THIAGO TANAKA GOYA

**Efeitos do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular e
desempenho executivo durante o *Stroop Color Word Test* em indivíduos 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 1 de novembro de 2011. A versão original está disponível na Biblioteca da FMUSP)

São Paulo

2017

THIAGO TANAKA GOYA

**Efeitos do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular e
desempenho executivo durante o *Stroop Color Word Test* em indivíduos 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

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Goya, Thiago Tanaka

Efeitos do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular e desempenho executivo durante o Stroop Color Word Test em indivíduos com apneia obstrutiva do sono / Thiago Tanaka Goya. -- São Paulo, 2017.

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

Programa de Fisiopatologia Experimental.

Orientadora: Linda Massako Ueno Pardi.

Descritores: 1.Exercício 2.Sistema nervoso simpático 3.Função executiva 4.Apneia obstrutiva do sono

USP/FM/DBD-452/17

Goya TT. Efeitos do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular e desempenho executivo durante o *Stroop Color Word Test* em indivíduos com apneia obstrutiva do sono [dissertação]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2017.

Aprovado em

Banca examinadora

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição _____

Julgamento: _____

Dedicatória

Dedico esta dissertação aos meus pais *Carlos e Eliane Goya*

Meus irmãos *Carlos Henrique e Thatiane Goya*

Aos meus avós *Toshitugui* (in memoriam) e *Tamiko Tanaka, Tokuhei* (in memoriam) e *Higa Fumiko Goya*.

Toda minha *Família e amigos*

A minha noiva *Ana Karina* pela compreensão, presença e incansável incentivo em toda a trajetória do trabalho.

Agradecimientos

Agradeço à *Deus*, pela minha família, amigos, pela minha saúde, por todas as oportunidades, por ter me abençoado nesta fase da minha vida e pelas palavras de força para levantar, andar e seguir em frente com muita fé nesta fase muito especial de minha vida.

A *Profª Drª Linda Massako Ueno Pardi* pela oportunidade e ter ajudado a contribuir na construção deste trabalho e da minha carreira.

Ao meu primo *Alexsandro Hideo* e sua *família Shoyama* por abrir as portas de sua casa, obrigado por todo apoio.

Ao grande amigo *Pedro Henrique Oliveira Souza* e sua esposa *Gisele Tamamar* por estarem sempre dispostos a me ajudar nos momentos mais difíceis aqui em São Paulo.

Ao *Profª Rosyvaldo* que acompanhou todo o processo de coleta e análise de dados deste trabalho além de tornamos grandes amigos

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 Zerlini* 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 *CAPES* por ter me contemplado com a bolsa de estudos.

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

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

Esperei com paciência no SENHOR, e
ele se inclinou para mim, e ouviu o meu
clamor

Salmos 40:1

Sumário

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

RESUMO

ABSTRACT

1	INTRODUÇÃO	1
1.1	Atividade nervosa simpática muscular na AOS.....	3
1.2	Funções executivas na AOS	5
1.3	Efeitos do treinamento físico	9
2	OBJETIVOS.....	14
2.1	Objetivos gerais.....	14
2.2	Objetivos específicos.....	14
3	HIPÓTESES	16
4	MATERIAIS E MÉTODOS	18
4.1.	Casuística	18
4.2.	Critérios de inclusão	19
4.3.	Critérios de exclusão	20
4.4.	Medidas e procedimentos	20
4.4.1	Pressão arterial.....	20
4.4.2	Escala de sonolência de Epworth (Epworth sleepiness scale)	21
4.4.3	Inventário de depressão de Beck	21
4.4.4	Inventário de ansiedade de Beck	21
4.4.5	Mini exame do estado mental.....	22
4.4.6	Quociente de inteligência estimado (QI).....	22
4.4.7	Polissonografia noturna convencional	22
4.4.8	Exames sanguíneos	23
4.4.9	Exame ecocardiográfico de repouso	24
4.4.10	Avaliação da capacidade cardiorrespiratória.....	24

4.4.11	Avaliação da ANSM, PA e FC.....	26
4.4.12	Avaliação do Stroop Color Word Test.....	27
4.4.13	Protocolo experimental	28
4.4.14	Protocolo de treinamento físico	29
4.5.	Análise estatística.....	30
4.6.	Questões éticas.....	31
5	RESULTADOS	33
5.1	Avaliações das características físicas e clínicas.....	33
5.2	Parâmetros metabólicos, cardiovasculares e do sono.....	34
5.3	Resposta ao SCWT no período pré intervenção	35
5.4	Efeitos do treinamento físico	37
6	DISCUSSÃO	46
7	IMPORTÂNCIA CLÍNICA	50
8	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	52
9	CONCLUSÃO.....	54
10	ANEXOS	56
11	REFERÊNCIAS	63

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Representação do traçado da polissonografia de um paciente apresentando apneia obstrutiva do sono.....	1
Figura 2 - Escala ilustrativa da classificação do índice de apneia e hipopneia (IAH).....	2
Figura 3 - Desempenho do SCWT em pacientes com AOS versus Controle.	7
Figura 4 - Correlação entre número de erros e variáveis do sono.	8
Figura 5 - Fluxograma de entrada de pacientes no estudo.	19
Figura 6 - Avaliação da Polissonografia no laboratório do sono	23
Figura 7 - Avaliação da função cardíaca pela ecocardiografia transtorácica basal.	24
Figura 8 - Avaliação da capacidade funcional pelo teste cardiopulmonar em esforço máximo em cicloergômetro.....	25
Figura 9. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia.....	26
Figura 10 - SCWT (conflito palavra-cor).....	27
Figura 11 - Protocolo experimental	28
Figura 12 - Protocolo de treinamento físico	30
Figura 13 - Resposta da intervenção/ período controle nos parâmetros do sono.	41
Figura 14 - Efeito da ANSM durante o SCWT.	42
Figura 15 - Exemplo do neurograma (30 seg) no período basal e durante o SCWT.....	43
Figura 16 - Quantidade de cores corretas faladas durante 3 minutos do SCWT.....	44

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características físicas e clínicas dos pacientes com apneia do sono não treinado e treinado	33
Tabela 2 - Parâmetros metabólicos, parâmetros cardiovasculares e parâmetros do sono em pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinado e treinados	34
Tabela 3 - Resposta ao <i>SCWT</i> no período pré intervenção dos grupos não treinado e treinados	36
Tabela 4 - Efeitos do treinamento físico nos parâmetros físicos e no consumo de O ₂ de pico.....	37
Tabela 5 - Efeitos do treinamento físico na Frequência cardíaca, pressão sistólica, pressão diastólica e pressão média durante o <i>SCWT</i>	39

LISTA DE ABREVIATURAS

ANOVA	Análise de variância
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
AOS	Apneia obstrutiva do sono
BAI	Inventário de ansiedade de Beck
BDI	Inventário de depressão de Beck
BDNF	Fator neurotrófico derivado do cérebro
CAPPesq	Comissão de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
CO ₂	Dióxido de carbono
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HCFMUSP	Hospital das clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HDLc	Lipoproteína de alta densidade - colesterol
IAH	Índice de apneia e hipopneia
IGF-1	Fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1
IMC	Índice de massa corporal
InCor	Instituto do Coração
LDL	Lipoproteína de baixa densidade – colesterol
MEEM	Mini exame do estado mental
mRNA	ácido ribonucleico mensageiro
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAS	Pressão arterial sistólica
QI	Quociente de inteligência
SCWT	<i>Stroop Color Word Test</i>
TF	Treinamento físico
UBS	Unidade Básica de Saúde
VEGF	Fator de crescimento endotelial vascular

VO₂

Consumo de oxigênio

LISTA DE SÍMBOLOS

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

Resumo

RESUMO

Goya TT. Efeitos do treinamento físico na atividade nervosa simpática muscular e desempenho executivo durante o *Stroop Color Word Test* em indivíduos com apneia obstrutiva do sono [Dissertação]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: Alterações autonômicas e reduzido desempenho cognitivo têm sido reportados em pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS). Estudos anteriores demonstraram que o treinamento físico (TF) reduz a atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante testes que exige maior demanda cognitiva em pacientes obesos e com insuficiência cardíaca. O objetivo do estudo foi avaliar o efeito do TF na ANSM e no desempenho executivo durante o teste de controle inibitório e sustentação da atenção em pacientes com AOS. **Métodos:** Trinta e três pacientes com AOS (índice de apneia e hipopneia = 43 ± 5 eventos por hora de sono, idade = 52 ± 1 anos, índice de massa corporal = 30 ± 1 kg/m²) e sem outras comorbidades foram randomizados em grupo não treinado (n = 15) e grupo treinado (n = 18). A ANSM (microneurografia), frequência cardíaca (eletrocardiograma), pressão arterial média (método oscilométrico) foram coletados durante 4 minutos em repouso seguido pela aplicação de 3 minutos do *Stroop Color Word Test* (SCWT), conhecido como teste de estresse mental. O consumo de oxigênio no pico do exercício (VO₂ pico) foi avaliado pela ergoespirometria. O desempenho executivo foi avaliado pelo total de cores corretas faladas durante 3 minutos de SCWT. O TF consistiu de 3 sessões semanais de exercício aeróbio, exercícios resistidos e flexibilidade pelo período 6 meses. **Resultados:** Os grupos foram semelhantes no início do estudo em relação ao nível de escolaridade, mini exame de estado mental, índice de massa corporal, VO₂ pico, fração de ejeção, frequência cardíaca, pressão arterial de repouso e percepção subjetiva de estresse ($P > 0,05$). O TF aumentou o consumo de oxigênio pico ($P < 0,05$), reduziu o IAH ($P < 0,05$), índice de despertares ($P < 0,05$) e os eventos de dessaturação de O₂ durante o sono ($P < 0,05$). O TF também reduziu a ANSM tanto na condição basal como durante o esforço cognitivo ao longo da aplicação do SCWT ($P < 0,05$). No período pré e pós dos grupos não treinado e treinado, a frequência cardíaca e pressão arterial média durante o SCWT não diferiu entre os grupos ($P > 0,05$), entretanto, ambos os grupos apresentaram um aumento significativo ($P < 0,05$) da frequência cardíaca (nos 3 minutos de SCWT) em relação ao basal e aumento da pressão arterial

média (no 2º e 3º minutos de *SCWT*) em relação ao basal e ao 1º minuto de *SCWT*. Após a intervenção o grupo treinado obteve maior quantidade de cores corretas faladas durante 3 minutos de *SCWT* quando comparado ao grupo não treinado ($P < 0,05$).

Conclusões: O TF reduziu a ANSM e melhorou o desempenho executivo durante o teste de *SCWT* em pacientes com AOS. Estes efeitos estão associados a um menor risco de eventos cardiovasculares, assim como melhor desempenho na realização de tarefas que exijam maior demanda cognitiva nos pacientes com AOS moderada a grave.

Descritores: Exercício; sistema nervoso simpático; função executiva; apneia obstrutiva do sono.

Abstract

ABSTRACT

Goya TT. Effects of exercise training on muscle sympathetic nervous activity and executive performance during the Stroop Color Word Test in patients with obstructive sleep apnea [Dissertation]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Introduction: Autonomic alterations and reduced cognitive performance have been reported in patients with obstructive sleep apnea (OSA). Previous studies have shown that exercise training (ET) reduces muscle sympathetic nerve activity (MSNA) during tests that demand greater cognitive demand in obese and heart failure patients. The aim of the study is to evaluate the effect of physical training on MSNA and executive performance during the inhibitory control and attention span test in patients with OSA. **Methods:** Thirty-three patients with OSA (apnea and hypopnea index = 43 ± 5 events per hour of sleep, age = 52 ± 1 years, body mass index = 30 ± 1 kg/m²) and without other comorbidities were randomized into a untrained group (n = 15) and exercise-trained group (n = 18). The MSNA (microneurography), heart rate (electrocardiogram), mean arterial pressure (oscillometric methods) were collected during 4 minutes at rest followed by the 3-minute application of the Stroop Color Word test (SCWT), known as mental stress test. Oxygen consumption at peak exercise (VO₂ peak) was evaluated by ergospirometry. Executive performance was assessed by the total correct colors spoken during 3 minutes of SCWT. The ET consisted of 3 weekly sessions of aerobic exercise, resisted exercises and flexibility for the 6-month period. **Results:** The groups were similar in relation to level of schooling, mini mental state examination, body mass index, VO₂ peak, ejection fraction, heart rate, resting blood pressure and subjective perception of stress ($P > 0.05$). The ET increased the peak oxygen consumption ($P < 0.05$), reduced AHI ($P < 0.05$), arousal index ($P < 0.05$) and O₂ desaturation events ($P < 0.05$) and weight ($P < 0.05$). The ET also reduced MSNA both at baseline and during cognitive effort throughout the SCWT application ($P < 0.05$). Heart rate and mean arterial pressure during SCWT did not differ between groups ($P > 0.05$); however, both groups showed a significant increase ($P < 0.05$) in heart rate (in the 3 minutes of SCWT) in baseline and increase mean arterial pressure (at the 2nd and 3rd minutes of SCWT) in relation to the baseline and at the 1st minute of SCWT. The exercise-trained group obtained the highest amount of correct colors spoken during 3 minutes of SCWT when compared to the control group ($P < 0.05$).

Conclusions: The ET reduces MSNA and improves executive performance during the SCWT test in patients with OSA. These effects are associated with a lower risk of cardiovascular events, as well as better performance in tasks requiring greater cognitive demand in patients with moderate to severe OSA.

Descriptors: Exercise, sympathetic nervous system, executive function, obstructive sleep, apnea.

1. Introdução

---

1 INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio respiratório do sono que devido ao colapso das vias aéreas superiores, apresentam eventos de obstruções parciais (hipopneias) ou totais (apneias) do fluxo respiratório, com presença de esforços respiratórios vigorosos, seguida pela queda de pelo menos 3% ou mais na saturação de oxigênio¹, ao final de cada evento ocorre despertar para restauração da passagem de fluxo aéreo e esses eventos podem repetir durante todo o período do sono (figura 1)².

Figura 1 - Representação do traçado da polissonografia de um paciente apresentando apneia obstrutiva do sono

Observe a ausência do fluxo aéreo nasal (apneia) associada a esforço inspiratório torácico e abdominal. Curva de oximetria revela queda da saturação de oxigênio (O_2) durante as apneias.

EEG = canal de eletroencefalograma.

Fonte: Laboratório do sono FMUSP.

Os eventos de AOS, são avaliados pelo exame de polissonografia noturna, técnica padrão-ouro que ocorre durante o período noturno e realizado em laboratório do sono. O exame de polissonografia fornece informações detalhadas que indicam a existência de

anormalidades dos eventos respiratórios, no índice de apneia e hipopneia (IAH), na saturação da oxi-hemoglobina, na presença de despertares, no padrão do sono e roncos¹⁻³.

O diagnóstico da AOS é baseado pelo IAH, o qual é obtido pelo número total de eventos apneicos e hiponeicos, dividido pelo tempo total de sono⁴. O resultado obtido do IAH define a severidade da AOS (figura 2), pacientes que apresentam valores de IAH entre 0 e 4,9 eventos por hora são classificados como normal, IAH entre 5 e 14,9 eventos por hora de sono são classificados com AOS leve, aqueles com IAH entre 15 e 29,9 eventos por hora de sono são classificados com AOS moderada e os pacientes que apresentam $\text{IAH} \geq 30$ eventos por hora por sono são classificados com AOS grave¹.

Figura 2 - Escala ilustrativa da classificação do índice de apneia e hipopneia (IAH).

Dados epidemiológicos demonstraram no início da década de 90 nos Estados Unidos, que a prevalência da AOS com $\text{IAH} \geq 15$ eventos/hora de sono foi estimada em 9% nos homens e 4% nas mulheres com idade entre 30 e 60 anos³. No Brasil, esses dados são alarmantes; estudo realizado na região metropolitana de São Paulo mostrou que a prevalência de AOS em pacientes com idade entre 20 a 80 anos foi de 25% em homens e 9,6% em mulheres apresentaram $\text{IAH} \geq 15$ eventos/hora de sono, constatando que um a cada três brasileiros atendem os critérios para AOS⁵.

A AOS é mais prevalente em homens, pacientes com sobrepeso e obesidade^{5,6} e aumenta em ambos os gêneros com o avançar da idade⁵. Outros fatores que corroboram para aumento do IAH incluem retrusão maxilar, diminuição mandibular, aumento do tamanho da língua, palato mole e posição inferior do osso hióide, essas anormalidades crânio-facial leva a um estreitamento na via aérea da faringe em pacientes com AOS^{7,8}.

Durante os eventos de AOS, ocorre hipóxia intermitente, hipercapnia, dessaturação da oxi-hemoglobina, variações da pressão intratorácica, elevação da pressão arterial que cronicamente causam a inflamação, lesão do endotélio, aumento da atividade nervosa simpática (ANSM), fragmentação do sono (despertares)^{2,9}. As altas exposições dessas alterações durante o sono refletem em sérias consequências durante a vigília,

incluindo fadiga, além de déficits cognitivos que afetam a memória, atenção, função executiva^{10;11}. A sonolência excessiva diurna¹⁰ presente nestes pacientes estão associados a elevadas chances de dormir ou ficar sonolento durante uma tarefa importante que demandam altos níveis de atenção, aumentando três vezes mais a chance de acidentes automobilísticos ou de trabalho, morbidade e mortalidade nesta população^{12;13}. Outra consequência da AOS é o, aumento do risco cardiovascular como hipertensão², e doenças como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral¹⁴ e diabetes¹³.

1.1 Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) na AOS

Pacientes com AOS apresentam hiperativação simpática². Nosso estudo prévio demonstrou maior ANSM no grupo AOS com IAH ≥ 15 eventos por hora de sono (41 ± 3) quando comparado com o grupo controle IAH ≤ 15 eventos por hora de sono (28 ± 2)¹⁵. Diversos fatores corroboram para o aumento da atividade nervosa simpática na AOS entre eles o aumento da sensibilidade dos quimiorreceptores periféricos e centrais.

Os quimiorreceptores periféricos e centrais respondem às alterações nas concentrações químicas do sangue arterial desempenhando um papel importante no controle da ventilação e ativação simpática^{16;17}. Os quimiorreceptores periféricos estão localizados nos corpos carotídeos e aórticos na região da artéria carótida interna e arco da aorta, respectivamente, respondem principalmente pela hipóxia^{2;13;16}. Os corpos carotídeos são altamente vasculares, sendo o principal local de controle do quimiorreceptor para a hipóxia e fazem ligação nas terminações nervosas do nervo glossofaríngeo que posteriormente encaminham informações ao núcleo do trato solitário, no centro respiratório dorsal do bulbo. Na ocorrência das apneias sem aumento da ventilação, os quimiorreceptores periféricos ativam o tráfego simpático aumentando simultaneamente a atividade vagal ao coração e a vasoconstrição periférica^{16;17}. Os quimiorreceptores centrais estão localizados na região do bulbo ventrolateral no tronco cerebral¹⁶. Os quimiorreceptores centrais respondem a hipercapnia que resultam na elevação na concentração do dióxido de carbono (CO₂) e acúmulo de íons H⁺^{2;13;16}. Em resposta as alterações dos quimiorreceptores hipóxicos e hipercapnicos a hiperventilação é responsável por inibir os aumentos simpáticos¹⁸, restaurando as condições ideais dos quimiorreceptores.

Outro mecanismo que se encontra alterado na AOS que contribuem para a hiperativação simpática são os barorreceptores. Os estudos têm mostrado que o barorreflexo está alterado em pacientes com AOS (aumento ou diminuição para o coração e periferia). Os barorreflexos arteriais, localizados no arco aórtico e seio carotídeo também têm uma poderosa influência inibitória sobre os quimiorreflexos estando intimamente ligados. Quando ocorre hiperventilação, as respostas cardiovasculares mediadas pelos quimiorreflexos são inibidos devido ao estiramento dos aferentes torácicos. O mecanismo de feedback negativo opera dentro do sistema cardiovascular quando ocorre aumento da PA ativando os barorreceptores arteriais enviando informações ao núcleo do trato solitário, que irá estimular o bulbo ventrolateral caudal, deixando de estimular o bulbo ventrolateral rostral, inibindo a resposta quimiorreflexa¹⁹. Esta interação entre os barorreceptores e os quimiorreceptores são devido à grande proximidade nos núcleos reticulares solitários e paramedianos na medula facilitando as conexões interneuronais entre esses reflexos^{18;19}. As respostas quimiorreflexas a hipóxia e hipercapnia são perturbadas todas as noites nos pacientes com AOS. Como visto anteriormente, os quimiorreflexos tem a capacidade de induzir vasoconstricção com picos de pressão, bradiarritmias e pode ter importantes implicações para a fisiopatologia nesses pacientes¹⁶.

Estudo prévio reportou a associação entre a obesidade e o aumento da ANSM independente da presença da AOS²⁰. Estes autores estudaram 30 indivíduos obesos sendo que 9 indivíduos apresentaram AOS e 25 indivíduos com peso normal apenas 1 indivíduo apresentou AOS. Utilizando a técnica de microneurografia os pesquisadores coletaram os sinais da atividade simpática e observaram que a ANSM em indivíduos com obesos e com AOS apresentou 41 disparos simpáticos por minuto, obesos sem AOS 28 disparos por minuto e indivíduos normais 25 disparos por minuto. Os pesquisadores encontraram que indivíduos obesos sem AOS não apresentam aumento da ANSM em comparação com indivíduos com peso normal, levando a concluir que a obesidade sem AOS não é acompanhada pelo aumento da atividade simpática aos vasos sanguíneos musculares²⁰. Adicionalmente Drager et al.²¹ demonstraram que pacientes sem nenhum fator de risco, mas com a presença de AOS grave já apresentam sinais precoces de aumento da rigidez arterial. Esta rigidez pode afetar a transdução do sinal de PA contribuindo para alteração na sensibilidade baroreflexa em pacientes com AOS. De fato, no estudo conduzido por Toschi-Dias et al.²², comparando pacientes com síndrome metabólica com AOS e sem

AOS, o estudo demonstrou que a presença da AOS na síndrome metabólica exerce um efeito aditivo exacerbado na função autonômica diminuindo a sensibilidade do controle barorreflexo arterial levando um aumento no atraso do tempo da resposta barorreflexa da ANSM.

Além disso, recentes estudos têm mostrado associação entre o mecanismo central e ativação simpática em pacientes com AOS^{23;24}. Estes autores observaram alterações estruturais e funcionais no cérebro e hiperatividade simpática^{23;24}. Henderson et al.⁷ observou atraso nos sinais de ressonância magnética funcional com redução da ativação cerebral em pacientes com AOS. Recentemente, gravações da ANSM simultaneamente com a ressonância magnética funcional do cérebro mostrou que pacientes com AOS que apresentaram níveis elevados da ANSM e pressão arterial e tiveram maior intensidade no sinal de ressonância magnética funcional na região do córtex pré-frontal²⁴. Esta área cerebral está envolvida na modulação da saída simpática²⁵ e diretamente relacionada à atenção e funções executivas.

1.2 Funções executivas na AOS

De uma maneira mais simples, pode-se dizer que a cognição é uma forma de como o cérebro percebe, aprende, recorda e pensa sobre toda informação captada por meio dos cinco sentidos. Este processo da aquisição do conhecimento se dá através da percepção, da atenção, associação, memória, raciocínio, juízo, pensamento e linguagem. A atenção é uma função cognitiva fundamental do ser humano, sendo capaz de responder principalmente a estímulos que são significativos, mantendo o foco em uma tarefa, mesmo com outras interferências locais²⁶. A atenção pode ser entendida como: 1) atenção dividida, é a capacidade do paciente manter a atenção em dois estímulos simultaneamente, 2) atenção sustentada, é a capacidade do paciente manter a atenção ao longo do tempo e 3) atenção seletiva, é a capacidade do paciente focar atenção em uma tarefa e ignorar outros estímulos do ambiente^{27;28}.

As funções executivas são capacidades do paciente em desempenhar tarefas como planejamento, estratégias cognitivas, organização, controle inibitório, tomada de decisões, resolução de problemas e solicitação de esforço do processamento atencional^{10;29;30}. Em outras palavras, as funções executivas permitem ao indivíduo a habilidade em direcionar e sustentar uma organização, orientação aos objetivos e escolher a melhor

estratégia para situações problemáticas. As funções executivas podem ser avaliadas através dos testes neuropsicológicos: *Wisconsin Card Sorting Test*, *Trail Making Test*, *Stroop Color Word Test*, *Go no Go Task*^{10;11;15;29;31}. Diversos estudos têm encontrado durante as tarefas de atenção e controle inibitório uma maior atividade elétrica cerebral e fluxo sanguíneo cerebral, principalmente nas áreas do giro cingulado anterior, lobo frontal e córtex pré-frontal^{28;30;32}. Kawashima et al³² mediu mudanças do fluxo sanguíneo cerebral regional durante uma tarefa visual, ele utilizou a técnica de tomografia por emissão de pósitrons com injeção de radiofármaco pelo período de 60 segundos e observou o fluxo sanguíneos em áreas específicas do córtex pré-frontal.

Os declínios cognitivos estão presentes em pacientes com AOS, principalmente demonstrando relação positiva no declínio das funções executivas^{11;15;31;33}, que incluem tempo de reação¹⁰, aumento dos erros e declínio nas respostas corretas^{10;15}. No caso da AOS, o declínio da atenção sustentada pode comprometer a capacidade de manter a atenção ao longo do tempo, prolongamento do tempo de resposta ou ausência de resposta, aumento dos erros e comprometimento da capacidade de realizar mais de uma tarefa simultaneamente. Além disso, a memória também está afetada na AOS¹¹ comprometendo a habilidade em registrar, armazenar, reter e recuperar as informações¹⁰. No estudo prévio conduzido por nosso grupo¹⁵ observamos que pacientes com AOS moderada a grave apresentaram redução do número de palavras totais (figura 3A), aumentaram o número de erros (figura 3B) e reduziram o número de respostas corretas (figura 3C) durante o SCWT quando comparado com grupo controle.

Figura 3 - Desempenho do SCWT em pacientes com AOS versus Controle.

A) Número de respostas faladas; B) Número de Erros; C) Número de respostas corretas.

Fonte: Goya et al., 2016¹⁵.

Adicionalmente, neste estudo prévio¹⁵ encontramos uma correlação positiva entre o número de erros e o IAH (Figura 4A); número de erros e índice de despertares (Figura 4B) e uma correlação inversa entre o número de erros e na saturação mínima de O₂ (Figura 4C)¹⁵. Reforçando desta maneira que quanto maior a gravidade do sono, maior é a disfunção executiva em adultos.

Figura 4 - Correlação entre número de erros e variáveis do sono.

A) Número de erros X Índice de apneia e hipopneia; B) Número de erros X índice de despertares; C) Número de erros X saturação mínima de O₂.

FONTE: Goya et al.,¹⁵ 2016.

Estudos utilizando a neuroimagem demonstraram que pacientes com AOS apresentaram alterações estruturais e funcionais no cérebro^{11;23;24;31}. Canessa et al. 2010¹¹, avaliou 17 pacientes com AOS grave com idade entre 30 a 55 anos e comparou com 15 pacientes controles saudáveis, no estudo ela observou que pacientes com AOS apresentaram alteração do volume da substância cinzenta cerebral e desempenho reduzido no teste *SCWT*¹¹. As regiões cerebrais afetadas em pacientes com AOS são: córtex parietal, temporal, hipocampo, cerebelar e principalmente o córtex frontal^{11;34} e associado

com desempenho no *SCWT*. Os declínios cognitivos na OSA podem ser explicados pelos episódios de hipóxia intermitente ocorrida pelos eventos apneicos, aumentando o estresse oxidativo no tecido cerebral¹⁰, córtex e hipocampo³⁵, levando dano ao sistema cognitivo¹⁰ e associada ao aumento da apoptose³⁵.

Eventos hipóxicos e hiperapnéicos afetam rapidamente o hipocampo pela alta sensibilidade à hipóxia e a inervação de pequenos vasos³⁵, resultando em desempenho reduzido das funções executivas devido ao dano diretamente no hipocampo ou pela conectividade alterada do córtex parietal e pré-frontal^{11;34;36}. Os estudos sustentam a hipótese da hipóxia intermitente em pacientes com AOS acarreta a exacerbação da ANSM durante o sono² e diminuição dos mecanismos de proteção vascular³⁷. Em estudo prévio de nosso laboratório¹⁵, pacientes com AOS moderada a grave apresentou maior ANSM no basal e durante o *SCWT* quando comparado com o grupo AOS, também encontramos aumento significativo da ANSM no terceiro minuto do *SWCT* quando comparado com o basal. No entanto, não encontramos uma correlação da ANSM com o número de erros, redução do número de respostas corretas e número de respostas totais durante o terceiro minuto do *SCWT*. Porém, pacientes com AOS que apresentaram níveis elevados da ANSM e pressão arterial apresentaram maior intensidade no sinal ressonância magnética funcional na região do córtex pré-frontal²⁴ associados a mudanças estruturais e funcionais no cérebro^{23;24;37;38}.

1.3 Efeitos do treinamento físico

Diversos estudos têm descrito a importância do treinamento físico (TF) na prevenção e tratamento de doenças crônicas acrescentando melhor prognóstico para o sistema cardiovascular^{39;40}, função cognitiva^{41;42} além da redução do peso corporal e melhora do consumo de oxigênio pico (VO_{2pico})^{43;44}. A modificação do estilo de vida por meio de dieta e exercícios, como tratamento para melhora do IAH em pacientes obesos com AOS tem sido recomendada pela *American Academy of Sleep Medicine*. Em pacientes com AOS, o sedentarismo é considerado um fator de risco para saúde, sendo considerado modificável⁴⁵, ou seja, baixos níveis de exercícios contribuem para aumento da incidência da gravidade da AOS⁴⁶.

Estudos prévios demonstraram que a intervenção com o TF promoveu melhora na gravidade da AOS e qualidade do sono em pacientes com insuficiência cardíaca e AOS⁴⁷

e em pacientes com AOS somente^{48;49}. Também houve melhora na gravidade da AOS em pacientes com síndrome metabólica e AOS⁵⁰. Na tentativa de avaliar o efeito do TF em pacientes com AOS, Kline et al.⁴⁸ recrutou 43 pacientes com idade entre 18-55 anos, com $IAH \geq 15$ eventos/hora de sono e os randomizou em grupo controle e grupo exercício. O grupo exercício (n = 27 pacientes) realizou TF 4 vezes/semana pelo período de 3 meses e realizou 150 min/semana de atividade aeróbica com intensidade moderada (60% frequência cardíaca reserva), seguido de treinamento de resistência 2 vezes/semana incluindo duas séries de 10-12 repetições para 8 tipos de exercícios. Os resultados mostram que 25% dos pacientes submetidos ao TF tiveram redução de 50% e 63% apresentaram redução do IAH de 20%⁴⁸.

Outra condição presente em pacientes com AOS sem outras comorbidades é a presença exacerbada da ANSM^{2;15}. Estudos anteriores demonstraram o efeito TF na ANSM em pacientes com síndrome metabólica⁵⁰, e em pacientes com insuficiência cardíaca⁴⁷ ambos com a presença de AOS, observaram que o TF aeróbio foi capaz de diminuir níveis exacerbados de atividade simpática. A avaliação do efeito do TF e dieta hipocalórica foi proposta por Maki Nunes et al.⁵⁰, foram recrutados 16 pacientes para a realização de dieta e TF (grupo exercício) e 8 pacientes sem intervenção (grupo controle), todos os pacientes apresentaram diagnóstico para AOS com $IAH \geq 15$ eventos por hora de sono, o TF consistiu em sessões de 60 minutos, 3 vezes/semana pelo período de 4 meses, os pacientes realizaram exercício aeróbio de ciclo ergômetro com intensidade entre o limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória obtido no teste cardiopulmonar. Os resultados mostraram que o TF reduziu a ANSM nos pacientes com síndrome metabólica e AOS, explicado pela melhora da sensibilidade quimiorreflexa periférica e hipersensibilidade ventilatória central, sendo que o mecanismo de atenuação da resposta quimiorreflexa foi com a redução do IAH e aumento da dessaturação mínima de O₂ durante o sono.

Ray C. e Carter JR⁵¹ avaliou o efeito do TF na ANSM em repouso e durante o estresse mental em jovens saudáveis e encontrou que o TF não foi capaz de reduzir a ANSM após 8 semanas de exercício aeróbio, 4 vezes/semana durante 60 minutos à 80% da frequência cardíaca (FC) máxima. O autor conclui que o TF não reduz a resposta da ANSM ao estresse mental em jovens saudáveis sugerindo que a redução da ANSM com o TF ocorre em pacientes com doenças cardiovasculares por apresentarem níveis basais mais elevados⁵¹. Um outro estudo prévio realizou intervenção de 4 meses de dieta e TF

supervisionado em 22 mulheres obesas. A dieta incluiu a restrição calórica de 500 á 1000 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 diminuição da ANSM no basal e durante o *SCWT*⁴³, porém o estudo não especificou se as diminuições da ANSM foram somente pela dieta, pelo TF ou se houvesse combinação entre dieta e TF.

Outro fator importante em pacientes com AOS é a redução do desempenho executivo¹⁵. A intervenção com o TF tem mostrado que pode melhorar a função executiva⁵² em jovens adultos⁵³ e idosos⁵⁴ sem diagnóstico de AOS. Lucas et al 2012⁴² compararam 17 indivíduos jovens e 9 indivíduos idosos todos sedentários, sem uso de medicamento e histórico de doenças cardiovasculares, cerebrovasculares e respiratórias. Avaliaram agudamente a função executiva pelo *SCWT* em repouso e durante o esforço com intensidade de 30% e a 70% da FC obtida em teste de capacidade aeróbia máxima em ciclo ergômetro. Eles observaram que o volume sanguíneo cerebral foi aumentado no repouso e também com resposta preservada nas intensidades de 30% e a 70% da FC em ciclo ergômetro durante o *SCWT*⁴². Os fatores neurais, humorais e metabólicos parecem ser os candidatos mais prováveis para melhoria relacionada ao exercício na cognição. O autor sugere que tanto os mais jovens quanto os mais velhos podem melhorar a cognição com o exercício⁴². Em adição, Leckie et al.⁵² avaliou o efeito do TF em idosos por 12 meses sobre o fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF) e desempenho executivo, foram recrutados 92 pacientes divididos em dois grupos (grupo caminhada nº 47 e grupo controle nº 45). A intensidade do TF do grupo caminhada foi de 60% a 75% da frequência cardíaca de reserva obtida na avaliação de capacidade aeróbia e o grupo controle realizou exercícios de alongamento e tonificação realizando 4 exercícios de tonificação muscular com halteres ou bandas elásticas, 2 exercícios de equilíbrio, 1 sequência de yoga e 1 de livre escolha. Os resultados demonstraram que o BDNF mediou a associação entre a intervenção de 12 meses do exercício e melhora na função executiva. Não foram observados resultados positivos para o grupo controle principalmente em idosos com idade acima de 65 anos, ou seja, a modificação do nível de BDNF é importante para que o exercício exerça influência na função executiva em idosos.

Atualmente, a prática regular de exercícios físicos também tem sido recomendada como tratamento para os pacientes com AOS. No entanto, os efeitos do TF ainda não

foram totalmente investigados em pacientes com AOS⁴⁶, em especial os efeitos do TF sobre a ANSM e desempenho executivo durante a realização de uma tarefa de maior demanda cognitiva que induz uma condição de estresse mental.

2. Objetivos

---

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivos gerais

Avaliar o efeito do TF sobre a ANSM e desempenho executivo durante o teste de controle inibitório e sustentação da atenção, também conhecido como teste de estresse mental, em pacientes com AOS moderada a grave.

2.2 Objetivos específicos

- 1) Comparar o efeito do TF sobre a ANSM durante o *SWCT* em pacientes com AOS moderada a grave.
- 2) Comparar o efeito do TF sobre o desempenho executivo durante *SWCT* em pacientes com AOS moderada a grave.
- 3) Comparar o efeito do TF na gravidade do sono em pacientes com AOS moderada a grave.

3. Hipótesis

---

3 HIPÓTESES

O TF diminui a resposta da ANSM, melhora o desempenho executivo durante o *SCWT* e a gravidade do sono em pacientes com AOS moderada a grave.

4 Materiais e Métodos

---

4 MATERIAIS 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 (índice de apneia hipopneia do sono ≥ 15 eventos por hora de sono), 2 apresentaram disfunção ventricular sistólica assintomática, 6 eram hipertensos e foram excluído do protocolo (Figura 5). Restaram 44 pacientes com AOS moderada a grave que foram randomizados 1 a 1. Isto é 1 paciente para o grupo não treinado e o paciente seguinte para o grupo treinado. Após a randomização o grupo sem intervenção (grupo treinado) contou com 22 pacientes e o grupo com intervenção do exercício físico (grupo treinado) contou com 22 pacientes iniciais. No período de coleta de dados basais, 2 pacientes do grupo não treinado foram excluídos por não apresentarem um sinal adequado de ANSM durante o SCWT. Dois pacientes do grupo treinado foram excluídos por não apresentarem um sinal adequado de ANSM. No grupo não treinado, 1 paciente passou a utilizar o dispositivo de pressão positiva nas vias aéreas (CPAP); 4 pacientes não finalizaram os exames do protocolo e foram excluídos do protocolo. No grupo treinado 2 desistiram de participar do TF no decorrer do programa e foram excluídos do protocolo.

Como não havia nenhum estudo prévio publicado investigando o efeito do TF na ANSM em pacientes com AOS sem outras comorbidades, a amostra deste estudo foi calculada baseada no estudo de prevalência da AOS na cidade de São Paulo⁵. 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) e registrado no *Clinical Trials* “NCT002289625”. 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 5 - Fluxograma de entrada de pacientes no estudo.

Legenda: IAHL = Índice de apneia e hipopneia; AOS = Apneia Obstrutiva do Sono; ANSM = atividade nervosa simpática muscular; CPAP = dispositivo de pressão positivas 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 kg/m²;
- Pressão arterial < 140/90mmHg;

- Índice de apneia e hipopneia ≥ 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 eletrocardiograma, pressão arterial 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, tabagistas e presença de outras condições médicas gerais avaliadas por um questionário realizado por um médico do Laboratório do Sono.
- Trabalho em turno noturno;
- Não tolerar alguma avaliação prévia;
- Frequência inferior a 75 % ao programa de exercício físico;
- Passar a usar medicações durante o período controle ou intervenção;
- Não realizar as avaliações finais;
- Participação em outros programas de TF.
- Escolaridade $<$ que 2 anos de estudo

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 avaliação da ANSM e as variáveis hemodinâmicas foram avaliadas de 1 a 5 dias após o período menstrual com o intuito de minimizar a influência dos hormônios reprodutores femininos nas variáveis hemodinâmicas, cognitivas e nível de estresse. 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 sono⁵⁵.

4.4.3 Inventário de depressão de Beck

O inventário de depressão de Beck⁵⁶ é uma escala que consiste em 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3. Os itens referiam-se a tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, auto depreciação, auto acusações, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, diminuição de libido. Pacientes com pontos de corte: menor que 10 pontos indicavam sem depressão ou depressão mínima⁵⁷. Os valores básicos são: 0-9 indicam que o indivíduo não está deprimido, 10-18 indicam depressão leve a moderada, 19-29 indicam depressão moderada a severa e 30-63 indicam depressão severa. Valores maiores indicam maior severidade dos sintomas depressivos.

4.4.4 Inventário de ansiedade de Beck

O inventário de ansiedade de Beck⁵⁸ é uma escala que consiste em 21 questões de múltipla escolha, perguntas de auto avaliação sobre a percepção de ansiedade por parte

do paciente ao longo da semana anterior. As perguntas avaliaram diferentes sintomas de ansiedade tais como sudorese, taquicardia, irritabilidade e falta de ar. Cada pergunta possui quatro alternativas de resposta: não, levemente, moderadamente ou severamente. O paciente selecionou uma alternativa para cada pergunta. Os valores básicos são: 0-10 indicam que o indivíduo apresenta grau mínimo de ansiedade, 11-19 indicam ansiedade leve, 20-30 indicam ansiedade moderada e 31-63 indicam ansiedade severa.

4.4.5 Mini exame do estado mental

O mini exame do estado mental⁵⁹ é um teste de rastreio que visa avaliar funções cognitivas. Foi composto por questões simples de orientação, memória e atenção, também avaliou habilidades de nomeação, seguir comandos verbais e escritos, copiar desenho (um polígono complexo) e de escrever. Teve como vantagens sua ampla aceitação como instrumento de avaliação (“*screening*” cognitivo), sua brevidade na aplicação e sua comprovada validade e confiabilidade.

4.4.6 Quociente de inteligência estimado (QI)

O teste fornece o escore de quociente de inteligência estimado através dos subtestes vocabulário e matrizes⁶⁰. Este instrumento apresenta uma excelente normatização, com alta validade e fidedignidade.

4.4.7 Polissonografia noturna convencional

A avaliação da AOS foi realizada conforme o método descrito anteriormente (Iber 2007¹). 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, eletrocardiograma (registro de uma derivação precordial), (Figura 6). 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 maior ou igual a 3%¹. 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 $\geq$ 15 eventos/hora de sono foram identificados com AOS e em seguida randomizados para o grupo treinado ou grupo não treinado.

Figura 6 - Avaliação da Polissonografia no laboratório do sono

Fonte: Laboratório do Sono

4.4.8 Exames sanguíneos

A coleta de sangue por punção de veia periférica para a realização de exames sanguíneos foi realizada em jejum de 8 a 10 horas para análise do hemograma, glicemia, triglicérides, colesterol e frações. A coleta e análise foram realizadas pelo setor de Coleta e Análises Clínicas do InCor-FMUSP.

4.4.9 Exame ecocardiográfico de repouso

A função ventricular foi avaliada através de um equipamento de ultrassom (Figura 7) (Vivid E9, GE Healthcare, Wauwatosa, WI, EUA) com o uso de transdutor multifrequencia 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 (FEVE) 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 polissonografia antes de monitoramento. A realização, análise e laudo de todos os ecocardiogramas foram realizadas pelo mesmo médico ecocardiografista.

Figura 7 - Avaliação da função cardíaca pela ecocardiografia transtorácica basal.

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

4.4.10 Avaliação da capacidade cardiorrespiratória

A avaliação da capacidade funcional (Figura 8) foi realizada através da medida do $\text{VO}_{2\text{pico}}$ na intensidade máxima do exercício (Vmax Encore 29 System, VIASYS

Healthcare Inc., Yorba Linda, CA, EUA), através de 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 consumo de oxigênio ($\text{VO}_{2\text{pico}}$) 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.

Figura 8 - Avaliação da capacidade funcional pelo teste cardiopulmonar em esforço máximo em cicloergômetro.

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

4.4.11 Avaliação da ANSM, PA e FC

A ANSM foi avaliada pela técnica de microneurografia (Figura 9) que consiste na medida direta da atividade do nervo fibular. Os registros foram obtidos através da implantação de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo de referência à aproximadamente 1 a 2 cm de distância entre eles. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo alimentado através de um filtro passa-banda, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude para armazenagem em osciloscópio e em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado é suprido através de um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural. A ANSM foi avaliada através de um registro *on-line* da atividade do nervo fibular em um computador pelo programa WINDAQ. O sinal da ANSM foi gravado e analisado posteriormente, através da contagem do número de descargas ocorridas por minuto. Essa técnica tem sido validada e empregada em estudos de laboratório em humanos⁴⁰.

A PA sistólica, PA diastólica e PA média no repouso e durante o teste de SCWT foram medidos continuamente através de um *cuff* conectado no monitor de PA e a FC foi obtida através do eletrocardiograma de 3 derivações.

Figura 9. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia.

1 = microeletrodo inserido no nervo fibular, 2 = microeletrodo referência inserido na pele. Registro de 20 segundos da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) em paciente com apneia obstrutiva do sono (direita).

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

4.4.12 Avaliação do Stroop Color Word Test

O *Stroop Color Word Test (SCWT)* (figura10) consiste na capacidade em inibir o que está escrito e dizer a cor da tinta^{61:62}, processado pelo estímulo visual contínuo e conflito cognitivo. A avaliação das funções executivas foi quantificada pela soma das palavras corretas (cores faladas – cores erradas) durante o *SCWT*. O *SCWT* também tem sido utilizado juntamente com a técnica de microneurografia na tentativa de compreender a influência da ANSM sobre respostas fisiológicas durante o *SCWT*. Sendo que o mesmo *SCWT*, tem sido aplicado de diferentes formas incluindo maior ou menor influência do avaliador durante a aplicação do teste.

Figura 10 - SCWT (conflito palavra-cor).

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

4.4.13 Protocolo experimental

A ANSM foi coletada simultaneamente com o sinal da FC e PA da perna (perna contralateral) pelo período de 4 minutos em repouso (Figura 11, painéis A e B). Em seguida durante 3 minutos consecutivos foi aplicado o *SCWT* adaptado na qual cada participante citou em voz alta e rapidamente a cor das palavras e não a palavra escrita. A explicação do teste foi dada no momento da preparação do paciente e 15 segundos antes do teste propriamente dito. É importante ressaltar que somente houve interferência verbal do avaliador dizendo (- *Vamos lá, vamos lá*) quando o paciente demorou mais de 3 segundos para falar a palavra. No final, cada participante foi questionado sobre a percepção do nível de dificuldade que sentiu durante o teste de acordo com a escala: 0 = nada estressante; 1 = muito pouco estressante; 2 = pouco estressante; 3 = moderadamente estressante; 4 = muito estressante e 5 = extremamente estressante.

Figura 11 - Protocolo experimental

B

Legenda: A) Sequência cronológica do protocolo experimental. B) Laboratório de coleta dos dados do protocolo experimental. ANSM = atividade nervosa simpática muscular, FC = frequência cardíaca e PA = pressão arterial.

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

4.4.14 Protocolo de treinamento físico

O programa de TF teve duração de 6 meses e frequência de 3 sessões semanais, com duração de 50 minutos no 1º mês e 60 minutos a partir do 2º mês. Cada sessão consistiu de 5 minutos de alongamento; 40 minutos de exercício aeróbio em ciclo ergômetro (sendo que no primeiro mês foram 30 minutos) (Figura 12), 10 minutos de exercícios localizados; 5 minutos de relaxamento. 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 solicitado aos pacientes do grupo não treinado a não ingressarem em programas de atividade física sistemática durante o período controle.

Todos os sujeitos da pesquisa repetiram a avaliação da polissonografia, capacidade cardiorrespiratória, ANSM, parâmetros hemodinâmicos no repouso e durante o teste SCWT seguindo o mesmo protocolo ao final do período de pós seguimento clínico ou do programa de TF. Os exames de ecocardiografia, avaliação da ANSM, 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.

Figura 12 - Protocolo de treinamento físico

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

4.5. Análise estatística

Para o cálculo baseado em valores do TF na ANSM foi com base nos primeiros pacientes treinados do protocolo inicial, uma vez que não havia estudos prévios com ANSM no momento da submissão do projeto ao comitê de ética. Foi utilizada a interface *OpenEpi* desenvolvido para estatística epidemiológicas. Para cálculo amostral foi adotado um poder de 80 % e um intervalo de confiança de 95 %. Para o cálculo da amostra foram consideradas as médias e desvio padrão da atividade nervosa simpática de pacientes sem AOS e pacientes com AOS ($28 \pm 7,7$ vs. $41 \pm 13,4$)¹⁵. Como resultado final, foi obtido um valor de 12 pacientes para cada grupo.

Todas as análises foram realizadas utilizando o software STATISTICA 12. Todos os dados são apresentados em média e erro padrão. Foi usado o teste chi quadrado χ^2 para avaliar a diferença entre as proporções e distribuição dos sexos no grupo não treinado e grupo treinado. 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 medidas repetidas. Análise de variância de 3 caminhos (ANOVA) foi utilizado para testar a diferença entre pré e pós intervenção no basal e durante os 3 minutos de SCWT dentro de cada grupo. Em caso de significância foi realizado análise de *post-hoc* de *Tukey* para determinar a diferença. Foi considerada como diferença significativa $P < 0,05$.

4.6. Questões éticas

Os pacientes voluntários da pesquisa não apresentaram outras co-morbidades além da presença da AOS. No entanto, esses voluntários não necessariamente tinham o conhecimento prévio do diagnóstico da AOS ao ingressarem ao projeto. Para prevenir qualquer efeito do potencial risco da AOS, foi excluído 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.⁶³.

No atual estudo, pacientes com $IAH \geq 15$ 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 treinado ou grupo não treinado.

Para os pacientes com AOS pertencentes ao grupo não treinado, 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 RESULTADOS

5.1 Avaliações das características físicas e clínicas

As características físicas e clínicas dos grupos não treinado e treinado são apresentadas na Tabela 1. Os grupos foram semelhantes em relação ao gênero, idade, peso, índice de massa corporal (IMC), gordura corporal, mini exame de estado mental (MEEM), escolaridade, quociente de inteligência estimado (QI), inventário de ansiedade (BAI), inventário de depressão (BDI) ($P > 0,05$).

Tabela 1 - Características físicas e clínicas dos pacientes com apneia do sono não treinado e treinado

	Não treinado (n=15)	Treinado (n=18)	P
Gênero, F/M	5/10	9/9	0,46
Idade, anos	49,3 ± 1,7	53,8 ± 1,7	0,07
Peso, kg	83,2 ± 3,6	81,5 ± 3,8	0,75
IMC, kg/m²	29,7 ± 0,9	29,3 ± 0,9	0,77
Gordura corporal, %	28,1 ± 1,6	28,7 ± 1,7	0,82
MEEM, pontuações	27,7 ± 0,5	27,1 ± 0,6	0,44
Escolaridade, anos	14,1 ± 1,7	11,7 ± 0,9	0,20
QI Estimado, pontuações	85,1 ± 3,2	91,3 ± 3,2	0,18
BAI, pontuações	7,1 ± 2,4	7,9 ± 1,5	0,78
BDI, pontuações	7,0 ± 1,2	7,4 ± 1,3	0,83

Valores apresentados em média ± erro padrão. F = feminino; M = masculino; IMC = índice de massa corporal; MEEM = mini exame de estado mental; QI = quociente de inteligência estimado; BAI = inventário de ansiedade de Beck; BDI = inventário de depressão de Beck.

5.2 Parâmetros metabólicos, cardiovasculares e do sono

Os parâmetros metabólicos, cardiovasculares e do sono (tabela 2) foram semelhantes entre os grupos em relação à glicose, colesterol total, HDL, LDL, VO₂ pico, fração de ejeção do ventrículo esquerdo, FC, PA sistólica, PA diastólica. Também não foi observado diferença significativa na atividade nervosa simpática muscular por minuto e quando corrigida pela frequência cardíaca, escala de sonolência de Epworth, IAH, índice de despertares e eventos de dessaturação de O₂ ($P > 0,05$).

Tabela 2 - Parâmetros metabólicos, parâmetros cardiovasculares e parâmetros do sono em pacientes com apneia obstrutiva do sono não treinado e treinados

	Não treinado (n=15)	Treinado (n=18)	P
<i>Parâmetros metabólicos</i>			
Glicose, mg/dL	98,9 ± 2,9	103,2 ± 1,6	0,18
Colesterol total, mg/dL	206,4 ± 11,9	208,6 ± 9,7	0,89
HDLc, mg/dL	44,1 ± 3,2	48,6 ± 2,2	0,24
LDLc, mg/dL	130,5 ± 12,1	136,1 ± 8,2	0,70
VO₂ pico, mL/kg/min	24,2 ± 1,3	24,6 ± 1,3	0,83
<i>Parâmetros cardiovasculares</i>			
FEVE, %	66,5 ± 0,9	68,5 ± 1,2	0,19
FC, bpm	66,0 ± 2,5	65,4 ± 1,7	0,84
PAS braquial, mm Hg	122,9 ± 3,1	121,3 ± 2,4	0,69
PAD braquial, mm Hg	79,9 ± 2,3	78,6 ± 1,5	0,62
ANSM, disparos/min	41,7 ± 1,8	41,6 ± 3,2	0,98
ANSM, disparos/100 batimentos	64,4 ± 3,8	63,3 ± 4,3	0,85
<i>Parâmetros do sono</i>			
Escala de sonolência de Epworth, pontuações	12,7 ± 1,4	11,3 ± 1,4	0,50

IAH, eventos/hora	39,8 ± 5,5	45,8 ± 7,8	0,55
Índice de despertares, eventos/hora	28,3 ± 2,3	33,9 ± 4,2	0,27
Eventos de dessaturação de O₂	29,1 ± 5,3	41,0 ± 7,7	0,23

Valores apresentados em média ± erro padrão. HDLc = lipoproteína de alta densidade; LDLc = lipoproteína de baixa densidade; VO₂ pico = consumo de oxigênio no pico de exercício; FEVE = fração de ejeção do ventrículo esquerdo; FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; ANSM = atividade nervosa simpática muscular; IAH = índice de apneia e hipopneia.

5.3 Resposta ao SCWT no período pré intervenção

A resposta da FC, PA sistólica, PA diastólica, PA média durante o SCWT estão apresentados na tabela 3. A FC apresentou aumento significativo ($P < 0,05$) durante os três minutos do SCWT da pré intervenção nos grupos não treinado e treinado quando comparado com o basal, além de apresentar maior aumento do 1º minuto durante o SCWT em comparação ao 2º e ao 3º minuto do SCWT. A PA sistólica, PA diastólica e PA média apresentou aumento significativo ($P < 0,05$) no 2º e 3º minuto de SCWT quando comparados ao basal e 1º minuto em ambos os grupos.

Tabela 3 - Resposta ao *SCWT* no período pré intervenção dos grupos não treinado e treinado

		<i>Stroop Color Word Test</i>			
		Basal	1'	2'	3'
FC, batimentos/min					
Não treinado		66,0 ± 2,5	74,2 ± 3,0 ^{†‡}	71,2 ± 2,6 [†]	70,9 ± 2,5 [†]
Treinado		65,4 ± 1,7	76,6 ± 3,0 ^{†‡}	73,8 ± 2,7 [†]	73,8 ± 2,7 [†]
PAS tornozelo, mm Hg					
Não treinado		147,2 ± 3,8	150,9 ± 4,0	154,4 ± 4,7 ^{†#}	153,3 ± 4,3 ^{†#}
Treinado		146,9 ± 3,6	150,3 ± 4,0	152,8 ± 4,4 ^{†#}	153,9 ± 4,4 ^{†#}
PAD tornozelo, mm Hg					
Não treinado		81,8 ± 3,1	83,0 ± 3,0	86,2 ± 3,2 ^{†#}	83,6 ± 3,1 ^{†#}
Treinado		79,5 ± 1,8	79,7 ± 2,3	81,6 ± 2,4 ^{†#}	82,4 ± 2,6 ^{†#}
PAM tornozelo, mm Hg					
Não treinado		103,7 ± 2,9	105,5 ± 2,8	110,6 ± 3,4 ^{†#}	106,7 ± 3,9 ^{†#}
Treinado		101,9 ± 2,4	102,3 ± 2,8	104,6 ± 3,0 ^{†#}	106,2 ± 3,1 ^{†#}

Valores apresentados em média ± erro padrão. FC= frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média; [†]*P* < 0,05 diferença dentro do grupo de cada minuto em relação ao basal; [‡]*P* < 0,05 diferença dentro do grupo em relação ao 2º e 3º minuto do *SCWT*; [#]*P* < 0,05 diferença dentro do grupo em relação ao 1º minuto do *SCWT*.

Adesão dos participantes ao TF

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

5.4 Efeitos do treinamento físico

Não houve diferença significativa nos parâmetros físicos e metabólicos após 6 meses do grupo não treinado. Também não houve diferença significativa na PA sistólica e PA diastólica braquial ($P > 0,05$) em ambos os grupos. Após a intervenção foi observado redução significativa no peso e aumento significativo do VO_2 pico somente no grupo treinado ($P < 0,05$) (Tabela 4).

Tabela 4 - Efeitos do treinamento físico nos parâmetros físicos e no consumo de O_2 de pico

	Não treinado (n=15)		Treinado (n=18)	
	Pré	Pós	Pré	Pós
Peso, kg	83,2 ± 3,6	84,3 ± 3,6	81,5 ± 3,8	80,0 ± 3,3*
PAS braquial, mm Hg	122,9 ± 3,1	122,2 ± 3,9	121,3 ± 2,4	114,1 ± 2,9
PAD braquial, mm Hg	79,9 ± 2,3	77,8 ± 2,2	78,6 ± 1,5	76,4 ± 1,5
VO_2 Pico, mL/kg/min	24,2 ± 1,3	23,0 ± 1,5	24,6 ± 1,3	29,3 ± 1,5*†

Valores estão apresentados em média ± erro padrão. PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; VO_2 pico = consumo de oxigênio no pico do exercício. * $P < 0,05$ diferença em relação ao não treinado pós (entre os grupos), † $P < 0,05$ diferença em relação ao pré (dentro do grupo).

A tabela 5 mostra resposta da FC, PA sistólica, PA diastólica, PA média no repouso e durante o *SCWT* pré/pós intervenção. A FC apresentou aumento significativo ($P < 0,05$) durante os três minutos do *SCWT* nos grupos não treinado e treinado pré e pós quando comparado com o repouso. A PA sistólica, PA diastólica e PA média apresentou aumento significativo ($P < 0,05$) no 2º e 3º minuto de *SCWT* quando comparado ao basal e ao 1º minuto em ambos os grupos.

Tabela 5 - Efeitos do treinamento físico na Frequência cardíaca, pressão sistólica, pressão diastólica e pressão média durante o SCWT

		<i>Stroop Color Word Test</i>			
		Repouso	1'	2'	3'
FC, batimentos/min					
Não treinado	Pré	66,0 ± 2,5	74,2 ± 3,0 [†]	71,2 ± 2,6 [†]	70,9 ± 2,5 [†]
	Pós	65,0 ± 2,7	69,7 ± 2,7 [†]	68,3 ± 2,6 [†]	68,9 ± 2,5 [†]
Treinado	Pré	65,4 ± 1,7	76,6 ± 3,0 [†]	73,8 ± 2,7 [†]	73,8 ± 2,7 [†]
	Pós	64,2 ± 1,6	75,4 ± 2,5 [†]	73,4 ± 2,0 [†]	71,9 ± 1,8 [†]
PAS tornozelo, mm Hg					
Não treinado	Pré	147,2 ± 3,8	150,9 ± 4,0	154,4 ± 4,7 ^{†#}	153,3 ± 4,3 ^{†#}
	Pós	148,1 ± 4,3	148,9 ± 4,9	153,0 ± 4,7 ^{†#}	151,9 ± 4,2 ^{†#}
Treinado	Pré	146,9 ± 3,6	150,3 ± 4,0	152,8 ± 4,4 ^{†#}	153,9 ± 4,4 ^{†#}
	Pós	145,4 ± 2,5	145,8 ± 3,0	152,3 ± 3,8 ^{†#}	151,9 ± 3,9 ^{†#}
PAD tornozelo, mm Hg					
Não treinado	Pré	81,8 ± 3,1	83,0 ± 3,0	86,2 ± 3,2 ^{†#}	83,6 ± 3,1 ^{†#}
	Pós	81,5 ± 2,4	82,3 ± 2,3	84,1 ± 3,0 ^{†#}	85,5 ± 2,9 ^{†#}
Treinado	Pré	79,5 ± 1,8	79,7 ± 2,3	81,6 ± 2,4 ^{†#}	82,4 ± 2,6 ^{†#}
	Pós	76,9 ± 1,5	77,7 ± 1,8	80,9 ± 2,2 ^{†#}	80,8 ± 2,1 ^{†#}
PAM tornozelo, mm Hg					
Não treinado	Pré	103,7 ± 2,9	105,5 ± 2,8	110,6 ± 3,4 ^{†#}	106,7 ± 3,9 ^{†#}
	Pós	103,5 ± 2,9	104,7 ± 3,0	106,9 ± 3,5 ^{†#}	107,7 ± 3,2 ^{†#}
Treinado	Pré	101,9 ± 2,4	102,3 ± 2,8	104,6 ± 3,0 ^{†#}	106,2 ± 3,1 ^{†#}
	Pós	99,4 ± 1,7	99,9 ± 2,2	104,5 ± 2,7 ^{†#}	104,2 ± 2,6 ^{†#}

Valores estão apresentados em média ± erro padrão. FC = frequência cardíaca; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PAM = pressão arterial média. [†]*P* < 0,05 diferença dentro do grupo de cada minuto em relação ao repouso; [#]*P* < 0,05 diferença dentro do grupo em relação ao 1º minuto do SCWT.

Nas figuras 13A, 13B e 13C, estão apresentadas o Δ IAH, Δ índice de despertares, Δ eventos de dessaturação respectivamente. O grupo treinado apresentou uma redução significativa ($P < 0,05$) na resposta (delta pós – pré) no Δ índice de despertares (Figura 13B) em relação à pré intervenção. Houve uma diferença significativa ($P < 0,05$) entre os grupos no Δ IAH, Δ índice de despertares e Δ eventos de dessaturação de O₂, no período pós intervenção.

Figura 13 - Resposta da intervenção/ período controle nos parâmetros do sono.

A) Δ IAH, B) Δ índice de despertares e C) Δ eventos de dessaturação de O₂. IAH = índice de apneia e hipopneia. † $P < 0,05$ diferença dentro do grupo em relação ao basal. * $P < 0,05$ diferença entre os grupos.

A figura 14 mostra a resposta da ANSM no repouso e durante o SCWT pré/pós. O grupo não treinado pré apresentou aumento da ANSM dentro do grupo no 3º minuto do SCWT quando comparado ao basal, após 6 meses o grupo não treinado apresentou aumento da ANSM dentro do grupo no 2º e 3º minuto durante o SCWT quando comparado ao basal. O grupo treinado pré apresentou aumento da ANSM dentro do grupo no 3º minuto do SCWT quando comparado ao basal, após a intervenção com TF, o grupo treinado pós apresentou redução significativa ($P < 0,05$) na ANSM em comparação a pré intervenção no basal e durante os 3 minutos do SCWT.

Figura 14 - Efeito da ANSM durante o SCWT.

ANSM = atividade nervosa simpática muscular; † $P < 0,05$ diferença dentro do grupo em relação ao basal. * $P < 0,05$ diferença entre os grupos em relação a pós intervenção do grupo treinado.

Figura 15 - Exemplo do neurograma (30 seg) no período basal e durante o SCWT

A) paciente não treinado; B) paciente treinado.

A figura 16 mostra os resultados da função executiva nos grupos não treinado e treinado pré e pós intervenção. A função executiva foi avaliada pela soma de cores corretas faladas em 3 minutos de SCWT.

O grupo treinado pós aumentou significativamente ($P < 0,05$) a quantidade de cores corretas faladas durante o *SCWT* em comparação com o pré. Houve uma diferença significativa entre os grupos não treinado pós e treinado pós ($P < 0,05$).

Figura 16 - Quantidade de cores corretas faladas durante 3 minutos do *SCWT*

* $P < 0,05$ comparação entre os grupos. † $P < 0,05$ comparação em relação ao pré.

6. Discussão

---

6 DISCUSSÃO

Os principais achados do estudo são que: 1) o TF reduziu a ANSM no basal e durante o *SCWT* em pacientes com AOS; 2) o TF melhorou o desempenho executivo em pacientes com AOS; 3) o TF reduziu a gravidade da AOS e melhorou a capacidade funcional em pacientes com AOS.

Diversos estudos têm demonstrado que o TF reduz a ANSM basal em diversas patologias^{43;47;50} e durante o *SCWT* em mulheres obesas⁴³. No presente estudo houve redução da ANSM na condição basal assim como durante o esforço cognitivo ao longo da aplicação do *SCWT*. Os mecanismos exatos sobre a redução da ANSM pelo TF ainda não são claros.

Recentemente Maki Nunes et al⁵⁰ realizaram intervenção de 4 meses com dieta e TF supervisionado em 16 pacientes com síndrome metabólica 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 da ANSM⁵⁰ durante a estimulação do quimiorreflexo central e periférico⁵⁰. No presente estudo, demonstramos que o TF reduziu o número de eventos de hipóxias durante o sono, reduzindo a ANSM em repouso e durante o *SCWT*. Sugere-se que um dos possíveis mecanismos que possam explicar a redução da ANSM após o TF em pacientes com AOS seja a melhora da sensibilidade quimiorreflexa.

Em uma recente revisão⁶⁴ foi demonstrado que o treinamento aeróbico em animais reduziu o ácido ribonucleico mensageiro (mRNA) e a expressão de angiotensina II tipo 1 no núcleo paraventricular e medula ventrolateral rostral específicos pelo controle simpato neural. O autor observou também que a redução da ANSM foi devido a uma função endotelial alterada e que o TF promoveria uma cardioproteção através da melhora da função endotelial e das adaptações neurais. Em ratos com insuficiência cardíaca, tem sido demonstrado o benefício do TF sobre a angiotensina II, óxido nítrico⁶⁵ e o neurotransmissor ácido γ -aminobutírico (GABAérgico)⁶⁶. Estas substâncias agem dentro do núcleo paraventricular associado a melhora do controle neural e modulação da ANSM e inibição quimiorreflexa periférica.

Outro possível mecanismo para redução da ANSM com o TF pode ser explicado pela melhora da sensibilidade barorreflexa. Estudos prévios mostram que houve uma redução da ANSM com a melhora da sensibilidade barorreflexa após o TF supervisionado³⁹ em pacientes com hipertensão arterial. No entanto, no presente momento não há estudos reportando alterações na sensibilidade barorreflexa com o TF nos pacientes com AOS sem outras comorbidades conhecidas.

No presente estudo, o TF de 72 sessões foi capaz de melhorar o desempenho executivo durante o *SCWT* em pacientes com AOS. Estes benefícios podem estar relacionados com o efeito do exercício sobre a ativação das proteínas pelo fator de crescimento semelhante à insulina tipo 1 (IGF-1), fator de crescimento endotelial vascular (VEGF)⁶⁷ e fator neurotrófico derivado do cérebro (BDNF)⁵². Estudo prévio demonstrou que o TF estimula a angiogênese pelo IGF-1, que também pode induzir indiretamente a síntese de VEGF para formação de novos vasos sanguíneos, exercendo efeito neuroprotetor do TF⁶⁸. Leckie et al⁵². demonstraram o efeito do TF sobre a função executiva em idosos, e encontraram aumento do BDNF. O BDNF pode mediar os efeitos do exercício sobre a região do córtex pré-frontal⁶⁸ mediando os benefícios em longo prazo do exercício sobre o cérebro⁶⁷. Outro mecanismo que podem influenciar a melhora das funções executivas são: aumento do volume sanguíneo cerebral⁵³, aumento do número de sinapses⁵⁴, e aumento da proliferação celular no giro dentado no hipocampo servindo como marcador da neurogênese⁶⁹, no córtex pré-frontal.

Em indivíduos sedentários, o TF tem sido associado a alterações no volume de substância cinzenta e substância branca no córtex pré-frontal e temporal⁷³. O córtex pré-frontal é a área ativada durante as funções executivas (atenção sustentada e controle inibitório) e consequentemente ativadas durante o *SCWT*. Em adição, podemos sugerir que a melhora do desempenho executivo com o TF está associada com a eficiência da função neural. Diversos estudos demonstraram que o treinamento aeróbio melhora o desempenho executivo e o componente parassimpático aumentando a variabilidade da frequência cardíaca⁷¹⁻⁷³. Estes autores sugerem que essas melhoras são associadas com aumento da eficiência da função neural do córtex pré-frontal e que está integrada a melhora do componente parassimpático cardíaco⁷¹. Futuros estudos são necessários para a avaliação da eficiência da função neural nos pacientes com AOS moderada a grave após a intervenção com TF.

No presente estudo foi encontrado que o TF apresentou reduções significativas na gravidade da AOS reduzindo significativamente o IAH, o índice total de despertares, eventos de saturação de O₂ durante o sono. Estes resultados estão de acordo com vários estudos prévios que mostraram redução da gravidade da AOS^{48;49;75} em pacientes com AOS submetidos ao TF. Uma possível explicação é o fato de que pacientes com AOS apresentam acúmulo de fluido rostral noturno na região do pescoço que reduz o tamanho do lúmen e aumenta o colapso das vias aéreas superiores⁷⁵. O TF estaria atenuando o estreitamento ou colapso das vias aéreas superiores pela redistribuição do fluido rostral no pescoço^{48;49;76}, reduzindo a gravidade da AOS^{48;49}. Segundo este mecanismo, o TF levaria a um menor volume do líquido no pescoço reduzindo a quantidade de hipóxias e despertares durante o sono.

Por outro lado, também observamos que a redução da ANSM no basal e durante o SCWT após o TF foi independente da perda de peso dos pacientes deste estudo. Isto vai de encontro com o estudo de Narkiewicz et al²⁰, que demonstrou que o aumento da ANSM aos vasos sanguíneos musculares na AOS é independente da obesidade. Adicionalmente, o nosso estudo demonstrou que o TF supervisionado de 6 meses de duração melhorou a capacidade cardiorrespiratória nos pacientes com AOS mostrando efetividade do programa. Lembrando que a aderência foi entre 80% a 90% nos pacientes randomizados para o programa de TF.

Sumarizando, o TF reduz a ANSM, melhora o desempenho executivo durante o teste de SCWT e melhora a gravidade do sono em pacientes com AOS. Esses efeitos estão associados a um menor risco de eventos cardiovasculares, assim como melhor desempenho na realização de tarefas que exijam maior demanda cognitiva nos pacientes com AOS moderada a grave.

7. Importância Clínica

---

7 IMPORTÂNCIA CLÍNICA

A diminuição da ANSM e melhora no desempenho atencional têm importantes implicações clínicas. A ANSM aumentada tem sido reportada como indicativo de menor sobrevida nos pacientes com insuficiência cardíaca⁷⁷ que já possuem níveis exacerbados no basal¹⁵ e durante manobras fisiológicas^{15;40}. O TF reduziu expressivamente a ANSM basal e durante o teste *Stroop Color Word Test (SCWT)*. Este fator é indicativo de melhor condição clínica e importante fator de prevenção de doenças cardiovasculares associadas à AOS.

A melhora da função executiva nos pacientes com AOS está associada ao melhor desempenho, principalmente em tarefas do dia a dia que exigem maior demanda de sustentação da atenção e controle inibitório, fatores estes diretamente implicados na saúde mental e social dos pacientes com AOS.

8. Limitações do estudo

---

8 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

No cálculo amostral para estimar a quantidade de pacientes que teriam a probabilidade de apresentar AOS na polissonografia noturna foi utilizado o estudo de Tufik et al.⁵ que mostrou a prevalência de apneia do sono na amostra da população de São Paulo.

A percepção subjetiva do estresse após o *SCWT* foi semelhante nos grupos, porém não foi avaliada a percepção do estresse antes do exame. Tal medição seria interessante em estudos futuros, assim como a aplicação do questionário específico de estresse para avaliar a condição inicial dos pacientes.

Este estudo não usou a avaliação de exames de neuroimagem para detectarmos o volume, as estruturas cerebrais, ativações cerebrais, e os efeitos do TF durante o *SCWT* nos pacientes com apneia obstrutiva do sono. Esses dados seriam interessantes para ajudar a compreender os mecanismos centrais na modulação da ANSM e ativação cerebral durante o *SCWT* envolvidos após o TF nos pacientes com AOS moderada a grave.

---

9 CONCLUSÃO

O TF reduz a ANSM e melhora o desempenho executivo durante o teste de *SCWT* em pacientes com AOS. Estes efeitos estão associados a um menor risco de eventos cardiovasculares, assim como melhor desempenho na realização de tarefas que exijam maior demanda cognitiva nos pacientes com AOS moderada a grave. Os resultados do presente estudo demonstram que o TF deve ser considerado uma importante terapia não farmacológica no tratamento da AOS.

10 ANEXOS

ANEXO A – Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

Hospital das Clínicas da FMUSP 3536/10/125
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CAPPesq

Nº Protocolo: 0833/10

Título: Efeitos do treinamento físico na estrutura e metabolismo cerebral, cognição e controle neurovascular em indivíduos com apnéia obstrutiva do sono

Pesquisador Responsável: Carlos Eduardo Negrão

Pesquisador Executante: Linda Massako Ueno

Disciplina: Cardiologia

Departamento: 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 / TOMOU CIÊNCIA** na sessão datada de 26/03/2014, do(s) documento(s) abaixo mencionado(s):

- Carta datada de 06.01.14 - Relatório final do subprojeto "Avaliação subjetiva e objetiva do sono em pacientes com apnéia obstrutiva do sono moderada e severa"
- Carta datada de 06.01.14 - Solicitação de inclusão de Thiago Tanaka Goya no estudo

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: **a)** desenvolver o projeto conforme delineado; **b)** elaborar e apresentar relatórios parciais e final; **c)** apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; **d)** manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; **e)** encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; **f)** justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

01/04/14
Fabrício

CAPPesq, 26 de Março de 2014

PROF. DR. ALFREDO JOSÉ MANSUR
Coordenador

Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa - CAPPesq

ANEXO B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**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 atividade nervosa simpática muscular, parâmetros hemodinâmicos e cognição durante o teste de estresse mental em indivíduos com Apneia Obstrutiva do Sono.
2. PESQUISADOR : Prof. 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 : 3 anos

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável .....

Rubrica do pesquisador .....

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

1. O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é verificar a presença ou não da apneia do sono, padrão do sono e suas consequências na atividade nervosa simpática muscular e função cognitiva durante a aplicação do teste do estresse mental. Os achados desta pesquisa podem trazer benefícios para o esclarecimento dos efeitos da apneia do sono na vasoconstrição periférica e cognição durante o Stress Mental em indivíduos com Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono. Isto possibilita uma série de intervenções precoces antes que os grandes declínios no sistema cardiovascular e cognição ocorram.

2. Descrição dos procedimentos:

Exame do Sono: Durante o estudo, o Sr(a) terá que passar uma noite no Instituto do Coração, onde será monitorizado durante o período do sono por um aparelho denominado polissonografia. Este aparelho já é amplamente utilizado em humanos para a detecção de muitos distúrbios que ocorrem durante o sono (tais como a insônia). Ele fará a leitura de diversos parâmetros tais como quantidade de oxigênio no sangue, medida do fluxo de ar (através da respiração), detecção das contrações dos músculos do corpo e dos olhos durante a noite, detecção da atividade cerebral.

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. 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.

Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular realizada através da técnica de Microneurografia. Serão colocadas duas agulhinhas bem finas na sua perna para sabermos a quantidade de atividade do seu nervo da perna. Uma das pernas será apoiada numa superfície macia e confortável. As agulhinhas serão inseridas na região lateral do joelho após a identificação do local do nervo através de estímulos elétricos de baixa voltagem na região específica da perna. Após a identificação do nervo será realizado o registro da quantidade da ativação do seu nervo no repouso e durante o teste de estresse mental.

Teste de Estresse Mental. O Sr(a) será solicitado a falar rapidamente pelo período de 3 minutos consecutivos a cor da tinta das palavras e não a palavra escrita que serão apresentadas numa cartela. Ao final responderá qual foi a intensidade de estresse que sentiu durante o teste pontuando de 0 (nenhum estresse) a 4 (muito estressante).

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.

Questionários.

Todos os sujeitos da pesquisa realizarão os seguintes questionários:

Escala de Sonolência: Será perguntado sobre a sonolência diurna com base na chance de cochilar em diferentes situações.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

Inventário de Depressão de Beck: Será perguntado sobre sintomas e atitudes depressivas ao longo da semana anterior, cuja intensidade varia de 0 a 3.

Inventário de Ansiedade de Beck: Será perguntado sobre a percepção de ansiedade ao longo da semana anterior.

Mini Exame do Estado Mental: Será perguntado sobre questões simples de orientação, memória e atenção, nomeação de objetos, cópia de desenho (um polígono complexo) e escrita de uma frase.

Teste K-BIT. Será perguntado sobre o significado de algumas palavras e posteriormente será perguntado para indicar qual a figura que melhor indica um raciocínio lógico dentro de uma variedade de alternativas.

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 seis 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 aeróbico (esteira ergométrica), com intensidade variando entre o limiar anaeróbico 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. O programa consistirá em 6 meses consecutivos de treinamento físico.

3. Descrição dos procedimentos rotineiros:

Dosagem de parâmetros sanguíneos. Exame que consiste na coleta de sangue da veia do antebraço para análise de parâmetros: hemograma, perfil lipídico, glicemia, marcador inflamatório.

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.

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

Polissonografia : Não há riscos.

Exame Ecocardiográfico: Não há riscos.

Eletrocardiografia: Não há riscos.

Pressão arterial: não há riscos.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável_____

Rubrica do pesquisador_____

Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular (Microneurografia): Durante a colocação das agulhinhas na sua perna, você poderá ter sensação de "choquinho" no peito do pé e dedos do pé, e leve dor no local da agulha. Após o exame você poderá sentir leve dor ou um leve choque ao tocar no local onde foi colocada a agulha ou até um pouco de fraqueza muscular na perna durante as primeiras semanas após o exame. Raramente (1 a cada 600 casos), essas sensações podem durar por um período de até 2 a 3 meses).

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.

Coleta Sanguínea para análise de parâmetros sanguíneos

Durante a coleta do sangue, algumas pessoas podem sentir dor e há chance de formações de pequenos hematomas (roxo na pele) no local da coleta. Estes hematomas somem espontaneamente com o tempo, não trazendo qualquer consequência. Não há riscos neste procedimento.

Treinamento Físico Supervisionado: Risco baixo.

Para todas estas medidas, NÃO será necessário cortar nenhuma parte do corpo (NEM OS CABELOS). Todos os aparelhos utilizados permitem que você tenha uma noite em termos de qualidade do sono, bem próxima à que o sr (a) teria em casa, já que ficará em um quarto calmo e silencioso. A qualquer momento o estudo pode ser interrompido. É importante que no dia do exame do sono o sr (a) tenha um dia NORMAL de atividades, incluindo o trabalho e no dia do exame de sangue o sr (a) esteja em jejum de 12 hs. Será combinado previamente a suspensão do cigarro, bebidas alcoólicas e café ou chá. NÃO será utilizado nenhum medicamento para que haja sedação ou que facilite o sono. Os riscos de todos estes procedimentos são praticamente inexistentes, já que são exames amplamente utilizados e testados. Além disto, contará com a ajuda para quaisquer esclarecimentos por parte da equipe dos pesquisadores que acompanharão todo o estudo.

5. Conhecer melhor o funcionamento do nosso organismo no que se refere a apnéia do sono, assim como comportamento da atividade nervosa simpática muscular e níveis atencionais durante o estresse mental. Isto possibilita intervenções para modificações para minimizar os efeitos deletérios da apnéia do sono nos parâmetros neural e cognitivo.
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 Thiago Tanaka Goya 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: cappelq@hcnet.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.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

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.
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 atividade nervosa simpática muscular, parâmetros hemodinâmicos e cognição durante o teste de estresse mental em indivíduos 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 _____

11. Referências

---

11 REFERÊNCIAS

- 1 Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications 2007, 1st edn. American Academy of Sleep Medicine, Westchester.
- 2 Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-904.
- 3 Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S and Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328: 1230-5.
- 4 Drager LF, Ueno LM, Lessa PS, Negrão CE, Lorenzi-Filho G and Krieger EM. Sleep-related changes in hemodynamic and autonomic regulation in human hypertension. *J Hypertens.* 2009; 27: 1655-63.
- 5 Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA and Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11: 441-6.
- 6 Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H and Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:185-92.
- 7 Henderson LA, Woo MA, Macey PM, et al. Neural responses during Valsalva maneuvers in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol.* 2003;94:1063–74.
- 8 Neelapu BC, Kharbanda OP, Sardana HK, Balachandran R, Sardana V. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev.* 2017;31:79-90.
- 9 Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1999;99(9):1183-1189.
- 10 Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta- analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep.* 2003;26:298–307.

- 11 Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, Alemanno F, Ferini-Strambi L. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;1419-1426.
- 12 Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *Plos Med* 2009; 6: e1000132.
- 13 Dewan NA, Intermitente hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest* 2015;266-274.
- 14 Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet*.2009;82-93.
- 15 Goya TT, Silva RF, Guerra RS, et al. Increased muscle sympathetic nerve activity and impaired executive performance capacity in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2016; 39: 25-33.
- 16 Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes-physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*.2003;377-84.
- 17 Mansukhani MP, Kara T, Caples SM, Somers VK. Chemoreflexes, sleep apnea, and sympathetic dysregulation. *Curr Hypertens Rep*.2014;16(9):476.
- 18 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.
- 19 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.
- 20 Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98(8):772-6.
- 21 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;175(5):613-8.

- 22 Toschi-Dias E, Trombetta IC, Dias da Silva VJ, et al. Time delay of baroreflex control and oscillatory pattern of sympathetic activity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013; 304: H1038-44.
- 23 Macey PM, Kumar R, Woo MA, Valladares EM, Yan-Go FL and Harper RM. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2008; 31: 967-77.
- 24 Fatouleh RH, Hamman E, Lundblad LC, Macey PM, McKenzie DK, Henderson LA, Macefield VG. Functional and structural changes in the brain associated with the increase in muscle sympathetic nerve activity in obstructive sleep apnoea *Neuroimage Clin*. 2014;6:275-83.
- 25 Davies CR, Harrington JJ. Impact of Obstructive Sleep Apnea on Neurocognitive Function and Impact of Continuous Positive Air Pressure. *Sleep Med Clin*. 2016;11(3):287-98.
- 26 Raz A and Buhle J. Typologies of attentional networks. *Nat Rev Neurosci*. 2006;7:367-79.
- 27 Muir JL. Attention and stimulus processing in the rat. *Brain Res Cogn Brain Res*. 1996;3:215-25.
- 28 Sarter M, Givens B and Bruno JP. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Res Brain Res Rev*. 2001;35:146-60.
- 29 Baddeley A, Della Sala S, Papagno C and Spinnler H. Dual-task performance in dysexecutive and nondysexecutive patients with a frontal lesion. *Neuropsychology*. 1997;11:187-94.
- 30 MacLeod CM and MacDonald PA. Interdimensional interference in the Stroop effect: uncovering the cognitive and neural anatomy of attention. *Trends Cogn Sci*. 2000;4:383-91.
- 31 Ayalon L, Ancoli-Israel S, Aka AA, McKenna BS and Drummond SP. Relationship between obstructive sleep apnea severity and brain activation during a sustained attention task. *Sleep*. 2009;32:373-81.
- 32 Kawashima R, Imaizumi S, Mori K, et al. Selective visual and auditory attention toward utterances-a PET study. *Neuroimage*. 1999;10:209-15.

- 33 Alchanatis M, Zias N, Deligiorgis N, et al. Comparison of cognitive performance among different age groups in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2008;12:17-24.
- 34 Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alger JR, Frysinger RC, Woo MA, Harper RK, Yan-Go FL, Harper RM. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:1382–1387.
- 35 Gozal E, Row BW, Schurr A, Gozal D. Developmental differences in cortical and hippocampal vulnerability to intermittent hypoxia in the rat. *Neurosci Lett.* 2001;305:197–201.
- 36 Bondi MW, Serody AB, Chan AS, Eberson-Shumate SC, Delis DC, Hansen LA, Salmon DP. Cognitive and neuropathologic correlates of Stroop Color-Word Test performance in Alzheimer's disease. *Neuropsychology.* 2002;16:335–343.
- 37 Aloia MS, Arnedt JT, Davis JD, Riggs RL, Byrd D. Neuropsychological sequelae of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a critical review. *J Int Neuropsychol Soc* 2004;10:772–785.
- 38 Lundblad LC, Fatouleh RH, Hammam E, McKenzie DK, Macefield VG, Henderson LA. Brainstem changes associated with increased muscle sympathetic drive in obstructive sleep apnoea. *Neuroimage.* 2014;103:258–66.
- 39 Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension.* 2007;49:1298-306.
- 40 Roveda F, Middlekauff HR, Rondon MU, et al. The effects of exercise training on sympathetic neural activation in advanced heart failure: a randomized controlled trial. *J Am Coll Cardiol.* 2003;42:854-60.
- 41 Pietrelli A, Lopez-Costa J, Goñi R, Brusco A and Basso N. Aerobic exercise prevents age-dependent cognitive decline and reduces anxiety-related behaviors in middle-aged and old rats. *Neuroscience.* 2012;202:252-66.
- 42 Lucas SJ, Ainslie PN, Murrell CJ, Thomas KN, Franz EA and Cotter JD. Effect of age on exercise-induced alterations in cognitive executive function: relationship to cerebral perfusion. *Exp Gerontol.* 2012;47:541-51.

- 43 Tonacio AC, Trombetta IC, Rondon MU, et al. Effects of diet and exercise training on neurovascular control during mental stress in obese women. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39:53-62.
- 44 Marzolini S, Oh P, McIlroy W and Brooks D. The effects of an aerobic and resistance exercise training program on cognition following stroke. *Neurorehabil Neural Repair.* 2013;27:392-402.
- 45 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. *J Clin Sleep Med.* 2015 Oct 15;11(10):1091-9.
- 46 Awad KM, Malhotra A, Barnet JH, Quan SF and Peppard PE. Exercise is associated with a reduced incidence of sleep-disordered breathing. *Am J Med.* 2012;125:485-90.
- 47 Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep.* 2009;32:637-47.
- 48 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.
- 49 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.
- 50 Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Cepeda FX, et al. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity (Silver Spring).* 2015;23:1582-90.
- 51 Ray CA, Carter JR. Effects of aerobic exercise training on sympathetic and renal responses to mental stress in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;298(1):H229-34.
- 52 Leckie RL, Obelin LE, Voss MW, Prakash RS, Szabo-Reed A, Chaddock-Heyman L, et al. BDNF mediates improvements in executive function following a 1-year exercise intervention. *Front Hum Neurosci* 2014;8:985.
- 53 Giles GE, Brunyé TT, Eddy MD, et al. Acute exercise increases oxygenated and deoxygenated hemoglobin in the prefrontal cortex. *Neuroreport.* 2014;25:1320-5.

- 54 Colcombe SJ, Kramer AF, Erickson KI, et al. Cardiovascular fitness, cortical plasticity, and aging. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2004;101:3316-21.
- 55 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14(6):540–545.
- 56 Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J and Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry*. 1961;4:561-71.
- 57 Beck AT, Steer RA and Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review*. 1988;8:77-100.
- 58 Beck AT, Epstein N, Brown G and Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56:893-7.
- 59 Folstein MF, Folstein SE and McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res*. 1975;12:189-98.
- 60 Wechsler, D. (1999). Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence. The Psychological Corporation: Harcourt Brace & Company. New York, NY.
- 61 Stroop JR. Studies of Interference in serial verbal reactions. *Journal of Experimental Psychology*. 1935;18:643-62.
- 62 Jensen AR and Rohwer WD. The Stroop color-word test: a review. *Acta Psychol (Amst)*. 1966;25:36-93.
- 63 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.
- 64 Carter JR; Ray CA. Sympathetic neural adaptations to exercise training in humans. *Auton Neurosci*. 2015;188:36-43.
- 65 Zheng H, Sharma NM, Liu X, Patel KP. Exercise training normalizes enhanced sympathetic activation from the paraventricular nucleus in chronic heart failure: role of angiotensin II. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2012;303:R387-94.

- 66 Patel KP, Salgado HC, Liu X, Zheng H. Exercise training normalizes the blunted central component of the baroflex in rats with heart failure: role of the PVN. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2013;305:H173-81.
- 67 Lista I, Sorrentino G. Biological mechanisms of physical activity in preventing cognitive decline. *Cell Mol Neurobiol*. 2010;30493-503.
- 68 Jimura K, Cazalis F, Stover ER, Poldrack RA. The neural basis of task switching changes with skill acquisition. *Front Hum Neurosci*. 2014;8:339.
- 69 Hillman CH, Erickson KI and Kramer AF. Be smart, exercise your heart: exercise effects on brain and cognition. *Nat Rev Neurosci*. 2008;9:58-65.
- 70 Kramer AF, Colcombe S, Erickson K, Belopolsky A, McAuley E. Effects of aerobic fitness training on human cortical function. *Journal of Molecular Neuroscience*. 2002;19:227-231.
- 71 Hansen AL, Johnsen BH, Sollers JJ III, Stenvik K, Theyer JF. Heart rate variability and its relation to prefrontal cognitive function: the effects of training and detraining. *Eur J Appl Physiol*. 2004;93:263-72.
- 72 Albinet CT, Boucard G, Bouquet CA, Audiffren M. Increased heart rate variability and executive performance after aerobic training in the elderly. *Eur J Appl Physiol*. 2010;109:617-24.
- 73 Albinet CT, Abou-Dest A, André N, Audiffren M. Executive functions improvement following a 5-month aquaerobics program in older adults: Role of cardiac vagal control in inhibition performance. *Biol Psychol*. 2016;115:69-77.
- 74 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. *Respir Med*. 2016;116:85-92.
- 75 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.
- 76 Kline CE. Exercise: shifting fluid and sleep apnoea away. *Eur Respir J*. 2016;48:23-5.

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

78 Middlekauff HR, Nguyen AH, Negrao CE, et al. Impact of acute mental stress on sympathetic nerve activity and regional blood flow in advanced heart failure: implications for 'triggering' adverse cardiac events. *Circulation.* 1997;96:1835-42.