada a grave.

8 ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

3536/20125

Hospital das Clínicas da FMUSP
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

À

Comissão Científica do InCor

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa-CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, **APROVOU** na sessão de 06.07.16 a execução do subprojeto intitulado "**Efeito do treinamento físico na modulação autonômica em pacientes com apneia obstrutiva do sono**", que será dissertação de mestrado do aluno **Carlos Eduardo Lisboa de Araujo**, sob orientação de **Linda M. Ueno Pardi**.

O referido projeto faz parte do **Protocolo de Pesquisa nº 0833/10**, intitulado "**Efeitos do treinamento físico na estrutura e metabolismo cerebral, cognição e controle neurovascular em indivíduos com apnéia obstrutiva do sono**", aprovado por esta CAPPesq em 06.04.11.

Pesquisador responsável: Carlos Eduardo Negrão

CAPPesq, 06 de Julho de 2016

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

19/07/16
Henrique

Prof. Dr. Joel Faintuch
Vice Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP¹

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: ☐ M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: ☐ M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO NA MODULAÇÃO AUTONÔMICA EM PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

2. PESQUISADOR : Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão

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

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº . 019277G/SP

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

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

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

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 21 meses

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

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

1. O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é avaliar a modulação autonômica antes e após o programa de treinamento físico nos pacientes com apneia obstrutiva do sono. Os achados desta pesquisa podem trazer benefícios para o esclarecimento dos efeitos da apneia do sono na estrutura e função do ventrículo esquerdo em pacientes com apneia obstrutiva do sono assim como o efeitos da intervenção não farmacológica através de exercícios físicos antes que os grandes declínios no sistema cardiovascular ocorram.

2. Descrição dos procedimentos:

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

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

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

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

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

3. Descrição dos procedimentos rotineiros:

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

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

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

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

Exame Ecocardiográfico: Não há riscos.

Eletrocardiografia: Não há riscos.

Pressão arterial: não há riscos.

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

Treinamento Físico Supervisionado: Risco baixo.

5. Conhecer melhor o funcionamento do nosso organismo no que se refere a apneia do sono, assim como comportamento autônomo (índices que saúde do indivíduo) antes e após o programa de treinamento físico. Isto possibilita intervenções para modificações para minimizar os efeitos deletérios da apneia do sono na variabilidade da frequência cardíaca e pressão arterial.
6. Os indivíduos que puderem serão selecionados para realização de exercício físico por 6 meses, o que comprovadamente traz benefícios para sua saúde.
7. O senhor terá acesso, a qualquer tempo aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão e o executante da investigação é o Carlos Eduardo Lisboa de Araujo que podem ser encontrados na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-900 - São Paulo, Telefones: 2661-5043 e 2661-5099. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br
8. O senhor(a) terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo a continuidade de seu tratamento na Instituição.
9. Os resultados de seu exame serão analisados em conjunto com outros pacientes e não serão fornecidos a ninguém, garantindo a sua privacidade.
10. O senhor(a) terá o direito de ser mantido(a) atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

4

11. No momento, não existe previsão institucional de indenização para eventuais danos a saúde do(a) senhor(a) decorrentes do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.

12. Os dados de seus testes serão utilizados somente para esta pesquisa descrita neste termo de consentimento.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo "Efeitos do treinamento físico na modulação autonômica em pacientes com apneia obstrutiva do sono". Eu discuti com o Dr. Carlos Eduardo Negrão sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

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

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

ANEXO C – Escala do Perfil de Humor (POMS)

POMS Adaptação por Viana, Almeida e Santos, 2001																
NOME						DATA:										
Instruções: São apresentadas abaixo uma série de palavras que descrevem sensações que as pessoas sentem no dia-a-dia. Leia primeiro cada palavra com cuidado. Depois, assinale com uma cruz (X) a quadrícula que melhor corresponda à forma como se tem sentido ao longo dos ÚLTIMOS SETE DIAS INCLUINDO O DIA DE HOJE.																
<table border="1" style="display: inline-table; border-collapse: collapse;"> <tr> <td style="width: 20px; height: 40px; text-align: center; vertical-align: middle;">Nada</td> <td style="width: 20px; height: 40px; text-align: center; vertical-align: middle;">Um pouco</td> <td style="width: 20px; height: 40px; text-align: center; vertical-align: middle;">Moderadamente</td> <td style="width: 20px; height: 40px; text-align: center; vertical-align: middle;">Bastante</td> <td style="width: 20px; height: 40px; text-align: center; vertical-align: middle;">Muitíssimo</td> </tr> <tr> <td style="text-align: center;">0</td> <td style="text-align: center;">1</td> <td style="text-align: center;">2</td> <td style="text-align: center;">3</td> <td style="text-align: center;">4</td> </tr> </table> <div style="margin-left: 20px;"> Não escreva nos espaços abaixo. Só para uso interno. </div>							Nada	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Muitíssimo	0	1	2	3	4
Nada	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Muitíssimo												
0	1	2	3	4												
		0	1	2	3	4										
1	Tenso															
2	Irritado															
3	Imprestável															
4	Esgotado															
5	Animado															
6	Confuso															
7	Triste															
8	Activo															
9	Mal-humorado															
10	Enérgico															
11	Sem valor															
12	Inquieto															
13	Fatigado															
14	Aborrecido															
15	Desencorajado															
16	Nervoso															
17	Só															
18	Baralhado															
19	Exausto															
20	Ansioso															
21	Deprimido															
22	Sem energia															
23	Miserável															
24	Desnorteador															
25	Furioso															
26	Eficaz															
27	Cheio de vida															
28	Com mau feitio															
29	Tranquilo															
30	Desanimado															
31	Impaciente															
32	Cheio de boa disposição															
33	Inútil															
34	Estourado															
35	Competente															
36	Culpado															
37	Enervado															
38	Infeliz															
39	Alegre															
40	Inseguro															
41	Cansado															
42	Apático															

T	D	H	V	F	C	S

Adaptação por Viana, Almeida e Santos, 2001

9 REFERÊNCIAS

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310-8.
2. Duchna HW. [Sleep-related breathing disorders-a second edition of the International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) of the American Academy of Sleep Medicine (AASM)]. *Pneumologie*. 2006;60(9):568-75.
3. Krieger MH, Roth T, Dement WC. Principles and Practice of Sleep Medicine. 4th ed. Philadelphia: Elsevier Saunders, 2005.
4. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
5. Robinson TD, Grundstein RR. Sleep-Disordered Breathing In: Eckel RH (Ed.), Obesity – Mechanisms and Clinical Management, Lippincott Williams & Wilkins, New York; 2003:202-28.
6. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002;360:237-45.
7. Jacobsen JH, Shi L, Mokhlesi B. Factors associated with excessive daytime sleepiness in patients with severe obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2013;17:629-35.
8. Téran-Santos JT, Alvarez MLA, Guevara JC, et al. Sleep apnea-hypopnea syndrome and the heart. *Rev Esp Cardiol*. 2006;59:718-24.

9. Sforza E, de Saint Hilaire Z, Pelissolo A, Rochat T, Ibanez V. Personality, anxiety and mood traits in patients with sleep-related breathing disorders: effect of reduced daytime alertness. *Sleep Med.* 2002;3:139-45.
10. Badr MS, Skatrud JB, Dempsey JA, Begle RL. Effect of mechanical loading on expiratory and inspiratory muscle activity during NREM sleep. *J Appl Physiol.* 1990;68(3):1195-202.
11. Wiegand DA, Latz B, Zwillich CW, Wiegand L. Upper airway resistance and geniohyoid muscle activity in normal men during wakefulness and sleep. *J Appl Physiol.* 1990;69(4):1252-61.
12. Tangel DJ, Mezzanotte WS, White DP. Influence of sleep on tensor palatini EMG and upper airway resistance in normal men. *J Appl Physiol.* 1991;70(6):2574-81.
13. Wiegand L, Zwillich CW, White DP. Collapsibility of the human upper airway during normal sleep. *J Appl Physiol.* 1989;66(4):1800-8.
14. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(3):263-76.
15. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:144-53.
16. Mathew OP, Sant'Ambrogio G, Fisher JT, Sant'Ambrogio FB. Laryngeal pressure receptors. *Respir Physiol.* 1984;57(1):113-22.
17. Hwang JC, St John WM, Bartlett D Jr. Receptors responding to changes in upper airway pressure. *Respir Physiol.* 1984;55(3):355-66.

18. Sant'Ambrogio G, Mathew OP, Fisher JT, Sant'Ambrogio FB. Laryngeal receptors responding to transmural pressure, airflow and local muscle activity. *Respir Physiol.* 1983;54(3):317-30.
19. Issa FG, McNamara SG, Sullivan CE. Arousal responses to airway occlusion in sleeping dogs: comparison of nasal and tracheal occlusions. *J Appl Physiol.* 1987;62(5):1832-6.
20. Friberg D, Gazelius B, Lindblad LE, Nordlander B. Habitual snorers and sleep apnoics have abnormal vascular reactions of the soft palatal mucosa on afferent nerve stimulation. *Laryngoscope.* 1998;108(3):431-6.
21. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-5.
22. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo. *Epidemiologic Sleep Study Sleep Med.* 2010;11:441-6.
23. 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.
24. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, et al. Sleep Apnea: types, mechanisms, and clinical cardiovascular consequences. *J Am Coll Cardiol.* 2017;69(7):841-58.
25. Zhang W, Si LY. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) and hypertension: pathogenic mechanisms and possible therapeutic approaches. *Ups J Med Sci.* 2012;117:370-82.

26. Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J*. 2009;33(5):1195-205.
27. Goodson BL, Wung SF, Archbold KH. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and metabolic syndrome: a synergistic cardiovascular risk factor. *J Am Acad Nurse Pract*. 2012;24:695-703.
28. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, et al. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest*. 2013;143:47-55.
29. Peker Y, Carlson J, Hedner J. Increased incidence of coronary artery disease in sleep apnoea: a long-term follow-up. *Eur Respir J*. 2006;28:596-602.
30. Wang H, Parker JD, Newton GE, et al. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007;49:1625-31.
31. Strobel RJ, Rosen RC — Obesity and weight loss in obstructive sleep apnea: a critical review. *Sleep*. 1996;19:104-15.
32. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Ver*. 2000;4:583-602.
33. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. A Population Health Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217-39.
34. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
35. Silva RS. Introdução à técnica de polissonografia. *Brazilian J Epilepsy Clin Neurophysiol*. 1995;1:23-32.

36. 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(5):613-8.
37. Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Cepeda FX, Rondon MUPB, Alves M-JNN, Fraga RF, et al. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity (Silver Spring, Md).* 2015;23(8):1582-90.
38. Carlson JT, Hedner JA, Sellgren J, Elam M & Wallin BG. Depressed baroreflex sensitivity in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;154:1490-96.
39. Ryan S, Ward S, Heneghan C & McNicholas WT. Predictors of decreased spontaneous baroreflex sensitivity in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 2007;131:1100-7.
40. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-1904.
41. Xie A, Skatrud JB, Puleo DS, Morgan BJ. Exposure to hypoxia produces long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol.* 2001;91:1555-62.
42. Harper RM, Kumar R, Macey PM, Ogren JA, Richardson HL. Functional neuroanatomy and sleep-disordered breathing: implications for autonomic regulation. *Anat Rec (Hoboken).* 2012;295:1385-95.
43. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes-physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand.* 2003;377-84.
44. Mansukhani MP, Kara T, Caples SM, Somers VK. Chemoreflexes, sleep apnea, and sympathetic dysregulation. *Curr Hypertens Rep.* 2014;16(9):476.

45. Dewan NA, Intermitente hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest*. 2015;266-74.
46. Lusina SJ, Kennedy PM, Inglis JT, McKenzie DC, Ayas NT, Sheel AW. Long-term intermittent hypoxia increases sympathetic activity and chemosensitivity during acute hypoxia in humans. *J Physiol*. 2006;575(Pt 3):961-70.
47. Abboud FM. The Walter B. Cannon Memorial Award Lecture, 2009. Physiology in perspective: the wisdom of the body. In search of autonomic balance: the good, the bad, and the ugly. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2010;298(6):R1449-67.
48. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Interaction of baroreceptor and chemoreceptor reflex control of sympathetic nerve activity in normal humans. *J Clin Invest*. 1991;87(6):1953-7.
49. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol*. 1989;67(5):2095-100.
50. Lorenzi-Filho G, Bradley TD. Cardiac function in sleep apnea. In: Pack AI. Sleep Apnea: Pathogenesis, Diagnosis, and Treatment. *New York: M Dekker*. 2002;377-410.
51. Ueno LM, Hamada T, Moritani T. Cardiac Autonomic Nervous Activities and Cardiorespiratory Fitness in Older Men. *The Journals of Gerontology: Series A*. 2002;57(9):M605-M10.
52. Joyner MJ. Effect of exercise on arterial compliance. *Circulation*. 2000;102:1214-15.

53. Snyder F, Hobson JA, Morrison DF, Goldfrank F. Changes in respiration, heart rate, and systolic blood pressure in human sleep. *J Appl Physiol*. 1964;19:417-22.
54. Baust W, Bohnert B. The regulation of heart rate during sleep. *Exp Brain Res*. 1969;7:169-80.
55. Huikuri HV, Kessler KM, Terracall E, Castellanos A, Linnaluto MK, Myerburg J. Reproducibility and circadian rhythm of heart rate variability in healthy subjects. *Am J Cardiol*. 1990;65:391-93.
56. Vanolli E, Adamson PB, Ba-Lin, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages. *Circulation*. 1995;91:1918-1922.
57. Parmeggiani PL, Morrison AR. Alterations in autonomic functions during sleep. In: Loewy AD, Spyer KM, eds. *Central Regulation of Autonomic Functions*. New York, NY: Oxford University Press. 1990.
58. Hon EH, Lee ST. Electronic evaluation of the fetal heart rate. Viii. Patterns preceding fetal death, further observations. *Am J Obstet Gynecol*. 1963;87:814-26.
59. Wolf MM, Varigos GA, Hunt D, Sloman JG. Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. *Med J Aust*. 1978;2(2):52-3.
60. Schuster AK, Fischer JE, Thayer JF, Mauss D, Jarczok MN. Decreased heart rate variability correlates to increased cardiovascular risk. *Int J Cardiol*. 2016;203:728-30.
61. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol*. 2010;141(2):122-31.
62. Alonso DdO, Forjaz CLdM, Rezende LO, Braga AMFW, Barretto ACP, Negrão CE, et al. Comportamento da frequência cardíaca e da sua variabilidade durante as

- diferentes fases do exercício físico progressivo máximo. *Arquivos Brasileiros de Cardiologia*. 1998;71:787-92.
63. Pumpirla J, Howorka K, Groves D, Chester M, Nolan J. Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. *Int J Cardiol*. 2002;84(1):1-14.
64. Sandercock GR, Bromley PD, Brodie DA. Effects of exercise on heart rate variability: inferences from meta-analysis. *Med Sci Sports Exerc*. 2005;37(3):433-9.
65. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93(5):1043-65.
66. Kinugasa H, Hirayanagi K. Effects of skin surface cooling and heating on autonomic nervous activity and baroreflex sensitivity in humans. *Exp Physiol*. 1999;84(2):369-77.
67. Crandall CG, Zhang R, Levine BD. Effects of whole body heating on dynamic baroreflex regulation of heart rate in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000;279(5):H2486-92.
68. Pires W, Wanner SP, Lima MRM, Fonseca IAT, Fumega U, Haibara AS, et al. Physical exercise performance in temperate and warm environments is decreased by an impaired arterial baroreflex. *PloS one*. 2013;8(8):e72005-e.
69. Belozeroff V, Berry RB, Khoo MCK. Model-based assessment of autonomic control in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2003;26:65-73.

70. Bigger JT, Jr., Fleiss JL, Steinman RC, Rolnitzky LM, Kleiger RE, Rottman JN. Frequency domain measures of heart period variability and mortality after myocardial infarction. *Circulation*. 1992;85(1):164-71.
71. Kleiger RE, Miller JP, Bigger JT Jr, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol*. 1987;5:256-62.
72. Cross-national comparisons of the prevalences and correlates of mental disorders. WHO International Consortium in Psychiatric Epidemiology. *Bull World Health Organ* 2000;78(4):413-26.
73. Almeida-Filho N, Mari Jde J, Coutinho E, França JF, Fernandes J, Andreoli SB, Busnello ED. Brazilian multicentric study of psychiatric morbidity. Methodological features and prevalence estimates. *Br J Psychiatry*. 1997;171:524-9.
74. Andrade L, Walters EE, Gentil V, Laurenti R. Prevalence of ICD-10 mental disorders in a catchment area in the city of São Paulo, Brazil. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol*. 2002;37(7):316-25.
75. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *JAMA*. 1989;262(11):1479-84.
76. Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T, Omori C, Saito O, Majima T, Horie T. Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*. 2002;122(3):861-5.
77. Saunamaki T, Jehkonen M. Depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome: a review. *Acta Neurol Scand*. 2007;116(5):277-88.

78. Sharafkhaneh A, Giray N, Richardson P, Young T, Hirshkowitz M. Association of psychiatric disorders and sleep apnea in a large cohort. *Sleep*. 2005;28(11):1405-11.
79. Toschi-Dias E, Trombetta IC, da Silva VJ, Maki-Nunes C, Alves MJ, Angelo LF, Cepeda FX, Martinez DG, Negrão CE, Rondon MU. Symptoms of anxiety and mood disturbance alter cardiac and peripheral autonomic control in patients with metabolic syndrome. *Eur J Appl Physiol*. 2013;11:671-9.
80. Macey PM, Woo MA, Kumar R, Cross RL, Harper RM. Relationship between obstructive sleep apnea severity and sleep, depression and anxiety symptoms in newly-diagnosed patients. *PLoS One*. 2010;5(4):e10211.
81. Bardwell WA, Berry CC, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Psychological correlates of sleep apnea. *J Psychosom Res*. 1999;47(6):583-96.
82. Derderian SS, Bridenbaugh RH, Rajagopal KR. Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest*. 1988;94(5):1023-7.
83. Cheshire K, Engleman H, Deary I, Shapiro C, Douglas NJ. Factors impairing daytime performance in patients with sleep apnea/hypopnea syndrome. *Arch Intern Med*. 1992;152(3):538-41.
84. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, et al. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep*. 2011;34(12):1631-40.
85. Berger M, Barthelemy JC, Hupin D, Raffin J, Dupre C, Labeix P, et al. Benefits of supervised community physical activity in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801592.

86. Brandão AF, Pinge MCM. Alteração do óxido nítrico na função cardiovascular pelo treinamento físico. *CBS*. 2007; 28(1): 53-68.
87. Mostarda C, Wichi R, Sanches IC, Rodrigues B, De Angelis K, Irigoyen MC. Hipertensão e modulação autonômica no idoso: papel do exercício físico. *Revista Brasileira de Hipertensão*. 2009;16(1):55-60.
88. Redline S, Tishler PV, Schluchter M, et al. Risk factors for sleep-disordered breathing in children. Associations with obesity, race and respiratory problems. *J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1527-32.
89. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal Study of Moderate Weight Change and Sleep-Disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015–3021.
90. Mendelson M, Marillier M, Bailly S, Flore P, Borel JC, Vivodtzev I, et al. Maximal exercise capacity in patients with obstructive sleep apnoea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir J*. 2018;51(6).
91. Van Offenwert E, Vrijssen B, Belge C, Troosters T, Buyse B, Testelmans D. Physical activity and exercise in obstructive sleep apnea. *Acta Clin Belg*. 2019;74(2):92-101.
92. Toschi-Dias E, Trombetta IC, Silva VJD, Maki-Nunes C, Cepeda FX, Alves M, et al. Diet associated with exercise improves baroreflex control of sympathetic nerve activity in metabolic syndrome and sleep apnea patients. *Sleep Breath*. 2019;23(1):143-51.
93. Ferreira-Silva R, Goya TT, Barbosa ER, Durante BG, Araujo CE, Lorenzi-Filho G, Ueno-Pardi LM. Vascular response during mental stress in sedentary and

- physically active patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(9):1463-70.
94. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-45.
95. Viana MF, Almeida PLd, Santos RC. Adaptação portuguesa da versão reduzida do Perfil de Estados de Humor: POMS. *Análise Psicológica*. 2001;19:77-92.
96. Cruz JF, Viana MF. Competências psicológicas dos atletas de elite (Relatório Técnico). Braga-Lisboa: Projecto de Investigação e Intervenção Psicológica na Alta Competição. *Análise Psicológica*. 1999;3(17):435-55.
97. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan S. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications.
98. Elias, NJ. Avaliação diagnóstica da insuficiência autonômica. *RELAMPA Rev Latinoam Marcapasso Arritmia*. 2016;29(2):63-72.
99. Bassich CJ, Ludlow CL, Polinsky RJ. Speech symptoms associated with early signs of Shy Drager syndrome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1984;47(9):995-1001.
100. Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon MU, Braga AM, Mathias W, Jr., et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep*. 2009;32(5):637-47.

101. Guerra RS, Goya TT, Silva RF, Lima MF, Barbosa ERF, Alves M, et al. Exercise Training Increases Metaboreflex Control in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51(3):426-35.
102. Dean Ag, Sullivan Km, Soe Mm. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. Versão 3.03ª Ed. 2015.
103. McEvoy RD, Anderson CS, Antic NA, et al. The sleep apnea cardiovascular endpoints (SAVE) trial: Rationale and start-up phase. *J Thorac Dis.* 2010;2138-43.
104. Urbanik D, Gac P, Martynowicz H, Poreba M, Podgorski M, Negrusz-Kawecka M, et al. Obstructive sleep apnea as a predictor of reduced heart rate variability. *Sleep Med.* 2019;54:8-15.
105. Aeschbacher S, Bossard M, Schoen T, Schmidlin D, Muff C, Maseli A, et al. Heart Rate Variability and Sleep-Related Breathing Disorders in the General Population. *Am J Cardiol.* 2016;118(6):912-7.
106. Suslu AE, Pamuk G, Pamuk AE, Ozer S, Jafarov S, Onerci TM. Effects of Expansion Sphincter Pharyngoplasty on the Apnea-Hypopnea Index and Heart Rate Variability. *J Oral Maxillofac Surg.* 2017;75(12):2650-7.
107. Andrade FM, Pedrosa RP. The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol.* 2016;42(6):457-64.
108. Berger M, Raffin J, Pichot V, Hupin D, Garet M, Labeix P, et al. Effect of exercise training on heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *Scand J Med Sci Sports.* 2019;29(8):1254-62.

109. Poirier P, Hernandez TL, Weil KM, Shepard TJ, Eckel RH. Impact of diet-induced weight loss on the cardiac autonomic nervous system in severe obesity. *Obes Res.* 2003;11(9):1040-7.
110. Ueno LM et al. Effects of Aging on carotid arterial distension and baroreflex sensitivity during head-out water immersion. *Braz J Medical Biol Res.* 2005;38:629-637.
111. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, et al. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep.* 2011;34:1631-40.
112. Sengul YS, Ozalevli S, Oztura I, Itil O, Baklan B. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep Breath.* 2011;15(1):49-56.
113. White LH, Bradley TD. Role of nocturnal rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *J Physiol.* 2013;591:1179-93.
114. Kline CE. Exercise: shifting fluid and sleep apnoea away. *Eur Respir J.* 2016;48(1):23-5.
115. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179(3):241-6.
116. Brown WD. The psychosocial aspects of obstructive sleep apnea. *Semin Respir Crit Care Med.* 2005;26(1):33-43.
117. Ohayon MM, Smirne S. Prevalence and consequences of insomnia disorders in the general population of Italy. *Sleep Med.* 2002;3(2):115-20.

118. Roberts RE, Roberts CR, Chen IG. Functioning of Adolescents With Symptoms of Disturbed Sleep. *Journal of Youth and Adolescence*. 2001;30(1):1-18.
119. Roberts RE, Roberts CR, Chen IG. Impact of insomnia on future functioning of adolescents. *J Psychosom Res*. 2002;53(1):561-9.
120. Roth T, Zammit G, Kushida C, Doghramji K, Mathias SD, Wong JM, et al. A new questionnaire to detect sleep disorders. *Sleep Med*. 2002;3(2):99-108.
121. Kline CE, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, Davis JM, et al. Exercise training improves selected aspects of daytime functioning in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(4):357-65.