BRUNO GONÇALVES DURANTE

**Efeitos do treinamento físico na estrutura e função diastólica do ventrículo esquerdo de
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: Profa. Dra. Linda Massako Ueno Pardi

São Paulo
2019

BRUNO GONÇALVES DURANTE

**Efeitos do treinamento físico na estrutura e função diastólica do ventrículo esquerdo de
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: Profa. Dra. Linda Massako Ueno Pardi

São Paulo

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Durante, Bruno Gonçalves

Efeitos do treinamento físico na estrutura e
função diastólica do ventrículo esquerdo de pacientes
com apneia obstrutiva do sono / Bruno Gonçalves
Durante. -- São Paulo, 2019.

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

Programa de Fisiopatologia Experimental.
Orientadora: Linda Massako Ueno Pardi.

Descritores: 1.Apneia obstrutiva do sono
2.Exercício 3.Diástole 4.Ventrículo

USP/FM/DBD-423/19

Durante BG. *Efeitos do treinamento físico na estrutura e função diastólica do ventrículo esquerdo de pacientes com apneia obstrutiva do sono* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Aprovado em

Banca examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento _____

Dedicatória

Dedico esta dissertação aos principais responsáveis pelo que sou hoje. Não teria conseguido chegar aonde cheguei e me tornar o homem que sou sem seus ensinamentos. Por isso dedico esta dissertação aos meus pais **Rute Gonçalves Durante e Adão José Durante**.

Dedico também a minha esposa **Amanda Aparecida de Souza Durante** por toda a força e incentivo a todo o momento nessa jornada. Sem dúvida foi a maior força que tive para conseguir essa conquista.

Não posso deixar de dedicar a minha tia **Maria Juceli de Oliveira** (*in memoriam*) por sempre ter me incentivado a estudar e sempre ter acreditado no meu potencial. Lembro sempre com carinho dos seus conselhos.

Dedico também aos meus irmãos **Isadora Gonçalves Durante e Luiz Adolfo Durante**, a minha afilhada **Eloá Durante Vivan da Silva**, e a toda minha **família e amigos**.

Dedico em especial essa dissertação ao meu filho **Matteo de Souza Durante**

Agradecimentos

Agradeço a **Deus** pela minha vida e minha saúde, pela minha força e minha fé. Obrigado **Deus** por ter me abençoado nessa fase tão importante da minha vida com suas palavras de conforto.

Agradeço a Professora **Dra. Linda Massako Ueno Pardi** pela oportunidade e pelos grandes ensinamentos. Sou muito grato pela sua orientação.

Agradeço a todos os meus colegas da **Unidade de Reabilitação Cardíaca e Fisiologia do Exercício**, em especial aos meus colegas de grupo mais próximos **Thiago Tanaka Goya e Rosyvaldo Ferreira da Silva**. Agradeço também todos os professores desse laboratório, em especial ao **Prof. Dr. Newton Nunes, a Dra. Maria Janieire de Nazaré Nunes Alves** e ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão** por todos os ensinamentos. Tamanha é minha admiração por vocês. Agradeço também todos os colegas do **Laboratório do Sono** que me proporcionaram muito conhecimento, além de boas conversas e ótimo convívio ao longo dessa trajetória. À **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao Instituto do Coração**, todo o meu agradecimento a todos os **funcionários e colaboradores**. Agradeço em especial aos professores responsáveis pelos laboratórios onde foi realizada a pesquisa. Ao **Dr. Geraldo Lorenzi-Filho**, responsável pelo Laboratório do Sono e ao professor **Dr. Carlos Eduardo Negrão**, responsável pelo Laboratório de Reabilitação Cardíaca e Fisiologia do Exercício. Foi uma honra participar desses grupos e conviver com tantas pessoas do mais alto nível acadêmico e que considero como ídolos.

Agradeço imensamente ao meu querido amigo **Fernando Reiser** por ter me recebido em sua casa e por toda sua ajuda logo que cheguei a São Paulo.

Agradeço a colaboração da banca examinadora da qualificação, **Prof. Dra. Silvia Lacchini, Dra. Ana Clara Tude Rodrigues e Dr. Luciano Ferreira Drager** pelas suas excelentes sugestões para a dissertação.

Agradeço a **CAPES** pela bolsa de estudos. #5038257

“O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.”

Epígrafe

Bem-aventurado o homem que acha sabedoria, e o
homem que adquire conhecimento;

Provérbios 3:13

Sumário

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Consequências da AOS ao sistema cardiovascular	2
1.2 AOS e disfunção diastólica.....	5
1.3 Graus de disfunção diastólica	7
1.4 Efeito do treinamento físico na AOS.....	8
1.5 Efeito do treinamento físico na função diastólica	9
2 OBJETIVOS.....	10
2.1 Objetivo geral	10
2.2 Objetivo específico	10
2.3 Hipótese	11
3 METODOS.....	11
3.1 Desenho do estudo.....	11
3.2 Amostra	11
3.2.1 Critérios de inclusão	11
3.2.2 Critérios de exclusão	12
3.3 Questões éticas	12
3.4 Procedimentos	13
3.4.1 Pressão arterial	13
3.4.2 Polissonografia noturna	14
3.4.3 Ecocardiograma	15
3.4.3.1 TRIV.....	17

3.4.3.2 Onda E, onda A e relação E/A.....	17
3.4.3.4 Tempo de desaceleração da onda E.....	18
3.4.4 Avaliação cardiorespiratória	20
3.5 Protocolo de treinamento físico	21
3.6 Análise estatística	22
4 RESULTADOS	22
4.1 Características pré intervenção.....	24
4.2 Medidas pós período de intervenção (Efeitos do treinamento físico)	27
5 DISCUSSÃO	34
6 CONCLUSÃO	36
7 ANEXOS	37
8 REFERÊNCIA BIBLIOGRÁFICA	38

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Consequências da AOS ao sistema cardiovascular	2
Figura 2 - Causas e consequências da AOS que podem levar a disfunção diastólica do VE	5
Figura 3 - Polissonografia noturna	15
Figura 4 - Exame ecocardiográfico	16
Figura 5 - Representação do fluxo mitral por Doppler.....	18
Figura 6 - Representação do fluxo anular mitral por Doppler tecidual	20
Figura 7 - Exame ergoespirométrico	21
Figura 8 – Planejamento experimental	23
Figura 9 - Resposta ao período de treinamento físico e ao período controle nos parâmetros do sono	29
Figura 10 - TRIV no período pré e pós controle e treinamento físico	33
Figura 11 - Correlação entre delta do TRIV e delta de índice de despertares	34

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características físicas, hemodinâmicas, capacidade funcional e parâmetros do sono dos pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados	24
Tabela 2 - Medidas ecocardiográficas dos pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados	25
Tabela 3 - Medidas de função diastólica dos pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados	26
Tabela 4 - Parâmetros físicos, hemodinâmicos, capacidade funcional e parâmetros do sono dos pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados nos períodos pré e pós intervenção.....	28
Tabela 5 - Medidas ecocardiográficas de pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados nos períodos pré e pós intervenção	30
Tabela 6 - Medidas de função diastólica de pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados nos períodos pré e pós intervenção.....	32

LISTA DE ABREVIATURAS

AOS – Apneia obstrutiva do sono

IAH – Índice de apneia/hipopneia

IMC – Índice de massa corporal

VE – Ventrículo esquerdo

ANS – Atividade nervosa simpática

PA – Pressão arterial

TRIV – Tempo de relaxamento isovolumétrico

CPAP - Continuous Positive Airway Pressure

MAD – Mandibular Advancement Device

Incor – Instituto do coração

HCFMUSP – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da universidade de São Paulo

AOSNT – Grupo apneia obstrutiva do sono não treinado

AOST – Grupo apneia obstrutiva do sono treinado

CAPESQ – Comitê de ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

USB – Unidade básica de saúde

AASM – American Academy of Sleep Medicine

EEG - Eletroencefalograma

EOG - Eletrooculograma

EMG - Eletromiograma

ECG - Ecocardiograma

VO₂ pico – Consumo de oxigênio no pico do exercício

ANOVA – Análise de variância

PAS – Pressão arterial sistólica

PAD – Pressão arterial diastólica

FC – Frequência cardíaca

LISTA DE SÍMBOLOS

$\geq$ - maior ou igual

% - porcentagem

$\pm$ - mais ou menos

kg/m² - quilograma por metro quadrado

E/A - relação das ondas E e A

E - diástole precoce do fluxo mitral

A - diástole tardia do fluxo mitral

e' - diástole precoce do anel mitral

a' - diástole tardia do anel mitral

> - maior

cm/s - centímetro por segundo

E/e' - relação das ondas E e e'

m/s - metro por segundo

ml/m² - milímetro por metro quadrado

= - igual

< - menor

mmHg – milímetros de mercúrio

nº - número

ms - Milisegundo

† - Diferença significativa entre pré e pós do mesmo grupo

‡ - Diferença significativa entre grupos no período pós intervenção

RESUMO

Durante BG. *Efeitos do treinamento físico na estrutura e função diastólica do ventrículo esquerdo de pacientes com apneia obstrutiva do sono* [dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2019.

Introdução. O treinamento físico é um coadjuvante no tratamento da apneia obstrutiva do sono (AOS) e suas consequências. No entanto, o efeito do treinamento físico na remodelação cardíaca, incluindo disfunção diastólica ainda é desconhecida. **Objetivo.** Investigar o efeito do treinamento físico na função diastólica cardíaca de pacientes com AOS moderada a grave. **Métodos.** Pacientes sedentários com AOS moderada a grave (índice de apneia-hipopneia, IAH ≥ 15 eventos/h), foram randomizados para um grupo controle (AOSNT) e treinamento físico (AOST). Os pacientes do grupo AOST foram submetidos a 72 sessões de treinamento físico moderado, enquanto os pacientes do grupo AOSNT foram seguidos clinicamente por 6 meses. Polissonografia, ergoespirometria e ecocardiografia foram realizados no começo e no final do estudo. **Resultados.** Foram avaliados 38 pacientes (IAH= 45 ± 29 eventos/h, idade= 52 ± 7 anos, índice de massa corporal= 30 ± 4 kg/m²). O grupo AOSNT (n = 18) e o grupo AOST (n = 20) foram similares em todos os parâmetros iniciais. O grupo AOST apresentou um aumento da capacidade funcional. Não houve mudança no grupo AOSNT. O treinamento físico causou uma melhora significativa na severidade da AOS (deltas: IAH= $4,5 \pm 18$ eventos/h versus $-5,7 \pm 13$ eventos/h; índice de despertares= $1,5 \pm 8$ eventos/h versus $-6,1 \pm 13$ eventos/h; grupo AOSNT e AOST, respectivamente, P <0,05). Da mesma forma, o treinamento físico melhorou o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) (deltas: $6,5 \pm 17,3$ versus $-5,1 \pm 17,1$; grupo AOSNT e AOST, respectivamente) após o período de intervenção, (P <0,05). Houve uma correlação entre o delta do TRIV e o delta do índice de despertares no grupo AOST (r = -0,54, P <0,05). Não houve diferença nos outros parâmetros avaliados, incluindo índice de massa corporal e pressão arterial. **Conclusão.** O treinamento físico melhora a função diastólica cardíaca, a capacidade funcional e a severidade da AOS, que confere a essa estratégia não farmacológica um importante papel no tratamento para AOS moderada a grave.

Descritores: Apneia obstrutiva do sono; Exercício; Diástole; Ventrículo esquerdo.

ABSTRACT

Durante BG. *Effect of exercise training on structure and left ventricular diastolic function in obstructive sleep apnea patients* [dissertation]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2019.

Introduction. Exercise training is an adjunctive treatment for Obstructive sleep apnea (OSA) and its consequences. However, the effects of exercise training on heart remodeling, including markers of diastolic dysfunction is unknown. **Objective.** To investigate the effect of exercise training on cardiac diastolic function in patients with moderate to severe OSA. **Methods.** Sedentary patients with moderate to severe OSA (apnea-hypopnea index, AHI ≥ 15 events/h), were randomized into a control (untrained) and exercise training (trained) groups. Patients in the trained group underwent 72 sessions of moderate exercise training, whereas patients in the untrained group were clinically followed for 6 months. Polysomnography, ergospirometry (cardiopulmonary exercise test) and echocardiography were evaluated at the beginning and at the end of the study. **Results.** We studied 38 patients (AHI=45 $\pm$ 29 events/h, age=52 $\pm$ 7 y, body mass index=30 $\pm$ 4 kg/m²). The untrained (n = 18) and trained (n = 20) groups were similar in all baseline parameters. The trained patients presented an increase in functional capacity. No change was observed in the untrained patient. Exercise training caused a significant improvement in OSA severity (changes: AHI=4.5 $\pm$ 18 events/h versus -5.7 $\pm$ 13 events/h; arousal index=1.5 $\pm$ 8 events/h versus -6.1 $\pm$ 13 events/h; untrained and trained groups respectively, P <0.05). Likewise, exercise training improved isovolumetric relaxation time (IVRT) (changes: 6.5 $\pm$ 17.3 versus -5.1 $\pm$ 17.1) in untrained and trained groups respectively after intervention, P <0.05). There was a significant correlation between changes in IVRT and changes in arousal index in the trained group (r = -0.54, P <0.05). There was no difference in the others parameters evaluated, including body mass index and blood pressure. **Conclusions.** Exercise training improves cardiac diastolic function, functional capacity and OSA severity, which confers to this nonpharmacological strategy an important role in the treatment of moderate to severe OSA.

Descriptors: Sleep Apnea, Obstructive; Exercise; Diastolic; Ventricle.

1 INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição caracterizada por obstruções completas (apneia) ou parciais (hipopneia) das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em pausas na respiração igual ou superior a 10 segundos. Esses eventos respiratórios têm como consequência a dessaturação de oxigênio (O_2), despertarem frequentes e fragmentação do sono (Sommers, 2008).

Idade avançada, sexo masculino, obesidade, histórico familiar, menopausa, tabagismo e consumo excessivo de álcool são alguns dos principais fatores de risco para AOS (Punjabi, 2008). A AOS pode ser classificada em três níveis: leve, moderada e grave. A classificação é feita a partir do índice de apneia/hipopneia por hora de sono (IAH). É considerado grau leve de AOS quando o paciente apresenta um IAH de 5 a 14,9 eventos por hora de sono, grau moderado quando apresenta um IAH de 15 a 29,9 eventos por hora de sono e grave quando apresenta um IAH acima de 30 eventos por hora de sono. Esse diagnóstico é feito pela polissonografia, que é considerado o método padrão ouro. Esse exame que monitora simultaneamente o eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma, saturação de O_2 , fluxo de ar, movimentos torácicos e abdominais, e frequência cardíaca (Pedrosa et al., 2011).

A prevalência da AOS tem sido estudada com maior frequência nas última duas décadas. Estudo feito nos Estados Unidos e conduzido por Young et al. (1993) mostrou uma prevalência da AOS com $IAH \geq 5$ eventos/hora de sono de 24% em homens e 9% em mulheres com idade entre 30 a 60 anos. O mesmo estudo mostrou uma prevalência da AOS com $IAH \geq 15$ eventos/hora de sono de 9,1% em homens e 4% em mulheres. No Brasil, estudo conduzido por Tufik et al. (2010) na cidade de São Paulo realizou a polissonografia em 1042 indivíduos entre 20 a 80 anos. A AOS foi diagnosticada em 21,7% em homens e 20,9% em mulheres (IAH de 5 a 15 eventos/hora de sono). A prevalência da AOS com $IAH \geq 15$ eventos/hora de sono nesse estudo foi de 24,8% em homens e 9,6% em mulheres. Estudo conduzido por Heinzer et al. (2015) na Suíça, mostrou uma prevalência da AOS ($IAH \geq 5$ eventos/hora de sono) em 83,8% dos homens e 60,8% nas mulheres com idade entre 35 a 75 anos. Quando analisados com o $IAH \geq 15$ eventos/hora de sono a prevalência foi de 49,7% nos homens e 23,4% nas mulheres. Senaratna et al. (2017), em uma revisão sistemática analisou 24 trabalhos na literatura e chegou a uma prevalência geral da AOS de 9% a 38%, sendo maior em homens (13% a 33%) em comparação com as mulheres (6% a 19%). Para o $IAH \geq 15$ a prevalência foi de 6% a 17%. Apesar dos valores serem diferentes nos estudos, em geral os estudos epidemiológicos da AOS

mostram que essa prevalência parece ser maior com a idade avançada, sexo masculino e índice de massa corporal (IMC) aumentado.

A prevalência da AOS é ainda maior nos pacientes com doenças cardiovasculares. Trabalho de Drager et al. (2010) avaliou 99 pacientes com hipertensão arterial, e desses, 55 (56%) tinham AOS. Estudo de Yumino et. al. (2009) mostrou uma prevalência de 26% de AOS moderada a grave entre pacientes com insuficiência cardíaca. Além disso, várias evidências mostram grande relação da AOS com anormalidades cardíacas como hipertrofia do ventrículo esquerdo (VE), fibrose, e dilatação atrial (Baguet et al., 2012).

1.1 Consequências da AOS no sistema cardiovascular

As consequências da AOS no sistema cardiovascular estão ilustradas na figura 1.

Figura 1. Consequências da AOS ao sistema cardiovascular

Fonte: adaptado de Bradley et al., Lancet; 2009.

Hipóxia intermitente, geração de pressão intratorácica negativa e despertares frequentes são mecanismos deletérios ao sistema cardiovascular na AOS (Bradley et al., 2009). Hipóxia intermitente crônica gerada pela AOS é considerada um importante fator para doenças cardiovasculares (Wei et al., 2016). A hipóxia resulta em disfunção endotelial, prejuízo na produção de óxido nítrico e vasodilatação (Hoyos et al., 2014). Sendo assim, a hipóxia leva a estresse oxidativo, inflamação vascular, aumento da atividade nervosa simpática (ANS), aumento da pressão arterial (Dewan et al., 2015) e diminuição na oferta de O₂ para o músculo cardíaco (Bradley et al., 2009). Além das pausas respiratórias, os eventos de despertares durante o sono que são importantes para reestabelecer a respiração e reoxigenação, induzem a um aumento exacerbado da ANS.

A hipóxia e reoxigenação fazem com que citocinas inflamatórias aumentem, gerando dano no sistema cardiovascular. Isso é causado por aumento de espécies reativas de O₂ implicando em respostas inflamatórias pela ativação de leucócitos e via de sinalização inflamatória. A hipóxia induz a produção de fator 1-alfa, fator nuclear Kappa B, proteína ativadora 1 e fator nuclear like 2. Em resposta a esse estímulo, plaquetas, células endoteliais e leucócitos passam por ativação facilitando o aumento de citocinas inflamatórias para tentar combater a resposta induzida pela hipóxia. No entanto, o aumento expressivo dessas citocinas diminui a atividade de óxido nítrico e promove disfunção endotelial, aumentando a chance de aterosclerose e dano ao sistema cardiovascular (Lavie et al., 2015).

Na AOS os eventos respiratórios geram uma pressão intratorácica negativa devido ao intenso esforço respiratório que prejudica a contração e relaxamento cardíaco. A consequência é o aumento do esforço cardíaco e aumento da tensão nas paredes do VE. A pressão intratorácica a níveis negativos leva ao aumento da pós carga do VE causado pelo aumento da pressão transmural (Bradley et al., 2001). Este mecanismo pode explicar uma diminuição da complacência ventricular esquerda que resulta em enrijecimento e prejuízo na função diastólica do VE (Dewan et al., 2015; Pizzi et al., 2006; Maeder et al., 2016). A hipóxia e pressão intratorácica negativa gera aumento do volume de sangue no ventrículo direito e consequentemente um aumento na pré-carga, que pode resultar em dilatação do ventrículo direito (Brinker et al., 1980) e desvio do septo interventricular para a esquerda (Shiomi et al., 1991) contribuindo para a disfunção diastólica do VE.

Estes mecanismos levam a longo prazo, a um prejuízo ao sistema cardiovascular. Desde a hipóxia causando o aumento de citocinas inflamatórias, diminuição da biodisponibilidade de óxido nítrico, estresse oxidativo que contribui para o enrijecimento arterial (Lavie et al., 2015), os despertares causando o aumento exacerbado da ANS durante o sono (Narkiewicz et al.,

2003) e mesmo durante o período de vigília (Goya et al., 2016) e a longo prazo pela hipersensibilidade dos quimiorreceptores nesses pacientes (Somers et al., 1995), até a geração de pressão intratorácica negativa aumentando a demanda e trabalho cardíaco. Todos esses eventos levam ao aumento da resistência vascular periférica devido à elevação da ANS e pressão arterial (PA) contribuindo para o enrijecimento arterial e aumento da pós carga durante os episódios de AOS. Em longo prazo pode levar a hipertensão arterial e consequentemente ao remodelamento do VE (Drager et al., 2007), causando um prejuízo no relaxamento na câmara ventricular esquerda podendo levar a disfunção diastólica nos pacientes com AOS.

1.2 AOS e disfunção diastólica

Os efeitos da AOS na disfunção diastólica do VE estão sumarizados na figura 2. A disfunção diastólica do VE é caracterizada pelo relaxamento prejudicado por um aumento da pressão na câmara. Esta alteração ocorre devido ao aumento da pressão de enchimento no VE que consequentemente aumenta a rigidez (Nagueh et al., 2016).

Figura 2. AOS e disfunção diastólica do VE

Estudo de Baguet et al. (2010) analisaram pacientes com diagnóstico recente de AOS (média $\pm$ desvio padrão IAH = 41 ± 18 eventos por hora de sono; IMC = $27,1 \pm 3,3$ kg/m²; pressão arterial sistólica = 133 ± 18 mmHg; pressão arterial diastólica = 87 ± 11 mmHg) sem comorbidades cardiovasculares. Dentre os 150 pacientes, 34 (22,7%) da amostra apresentaram

um prejuízo no relaxamento do VE caracterizados com disfunção diastólica. Desses pacientes com disfunção diastólica 81% eram hipertensos.

Estudo de Danica et al. (2014) mostrou que pacientes com diagnóstico recente de AOS com fração de ejeção de VE normal apresentaram valores alterados na análise de Doppler para função diastólica comparados ao grupo sem AOS. Nesses pacientes foi observada a relação E/A e pico da onda E significativamente mais baixos, o pico da onda A significativamente mais alto, o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e o fluxo de propagação da valva mitral significativamente mais longos. Além disso, na análise de Doppler tecidual, valores de onda e' septal e lateral foram significativamente mais baixos nesses pacientes. A relação da AOS com anormalidades cardiovasculares está cada vez mais forte, e em alguns casos a hipertrofia concêntrica parece estar mais ligado a consequências cardíacas na AOS. Episódios repetitivos de hipóxia durante o sono causados pela AOS podem ser importantes indicativos na mudança na estrutura do miocárdio (Yamaguchi et al. 2016).

Estudos tem reportado a relação do tamanho do VE com a AOS. Segundo estudo de Javaheri et al. (2016) a massa ventricular esquerda é maior conforme o índice de apneia/hipopneia (IAH). Diversos estudos mostram a prevalência de hipertrofia do VE em pacientes com AOS mesmo após o ajuste nos níveis de pressão arterial. A hipertrofia do VE leva a disfunção dos mecanorreceptores, levando a anomalias no tônus vascular coronariano (Baguet et al., 2012).

Estudo de Otto et al. (2005) mostrou que pacientes com AOS que apresentaram valores normais na análise de Doppler mitral, apresentaram diminuição da diástole precoce no Doppler tecidual (onda e') e um aumento da diástole tardia (a') quando comparados a indivíduos sem AOS. O mesmo estudo analisou o volume do átrio esquerdo pelo método de Simpson em 23 pacientes homens e normotensos com AOS moderada a grave e compararam com 18 indivíduos sem AOS. No grupo AOS o volume do átrio esquerdo foi significativamente maior em comparação com o grupo sem AOS. O volume do átrio esquerdo foi associado com disfunção diastólica e aumento do risco para fibrilação atrial. A disfunção diastólica crônica pode levar ao remodelamento do átrio esquerdo e consequentemente ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca e aumento de arritmias.

Outro estudo mostrou a relação do aumento do volume do átrio esquerdo com o aumento do IAH, tendo uma forte associação do volume do átrio com a gravidade da AOS. A medida do átrio esquerdo é usada como uma boa referência para acompanhamento da evolução da disfunção diastólica do VE (Imai et al., 2015). Outras alterações cardiovasculares precoces também foram observadas em pacientes com AOS. O estudo prévio demonstrou uma relação da

AOS com o aumento da rigidez da aorta. A rigidez da aorta leva a um remodelamento do átrio esquerdo devido ao aumento da pós-carga do VE, e esse aumento do átrio esquerdo por sua vez é um fator de risco para fibrilação atrial (Drager et al., 2002). A prevalência e a complexidade das diversas arritmias aumentam linearmente com a gravidade da AOS e da hipoxemia (Otto et al., 2005). Há ainda outras evidências que mostram que mesmo com o tratamento da fibrilação atrial a AOS está associada a um aumento na recorrência dessa fibrilação após um ano, mostrando que o foco deve ser no tratamento da AOS (Lorenzi-Filho et al., 2010). Adicionalmente observa-se que a doença coronariana é comum em indivíduos com AOS, e pode levar a disfunção diastólica, visto que esses indivíduos têm uma piora no fluxo sanguíneo coronariano, prejudicando a função de diástole.

Glantz et al. (2015) mostraram que pacientes com doença coronariana com fração de ejeção preservada (>50%) e AOS têm maiores fatores de risco como diabetes, hipertensão e obesidade, histórico de fibrilação atrial, mais receptores beta adrenérgicos, angiotensina 2, diuréticos, nível de triglicérides, e menor valores de lipoproteína de alta densidade (HDL) em comparação com pacientes com doença coronariana com fração de ejeção preservada sem AOS. Neste estudo, o grupo AOS apresentou um maior diâmetro do átrio esquerdo, hipertrofia concêntrica do VE, e uma pior função diastólica. Esse estudo mostra uma independente relação entre a AOS e uma piora da função diastólica.

A AOS está relacionada a uma maior resistência à insulina, ativação neurohormonal, estresse oxidativo e inflamação, além de hipertrofia concêntrica, mecanismos estes que podem levar a disfunção diastólica. Obesidade e hipertensão também parece ser um fator importante no desenvolvimento de disfunção diastólica. Indivíduos com obesidade e hipertensão tem maiores chances de desenvolverem disfunção diastólica do VE, obesos tem cerca de 3 vezes mais chances, visto que o sedentarismo normalmente associado a obesidade contribui para alterações circulatórias nessa população (Kim et al., 2016).

1.3 Graus de disfunção diastólica

A disfunção diastólica pode ser classificada em 3 níveis. Grau 1 ou leve, refere-se a um relaxamento levemente prejudicado sem alterações nas pressões. Grau 2 ou moderado, refere-se a um relaxamento levemente prejudicado com moderada alteração nas pressões. O grau 3 ou grave, refere-se a um relaxamento bastante prejudicado com alterações nas pressões (Mathias Jr, 2012). No último *Guideline*, Nagueh et al. (2016) definiram como critério de avaliação de

função diastólica e graus de disfunção diastólica com base na avaliação do fluxo mitral, velocidade anular mitral, volume indexado do átrio esquerdo e regurgitação tricúspide. Para o paciente que obtiver 50% desses valores anormais é caracterizado com disfunção diastólica. O paciente é caracterizado com disfunção diastólica grau 1 quando o valor de relação E/A for menor ou igual a 0,8 mais um valor de onda E maior ou igual a 50 cm/s. É caracterizado com disfunção diastólica grau 2, o paciente que apresentar pelo menos 2 dos 3 critérios de avaliação (média E/e' > 14; velocidade de regurgitação tricúspide > 2,8 m/s; e volume indexado do átrio esquerdo > 34 ml/m²). É caracterizado com disfunção diastólica grau 3 os pacientes que obtiverem um valor de E/A $\geq$ 2.

1.4 Efeitos do treinamento físico na AOS

Para tratamento da AOS o paciente deve mudar alguns hábitos como manter uma boa higiene do sono, parar de fumar, não ingerir bebidas alcoólicas antes de dormir, perder peso, descontinuar o uso benzodiazepínicos. Além desses cuidados, o tratamento mais indicado para AOS é o *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP). Este método gera uma pressão positiva durante o ciclo respiratório mantendo a via aérea superior permeável durante a inspiração e respiração impedindo o colapso das paredes faríngeas (Campostrini et al., 2004). Desta forma o CPAP tem efeitos positivos no sistema cardiovascular de pacientes com AOS (McNicholas, 2007), como a melhora na função diastólica desses pacientes (Arias et. al., 2005). Porém, o CPAP está longe de ter uma aderência ideal entre os pacientes, devido ao fato de não se adaptarem ao equipamento (Kline et al., 2011).

Algumas estratégias podem ser inseridas como opções coadjuvantes junto ao tratamento convencional. Uma dessas estratégias é o treinamento físico. A literatura tem mostrado que o exercício físico pode reduzir o IAH apesar de não acabar totalmente com os eventos respiratórios (Ueno et. al., 2009). Além disso, os principais benefícios que o treinamento físico pode trazer aos pacientes com AOS são melhoras de fatores de risco que podem prevenir futuros problemas cardiovasculares nestes pacientes. Estudo de Maki-Nunes et. al., (2015) mostrou que o treinamento físico com duração de quatro meses junto com dieta teve efeitos significativos na redução da atividade nervosa simpática em pacientes com síndrome metabólica e AOS. Além disso houve melhora no condicionamento físico, perda de peso, melhora dos níveis de glicose, diminuição da PA, e diminuição do IAH. Outros estudos mostram que o treinamento físico reduziu o IMC, percentual de gordura, resultando em emagrecimento de indivíduos obesos com

AOS. Além disso houve também redução de IAH nesses indivíduos (Aliello et al., 2016; Evans et al., 2016).

Andrade et al. (2016) em uma revisão pontuaram os diversos benefícios do exercício físico para AOS. Dentre eles incluem aumento do tônus dos músculos dilatadores das vias aéreas e diminuição do acúmulo de fluidos na região do pescoço, além de benefícios como diminuição da sonolência diurna, aumento da eficiência do sono e diminuição do IAH. Aumento do consumo máximo de O_2 também é visto nesses pacientes como um benefício do exercício físico. Em uma meta-análise, Iftikhar et al. (2017) compararam a eficácia de alguns métodos utilizados para o tratamento da AOS em alguns parâmetros do sono. Além do CPAP, outros métodos investigados pelo autor foram o aparelho de avanço mandibular, o exercício físico e a dieta. Em relação a diminuição do IAH, o CPAP foi o mais efetivo dos métodos. Porém, na diminuição da sonolência diurna o treinamento físico foi o mais efetivo em comparação com os outros métodos.

A inatividade física parece ser um fator importante na relação com a AOS. Simpson et al. (2015), observaram essa relação pelo nível de exigência física nas atividades cotidianas e nível de exercício físico dos indivíduos analisados. Indivíduos com AOS se exercitavam menos, tanto nas suas atividades cotidianas como trabalho quanto a nível de exercício físico regular. Por outro lado, indivíduos sem AOS eram mais exigidos fisicamente em sua rotina de trabalho e nível de exercício físico regular.

1.5 Efeito do treinamento físico na função diastólica

O risco de disfunção diastólica aumenta com a idade, mas esse risco pode ser reduzido com o exercício físico, visto que idosos ativos tem uma melhor função diastólica em comparação a idosos sedentários. Estudos tem mostrado que o exercício físico pode prevenir a disfunção diastólica nesses indivíduos, melhorando os parâmetros de relaxamento e função diastólica do VE. Essas melhoras estão relacionadas a um aumento da diástole precoce e uma diminuição da diástole tardia (Takemoto et al 1992). Estudo conduzido por Palka et al. (1999) no intuito de comparar idosos atletas com idosos sedentários, mostraram um efeito positivo do exercício físico na diástole precoce (onda E). Os atletas tiveram maior pico de onda E quando comparados com os sedentários, apesar de não haver encontrado diferença significativa na diástole tardia (onda A) e função sistólica do VE entre os grupos. Estudo de Levy et al. (1993), mostrou que o exercício físico reduziu o pico de onda A em idosos, além de aumentar o pico de onda E em idosos e adultos.

Estudos com ratos mostram que o exercício físico pode reverter parcialmente o quadro de disfunção diastólica associado a idade. Hotta et al. (2017), mostrou que ratos idosos com disfunção diastólica quando submetidos a um programa de exercício físico aeróbio durante 10 semanas melhoraram a função diastólica. Foram avaliados antes e depois do treinamento o TRIV e a relação E/A. Além disso o índice de performance do miocárdio, VOP e fluxo sanguíneo no miocárdio também foram avaliados. Os autores associaram a melhora na função diastólica com uma melhora do fluxo sanguíneo no miocárdio, diminuindo o estresse oxidativo (que contribui para uma maior rigidez ventricular) e melhorando a função diastólica. Estudo de Brenner et al. (2001) mostrou uma melhora na função diastólica em ratos idosos quando submetidos a 12 semanas de treinamento físico quando comparados ao grupo sedentário. Houve aumento da onda E, aumento da relação E/A, e diminuição do tempo de desaceleração da onda E.

O exercício físico parece trazer benefícios uma vez que este melhora a capacidade funcional, contribui para a perda de peso e controle da PA, reduz a gravidade dos parâmetros do sono, previne e atenua a disfunção diastólica do VE. Assumindo que a piora destes fatores levam a um remodelamento e disfunção do VE na AOS, é possível que o treinamento físico traga uma melhora nesses parâmetros que podem prevenir a piora da função diastólica na AOS. Até o presente momento não há informações na literatura sobre os efeitos do treinamento físico na função diastólica do VE de pacientes com AOS sem outras comorbidades.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Avaliar o efeito do treinamento físico na função diastólica do ventrículo esquerdo de pacientes com AOS moderada a grave.

2.2 Objetivos específicos

1) avaliar o efeito do treinamento físico na estrutura e função cardíaca, parâmetros hemodinâmicos, capacidade funcional e parâmetros de sono em pacientes com AOS moderada a grave.

2.3 Hipótese

O treinamento físico pode gerar adaptações fisiológicas no coração, tais como a diminuição da rigidez e melhora do relaxamento do VE, promovendo uma melhor função diastólica em paciente com AOS moderada a grave.

O treinamento físico pode gerar modificações na estrutura e função cardíaca, assim como melhoras sobre fatores importantes no desenvolvimento e de avaliação da AOS tais como: parâmetros físicos, hemodinâmicos, capacidade funcional, e parâmetros do sono.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo prospectivo randomizado de intervenção. A randomização foi feita da forma 1:1. Isto é o primeiro paciente foi selecionado para grupo treinamento e o próximo controle e assim sucessivamente. O estudo teve como intenção observar o efeito causado pelo treinamento físico de 6 meses na função diastólica de pacientes com apneia obstrutiva do sono moderada a grave. O estudo não teve como intenção tratar os pacientes.

3.2 Amostra

Foram convidados para participar do estudo indivíduos da comunidade, amigos e parentes de funcionários do Instituto do Coração (InCor) de ambos os sexos, na faixa etária de 40 a 65 anos. Primeiramente, todos foram encaminhados para exame de polissonografia noturna convencional no Laboratório do Sono do Instituto do Coração 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 treinamento físico na estrutura e metabolismo cerebral em pacientes com apneia obstrutiva sono.

3.2.1 Critérios de inclusão

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

3.2.2 Critérios de exclusão

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

3.3 Questões Éticas

O projeto original foi aprovado pela Comissão Científica do Instituto do Coração (SDC 3536/10/125) e pelo Comitê de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPPesq 0833/10). O atual projeto trata-se de um braço do projeto original mantendo o mesmo design experimental dos grupos apneicos (controle e treinamento) e também foi aprovado pelo comitê de ética, na data de 06/07/2016 (anexo 1).

Todos os sujeitos da pesquisa receberam por escrito informações detalhadas sobre a natureza, métodos e objetivos do estudo. Após esclarecimento de todas as dúvidas foi solicitada a assinatura de termo de consentimento informado. Para as pessoas analfabetas foi lida a folha de informação e o consentimento, e elas foram então convidadas a expressar o seu consentimento verbalmente, que foi testemunhado, mas não foi solicitado que assinem um termo que não podiam ler. As informações foram confidenciais e as identidades dos sujeitos foram protegidas nas publicações que decorrerem do presente estudo. Foi garantido o acesso às informações individuais e os sujeitos foram assegurados da possibilidade de interromper a participação em qualquer momento, se assim desejassem.

Os sujeitos 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 indivíduos cujo trabalho diário esteja relacionado a 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 ou acidentes por erro em um período de 12 meses previamente ao ingresso do estudo atual. Esses critérios adotados no presente estudo estão de acordo com estudo realizado por McEvoy et al. (2016) com a colaboração de diversos outros centros, localizados na Austrália, China, Nova Zelândia, Índia e países da América Latina, incluindo a colaboração do Laboratório do Sono do InCor, cujo projeto foi aprovado pela CAPESQ na qual foi utilizado este mesmo critério ético pelo fato do grupo controle com AOS moderada a grave ter escolhido livremente a utilização ou não do dispositivo CPAP até o *end point* (óbito).

No atual estudo, aos pacientes com IAH igual ou superior a 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 aos indivíduos apneicos para buscarem um tratamento por conta se eles desejassem. Em seguida, aos indivíduos que não buscaram nenhum tipo de tratamento foi randomizado para o grupo exercício físico ou grupo controle sem treinamento físico, ou seja, um indivíduo para o grupo treinamento físico e outro indivíduo para o grupo controle, desde que o indivíduo estivesse confortável nessa randomização.

Para os indivíduos 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).

3.4 Procedimentos

3.4.1 Pressão arterial

A pressão arterial foi aferida pelo método auscultatório utilizando um esfigmomanômetro analógico pelo menos em 3 dias diferentes pelo mesmo avaliador. Todos os sujeitos da pesquisa que atenderam os critérios de inclusão e exclusão realizaram as seguintes avaliações:

3.4.2 Polissonografia noturna

Todos os sujeitos voluntários da pesquisa realizaram a polissonografia noturna convencional (Figura 4). A polissonografia durante a noite foi realizada utilizando-se técnicas padronizadas, com sistema de estagiamento padrão para os estágios do sono utilizado conforme a descrição da American Academy of Sleep (AASM, 2014). Durante a polissonografia noturna, foram analisados os sinais fisiológicos do eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma (EOG), eletromiograma (EMG) sub-mentoniano, EMG de pernas, eletrocardiograma (ECG), monitor de cinta respiratória, monitor da saturação O₂. O ECG foi registrado através de uma derivação precordial. Os movimentos toracoabdominais foram monitorizados por um pletismógrafo de indutância. O volume corrente (V_{corrente}) foi derivado da soma elétrica do movimento da caixa torácica e abdomen. Os eventos de apneias obstrutivas foram definidos de acordo com as recomendações do AASM (2014) com queda da amplitude do registro do termistor igual ou superior a 90% da linha de base, com duração mínima de 10 segundos com a presença do esforço respiratório avaliado pela cinta abdominal e torácica. As hipopneias obstrutivas foram definidas como uma redução de, pelo menos, 30% da amplitude do fluxo aéreo captada pela cânula nasal, com duração mínima de 10 segundos, associada à dessaturação da oxi-hemoglobina maior que 3% e/ou despertar do EEG. A análise e laudo de todas polissonografias foram realizadas pelo mesmo avaliador. A soma de apneias e hipopneias por hora determinou o IAH. Considerando as evidências consistentes que sugerem que a AOS leve não está associada ao aumento de risco cardiovascular (Chowdhuri et al., 2016), usamos um ponto de corte mais conservador para $IAH \geq 15$ eventos por hora de sono.

Figura 3. Polissonografia noturna

Fonte: Imagem retirada do site: <http://www.institutosomed.com.br>

3.4.3 Ecocardiograma

Todos os pacientes foram submetidos a um ecocardiograma realizado por uma médica ecocardiografista. Todas as imagens foram adquiridas usando um equipamento de ultrassom (Vivid E9, GE Vingmed, Horton, Noruega) com o uso de um transdutor multifrequencia de 4 MHz (Figura 5). Exame ecocardiográfico foi realizado da seguinte forma: 1) um ecocardiograma bidimensional abrangente, para excluir a presença de doença cardíaca estrutural; 2) medidas dos diâmetros do VE e espessura da parede, com fração de ejeção (Teichholz) e massa do VE (Nagueh et al., 2009) e índice de massa; 3) Ecocardiograma bidimensional guiado e convencional com Doppler tecidual para avaliar a função diastólica e estimar as pressões de enchimento ventricular esquerdo. Para os traçados de fluxo da valva mitral, a amostra de volume foi posicionada entre as bordas livres dos folhetos da valva mitral, paralelamente ao fluxo obtido do mapeamento de fluxo colorido. Três batimentos consecutivos foram selecionados para medições off-line no final da expiração. O pico da onda E (precoce), onda A (tardia), tempo de desaceleração da onda E e o TRIV foram medidos, e a razão E/A calculada. Os traçados de Doppler tecidual foram obtidos a partir da vista apical de quatro câmaras, com o volume da amostra posicionado na região basal do anel mitral septal e lateral para avaliar as velocidades miocárdicas do pico das ondas e' e a'. A razão E/e' foi calculada

para as velocidades lateral e septal e a média dessas medidas foi utilizada para análise. As dimensões da raiz aórtica, do ventrículo direito e do átrio esquerdo (AE) foram medidas a partir do eixo paraesternal, enquanto o volume do AE foi obtido a partir de duas e quatro câmaras (regra de Simpson) e indexado à superfície corpórea. Todas as medidas foram realizadas de acordo com as diretrizes da American Society Echocardiography (Nagueh et al., 2009). Os sujeitos da pesquisa foram submetidos ao ecocardiograma realizado por um ecocardiografista “cego” que não conhecia o histórico dos pacientes.

Figura 4 - Exame ecocardiográfico

Fonte: Unidade de Reabilitação Cardíaca e Fisiologia do Exercício, Incor.

O exame de Ecocardiografia é um método diagnóstico de imagem, indolor e não invasivo, onde ondas de ultra-som são refletidas das estruturas internas do corpo fazendo um registro de pulsos. As técnicas de avaliação através do exame ecocardiográfico permitem visualização e mensuração das estruturas cardíacas. O ecocardiograma bidimensional permite medidas espaciais do coração com imagens bidimensionais, fazendo uma varredura setorial em tempo real. O ecocardiograma é capaz de medir a função sistólica e diastólica do VE. Nas medidas de função sistólica pode se obter o tamanho do VE, dimensões e volumes da câmara, espessura da parede, medida da fração de ejeção, avaliação regional ventricular, volume de

ejeção e débito cardíaco, dentre outras medidas. Os parâmetros analisados no ecocardiograma bidimensional e Doppler para função diastólica são: medidas das velocidades do fluxo de sangue de entrada no VE, fluxo de sangue de entrada no átrio esquerdo, registro de Doppler no anel mitral, e medida do tempo de relaxamento isovolumétrico (Otto et al, 2009).

A Doppler-ecocardiografia permite de forma não invasiva avaliar as pressões de enchimento nas câmaras cardíacas, relaxamento e complacência do VE, sendo uma ferramenta essencial na avaliação de função diastólica do VE. Doppler avalia a velocidade do fluxo sanguíneo e através da curva do fluxo mitral (Figura 6) na qual é representado em 2 picos: A diástole precoce (onda E) e a diástole tardia (onda A). Além desses dois picos, medidas como: o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e o tempo de desaceleração da onda E também podem ser incluídas nas medidas da função diastólica (Mathias Jr, 2016). Durante a diástole o VE relaxa e o fluxo sanguíneo passa pela valva mitral. A primeira fase de enchimento é chamada de enchimento precoce e é representada pela onda E no Doppler. Nessa fase acontece a maior parte de todo o sangue da diástole. Em uma segunda fase acontece o fluxo do restante de sangue pela valva mitral e a contração atrial, que é chamada de enchimento tardio, representada pela onda A no Doppler. A relação das duas ondas (E/A) também é avaliada, e está alterada em indivíduos com disfunção diastólica (Jeong et al., 2015). Medidas de fluxo mitral (onda E, onda A, relação E/A, e tempo de desaceleração da onda E) e TRIV são medidas tradicionais para avaliação ecocardiográfica, sendo importantes nas medidas de pressão de enchimento do VE.

3.4.3.1 TRIV

O TRIV representa o período que antecede o início do enchimento da câmara, e é importante na avaliação diastólica. Essa medida mostra o intervalo de tempo entre o fechamento da valva aórtica e a abertura da valva mitral. A medida é feita a partir da visão apical quatro câmaras posicionado a meio caminho entre as valvas aórtica e mitral. Valores normais estão entre 50 ms a 100 ms. Em menores graus de disfunção diastólica esse valor é acima de 100 ms, enquanto em graus mais severos de disfunção diastólica esse valor é abaixo de 50 m/s (Otto et al, 2009).

3.4.3.2 Onda E, Onda A e Relação E/A

A relação E/A é calculada a partir da medida da onda E e onda A. A onda E representa o início da diástole onde nessa fase acontece a maior parte de todo enchimento (cerca de 80% do sangue entra no VE). Valores considerados normais para onda E é acima de 50 cm/s. A onda A representa a fase final da diástole onde o restante do sangue entra no VE (cerca de 20%). Em indivíduos saudáveis a relação E/A tem um padrão de $E > A$. No grau mais leve de disfunção diastólica esse padrão se inverte, acontece uma diminuição da onda E e um aumento da onda A. Nesse grau os valores da relação E/A são abaixo de 0,8. No grau mais severo de disfunção diastólica essa relação volta a ser $E > A$, porém nessa fase há um aumento exagerado da onda E, subindo essa relação para $E/A > 2$. Valor ideal para indivíduos saudáveis é de E/A de 1-2 (Otto et al, 2009).

3.4.3.3 Tempo de desaceleração da onda E

O tempo de desaceleração da onda E (TD) mede o tempo em que a diástole precoce (onda E) cessa. Essa medida ajuda a avaliar a complacência do VE. Em indivíduos saudáveis o valor é de 150 a 200 ms. Em menor grau de disfunção diastólica esse valor aumenta para mais de 200 ms, e no grau mais severo de disfunção diastólica há uma queda do TD para valores abaixo de 140 ms (Otto et al, 2009).

Figura 5. Representação do fluxo mitral por Doppler

Figura 5A = vista apical quatro câmaras; **Figura 5B e 5C** = fluxo mitral por doppler. A medida do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) é feita a partir do fechamento da valva aórtica

até a abertura da valva mitral e corresponde ao momento que precede o início do enchimento da câmara do VE. A onda **E** é medida da linha de base ao pico da onda E que corresponde a velocidade máxima do enchimento ventricular precoce. A onda **A** é medida a partir da linha de base ao pico da onda A que corresponde a velocidade máxima do enchimento ventricular tardio. O tempo de desaceleração (**TD**) da onda E é medido a partir do pico da onda E até a linha de base e corresponde ao tempo em que a diástole precoce cessa. **Fonte da imagem de ecocardiografia:** Unidade de Reabilitação Cardíaca e Fisiologia do Exercício, Incor.

Além das medidas de velocidade do fluxo mitral são recomendadas para avaliação de função diastólica do VE a velocidade anular mitral (Figura 7) e volume do átrio esquerdo (Figura 8) (Nagueh et al., 2016). A velocidade anular mitral é medida através do Doppler tecidual nos planos apicais que permitem obter as velocidades de deslocamento do anel mitral (Mathias Jr., 2016). O enchimento precoce do anel mitral é representado pela onda e' . Essa velocidade é diminuída em indivíduos com disfunção diastólica, tendo um aumento na onda a' que representa o enchimento tardio no anel mitral (Jeong et al., 2015). A avaliação do Doppler tecidual mede a velocidade do fluxo no anel mitral (onda e') refletindo a velocidade de relaxamento do miocárdio, e avaliação da relação E/e' serve para avaliação de pressão de enchimento. A avaliação do volume do átrio esquerdo e volume indexado tem o principal papel de medir o efeito da pressão de enchimento ao longo do tempo na diástole (Johansen et al. 2017). A avaliação do átrio esquerdo tem um papel importante no diagnóstico de disfunção diastólica, e sua avaliação mais precisa usando a ecocardiografia, é pelo método bidimensional no plano apical quatro e duas câmaras, utilizando o método de Simpson. O volume máximo é medido após o final da sístole ventricular, precedente a abertura da valva mitral. Dentre as funções do átrio esquerdo estão a de reserva, que é o momento em que recebe o sangue vindo dos pulmões através das veias pulmonares e acumula energia em forma de pressão. Outra função é a de conduto, onde o sangue entra no ventrículo esquerdo através da diástole precoce. E por último, a função de bomba, onde através da contração esvazia seu conteúdo antes da contração ventricular, na fase final da diástole (Mathias Jr W, 2012).

Figura 6. Representação do fluxo anular mitral por Doppler tecidual

Figura 6. Representação do fluxo anular mitral. Onde **e'** representa a diástole precoce e **a'** representa a diástole tardia. **Fonte:** Unidade de Reabilitação Cardíaca e Fisiologia do Exercício, Incor.

3.4.4 Avaliação Cardiorrespiratória

A avaliação da capacidade cardiorrespiratória foi realizada através da medida do consumo de oxigênio de pico (VO_2 pico). Simultaneamente ao teste de esforço, o indivíduo foi conectado a um analisador metabólico computadorizado (Medical Graphics Corporation-MGC, modelo CAD/Net 2001) através de um sistema de válvula e traquéia onde a ventilação pulmonar foi medida por um pneumotacógrafo a cada expiração do indivíduo (Figura 8). Através de sensores de O_2 (célula de zircônio) e de dióxido de carbono (CO_2 , infravermelho) são analisadas as concentrações de O_2 e CO_2 , respectivamente a cada ciclo respiratório. A partir das análises da ventilação pulmonar e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o VO_2 e a produção de dióxido de carbono. O VO_2 pico é considerado o valor do VO_2 obtido no pico do exercício, quando o indivíduo se encontra em exaustão e não mais consegue manter a velocidade do ergômetro. Todos os sujeitos da pesquisa repetiram a avaliação da capacidade cardiorrespiratória, seguindo o mesmo protocolo ao final do período de pós-seguimento clínico ou do programa de exercício físico.

Figura 7 - Exame ergoespirométrico

Fonte: Unidade de Reabilitação Cardíaca e Fisiologia do Exercício, Incor.

3.5 Protocolo de treinamento físico

O treinamento físico de 6 meses de duração consistia 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:

Cinco minutos de alongamento; 40 minutos (no primeiro mês 30 minutos) de exercício aeróbico (ciclo ergômetro), com intensidade variando entre o limiar anaeróbico ao ponto de compensação respiratória (detectados a partir do teste de capacidade cardiorrespiratória), que foi aferido pela frequência cardíaca; 10 minutos de exercícios resistidos; 5 minutos de relaxamento. Foi solicitado aos indivíduos do grupo AOS controle, a não participação em programas de atividade física sistemática durante o período controle.

Todos os indivíduos receberam informações básicas sobre alimentação adequada ao ingressarem no grupo controle e grupo treinamento físico. As informações nutricionais fornecidas aos indivíduos foram elaboradas por um nutricionista. Os indivíduos receberam informações básicas sobre alimentação após a última avaliação do período pré intervenção ou pré período controle.

Os exames de ecocardiografia, avaliação da capacidade cardiorrespiratória e o treinamento físico supervisionado foram realizados na Unidade de Reabilitação Cardíaca e Fisiologia do Exercício, Incor-HCFMUSP. A polissonografia noturna convencional foi realizada no laboratório do sono do Incor-HCFMUSP.

3.6 Análise estatística

Como não havia nenhum estudo prévio investigando o efeito do treinamento físico na função diastólica em pacientes com AOS, o cálculo amostral deste estudo foi feito a partir do trabalho de Arias et. al., (2005), que investigou o efeito do CPAP na função diastólica em pacientes com AOS. Os resultados estão representados em média $\pm$ desvio padrão. Para análise de normalidade foi utilizado o teste de Kolmogoriv-Smirnov, e foi utilizado o teste de Levene para testar a homogeneidade. Para análise das características iniciais entre os grupos foi realizado o teste T para amostras independentes. Para análise dentro e entre os grupos no período pré comparado ao período pós foi utilizada a análise de variância de 2 caminhos (ANOVA) e análise de post-hoc de Tukey para determinar a diferença em caso de significância. Para definir diferença estatisticamente significativa foi usado o critério de $P \leq 0,05$. Foi utilizado o software STATISTICA 12 para realizar as análises.

4 RESULTADOS

Dos 98 pacientes selecionados, 46 não apresentaram diagnóstico da AOS (índice de apneia/hipopneia ≥ 15 eventos por hora de sono), 2 apresentaram disfunção ventricular sistólica assintomática, 6 eram hipertensos. Os 44 pacientes incluídos no estudo foram divididos aleatoriamente em dois grupos: 1) pacientes com apneia do sono sem intervenção do exercício físico ($n = 22$, AOSNT); 2) pacientes com apneia do sono com intervenção do exercício físico ($n = 22$, AOST). Desses, 1 paciente no grupo AOSNT passou a utilizar CPAP e 3 desistiram das avaliações que inclui Ecocardiograma, restando 18 pacientes nesse grupo (AOSNT = 18). No grupo AOST, 2 pacientes desistiram de participar do estudo, restando nesse grupo 20 pacientes (AOST = 20).

Figura 8: Planejamento experimental

Figura 8: Planejamento experimental. IAH = índice de apneia-hipopneia; AOSNT = grupo de indivíduos com apneia obstrutiva do sono moderado e grave sem a intervenção do treinamento físico; AOST = grupo de indivíduos com apneia obstrutiva do sono moderado e grave com a intervenção do treinamento físico.

4.1 Características pré-intervenção

A tabela 1 apresenta as características físicas, hemodinâmicas, capacidade funcional e parâmetros do sono dos pacientes com AOS não treinados e treinados. Não houve diferença em relação à idade, gênero, peso, IMC, percentual de gordura, circunferência do pescoço, circunferência da cintura, pressão arterial sistólica (PAS), pressão arterial diastólica (PAD), frequência cardíaca (FC), VO₂ pico, IAH, índice de despertares, eventos de dessaturação de O₂, saturação mínima de O₂, e tempo total de sono entre os grupos AOST e AOSNT.

Tabela 1 - Características físicas, hemodinâmicas, capacidade funcional e parâmetros do sono dos pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados

	AOSNT (n=18)	AOST (n=20)	P
Gênero, M/F	12/6	8/12	0,18
Idade, anos	50±6	53±7	0,20
Peso, kg	81±15	80±16	0,78
IMC, kg/m²	29±4	30±4	0,62
Gordura, %	26±9	30±7	0,10
Pescoço, cm	40±5	38±3	0,12
Cintura, cm	99±9	98±9	0,60
PAS, mm Hg	121±11	119±12	0,53
PAD, mm Hg	78±8	78±6	0,82
FC, bpm	65±10	68±8	0,37
VO₂ pico, ml/kg/min	26±6	23±6	0,11
Tempo total de sono, min	388±47	360±60	0,11

IAH, eventos/h	43±26	47±31	0,71
Índice de despertares, eventos/h	31±16	33±17	0,79
Eventos de dessaturação de O₂, eventos	33±26	41±31	0,34
Saturação mínima de O₂, %	82±7	77±11	0,08

Valores apresentados em média ± desvio padrão. AOSNT = pacientes com AOS não treinados; AOST = pacientes com AOS treinados; n = número de pacientes; IMC = índice de massa corporal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; IAH = índice de apneia/hipopneia por hora de sono.

Como apresentado na tabela 2, não houve diferença significativa entre os grupos AOSNT e AOST nas medidas ecocardiográficas. As medidas analisadas foram: diâmetro da aorta, átrio esquerdo, ventrículo direito, ventrículo esquerdo na diástole, ventrículo esquerdo na sístole, septo interventricular, parede posterior, espessura relativa, massa ventricular esquerda, índice de massa ventricular esquerda e fração de ejeção.

Tabela 2 – Medidas ecocardiográficas dos pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados

	AOSNT (n=18)	AOST (n=20)	P
AO, mm	32±4	31±3	0,33
AE, mm	36±4	36±3	0,73
VD, mm	23±3	24±2	0,34
VED, mm	47±5	48±4	0,78
VES, mm	31±7	29±4	0,24
SIV, mm	9±1	9±1	0,33
PP, mm	9±1	8±1	0,09

ER	0,4±0,05	0,4±0,03	0,12
Massa VE, g	146±28	143±32	0,74
IM	78±15	77±13	0,83
FE, %	67±3	70±7	0,17

Valores apresentados em média ± desvio padrão. AOSNT = pacientes com AOS não treinados; AOST = pacientes com AOS treinados; n = número de pacientes; AO = aorta; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VED = ventrículo esquerdo na diástole; VES = ventrículo esquerdo na sístole; SIV = septo interventricular; PP = parede posterior; ER = espessura relativa; IM = índice de massa; FE = fração de ejeção; mm = milímetros.

Em relação a medidas de função diastólica como onda E, onda A, relação E/A, TD TRIV, onda e' e onda a' (septal e lateral), E/e' (septal e lateral), E/e' média, volume do átrio esquerdo e volume indexado do átrio esquerdo não houve diferença significativa entre os grupos AOSNT e AOST. Esses valores estão apresentados na tabela 3.

Tabela 3 – Medidas de função diastólica dos pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados

	AOSNT (n=18)	AOST (n=20)	P
E, cm/s	74±14	72±13	0,69
A, cm/s	66±17	68±14	0,73
E/A	1±0,3	1±0,2	0,30
TRIV, ms	89±12	90±15	0,93
TD, ms	209±55	205±34	0,76
e' septal, cm/s	9±2	9±2	0,94
a' septal, cm/s	9±2	10±2	0,20
E/e' septal	9±2	8±2	0,55

e' lateral, cm/s	11±3	10±2	0,26
a' lateral, cm/s	10±2	10±3	0,47
E/e' lateral	7±2	7±2	1,00
E/e' média	8±2	8±2	0,88
AE, ml	48±12	53±21	0,41
AE Index, ml	26±7	29±11	0,35

Valores apresentados em média ± desvio padrão. AOSNT = pacientes com AOS não treinados; AOST = pacientes com AOS treinados; n = número de pacientes; E = diástole precoce; A = diástole tardia; E/A = relação entre diástole precoce e tardia; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; TD = tempo de desaceleração da onda E; cm/s = centímetros por segundo; ms = milissegundos.

4.2 Medidas pós período de intervenção (Efeitos do treinamento físico)

A aderência ao treinamento físico variou entre os pacientes. Setenta e duas sessões de treinamento físico foram atingidas em $11,65 \pm 0,86$ meses. O período clínico do grupo controle foi semelhante ao grupo treinamento físico. Conforme apresentado na tabela 4 os pacientes de ambos os grupos AOSNT e AOST não tiveram diferença significativa no peso, IMC, circunferência do pescoço e circunferência da cintura após o período controle e treinamento físico. No percentual de gordura foi visto uma diferença significativa entre os grupos no período pós intervenção ($P = 0,01$). Nos parâmetros hemodinâmicos não houve diferença significativa nas medidas de PAS, PAD e FC de ambos os grupos. Houve um aumento significativo do VO_2 pico no grupo AOST após o período de treinamento. Esse aumento foi significativo no momento pós comparado ao momento pré do mesmo grupo ($P = 0,0001$), e no momento pós entre os grupos ($P = 0,004$). Nos parâmetros do sono houve um aumento significativo na dessaturação de O_2 no grupo AOSNT ($P = 0,03$), enquanto no grupo AOST não houve mudança significativa. Não houve diferença significativa nos outros parâmetros do sono (IAH, índice de despertares, saturação mínima de O_2 e tempo total de sono) em ambos os grupos. Porém, foi observada uma diferença significativa do delta do IAH, delta de dessaturação de O_2 , e delta do índice de despertares ($P < 0,05$).

Tabela 4 – Parâmetros físicos, hemodinâmicos, capacidade funcional e parâmetros do sono dos pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados nos períodos pré e pós intervenção

	AOSNT (n=18)			AOST (n=20)		
	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta
<i>Parâmetros físicos</i>						
Peso, kg	81±15	82±16	0,5±2,2	80±16	79±14	(-)0,8±3,1
IMC, kg/m²	29±4	30±4	0,2±0,9	30±4	30±3	(-)0,1±1,2
Gordura, %	26±9	25±8	(-)1,6±4,9	30±7	28±9 [‡]	(-)2,4±4,0
Pescoço, cm	40±5	40±4	(-)0,1±1,3	38±3	38±7	0,1±1,8
Cintura, cm	99±9	100±8	0,2±2,8	98±9	96±8	(-)1,4±4,4
<i>Parâmetros hemodinâmicos</i>						
PAS, mm Hg	121±11	123±15	2,2±13,2	119±12	114±10	(-)5,4±15,7
PAD, mm Hg	78±8	78±8	(-)0,6±10,8	78±6	77±6	(-)0,3±9,1
FC, bpm	65±10	66±10	0,9±12,7	68±8	66±7	(-)2,3±5,5
<i>Capacidade funcional</i>						
VO₂pico, ml/kg/min	26±6	25±7	(-)1,1±1,9	23±6	26±7 ^{†‡}	3,9±2,9 ^{†‡}
<i>Parâmetros do sono</i>						
IAH, eventos/h	43±26	48±29	4,5±17,8	47±31	41±25	(-)5,7±13,1 [‡]

Índice de despertar, eventos/h	31±16	33±19	1,5±8,0	33±17	26±14	(-)6,1±13,4 [‡]
Eventos de dessaturação de O₂	32±26	44±30 [†]	11,4±19,9 [†]	41±31	37±23	(-)4,3±12,9 [‡]
Saturação mínima de O₂, %	82±7	80±7	(-)1,6±3,8	77±11	77±10	(-)0,1±4,6
Tempo total de sono, min	388±47	392±51	3,9±44,0	360±60	371±56	11,1±65,5

Valores apresentados em média ± desvio padrão. AOSNT = pacientes com AOS não treinados; AOST = pacientes com AOS treinados; IMC = índice de massa corporal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; FC = frequência cardíaca; IAH = índice de apneia/hipopneia por hora de sono; mm Hg = milímetros de mercúrio; ml/kg/min = milímetros por quilograma por minuto. [†]P ≤ 0,05 = diferença significativa entre pré e pós no mesmo grupo. [‡]P ≤ 0,05 = diferença significativa entre grupos no período pós.

A figura 9 apresenta a análise de delta (Δ) dos parâmetros do sono de ambos os grupos. Houve uma diferença significativa no período pós intervenção entre os grupos no IAH, dessaturação de O₂ e índice de despertares. Adicionalmente houve aumento na dessaturação de O₂ no grupo AOSNT e reduziu significativamente no grupo AOST.

Figura 9. Resposta ao período de treinamento físico e ao período controle nos parâmetros do sono.

Representação do Δ do IAH, Δ de eventos de dessaturação de O_2 , e Δ de índice de despertares, respectivamente. Valores apresentados em média $\pm$ desvio padrão. $\ddagger P \leq 0,05$ = diferença significativa entre grupos no período pós. $\dagger P \leq 0,05$ = diferença significativa entre período pré e pós do mesmo grupo.

Com relação as medidas ecocardiográficas (Tabela 5), não houve diferença significativa nos diâmetros da aorta, átrio esquerdo, ventrículo direito, VE na diástole, VE na sístole, septo interventricular, parede posterior, espessura relativa, massa ventricular esquerda, índice de massa ventricular esquerda e fração de ejeção em ambos os grupos no período pós intervenção.

Tabela 5 – Medidas ecocardiográficas dos pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados nos períodos pré e pós intervenção

AOSNT	AOST
(n=18)	(n=20)

	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta
AO, mm	32±4	32±4	0,3±1,4	31±3	31±3	0,2±1,8
AE, mm	36±4	36±4	0,3±3,0	36±3	36±3	(-)0,4±1,7
VD, mm	23±3	24±3	1,1±3,9	24±2	26±5	2,4±5,6
VED, mm	47±5	49±3	1,1±4,3	48±3	47±7	(-)0,9±6,1
VES, mm	31±7	30±3	(-)1,1±5,3	29±4	29±3	0,2±2,3
SIV, mm	9±1	9±1	0±1,1	9±1	9±1	1,1±1,0
PP, mm	9±1	9±1	0±0,8	8±1	9±1	0,3±0,7
ER	0,4±0,05	0,4±0,03	0±0,1	0,4±0,03	0,4±0,08	0±0,1
Massa, g	146±28	154±28	7,5±21,1	143±32	149±30	5,8±18,2
IM	78±15	81±11	3,2±10,1	77±13	81±11	3,4±10,3
FE, %	67±3	67±3	0,2±2,9	70±7	69±3	(-)1,0±5,8

Valores apresentados em média ± desvio padrão. AOSNT = pacientes com AOS não treinados; AOST = pacientes com AOS treinados; n = número de pacientes; AO = aorta; AE = átrio esquerdo; VD = ventrículo direito; VED = ventrículo esquerdo na diástole; VES = ventrículo esquerdo na sístole; SIV = septo interventricular; PP = parede posterior; ER = espessura relativa; FE = fração de ejeção; mm = milímetros; g = gramas. [†]P ≤ 0,05 = diferença significativa entre pré e pós no mesmo grupo.

A tabela 6 apresenta as medidas de avaliação de função diastólica dos grupos AOSNT e AOST antes e após período controle e treinamento físico. Sobre as medidas de fluxo mitral não houve diferença significativa sobre os parâmetros diastólicos de onda E, onda A e TD entre os grupos AOSNT e AOST. No TRIV houve uma diferença significativa entre os grupos no período pós intervenção. No Doppler tecidual não houve diferença significativa nos parâmetros onda e', onda a' (septal e lateral), relação E/e' (lateral e septal), e E/e' média. Além disso, não houve diferença significativa no volume do átrio esquerdo e volume indexado em ambos os grupos no período pós intervenção.

Tabela 6 - Medidas de função diastólica de pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinados e treinados nos períodos pré e pós intervenção

	AOSNT			AOST		
	(n=18)			(n=20)		
	Pré	Pós	Delta	Pré	Pós	Delta
E, cm/s	74±14	75±15	1,1±12,1	72±13	74±14	1,4±10,6
A, cm/s	66±17	68±17	2,2±8,5	68±14	69±12	1,0±9,0
E/A	1±0,3	1±0,3	0±0,3	1±0,2	1±0,3	0±0,2
TD, ms	209±55	211±41	1,7±48,0	205±34	210±46	5,6±39,9
TRIV, ms	89±12	96±10	6,5±17,3	90±15	85±11 [‡]	(-)5,1±17,1 [‡]
e' septal, cm/s	9±2	9±3	(-)0,1±2,3	9±2	9±2	(-)0,1±1,9
a' septal, cm/s	9±2	10±2	1,0±2,8	10±2	10±2	(-)0,3±2,1
E/e' septal	9±2	9±3	0,5±2,4	8±2	9±3	0,5±2,1
e' lateral, cm/s	11±3	11±3	0,2±2,3	10±2	11±2	0,6±2,0
a' lateral, cm/s	10±2	10±2	0,9±2,6	10±3	10±3	(-)0,1±2,1
E/e' lateral	7±2	7±2	0±1,5	7±2	7±1	0±2,2
E/e' média	8±2	8±2	0,2±1,5	8±2	8±2	0,1±1,3
AE, ml	48±12	54±12	5,5±12,9	53±21	60±18	7,3±17,8
AE Index, ml	26±7	29±6	2,7±6,4	29±11	33±8	3,8±9,5

Valores apresentados em média $\pm$ desvio padrão. AOSNT = pacientes com AOS não treinados; AOST = pacientes com AOS treinados; n = número de pacientes; E = diástole precoce; A = diástole tardia; E/A = relação entre diástole precoce e tardia; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico; TD = tempo de desaceleração da onda E; cm/s = centímetros por segundo; ms = milissegundos. $^{\ddagger}P \leq 0,05$ = diferença significativa entre grupos pós intervenção.

A figura 10 apresenta o TRIV entre os grupos AOSNT e AOST. No grupo AOSNT houve um aumento quando comparado com o período pré ($89,2 \pm 2,8$ para $95,7 \pm 2,4$), enquanto no grupo AOST houve uma diminuição do TRIV quando comparado ao período pré ($89,6 \pm 3,2$ para $84,5 \pm 2,4$). Porém, sem diferença estatisticamente significativa dentro de cada grupo. Já no período pós houve uma diferença significativa entre os grupos AOSNT e AOST ($P=0,01$).

Figura 10. TRIV no período pré e pós controle e treinamento físico.

Valores apresentados em média $\pm$ desvio padrão. AOSNT = grupo apneia obstrutiva do sono não treinado; AOST = grupo apneia obstrutiva do sono treinado; TRIV = tempo de relaxamento isovolumétrico. $^{\ddagger}P \leq 0,05$ = diferença significativa entre grupos no período pós.

A diminuição do TRIV no grupo AOST teve uma correlação positiva com o índice de despertares no mesmo grupo. Essa correlação foi feita pelo delta do TRIV com o delta do índice de despertares. Ambos os valores de delta foram negativos, sendo assim uma queda nas duas variáveis.

Figura 11. Correlação entre delta do TRIV e delta de índice de despertares.

AOST = grupo apneia obstrutiva do sono treinado; r = correlação; n = número da amostra; $P < 0,05$ = diferença estatisticamente significativa.

5 DISCUSSÃO

Os principais achados do presente estudo foram: 1. Houve uma diferença significativa do TRIV entre os grupos AOSNT e AOST no período pós intervenção ($P=0,01$). 2. Houve uma correlação entre o delta do TRIV com o delta do índice de despertares no grupo AOST ($r = -0,54$; $P<0,05$). Adicionalmente houve uma diferença significativa de alguns parâmetros do sono com o aumento do número de eventos de dessaturação de O_2 no grupo AOSNT ($P=0,03$). Houve diferença significativa no delta do IAH entre grupos no período pós intervenção ($P=0,03$), delta de dessaturação de O_2 entre grupos no período pós intervenção ($P=0,001$) e no grupo AOSNT ($P=0,03$), e diferença significativa no delta do índice de despertares entre os grupos no período pós intervenção ($P=0,02$). Houve também um aumento significativo do VO_2 pico no período pós intervenção no grupo AOST ($P=0,0001$), diferença significativa entre os grupos no período pós intervenção ($P=0,004$) e uma diferença significativa no percentual de gordura entre os grupos no período pós intervenção ($P=0,01$).

Nos estágios iniciais da disfunção diastólica, há um aumento no TRIV, um achado observado em pacientes com AOS em comparação com pacientes sem AOS (Danica et al.,

2016). Um aumento no TRIV é comumente observado em pacientes com leve grau de disfunção diastólica e relaxamento do VE comprometido. Como o TRIV representa o intervalo entre o fechamento da válvula aórtica e a abertura da valva mitral (Myreng et al., 1990), ele é influenciado pelos gradientes de pressão intraventricular, mitral e aórtica. É digno de nota que, nos casos mais graves de disfunção diastólica, o TRIV é significativamente reduzido devido a pressões atriais elevadas (Myreng et al., 1990). Os mecanismos envolvidos na melhoria da TRIV estão fora do escopo do nosso estudo. No entanto, vemos algumas possíveis explicações para essas mudanças. O treinamento físico melhora a função endotelial (Tanaka et al., 2015; Pearson et al., 2017) e perfusão microvascular coronária e aumenta o fluxo sanguíneo cardíaco (Hotta et al., 2017). Todas essas melhorias de respostas podem contribuir para o relaxamento ventricular e a redução do TRIV (Hotta et al., 2017).

Outro achado interessante é o efeito do treinamento físico nos parâmetros do sono. As comparações entre os grupos mostraram que o IAH, a dessaturação de O₂ e o índice de despertares, em contraste com os pacientes não treinados, melhoraram nos pacientes treinados com exercício. A melhora no padrão de sono após treinamento físico também foi relatada em pacientes com insuficiência cardíaca e pacientes com síndrome metabólica (Ueno et al, 2009; Maki-Nunes et al, 2015; Alielo et al, 2016). O treinamento físico diminui o acúmulo de líquido na região do pescoço em pacientes com AOS (Kline, 2016). O acúmulo de líquido rostral na região do pescoço em pacientes com AOS causa o colapso das vias aéreas superiores pela diminuição do espaço aéreo (White et al, 2013). A redução do líquido na região do pescoço contribui para a diminuição do IAH e melhora da qualidade do sono (Sengul et al, 2011; Kline et al, 2016). No presente estudo, encontramos uma correlação significativa entre as mudanças no TRIV e alterações no índice de despertares apenas no grupo treinado ($r = -0,54$, $P < 0,05$). Despertadores e dessaturação de O₂ com eventos de AOS resultam em aumento da atividade nervosa simpática (Bradley et al., 2009), resistência vascular, aumento da pós-carga e rigidez ventricular (Drager et al., 2007 Lavie et al, 2015; Dewan et al., 2015). Todas essas alterações contribuem para a disfunção diastólica. Também já foi relatado que o treinamento físico aumenta a condutância vascular do antebraço em pacientes com AOS (Guerra et al., 2019). Da mesma forma, a rigidez arterial diminui em indivíduos de meia-idade e idosos treinados em exercício (Koshiba et al., 2019). Essas alterações são consistentes com a melhora do TRIV e, consequentemente, da função diastólica em pacientes com AOS.

Nosso estudo ainda mostra que o treinamento físico provocou um aumento significativo no pico de VO₂ em pacientes com AOS. Essa resposta tem várias implicações. A capacidade física é um marcador de prognóstico. A taxa de sobrevida é maior em pessoas com maior

capacidade física, independentemente das comorbidades (Kodama et al., 2009). O aumento no VO_2 pico fornece evidências da eficácia do nosso paradigma de exercício.

Algumas limitações são vistas em nosso estudo. A disfunção diastólica foi observada apenas em dois pacientes. Os efeitos do treinamento físico poderiam ser mais evidentes em uma amostra com disfunção diastólica prevalente. Como os pacientes com hipertensão e diabetes mellitus foram excluídos, a influência dessas comorbidades em nosso estudo é desconhecida.

As 72 sessões de treinamento físico (3 vezes por semana) foram planejadas para serem finalizadas em 6 meses. No entanto isto foi atingido somente por poucos pacientes. De fato, nosso estudo evidenciou que 72 sessões levaram um período aproximado de $11,65 \pm 0,85$ meses, fato este que ocorre na pesquisa real. Independente disto, o treinamento físico levou um aumento expressivo da capacidade cardiorespiratória que é um marcador de efetividade do treinamento físico.

6 CONCLUSÃO

Em conclusão, o treinamento físico melhora o TRIV em pacientes com AOS moderada a grave, o que pode estar associado à melhora no padrão de sono. Esses achados endossam o importante papel do treinamento físico no tratamento de pacientes com AOS.

7 ANEXO

3536/10/125

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 estrutura e função do ventrículo esquerdo de pacientes com apnéia obstrutiva do sono**", que será dissertação de mestrado do aluno **Bruno Golçalves Durante**, 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**", aprovada por esta CAPPesq em 06.04.11.

Pesquisador responsável: Carlos Eduardo Negrão

CAPPesq, 06 de Julho de 2016

Prof. Dr. Joel Faintuch
Vice Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

19 / 07 / 16

Henrique

8 REFERÊNCIAS

1. Somers VK, White WP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebra A. et al. Sleep apnea and Cardiovascular Disease An American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement From The American Heart Association Council For High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council On Clinical Cardiology, Stroke Council, And Council On Cardiovascular Nursing In Collaboration With The National Heart, Lung, And Blood Institute National Center On Sleep Disorders Research (National Institutes Of Health) 2008; 118: 1080-1111.
2. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proceeding of the American Thoracic Society*, 2008; 5: 136–143.
3. Pedrosa RP, Krieger EM, Lorenzi-filho G, Drager LF. Avanços recentes do impacto da apneia obstrutiva do sono na hipertensão arterial sistêmica. *Sociedade Brasileira de Cardiologia*, 2010; 97: 40–47.
4. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *New England Journal of Medicine*, 1993; 328:1230-1235.
5. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine*, 2010; 11: 441–446.
6. Heinzer R, Vat S, Andries D, Tobback N, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the Hypnolaus study. *Lancet Respiratory Medicine*, 2015; 3: 310-318.
7. Senaratna CV, Perret J, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, Hamilton GS, Dharmage SC. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Medicine Reviews*, 2017; 34:70-81.
8. Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, Nerbass FB, Gonzaga CC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *American Journal of Cardiology*, 2010; 105: 1135-1139.
9. Yumino D, Wang H, Floras JS, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *Journal of Cardiac Failure*, 2009; 15: 279-285.
10. Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pépin JL. Mechanisms of cardiac dysfunction in obstructive sleep apnea. *Nature Reviews Cardiology*, 2012; 9: 679–688.

11. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences. *Lancet*, 2009; 373: 82-93.
12. Wei Q, Bian Y, Yul F, Zhang Q, Zhang G, Li Y, Song S, Ren X, Tong J. Chronic intermitente hypoxia induces cardiac inflammation and dysfunction in a rat obstructive sleep model. *The Journal of Biomedical Research*, 2016; 30: 490-495.
13. Hoyos CM, Melehan KL, Liu PY, Grunstein RR, Phillips CL. Does obstructive sleep apnea cause endotelial dysfunction? A critical review of the leterature. *Sleep Medicine Reviews*, 2015; 20: 15-26.
14. Dewan NA, Nieto FJ, Somers VK. Intermittent Hypoxemia and OSA Implications for Comorbidites. *Chest*, 2015; 147: 266-274.
15. Lavie L. Oxidative stress in obstructive sleep apnea and intermittent hypoxia – Revisited – The bad ugly and good: Implications to the heart and brain. *Sleep Medicine Reviews*, 2015; 20: 27-45.
16. Bradley TD, Hall MJ, Ando S, Floras JS. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest*, 2001; 119: 1827-1835.
17. Pizzi O, Brandão AA, Magalhães MEC, Pozzan R, Brandão AP. Velocidade de onda de pulso – o método e suas implicações prognósticas na hipertensão arterial. *Revista Brasileira de Hipertensão*, 2006; 13: 59-62.
18. Maeder MT, Schoch OD, Ricklil H. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease. *Vascular Health and Risk Management*, 2016; 12: 85-103.
19. Brinker JA, Weiss JL, Lappe DL, Rabison JL, Sumer WR, Permutt S, Weisfeldt ML. Leftward septal displacement during right ventricular loading in man. *Circulation*, 1980; 61:626-633.
20. Shiomi T, Guilleminaut C, Stoohs R, Schnittger I. Leftward shift of the interventricular septum and pulsus paradoxus in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 1991; 100:894-902.
21. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnea. *Acta Physiologica*, 2003; 177: 385-390.
22. Goya TT, Silva RF, Guerra RS, Lima MF, Barbosa ERF, Cunha PJ, Lobo DML, Buchpiguel CA, Busatto-Filho G, Negrão CE, Lorenzi-Filho G, Ueno-Pardi LM. Increased Muscle Sympathetic Nerve Activity and Impaired Executive Performance Capacity in Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Desordered Breathing*, 2016; 39:25-33.
23. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic Neural Mechanisms in Obstructive Sleep Apnea. *The Journal of Clinical Investigation*, 1995; 1897-1904.

24. Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, Silva BC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Their Interaction on Arterial Stiffness and Heart Remodeling. *Chest*, 2007; 131:1379-1386.
25. Nagueh SF, Smiseth OA, Appleton CP, Byrd B, Dokainish H, Edvardsen T, Flachskampf FA, Gillebert TC, Klein AL, Lancellotti P, Marino P, Oh K, Popescu BA, Wagoner AD. Recommendation for the Evaluation of Left Ventricular Diastolic Function by Echocardiography: an update from American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. *Journal of American Society Echocardiography*, 2016; 29: 277-314.
26. Baguet JP, Barone-Rochette G, Tamisier R, Levy P, Pépin JL. Left ventricular diastolic dysfunction is linked to severity of obstructive sleep apnoea. *Europe Respiratory Journal*, 2010; 36:1323-1329.
27. Danica LP, Krotin M, Zdravkovic M, Soldatovic I, Zdravkovic D, Brajkovic M, Gardijan V, Saric J, Pokrajac R, Lovic D, Stevanovic P, Gajic ML, Vukcevic M. Early Left Ventricular Systolic and Diastolic Dysfunction in Patients with Newly Diagnosed Obstructive Sleep Apnea and Normal Left Ventricular Ejection Fraction. *The Scientific World Journal*, 2014; 1-7.
28. Yamaguchi T, Takata Y, Usui Y, Asanuma R, Nishihata Y, Kato K, Shiina K, Yamashina A. Nocturnal Intermittent Hypoxia is Associated with Left Ventricular Hypertrophy in Middle-Aged Men with Hypertension and Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Hypertension*, 2016; 29: 372-378.
29. Javaheri S, Sharma RK, Wang R, Weng J, Rosen BD, Bluemke DA, Lima JAC, Redline S. Association between Obstructive Sleep Apnea and Left Ventricular Structure by Age and Gender: the Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis. *Sleep*, 2016; 39: 523-529.
30. Otto ME, Belohlavekw M, Khandheria B, Gilman G, Svatikova A, Somers V. Apneia do sono e função diastólica : Alterações precoces no relaxamento do ventrículo esquerdo pelo doppler tecidual. *Revista Brasileira de Ecocardiografia*, 2005; 18: 39-44.
31. Imai Y, Tanaka N, Usui Y, Takahashi N, Kurohane S, Takei Y, Takata Y, Yamashina A. Severe obstructive sleep apnea increases left atrial volume independently of left ventricular diastolic impairment. *Sleep and Breathing*, 2015; 19: 1249-1255.
32. Drager LF, Ladeira RT, Brandão-Neto RA, Lorenzi-Filho G, Benseñor IM. Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono e sua Relação com a Hipertensão Arterial Sistêmica. *Evidências Atuais. Arquivo Brasileiro de Cardiologia*, 2002; 78: 531-536.
33. Lorenzi-filho G, Genta PR, Pedrosa RP, Drager LF, Martinez D. Consequências cardiovasculares na AOS. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2010; 36: 38-42.

34. Glantz H, Thunstro E, Johansson MC, Guron CW, Uzel H, Ejdeback J, Nasic S, Peker Y. Obstructive sleep apnea is independently associated with worse diastolic function in coronary artery disease. *Sleep Medicine*, 2015; 16: 160-167.
35. Kim J, Kim MG, Kang SW, Kim BR, Baek MY. Obesity and Hypertension in Association with Diastolic Dysfunction could reduce Exercise capacity. *Korean Circulation Journal*, 2016; 46:394-401.
36. Mathias Jr W, Tsutsui JM. *Ecocardiografia*. 1º edição. Editora Manole, 2012.
37. Campostrini DDA, Prado LBF, Prado GF. Síndrome da apneia obstrutiva do sono e doenças cardiovasculares. *Revista Neurociência*, 2014; 22: 102-112.
38. McNicholas WT. Cardiovascular outcomes of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome. *American Journal Physiology, Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 2007; 293: 1666-1670.
39. 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; 34:1631-1640.
40. 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; 32:637-47.
41. Maki-Nunes C, Toshi-Dias E, Capedar FX, Rondon MUPB, Alves MJNN, Fraga RF, Braga AMFW, Aguilar AM, Amaros AC, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Negrão CE, Trombetta IC. Diet and exercise chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity*, 2015; 23: 1582-1590.
42. Aiello KD, Caughey WG, Nelluri B, Sharma A, Mookadam F, Mookadam M. Effect of exercise training on sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Respiratory Medicine*, 2016; 116: 85-92.
43. Evans RA, Dolmage TE, Robles PG, Brooks D, Goldstein PG. The effect of exercise modality and intensity on energy expenditure and cardiorespiratory response in adult with obesity and treated obstructive sleep apnea. *Chronic Respiratory Disease*, 2016; 14: 342-351.
44. Andrade FMD, Pedrosa RP. The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*, 2016; 42:457-464.
45. Iftikhar IH, Bittencourt L, Youngstedt SD, Ayas N, Cistulli P, Schwab R, Durkin MW, Magalang UJ. Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleepapnea: a network meta-analysis. *Sleep Medicine*, 2017; 30:7-14.

46. Simpson L, McArdle N, Eastwood PR, Ward KL, Cooper MN, Wilson AC, Hillman DR, Palmer LJ, Mukherjee S. Physical inactivity is associated with moderate-severe obstructive sleep apnea. *Journal of Clinical Sleep medicine*, 2015; 14: 1091-1099.
47. Takemoto KA, Bernstein L, Lopez Jf, Marshak D, Rahimtoola SH, Chandraratna PA. Abnormalities of diastolic filling of the left ventricle associated with aging are less pronounced in exercise-trained individuals. *American Heart Journal*, 1992; 124:143-148.
48. Palka P, Lange A, Nihoyannopoulos P. The Effect of Long-Term Training on Age-Related Left Ventricular Changes by Doppler Myocardial Velocity Gradient. *American Journal of Cardiology*, 1999; 84:1061-1067.
49. Levy WC, Cerqueira MD, Abrass IB, Schwartz RS, Stratton JR. Endurance Exercise Training Augments Diastolic Filling at Rest and During Exercise in Healthy Young and Older Men. *Circulation*, 1993; 88: 116-126.
50. Hotta K, Chen B, Behnke BJ, Ghosh P, Stabley JN, Bramey JA, Sepulveda JL, Delp MD, Muller-Delp JM. Exercise training reverses age-induced diastolic dysfunction and restores microvascular function. *The Journal of Physiology*, 2017:3703-3719.
51. Brenner DA, Apstein CS, Saupe KW. Exercise Training Attenuates Age-Association Diastolic Dysfunction in Rats. *Circulation*, 2001;104:221-226.
52. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White D, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *The New England Journal of Medicine*, 2016; 375: 919-931.
53. American Academy of Sleep Medicine. *The American Academy of Sleep Medicine Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification*, 2014.
54. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraia R, Cruse PE, Drager LF, Griss B, Marshall N, Patel SR, Patil S, Knight SL, Rowley JA, Slyman A. ATS Ad Hoc Committee on Mild Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *American journal of respiratory critical care medicine*, 2016;193:37-54.
55. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flackskampf FA, Pellikka PA, Evangelisa A. Recommendation for evaluation for left ventricular diastolic function by echocardiography. *European Journal of Echocardiography*, 2009; 10:165-193.

56. Otto CM, Schwaegler RG. Ecocardiografia: guia essencial. Editora Elsevier, 2009.
57. Mathias Jr W. Manual de Ecocardiografia. 4º edição. Editora Manole, 2016.
58. Jeong EM, Dudley Jr SCD. Diastolic Dysfunction – Potential New Diagnostics and Therapies. *Circulation Journal*, 2015; 79: 470-477.
59. Johansen ND, Biering-Sorensen T, Jensen JS, Mogelvang R. Diastolic dysfunction revisited: A new, feasible, and unambiguous echocardiographic classification predicts major cardiovascular events. *American Heart Journal*. 2017; 188: 136-146.
60. Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernández A, Mediano O, Martinez I, Villamor J. *Circulation*, 2005; 112: 375-383.
61. Myreng Y, Smiseth OA. Assessment of Left Ventricular Relaxation by Doppler Echocardiography. *Circulation*, 1990; 81: 260-266.
61. Tanaka LY, Bechara LRG, Santos AM, Jordão CP, Souza LGO, Bartholomeu T, Ventura LI, Laurindo RM, Ramires PR. Exercise improves endothelial function: A local analysis of production of nitric oxide and reactive oxygen species. *Nitric Oxide*, 2015; 45:7-14.
62. Pearson MJ, Smart NA. Effect of exercise training on endothelial function in heart failure patients: A systematic review meta-analysis. *Cardiology*, 2017; 231:234-243.
63. Kline CE. Exercise: shifting fluid and sleep apnoea. *Europe Respiratory Journal*, 2016; 48: 23-25.
64. White LH, Bradley D. Role of rostral fluid shift in the pathogenesis of obstructive and central sleep apnoea. *The Journal of Physiology*, 2013; 1179-1193.
65. Sengul YS, Ozalevli S, Oztura I, Itil O, Baklan B. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trail. *Sleep Breath*, 2011; 15: 49-56.
66. Guerra RS, Goya TT, Silva RF, Lima MF, Barbosa ERF, Alves MJNN, Rodrigues AG, Lorenzi-Filho G, Negrão CE, Ueno-Pardi LM. Exercise training increases metaboreflex control in patients with obstructive sleep apnea. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, 2019; 51:426-435.
67. Koshiha H, Maeshima E. Effects of exercise intervention on arterial stiffness in middle-aged and older females: evaluation by measuring brachial-ankle pulse wave velocity and cardio-ankle vascular index. *Journal of Physical Therapy Science*, 2019; 31:88-92.
68. Kodama S, Satio K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, Sugawara A, Totsuka K, Shimano H, Ohashi Y, Yamada N, Sone H. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis. *Journal of the American Medical Association (JAMA)*, 2009; 301:2024-2035.