

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Controle neurovascular durante o exercício em pacientes com doença arterial
coronariana com e sem apneia obstrutiva do sono

Verônica de Oliveira Lopes

São Paulo

2022

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
ESCOLA DE EDUCAÇÃO FÍSICA E ESPORTE

Controle neurovascular durante o exercício em pacientes com doença arterial
coronariana com e sem apneia obstrutiva do sono

Verônica de Oliveira Lopes

São Paulo

2022

VERÔNICA DE OLIVEIRA LOPES

Controle neurovascular durante o exercício em pacientes com doença arterial coronariana com e sem apneia obstrutiva do sono

Dissertação apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Área de concentração:

Estudos Biodinâmicos da Educação Física e Esporte

Orientadora:

Profa. Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon

São Paulo

2022

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: LOPES, V.

Título: Controle neurovascular durante o exercício em pacientes com doença arterial coronariana com e sem apneia obstrutiva do sono

Dissertação apresentada à Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ___/___/___

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Catálogo da Publicação
Serviço de Biblioteca
Escola de Educação Física e Esporte da Universidade de São Paulo

Lopes, Verônica de Oliveira

Controle neurovascular durante o exercício em pacientes com
doença arterial coronariana com e sem apneia obstrutiva do sono /
Verônica de Oliveira Lopes . – São Paulo : [s.n.], 2022.

81p.

Dissertação (Mestrado) - -Escola de Educação Física e Esporte
da Universidade de São Paulo.

Orientadora: Profa. Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon

1. Fisiologia do exercício 2. Pressão arterial 3. Cardiopatias
4. Apneia obstrutiva do sono I. Título.

Dedico esta dissertação a Deus, minha família e meu marido, que me animam, me ajudam e torcem por mim incondicionalmente.

E não nos cansemos de fazer o bem, pois no tempo próprio colheremos, se não desanimarmos.

Gálatas 6:9

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente a **Deus** por me permitir concluir este processo desafiador.

Agradeço a minha família, que teve muita paciência comigo nesse tempo e me deu forças para chegar até aqui. A minha mãe, **Rosana**, pelas orações e suporte emocional. Ao meu pai, **Evandro**, por toda ajuda com seus conhecimentos estatísticos, experiência acadêmica e paciência. Ao meu irmão, **Matheus**, e minha cunhada **Natália**, que sempre me incentivam e acreditam em mim. Sem todos vocês não teria conseguido. Muito obrigada!

Agradeço a minha orientadora Professora Doutora **Maria Urbana Pinto Brandão Rondon**, por partilhar de seu vasto conhecimento, aceitar o desafio de me orientar e me ajudar a desenvolver este trabalho. Muito obrigada!

Agradeço ao meu marido, Doutor **Guilherme Fonseca**, que sempre me ajudou em todos os sentidos possíveis. Você é inspiração para mim, como companheiro, pesquisador e profissional. Obrigada, eternamente!

Agradeço à Doutora **Larissa Ferreira dos Santos**, minha orientadora de TCC do Aprimoramento e colega de LACAC, que sempre teve uma paciência inesgotável para me ensinar muito. Você é um exemplo para mim! Agradeço à Mestra **Graziela Amaro Vicente**, pelas risadas, conversas, ensinamentos e toda ajuda de sempre! Agradeço à Mestra **Edna Silva**, pela colaboração e boas conversas! Obrigada, meninas!

Agradeço aos professores, colegas, secretárias e médicas da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, **Eduardo Rondon, Ana Cláudia, Chris Menegassi, Kelly, Sandrinha, Elaine, Fabi, Rô, Mônica**, Dra **Amanda**, Dra **Fabi**, Dr **Marcel** e Dra **Jani**. Vocês me ensinam muito e foram essenciais na rotina do laboratório! Obrigada pelas risadas e muitas trocas de conhecimento!

Agradeço aos funcionários da EEFE, principalmente ao **Márcio Aparecido do Nascimento**, agora ex-funcionário. Sempre me salvando quando precisei! Obrigada por toda ajuda e alegria!

Agradeço à **CAPES** pelo apoio financeiro e aos **voluntários** que fizeram com que a execução dessa pesquisa fosse possível!

Muito obrigada!

RESUMO

LOPES, V. **Controle neurovascular durante o exercício em pacientes com doença arterial coronariana com e sem apneia obstrutiva do sono.** Ano 2022. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo, São Paulo 2022.

Introdução: Pacientes com doença arterial coronariana (DAC) apresentam disfunção autonômica e vascular em repouso e durante o exercício físico. Da mesma forma, essas alterações têm sido documentadas em indivíduos com apneia obstrutiva do sono (AOS), comorbidade altamente prevalente em pacientes com DAC. Contudo, ainda não é conhecido se a presença de AOS em pacientes com DAC pode potencializar as alterações neurovasculares em repouso e durante o exercício físico nestes pacientes. **Objetivos:** 1- Avaliar o controle neurovascular por meio da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), fluxo sanguíneo muscular (FSM), condutância vascular do antebraço (CVA), pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) em repouso e durante o exercício isométrico de preensão de mão (*Handgrip*; HG) em pacientes com DAC e; 2- Avaliar o impacto da presença da AOS no controle neurovascular em repouso e durante o exercício isométrico de HG em pacientes com DAC. **Métodos:** Foram estudados 30 pacientes com diagnóstico de DAC, divididos em dois grupos de acordo com a presença de AOS: um grupo de pacientes com DAC e AOS (DAC+AOS, n=15) e outro grupo com DAC sem AOS (DAC-AOS, n=15). Foi incluído um grupo controle saudável (CS, n=15) para comparação com os grupos com DAC. Foram avaliadas a presença de AOS (polissonografia), a ANSM (microneurografia), PA (método oscilométrico indireto), FC (eletrocardiograma, ECG) e FSM (pletismografia de oclusão venosa) em repouso e durante o exercício de HG a 30% da contração voluntária máxima (CVM). A CVA no antebraço foi calculada pela divisão do FSM pela PA média. O teste t de *Student* para amostras independentes foi utilizado para a comparação das características físicas, clínicas, hemodinâmicas e autonômicas entre os grupos DAC e CS ou a análise de variância (ANOVA) de um fator nos grupos DAC+AOS, DAC-AOS e CS em repouso. Para a comparação das variáveis estudadas durante o exercício físico entre os grupos (DAC vs. CS ou DAC+AOS vs. DAC-AOS vs. CS) foi empregada a análise de variância (ANOVA) de dois caminhos. Para análise de covariantes foi empregada a ANCOVA. Para a

comparação da resposta das variáveis durante o exercício físico, foi utilizado o teste t de *Student* para amostras independentes (DAC vs. CS) ou a ANOVA de um fator (resposta nos grupos DAC+AOS vs. DAC-AOS vs. CS). O teste *post-hoc* de *Scheffé* foi aplicado para determinar a diferença entre os grupos quando necessário e foi aceita como diferença estatisticamente significativa quando $p < 0,05$. **Resultados:** Comparando-se os grupos DAC e CS, observou-se que os níveis da ANSM tanto em disparos por minuto quanto corrigida por 100 batimentos foram significativamente maiores no grupo DAC, em repouso ($p < 0,01$ para ambas) e durante o exercício isométrico de HG ($p < 0,01$ e $p < 0,05$, respectivamente). Adicionalmente, a resposta da ANSM durante o exercício estava significativamente aumentada no grupo DAC em relação ao CS (ANSM disparos/min $p = 0,03$ e ANSM disparos/100bat $p = 0,01$). O nível e a resposta do FSM ($p = 0,04$ para ambos) e da CVA ($p = 0,02$ e $p = 0,03$, respectivamente) foram significativamente menores no grupo DAC. Quando os grupos DAC foram divididos de acordo com a ausência (DAC-AOS) ou presença (DAC+AOS) de AOS, observou-se que no repouso, ambos os grupos com DAC apresentaram níveis de ANSM em disparos por minuto ($p = 0,01$) e corrigida por 100 batimentos cardíacos ($p = 0,01$) semelhantes entre si, mas significativamente maiores que o grupo CS. De forma semelhante, durante o exercício isométrico de HG, a ANSM em disparos por minuto e corrigida por 100 batimentos foi significativamente maior em ambos os grupos com DAC, em nível (DAC-AOS $p = 0,01$ e DAC+AOS $p = 0,02$) e em resposta (DAC-AOS $p = 0,03$ e DAC+AOS $p = 0,03$), em relação ao grupo CS. Interessantemente, nenhuma diferença significativa entre os grupos DAC-AOS e DAC+AOS foi observada durante o exercício. Adicionalmente, o FSM e a CVA foram significativamente menores durante o exercício de HG em ambos os grupos com DAC, tanto em nível (FSM: DAC-AOS $p = 0,04$ e DAC+AOS $p = 0,03$; CVA: DAC-AOS $p = 0,03$ e DAC+AOS $p = 0,04$) como em resposta, independentemente do diagnóstico de AOS. Não observamos diferenças significativas no FSM e na CVA entre os grupos com DAC. **Conclusão:** O controle neurovascular durante repouso e durante o exercício isométrico de HG está prejudicado nos pacientes com DAC crônica. A presença da AOS não exacerbou a disfunção neurovascular nesses pacientes com DAC crônica.

Palavras-chave: sistema nervoso simpático; fluxo sanguíneo muscular; exercício isométrico; apneia obstrutiva do sono; doença da artéria coronariana.

ABSTRACT

LOPES, V. Neurovascular control during exercise in patients with coronary artery disease with and without obstructive sleep apnea.

Introduction: Patients with coronary artery disease (CAD) have autonomic and vascular dysfunction at rest and during physical exercise. Likewise, these changes have been documented in individuals with obstructive sleep apnea (OSA), a highly prevalent comorbidity in patients with CAD. However, it is not yet known whether the presence of OSA in patients with CAD can potentiate neurovascular changes at rest and during physical exercise in these patients. **Objective:** 1- To evaluate neurovascular control through muscle sympathetic nerve activity (MSNA), muscle blood flow (FBF), forearm vascular conductance (FVC), blood pressure (BP) and heart rate (HR) at rest and during isometric exercise handgrip (Handgrip; HG) in patients with CAD and; 2- To evaluate the impact of the presence of OSA on neurovascular control at rest and during isometric HG exercise in patients with CAD. **Methods:** Thirty patients diagnosed with CAD were studied, divided into two groups according to the presence of OSA: a group of patients with CAD and OSA (CAD+OSA, n=15) and another group with CAD without OSA (CAD-OSA, n=15). A healthy control group (HC, n=15) was included for comparison with the CAD groups. The presence of OSA (polysomnography), MSNA (microneurography), BP (indirect oscillometric method), HR (electrocardiogram, ECG) and FBF (venous occlusion plethysmography) at rest and during HG exercise at 30% of maximum voluntary contraction (MVC) were evaluated. Forearm FVC was calculated by dividing the FBF by the mean BP. Student's t test for independent samples was used to compare physical, clinical, hemodynamic and autonomic characteristics between the CAD and CS groups or the one-way analysis of variance (ANOVA) in the CAD+OSA, CAD-OSA and CS groups in rest. To compare the variables studied during physical exercise between the groups (CAD vs. CS or CAD+AOS vs. CAD-AOS vs. CS) two-way analysis of variance (ANOVA) was used. For covariant analysis, ANCOVA was used. To compare the response of variables during physical exercise, Student's t test was used for independent samples (DAC vs. CS) or one-way ANOVA (response in the CAD+AOS groups vs. CAD-AOS vs. CS) . Scheffé's post-hoc test was applied to determine the difference between groups when necessary and was accepted as a statistically significant difference when $p < 0.05$. **Results:** Comparing the CAD and HC groups, it was observed that sympathetic levels both in bursts per minute and corrected for 100 heartbeats were significantly higher in the CAD group, at rest ($p < 0.01$ for both) and during isometric exercise of HG ($p < 0.01$ and $p < 0.05$, respectively). Additionally, the MSNA response during exercise was significantly increased in the CAD group compared to the HC (MSNA bursts/min $p = 0.03$ and MSNA bursts/100hb $p = 0.01$). The FBF level and response ($p = 0.04$ for both) and FVC ($p = 0.02$ and $p = 0.03$, respectively) were significantly lower in the CAD group. When the CAD groups were divided according to the absence (CAD-OSA) or presence (CAD+OSA) of OSA, it was observed that at rest, both CAD groups presented MSNA levels in bursts per minute ($p = 0.01$) and corrected for 100 heartbeats ($p = 0.01$) similar to each other, but

significantly higher than the HC group. Similarly, during isometric HG exercise, the MSNA in bursts per minute and corrected for 100 heartbeats was significantly higher in both CAD groups, at level (CAD-AOS $p=0.01$ and CAD+AOS $p=0.02$) and in response (DAC-AOS $p=0.03$ and CAD+AOS $p=0.03$), in relation to the HC group. Interestingly, no significant difference between the DAC-AOS and DAC+AOS groups was observed during exercise. Additionally, FBF and FVC were significantly lower during HG exercise in both groups with CAD, both in terms of level (FBF: DAC-AOS $p=0.04$ and DAC+AOS $p=0.03$; FVC: DAC-OSA $p=0.03$ and CAD+OSA $p=0.04$) as in response, regardless of OSA diagnosis. We did not observe significant differences in FBF and FVC between the groups with CAD. **Conclusion:** Neurovascular control during rest and during HG isometric exercise is impaired in patients with chronic CAD. The presence of OSA did not exacerbate neurovascular dysfunction in these patients with chronic CAD.

Key words: sympathetic nervous system; muscle blood flow; isometric exercise; sleep apnea, obstructive; coronary artery disease.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
AHA	<i>American Heart Association</i>
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
AOS	Apneia obstrutiva do sono
CC	Comando central
CS	Controle saudável
CVA	Condutância vascular do antebraço
CVM	Contração voluntária máxima
DAC	Doença arterial coronariana
DC	Débito cardíaco
DCNT	Doença crônica não transmissível
DCV	Doença cardiovascular
DLP	Dislipidemia
DM	Diabetes mellitus
ECG	Ecocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiografia
EOG	Eletrooculograma
EROS	Espécies reativas de oxigênio
ESC	<i>European Society of Cardiology</i>
FC	Frequência cardíaca
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
FSM	Fluxo sanguíneo muscular
FSV	Fluxo sanguíneo visceral
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HC	Hospital das Clínicas
HG	<i>Handgrip</i>
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IAH	Índice apneia-hipopneia

IMC	Índice de massa corpórea
INCOR	Instituto do Coração
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
OMS	Organização Mundial da Saúde
OPAS	Organização Pan-Americana de Saúde
REC	Recuperação
RVP	Resistência vascular periférica
TCP	Teste cardiopulmonar
VFC	Varição da frequência cardíaca
VS	Volume sistólico

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Formação da placa aterosclerótica. (DM= diabetes mellitus; DLP= dislipidemia; LDL= lipoproteína de baixa densidade; HAS= hipertensão arterial sistêmica; IAM= infarto agudo do miocárdio). 26
- Figura 2.** Aparelho de tipo VIVAD E9..... 36
- Figura 3.** Cicloergômetro (Ergoline – Via Sprint 150 P)..... 37
- Figura 4.** Polissonografia basal. 38
- Figura 5.** Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia. 39
- Figura 6.** Avaliação do fluxo sanguíneo muscular pela técnica de pletismografia de oclusão venosa. 40
- Figura 7.** DIXTAL: método oscilométrico indireto de aferição de PA (lado esquerdo); Eletrodo para ECG (lado direito). 41
- Figura 8.** Protocolo Experimental. HG= handgrip; REC= recuperação; CVM= contração voluntária máxima; PA= pressão arterial; FC= frequência cardíaca; FSM= fluxo sanguíneo muscular; ANSM= atividade nervosa simpática muscular..... 41
- Figura 9.** (A) Comportamento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) expressa em disparos por minuto (disparos/min) no grupo de pacientes com doença arterial coronariana (DAC, n= 18) e no grupo controle saudável (CS, n= 11), no repouso e no 3º minuto de exercício isométrico de preensão de mão (Handgrip, HG) realizado a 30% da contração voluntária máxima. (B) Resposta da ANSM em disparos por meio na análise da área sob a curva (ASC) durante 3 minutos de exercício de HG nos grupos DAC e CS. *= vs. Repouso ($p < 0,05$); †= vs. CS ($p < 0,05$). 47
- Figura 10.** (A) Comportamento do fluxo sanguíneo muscular (FSM) no grupo de pacientes com doença arterial coronariana (DAC, n= 27) e no grupo controle saudável (CS, n= 12), no repouso

e no 3º minuto de exercício isométrico de preensão de mão (Handgrip, HG) realizado a 30% da contração voluntária máxima. (B) Resposta do FSM por meio na análise da área sob a curva (ASC) durante 3 minutos de exercício de HG nos grupos DAC e CS. *= vs. Repouso ($p < 0,05$); †= vs. CS ($p < 0,05$)..... 48

Figura 11. (A) Comportamento da condutância vascular no antebraço (CVA) no grupo de pacientes com doença arterial coronariana (DAC, n= 23) e no grupo controle saudável (CS, n= 10), no repouso e no 3º minuto de exercício isométrico de preensão de mão (Handgrip, HG) realizado a 30% da contração voluntária máxima. (B) Resposta da CVA por meio na análise da área sob a curva (ASC) durante 3 minutos de exercício de HG nos grupos DAC e CS. *= vs. Repouso ($p < 0,05$); †= vs. CS ($p < 0,05$).....48

Figura 12. (A) Comportamento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) expressa em disparos por minuto (disparos/min) no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem (DAC-AOS, n= 9) e com (DAC+AOS, n= 9) apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável (CS, n= 11), no repouso e no 3º minuto de exercício isométrico de preensão de mão (Handgrip, HG) realizado a 30% da contração voluntária máxima. (B) Resposta da ANSM em disparos por meio na análise da área sob a curva (ASC) durante 3 minutos de exercício isométrico de HG nos grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS. *= vs. Repouso ($p < 0,05$); †= vs. CS ($p < 0,05$).. 54

Figura 13. (A) Comportamento do fluxo sanguíneo muscular (FSM) no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem (DAC-AOS, n= 13) e com (DAC+AOS, n= 14) apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável (CS, n= 12) no repouso e no 3º minuto de exercício isométrico de preensão de mão (Handgrip, HG) realizado a 30% da contração voluntária máxima. (B) Resposta do FSM por meio na análise da área sob a curva (ASC) durante 3 minutos de exercício isométrico de HG nos grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS. *= vs. Repouso ($p < 0,05$); †= vs. CS ($p < 0,05$).....55

Figura 14. (A) Comportamento da condutância vascular no antebraço (CVA) no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem (DAC-AOS, n= 12) e com (DAC+AOS, n= 13) apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável (CS, n= 10) no repouso e no 3º minuto de exercício isométrico de preensão de mão (Handgrip, HG) realizado a 30% da contração voluntária máxima. (B) Resposta da CVA por meio na análise da área sob a curva (ASC) durante 3 minutos de exercício isométrico de HG nos grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS. *= vs. Repouso ($p < 0,05$); †= vs. CS ($p < 0,05$).....55

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1.** Características físicas, laboratoriais e clínicas dos pacientes com doença arterial coronariana e dos indivíduos controle saudáveis.....44
- Tabela 2.** Características hemodinâmicas e neurovasculares em repouso no grupo de pacientes com doença arterial coronariana e no grupo controle saudável.....46
- Tabela 3.** Características hemodinâmicas e neurovasculares durante o exercício isométrico de *handgrip* no grupo de pacientes com doença arterial coronariana e no grupo controle saudável 47
- Tabela 4.** Características físicas, laboratoriais e clínicas dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis.....50
- Tabela 5.** Características hemodinâmicas e neurovasculares em repouso no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis.....52
- Tabela 6.** Características hemodinâmicas e neurovasculares durante o exercício isométrico de *handgrip* no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável.....53

SUMÁRIO

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

RESUMO

ABSTRACT

1 INTRODUÇÃO	21
2 OBJETIVOS	24
3 HIPÓTESES	24
4 REVISÃO DE LITERATURA	25
4.1 Controle neurovascular em repouso e durante o exercício físico	28
4.2 Controle neurovascular durante o exercício dinâmico e isométrico em pacientes com doença cardiovascular	30
4.3 Apneia obstrutiva do sono e doença arterial coronariana	32
5 MÉTODOS	34
5.1 Sujeitos	34
5.1.1 Critérios de Inclusão	35
5.1.2 Critérios de Exclusão	35
5.2 Medidas e Procedimentos	36
5.2.1 Avaliação da função cardíaca (Ecocardiograma com “Doppler”)	36
5.2.2 Avaliação capacidade funcional	37
5.2.3 Avaliação da apneia obstrutiva do sono	37
5.2.4 Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular	39

5.2.5	Avaliação do Fluxo Sanguíneo Muscular do Antebraço	39
5.2.6	Avaliação da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca	40
5.3	Protocolo experimental	41
5.4	Análise estatística	42
6	RESULTADOS	29
6.1	Seleção dos participantes	43
6.2	PARTE I – Comparação entre pacientes com doença arterial coronariana vs. controle saudável	43
6.2.1	Características físicas, laboratoriais e clínicas no grupo de pacientes com doença arterial coronariana e no grupo controle saudável	43
6.2.2	Controle neurovascular em repouso no grupo de pacientes com doença arterial coronariana e no grupo controle saudável	45
6.2.3	Controle neurovascular durante o exercício isométrico no grupo de pacientes com doença arterial coronariana e no grupo controle saudável	46
6.3	PARTE II – Comparação entre pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e indivíduos controle saudável	49
6.3.1	Características físicas, laboratoriais e clínicas no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável.....	49
6.3.2	Controle neurovascular em repouso no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável	51
6.3.3	Controle neurovascular durante o exercício isométrico no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável	52
7	DISCUSSÃO	56
7.1	Amostra.....	57
7.2	Controle neurovascular em repouso e durante o exercício isométrico em pacientes com doença arterial coronariana e indivíduos controle saudável.....	57
7.3	Controle neurovascular em repouso e durante o exercício isométrico em pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e em indivíduos controle saudável.....	60

7.4 Limitações.....	62
7.5 Considerações finais e perspectivas.....	63
8 CONCLUSÕES.....	64
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	65
APÊNDICES	78

1 INTRODUÇÃO

As doenças crônicas não transmissíveis (DCNT) foram a principal causa de mortalidade mundial, responsáveis por 23,4 milhões de mortes entre 2009 e 2010 (ALWAN *et al.*, 2010). Dados de 2018 apontaram 41 milhões de mortes no mundo por ano devido às DCNT, o equivalente a 71% de todas as mortes (OPAS/OMS, 2018). Segundo dados de 2020 da Organização Mundial da Saúde (OMS), das dez principais causas de morte mundiais, as DCNT são responsáveis por sete delas (OPAS/OMS, 2020). E em 2021 as DCNT causaram 74% de todas as mortes (OMS, 2021). Dentre as DCNT mais frequentes estão diabetes *mellitus* (DM), doenças respiratórias crônicas, cânceres e as doenças cardiovasculares (DCV), as quais são a principal causa de mortalidade no mundo (OMS, 2018; VIRANI *et al.*, 2021).

No Brasil esse cenário não é diferente. As DCNT são a principal causa de morte no país (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Dados de 2021 do Ministério da Saúde apontam que 77% das mortes por DCNT ocorrem em países de média e baixa renda (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021). Além disso, as DCV apresentaram-se entre as 5 principais causas de morte em 2000 e 2013. Adicionalmente, o infarto agudo do miocárdio (IAM) foi a segunda causa de morte no país dentro desse período (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018) sendo que, em geral, a doença arterial coronariana (DAC) é uma de suas principais causas. Também foi documentado que doenças cardíacas isquêmicas, como a DAC, foram a principal causa de morte no Brasil tanto para homens quanto para mulheres na faixa etária de 40 a 59 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018).

A DAC é caracterizada pela deficiência na irrigação miocárdica gerada pelo estreitamento das artérias coronárias devido às obstruções, as quais ocorrem principalmente, pela formação de placas ateroscleróticas. Adicionalmente, os principais fatores de risco para a DAC, tais como, o sedentarismo, a hipertensão arterial sistêmica (HAS), o tabagismo, a DM, a dislipidemia (DLP) e a obesidade, podem também causar injúria endotelial, iniciando um processo inflamatório complexo que leva à formação da placa aterosclerótica (DE PINHO *et al.*, 2010). Posteriormente, essa placa aterosclerótica leva à gradativa redução no lúmen vascular, o que contribui para a diminuição do fluxo sanguíneo coronariano (DE PINHO *et al.*, 2010).

Importantes ajustes cardiovasculares ocorrem tanto em repouso quanto durante situações fisiológicas como o exercício físico dinâmico e isométrico. Tais ajustes ocorrem para manutenção da homeostase ou para suprir as demandas de fluxo sanguíneo muscular (FSM) durante o exercício. Durante o exercício dinâmico e isométrico, estes ajustes são iniciados com

a ativação do comando central (CC) e dos ergorreceptores (mecano e metaborreceptores) na musculatura esquelética. Esses mecanismos levam ao aumento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), ajuste no ponto de operação dos barorreceptores arteriais. Durante o exercício dinâmico ocorre a elevação do volume sistólico e do débito cardíaco (DC), aumento da pressão arterial (PA) e diminuição do fluxo sanguíneo para a região visceral. Todo esse ajuste resulta no redirecionamento do fluxo sanguíneo para a musculatura ativa diante do exercício físico (FISHER *et al.*, 2014; NOBREGA *et al.*, 2014). Durante o exercício isométrico o CC também exerce importante atuação, bem como as aferências periféricas que modulam tal atuação. Além disso, durante o exercício isométrico, a vasoconstrição exerce papel essencial para o aumento da PA, uma vez que ocorre expressiva ativação ergorreflexa e aumento da pós-carga (NOBREGA *et al.*, 2014).

Nesse sentido, se considerarmos os pacientes com DAC, que sabidamente apresentam disfunção endotelial (HAMBRECHT *et al.*, 2000; TOUSOULIS *et al.*, 2011) e disfunção autonômica mesmo em situações de repouso (BADROV *et al.*, 2016; BIGGER *et al.*, 1993; GRAHAM *et al.*, 2002; GRAHAM *et al.*, 2004; KLEIGER *et al.*, 1987), é possível que a regulação cardiovascular durante a condição de exercício físico dinâmico, ou mesmo estático, possa estar alterada nesses pacientes. De fato, tem sido documentado que em pacientes após IAM, o nível da ANSM durante o exercício físico de preensão de mão (*handgrip*, HG) realizado a 30% da contração voluntária máxima, estava exacerbado e a resposta vasodilatadora muscular estava diminuída em comparação aos indivíduos saudáveis (MARTINEZ *et al.*, 2013). Estudo de Badrov e colaboradores de 2019 documentou o controle neurovascular durante o repouso e o exercício isométrico de *handgrip* em pacientes com DAC crônica, mostrando que esses pacientes tanto em repouso quanto durante o exercício isométrico apresentaram ANSM aumentada (BADROV *et al.*, 2019).

Por outro lado, tem sido documentado que uma comorbidade importante e com grande prevalência em pacientes com DAC é a presença de apneia obstrutiva do sono (AOS). De fato, foi demonstrado que em um grupo de 772 pacientes com DAC, 39% apresentavam AOS (ALONDERIS *et al.*, 2017).

A AOS é caracterizada pela ocorrência da obstrução das vias aéreas superiores, levando a episódios de hipopneias, ou seja, reduções da ventilação com queda na saturação de oxigênio, e apneias durante o período de sono (DRAGER *et al.*, 2011). Sabe-se que tal comorbidade também pode levar, por si só, à disfunção endotelial, alteração autonômica e aumento de citocinas inflamatórias (LEE *et al.*, 2011). Interessantemente, estudo realizado por Ueno *et al.* (2017) demonstrou que pacientes com AOS, sem DCV conhecida ou fator de risco associado,

apresentavam resposta exacerbada da ANSM durante o exercício de preensão de mão (UENOPARDI *et al.*, 2017).

Assim, sabendo-se que tanto a DAC como a AOS apresentam condições fisiopatológicas que potencialmente se sobrepõem, podemos especular que durante o exercício físico, o controle neurovascular possa estar ainda mais prejudicado em pacientes com associação de DAC e AOS. Contudo, o controle neurovascular ainda não foi estudado nesses pacientes com DAC e AOS em repouso e durante o exercício isométrico de preensão de mão (*Handgrip*, HG).

2 OBJETIVOS

2.1 Avaliar o controle neurovascular por meio da ANSM, FSM, condutância vascular do antebraço (CVA), PA e frequência cardíaca (FC) em repouso e durante o exercício isométrico de HG, realizado a 30% da contração voluntária máxima (CVM) em pacientes com DAC.

2.2 Avaliar o impacto da presença da AOS no controle neurovascular por meio da ANSM, FSM, CVA, PA e FC em repouso e durante o exercício isométrico de HG realizado a 30% da CVM em pacientes com DAC.

3 HIPÓTESES

3.1 Pacientes com DAC apresentarão níveis e resposta de ANSM aumentados e níveis e resposta de FSM e CVA diminuídos em repouso e durante HG em relação aos participantes do grupo controle saudável (CS), enquanto a FC e PA serão semelhantes entre os grupos, uma vez que os pacientes com DAC fazem uso de medicações reguladoras (beta- bloqueadores e diuréticos).

3.2 A presença da AOS potencializará as alterações do controle neurovascular em repouso e durante o exercício de HG nos pacientes com DAC, evidenciados pelos níveis e resposta de ANSM aumentados e níveis e resposta de FSM e CVA diminuídos nos pacientes com DAC e AOS em relação aos pacientes com DAC sem AOS e aos participantes do grupo CS .

4 REVISÃO DE LITERATURA

A principal causa de mortalidade mundial é atribuída às DCNT (cânceres, DM, doenças respiratórias crônicas e DCV), as quais foram responsáveis por um total de 23,4 milhões de mortes entre 2009 e 2010 (ALWAN *et al.*, 2010). Dados da Organização Pan- Americana da Saúde de 2018 apontam um total de 41 milhões de mortes no mundo por ano devido às DCNT, o que equivaleu a 71% de todas as mortes (OPAS/OMS, 2018). Dados da Organização Mundial da Saúde (OMS) apontam que 74% de todas as mortes foram causadas por DCNT (OMS, 2021). Adicionalmente, dados indicam que 44% das mortes por DCNT foram causadas por DCV no ano de 2016 (OMS, 2020).

Nas Américas, segundo dados da OMS de 2019, as DCNT são responsáveis por 80,7% (5,5 milhões) de todas as mortes por ano, sendo que, 38,9% dessas mortes são prematuras, ocorrendo em indivíduos com menos de 70 anos (OPAS/OMS, 2019). Ainda, dados epidemiológicos dos Estados Unidos, mostram que as DCV são a principal causa de morte independentemente da idade, sexo e etnia. Além disso, dentre essas doenças, a DAC é a principal causa de morte, a qual corresponde a 42,1% do total de mortes no país (VIRANI *et al.*, 2021).

No Brasil, as DCNT foram a principal causa de morte, segundo o Plano de Ações Estratégicas para o Enfrentamento das DCNT de 2021 elaborado pelo Ministério da Saúde (DE FREITAS *et al.* 2021). E, segundo o Ministério, as doenças do aparelho circulatório estão entre as 5 principais causas de morte de 2019 para todas as idades a partir dos 10 anos. Segundo documento de 2019 do Ministério, as DCNT continuam, como a principal causa de morte no país, correspondendo a uma taxa de 172,4 mortes a cada 100 mil habitantes (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2019). Adicionalmente, as doenças cardíacas isquêmicas, dentre elas a DAC, foram a principal causa de morte no Brasil em homens e mulheres de 40 a 59 anos de idade (MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2018). Assim, conforme mencionado anteriormente, a DAC é uma das maisprevalentes e com maior impacto nas taxas de mortalidade, dentre as DCV.

A DAC é caracterizada pelo comprometimento da perfusão coronariana, ocasionando um desbalanço entre a oferta e a demanda de oxigênio para o miocárdio. Esse prejuízo na irrigação miocárdica pode ter diferentes causas: ocorrência de trombose, vasoespasmos ou, a principal delas que corresponde a 90% dos casos, a formação de placa aterosclerótica (SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA, 2007). Neste caso, a deficiência na irrigação sanguínea do tecido cardíaco ocorre pelo estreitamento da luz do vaso devido às obstruções mecânicas causadas por placas ateroscleróticas nas artérias coronárias, reduzindo

assim o fluxo sanguíneo nessa região (DE PINHO *et al.*, 2010).

Sabe-se que os principais fatores de risco para o desenvolvimento da DAC são HAS, obesidade, tabagismo, sedentarismo, DM, entre outros (MACK *et al.*, 2016). Tais fatores podem levar à injúria endotelial e ao início do processo de formação da placa aterosclerótica. A lipoproteína de baixa densidade (LDL) é acumulada entre as camadas íntima e média do vaso e é oxidada. A presença da LDL oxidada sinaliza a migração de macrófagos para essa região. Os macrófagos fagocitam essas partículas oxidadas de LDL, formando as células espumosas. Com a presença dos macrófagos há aumento da inflamação, com a produção de citocinas pró-inflamatórias, aumento dos fatores de crescimento e da matriz extracelular. Dessa forma, a placa aterosclerótica é consolidada, podendo configurar uma placa estável, a qual pode gerar angina aos grandes esforços ou uma placa instável, podendo levar ao rompimento da mesma e formação do trombo, o qual pode se apresentar clinicamente como IAM (BOATENG *et al.*, 2013). O processo de formação da placa aterosclerótica pode ser observado na Figura 1.

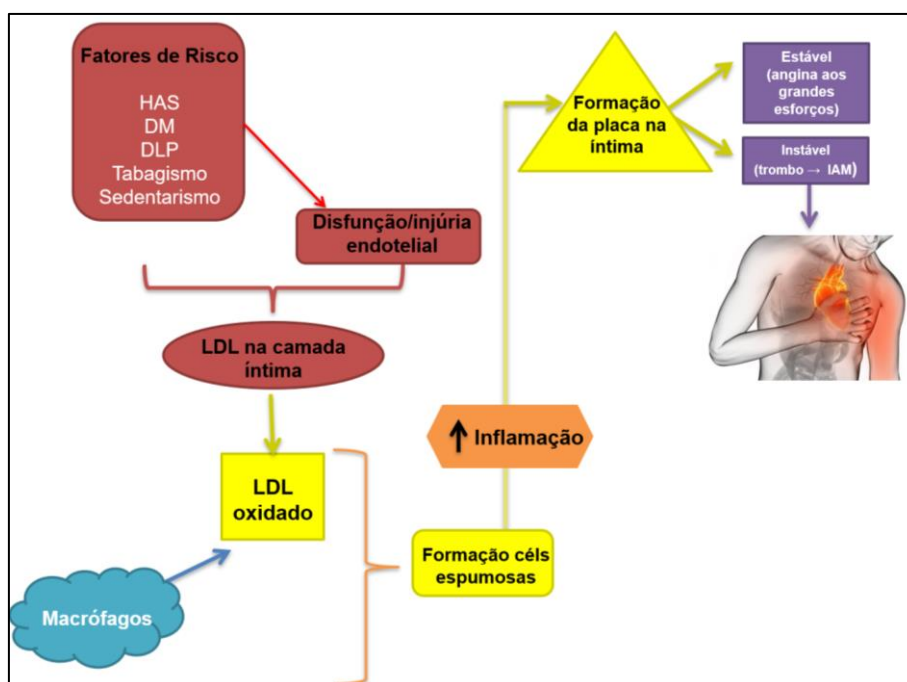


Figura 1. Formação da placa aterosclerótica. (HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; DLP= dislipidemia; LDL= *low density lipoprotein* (lipoproteína de baixa densidade); IAM= infarto agudo do miocárdio).

A DAC pode apresentar o estágio agudo e o estágio crônico, sobre o qual foi focado o presente trabalho. Na diretriz da Sociedade Europeia de Cardiologia (ESC) em 2019, houve a mudança de conceito de DAC estável para DAC crônica, uma vez que é entendida que as condições e características da DAC variam com o tempo, hábitos de vida do paciente etc.. A

diretriz também apresentou 6 cenários possíveis para caracterização da DAC crônica: DAC suspeita, quando há presença de sintomas anginosos; insuficiência cardíaca (IC) com suspeita de origem a partir da presença de DAC; pacientes com revascularização ou síndrome coronária aguda recente; pacientes assintomáticos com DAC detectada por meio de rastreio clínico; pacientes que apresentem angina e suspeita de doença vasoespástica ou microvascular; pacientes que realizaram revascularização ou apresentaram síndrome coronária aguda há mais de um ano (sendo esse último cenário o mais frequente dentre os pacientes da amostra deste trabalho) (LOPES, *et al.*, 2019).

A aterosclerose, que pode levar a manifestações clínicas importantes como a própria DAC, gera o aumento de espécies reativas de oxigênio (EROS) na parede vascular, o que leva à resposta vasoconstritora aumentada (ADAMS, *et al.*, 2005). A redução na biodisponibilidade de óxido nítrico associada ao aumento do estresse oxidativo promove a apoptose de células endoteliais e, conseqüentemente, agravo da disfunção endotelial e isquemia nos pacientes com DAC (LINKE *et al.*, 2006). A disfunção endotelial gera a redução do FSM uma vez que interfere na vasodilatação dependente do endotélio (GHISI *et al.*, 2010). Além da disfunção endotelial, na aterosclerose também se pode observar o aumento da ativação plaquetária e trombótica (GAO *et al.*, 2004.) e inflamação vascular (TOUSOULIS *et al.*, 2011).

A disfunção endotelial tem sido bem caracterizada nos pacientes com DAC (TOUSOULIS *et al.*, 2011). Sabe-se que em endotélio íntegro, a infusão intra-arterial de acetilcolina leva a uma resposta vasodilatadora pelo aumento da síntese do óxido nítrico nas células endoteliais. O óxido nítrico, agindo no músculo liso do vaso induz o relaxamento dessas células. No entanto, estudo clássico realizado por Ludmer *et al.* (1986) demonstrou que a infusão intra-coronária de acetilcolina provocava uma vasoconstrição paradoxal nos pacientes com DAC, demonstrando assim, pela primeira vez, a existência de disfunção endotelial nesses pacientes (LUDMER *et al.*, 1986). A partir desse estudo, outros grupos de pesquisa também têm comprovado a disfunção endotelial associada à DAC (ADAMS *et al.*, 2005; HAMBRECHT *et al.*, 1998). De fato, estudo clássico realizado por Hambrecht R. *et al.* demonstrou que o fluxo sanguíneo coronário permaneceu inalterado após infusão intra-coronária de acetilcolina em pacientes com DAC (HAMBRECHT *et al.*, 2000).

Outro aspecto importante na fisiopatologia da DAC é a presença da disfunção autonômica, fator que exerce influência na piora prognóstica desses pacientes (BADROV *et al.*, 2016; BIGGER *et al.*, 1993; GRAHAM *et al.*, 2002; GRAHAM *et al.*, 2004; KLEIGER *et al.*, 1987).

Sabe-se que um dos métodos bastante utilizados para avaliar a função autonômica

cardíaca é através da medida da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), cuja técnica consiste na análise não invasiva que avalia a modulação simpática e parassimpática no ritmo cardíaco e que possui valor prognóstico nesses pacientes com doença cardiovascular (REIS *et al.*, 1998).

Interessantemente, em estudo realizado por Bigger *et al.* (BIGGER *et al.*, 1993) o qual avaliou a VFC medida no domínio da frequência em 331 pacientes um ano após o IAM, esses autores observaram que os pacientes com a VFC reduzida apresentavam mortalidade aumentada, sendo que o risco relativo de morte para os indivíduos com baixa VFC apresentava um salto de 2,5 para 5,6.

Ainda, estudo clássico realizado por La Rovere *et al.* com 1284 pacientes após IAM demonstrou que essa população apresentava sensibilidade barorreflexa diminuída e, conseqüentemente, pior prognóstico (LA ROVERE *et al.*, 1988). Em experiência do nosso laboratório, observamos por meio da medida direta da atividade simpática no nervo fibular que durante o repouso, a ANSM se encontrava aumentada em pacientes após IAM, mesmo na fase crônica da doença, já que, 7 meses após o evento isquêmico, a ANSM continuava elevada nesses pacientes quando comparados a um grupo controle saudável (MARTINEZ *et al.*, 2011).

Assim, com base nesses estudos documentados na literatura, evidencia-se, portanto, a presença de disfunção autonômica nos pacientes com DAC.

Interessantemente, essas disfunções endotelial e autonômica observadas em pacientes com DAC podem prejudicar a regulação cardiovascular durante situações fisiológicas como o exercício físico (THOMAS *et al.*, 2011). Assim, compreender os mecanismos neurovasculares que modulam as respostas cardiovasculares durante o exercício de HG em pacientes com DAC e sua associação com a AOS será de grande interesse no presente trabalho.

4.1 Controle neurovascular em repouso e durante o exercício físico dinâmico e isométrico

A regulação da circulação periférica direciona o débito cardíaco (DC) aos órgãos e tecidos conforme a demanda. Tal fluxo sanguíneo pode ser regulado localmente, uma vez que os vasos respondem a alguns mecanismos como tensão de cisalhamento (HEO *et al.*, 2014) e estímulos químicos (LUDMER *et al.*, 1986). Contudo, acima desse nível de controle local há outro nível, o qual corresponde aos ajustes realizados por meio do sistema nervoso central: o controle neurovascular. Este é essencial para regular mudanças rápidas de PA e distribuição do

DC para manter a homeostase frente às alterações fisiológicas (THOMAS *et al.*, 2011).

O controle neurovascular é realizado por meio de mecanismos centrais e periféricos (FISHER *et al.*, 2014; NOBREGA *et al.*, 2014). Em repouso, esse controle neurovascular realiza a manutenção do fluxo sanguíneo, FC e PA visando manter o equilíbrio do organismo (MICHELINI *et al.*, 2015). Durante o exercício físico dinâmico e isométrico, o sistema cardiovascular é regulado através de mecanismos centrais e periféricos, que em última instância, promoverão o direcionamento do fluxo sanguíneo para a musculatura ativa para que a realização e manutenção do exercício físico sejam viabilizadas (FISHER *et al.*, 2014; NOBREGA *et al.*, 2014).

Durante o exercício físico dinâmico ocorre a retirada vagal, a qual leva ao aumento da FC e, conseqüentemente, do DC. Esse efeito cronotrópico positivo é potencializado pela ativação simpática, que além de aumentar a FC promove o aumento da contratilidade miocárdica, vasoconstrição, aumento da resistência vascular para as regiões viscerais e direcionamento do fluxo sanguíneo para a perfusão do músculo ativo (NOBREGA *et al.*, 2014), possibilitando a contração muscular. Durante o exercício isométrico também ocorre aumento da FC, ventilação e PA (GOODWIN *et al.*, 1972). Contudo, o aumento da PA deve-se mais ao efeito vasoconstritor e aumento da pós-carga desencadeados por esse tipo de exercício do que pelo aumento de VS e DC (NOBREGA *et al.*, 2014).

A regulação simpato-vagal inicial e ao longo do exercício dinâmico e isométrico acontece devido à ativação do CC, ajustes no ponto de operação do controle barorreflexo, ativação dos quimiorreceptores e por estímulos aferentes de mecanorreceptores e metaborreceptores na musculatura esquelética (MICHELINI *et al.*, 2015).

O CC mobiliza regiões cerebrais que ativam regiões medulares para o controle do sistema cardiovascular, modulando assim as respostas iniciais simpáticas e parassimpáticas durante o exercício físico além de aparentemente modular o ponto de ativação dos barorreceptores no início do exercício (NOBREGA *et al.*, 2014).

Os barorreceptores corrigem as oscilações da PA batimento a batimento e durante o exercício físico passam a ser ativados em níveis mais elevados de pressão arterial do que os níveis do repouso (MICHELINI *et al.*, 2015). Os mecanorreceptores musculares são ativados frente à contração da musculatura esquelética, levando ao aumento da FC e da PA (MITCHELL *et al.*, 1983), e à medida que a intensidade do exercício aumenta, os metaborreceptores são ativados, pois são sensíveis ao acúmulo de metabólitos e exercem um importante papel na ativação e regulação simpática durante o exercício físico (IELLAMO *et al.*, 1999). O papel do ergorreflexo apresenta-se ainda mais primordial à regulação cardiovascular durante o exercício

isométrico (NOBREGA *et al.*, 2014). Além disso, o metaborreflexo apresenta ativação logo no início do exercício isométrico, levando ao aumento da PA devido ao aumento de metabólitos. Tal mecanismo é mais importantemente ativado durante exercícios isométricos leves do que em comparação ao exercício dinâmico vigoroso. E essa característica é intensificada em quadros de doenças que têm como característica o prejuízo da perfusão sanguínea (SPRANGER *et al.*, 2015).

Tem-se proposto que os quimiorreceptores periféricos localizados no seio carotídeo também parecem participar do controle neurovascular durante o exercício físico. Estes receptores são ativados mediante queda da pressão de oxigênio, queda do fluxo sanguíneo, acidose metabólica, dentre outras alterações fisiológicas e potencialmente também participam do aumento da ativação simpática no exercício físico (KARA *et al.*, 2003).

Além dos mecanismos citados anteriormente, é importante ressaltar que, durante o exercício isométrico de handgrip à 30% da CVM, já foi observado que há redução da resistência vascular periférica do membro contralateral, bem como aumento do FSM deste membro (RUSCH *et al.*, 1981). Tais respostas podem ser explicadas por um componente contralateral que desencadeia vias vasodilatadoras, possivelmente colinérgicas, na região.

4.2 Controle neurovascular durante o exercício físico dinâmico e isométrico em pacientes com doença cardiovascular

Tem sido documentada na literatura a presença de disfunção neurovascular durante o exercício físico em indivíduos com diferentes DCV (KARA *et al.*, 2003; NEGRÃO *et al.*, 2001; PATEL *et al.*, 2011; RONDON *et al.*, 2006). Em um estudo realizado por Rondon *et al.*, foram observados maior nível de ANSM e menor FSM durante o exercício físico isométrico em pacientes com HAS. Ainda nesse estudo, o controle metaborreflexo da ANSM estava diminuído durante a oclusão circulatória pós exercício (manobra para avaliar os metaborreceptores musculares) nesses pacientes (RONDON *et al.*, 2006). Da mesma forma, em mulheres normotensas obesas também foram observadas disfunção autonômica e hemodinâmica durante o exercício, onde a ANSM e a PA apresentavam-se elevadas durante o exercício físico nessas mulheres quando comparadas às mulheres eutróficas (NEGRÃO *et al.*, 2001).

Pacientes com insuficiência cardíaca moderada e de forma mais expressiva na avançada apresentaram disparos eferentes simpáticos aumentados durante o exercício isométrico de HG

quando comparados aos indivíduos saudáveis. Tal resposta pode ser indicativa de que o controle do comando central ou a sensibilidade dos mecanorreceptores apresentam-se aumentados, já que a sensibilidade metaborreflexa estava diminuída nesses pacientes (NEGRÃO *et al.*, 2001).

Alterações hemodinâmicas foram observadas em pacientes com DAC com fração de ejeção preservada (MAGNANI *et al.*, 2018). Um grupo de 12 homens com DAC apresentou resposta pressórica ao exercício dinâmico à 30% da CVM semelhante ao grupo controle saudável. Contudo, os mecanismos envolvidos nessa resposta parecem ter agido de maneira distinta entre os grupos. O grupo com DAC obteve maior contribuição para a resposta pressórica ao exercício pelo aumento da pós-carga (aumento da resistência vascular periférica), enquanto o grupo saudável parece ter obtido contribuição mais significativa do aumento da pré-carga (volume de enchimento ventricular ao final da diástole) e o consequente aumento de DC. Ainda, esses autores observaram por meio da manobra de oclusão venosa pós exercício físico, resposta metaborreflexa diminuída no grupo de pacientes com DAC, a qual levou às alterações hemodinâmica observadas.

Ao contrário, estudo recente em pacientes com DAC, demonstrou que durante o exercício isométrico de HG a 30% da CVM, as respostas de PA sistólica e média eram maiores nesses pacientes, independentemente da posição em que o exercício foi realizado (posição sentada, em pé ou deitada) quando comparados com um grupo controle composto por indivíduos saudáveis (DE OLIVEIRA GOIS *et al.*, 2019).

Interessantemente, Martinez *et al.* observaram que um mês após o IAM esses pacientes apresentavam resposta reduzida do FSM e níveis aumentados de ANSM durante o exercício isométrico de HG a 30% da CVM quando comparados aos indivíduos saudáveis (MARTINEZ *et al.*, 2013). De fato, em estudo de Badrov de 2021, o controle neurovascular durante o exercício em pacientes com DAC crônica foi estudado. Esses autores observaram que o nível da ANSM do grupo DAC crônica apresentou-se superior à do grupo controle saudável tanto em repouso quanto durante o exercício isométrico de HG à 20% da CVM, durante 40 segundos (BADROV *et al.*, 2019).

4.3 Apneia obstrutiva do sono e doença arterial coronariana

De grande interesse, a AOS é uma importante comorbidade frequentemente observada em pacientes com DAC. Além da baixa duração e qualidade do sono ser fator que se gera aumento do risco cardiovascular (GREENLUND *et al.*, 2022), a AOS pode contribuir para o processo e agravo cardiovasculares na DAC (DRAGER *et al.*, 2018; BRADLEY *et al.*, 2009, PELED *et al.*, 1999; CLAIRE *et al.*, 2020). De fato, a AOS além de ser um fator de risco para DCV (SHAHAR *et al.*, 2001) apresenta prevalência de 38 a 87% em pacientes com DAC, dependendo do tipo de paciente e diagnóstico estudado (DRAGER *et al.*, 2018).

A AOS é caracterizada pela ocorrência da obstrução mecânica parcial (hipopneias) ou completa (apneia) das vias aéreas superiores, com reduções da ventilação e queda na saturação de oxigênio (DRAGER *et al.*, 2011).

Os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da síndrome da AOS, os quais também estão presentes na DAC, estão relacionados à maior liberação de citocinas inflamatórias, hipóxia intermitente, disfunção endotelial e ativação simpática (LEE *et al.*, 2011; KENT *et al.*, 2011). Além disso, outro fator bastante significativo nestes pacientes é a presença da hipóxia intermitente gerada pela dessaturação de oxigênio e reoxigenação em ciclos repetitivos durante o período de sono, característicos da AOS (MANDAL *et al.*, 2018).

De fato, já está documentado na literatura que pacientes com AOS apresentam ANSM aumentada durante o sono (SOMERS *et al.*, 1995) e esse aumento permanece mesmo durante o período de vigília (CARLSON *et al.*, 1993).

Interessantemente, estudo realizado por Ueno-Pardi *et al.* comparou a resposta da ANSM durante o exercício isométrico de HG realizado a 30% da CVM em 17 pacientes com AOS, sem nenhuma outra comorbidade e 14 indivíduos saudáveis sem AOS. Os autores observaram que apesar do aumento esperado da ANSM ocorrido em ambos os grupos durante o exercício, os indivíduos com AOS tiveram resposta mais exacerbada que os sem AOS. Além disso, o grupo com AOS apresentou menor vasodilatação ao exercício e menor controle metaborreflexo da ANSM (UENO-PARDI *et al.*, 2017).

Desta forma, sabendo-se que pacientes com AOS compartilham aspectos fisiopatológicos comuns aos apresentados pelos pacientes com DAC, podemos hipotetizar que a associação dessas doenças poderia aumentar a disfunção neurovascular, principalmente durante o exercício físico. Contudo, alternativamente, não podemos descartar a ideia de que devido à AOS e DAC compartilharem uma fisiopatologia semelhante, as disfunções neurovasculares já poderiam estar maximizadas somente com a presença de uma das patologias.

Assim, não é conhecido se em pacientes com DAC crônica, que sabidamente têm disfunção autonômica e vascular em repouso e durante o exercício, a presença da AOS potencializará o aumento da ANSM e diminuirá ainda mais a resposta vasodilatadora nesses pacientes. Esta questão será um importante objeto de investigação no presente trabalho.

5 MÉTODOS

Nesta seção serão apresentados sujeitos, cálculo amostral, critérios de inclusão e exclusão, medidas e procedimentos e análise estatística que nortearam o presente estudo.

5.1 Sujeitos

Pacientes com diagnóstico de DAC crônica em acompanhamento ambulatorial no Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP) foram recrutados para o estudo. Depois de selecionados de acordo com os critérios de inclusão e exclusão e após assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os mesmos foram submetidos ao exame de polissonografia (descrição a seguir). A partir do referido exame, os pacientes foram alocados em dois grupos, de acordo com a presença de AOS: um grupo de pacientes com DAC e AOS (DAC+AOS, n=15) e outro grupo com DAC sem AOS (DAC-AOS, n=15). Vale ressaltar que o recrutamento foi realizado até a inclusão de 15 pacientes em cada grupo, de acordo com o cálculo amostral realizado. Foi também incluído um grupo controle com indivíduos saudáveis, sem AOS (CS, n=15) para comparação das variáveis aos pacientes com DAC.

O cálculo amostral do presente estudo foi baseado em um “Power” de 90%, com índice alfa de 0,05 para detectar uma diferença de 36% nos níveis de ANSM durante HG a 30% da CVM em pacientes com AOS em relação a indivíduos sem AOS. Para o cálculo do tamanho da amostra foram consideradas as médias, desvio padrão e nível da ANSM durante o HG do estudo realizado por Ueno *et al.* em pacientes com AOS (UENO-PARDI *et al.*, 2017). No presente cálculo foi previsto um “n” de 12 indivíduos para cada grupo. Considerando um valor de 25% de perdas nos dados, foram recrutados 15 participantes em cada grupo.

O presente projeto faz parte de um projeto de pesquisa maior, o qual foi aprovado no Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMUSP e no Comitê de Ética em Pesquisa da Escola de Educação Física e Esporte (EEFE) da USP sob o número CAAE: 24057913.2.0000.0068.

5.1.1 Critérios de Inclusão

- I. Diagnóstico de doença arterial coronariana crônica no ambulatório do InCor; pacientes clinicamente estáveis com DAC comprovada por exame de imagem e função ventricular preservada;
- II. Pacientes de ambos os sexos, com idade de 30 a 65 anos;
- III. Índice de Massa Corpórea (IMC) $\leq 30 \text{ kg/m}^2$;
- IV. Não praticarem atividade física regular, por pelo menos 3 meses antes do início do estudo.

5.1.2 Critérios de Exclusão

- I. Pacientes com isquemia evidenciada no teste ergoespirométrico;
- II. Pacientes com neuropatia diabética ou isquemia em membros inferiores referidas no prontuário;
- III. Pacientes com diagnóstico de doenças pulmonares crônicas, ortopédicas, neurológicas com ou sem seqüela, insuficiência renal, neoplasias, e DM insulino-dependente;
- IV. Pacientes acometidos por IAM, cirurgia cardíaca ou internação hospitalar de origem cardíaca 6 meses ou menos antes da entrada no estudo;
- V. Pacientes com marca-passo/cardiodesfibrilador implantável;
- VI. Pacientes com disfunção cardíaca (Fração de ejeção do ventrículo esquerdo $< 45\%$);
- VII. Tabagismo;
- VIII. Gestação.

Quanto ao grupo controle saudável, os sujeitos incluídos eram de ambos os sexos, com idade de 30 a 65 anos, apresentavam $\text{IMC} \leq 30 \text{ kg/m}^2$, não praticavam atividade física regular, por pelo menos 3 meses antes do início do estudo, não faziam uso de nenhum medicamento e não apresentavam comorbidades.

5.2 Medidas e Procedimentos

Após seleção inicial, recrutamento dos indivíduos, apresentação do estudo e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido, os voluntários passaram por avaliação clínica médica para avaliar se estavam aptos a participarem do estudo de acordo com os critérios de inclusão e exclusão, tendo como base o histórico clínico e exames laboratoriais constantes do prontuário médico do participante. Após esta avaliação médica, os participantes foram submetidos às avaliações iniciais.

5.2.1 Avaliação da Fração de ejeção do ventrículo esquerdo (Ecocardiograma com “Doppler”)

Os voluntários passaram pelo estudo ecocardiográfico pelo método Simpson a fim de verificar fração de ejeção e participação no estudo. As imagens ecocardiográficas foram adquiridas por meio de um aparelho de ultrassom tipo VIVAD E9 (*General Eletrics – GE*) (Figura 2). Os exames foram gravados em disco vídeo digital (DVD-R). Foram avaliados alguns índices ecocardiográficos para determinar a fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE).

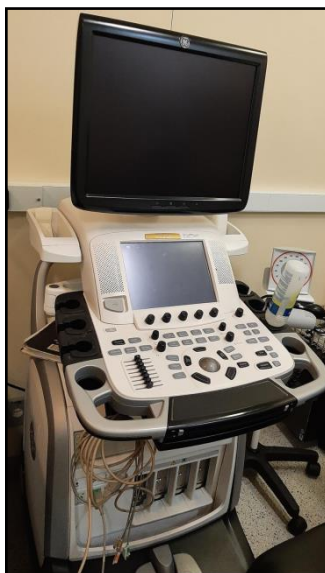


Figura 2. Aparelho de tipo VIVAD E9.

5.2.2 Avaliação da Capacidade Funcional

Foi realizado teste cardiopulmonar (TCP) a fim de checar a aderência ao critério de exclusão (teste negativo para isquemia). O TCP (SensorMedics – Vmax Analyzer Assembly, Encore 29S) foi feito em cicloergômetro (Ergoline – Via Sprint 150 P) (Figura 3), seguindo protocolo de rampa, com incrementos de 5 a 20 W/min, dependendo da carga máxima predita para cada participante, mantendo velocidade entre 60 e 70 rotações por minuto até a exaustão do participante, visando alcançar um teste com duração máxima aproximada de 10 a 12 minutos.

Durante o teste, o comportamento cardiovascular, bem como a presença de isquemia, foi observada por meio de eletrocardiograma com doze derivações simultâneas realizado continuamente (Micromed – Cardio PC 13), sendo que a frequência cardíaca foi registrada ao final de cada minuto. A capacidade funcional máxima foi determinada pelo consumo de oxigênio máximo (VO_2 máx) avaliado na intensidade máxima de exercício.



Figura 3. Cicloergômetro (Ergoline – Via Sprint 150 P).

5.2.3 Avaliação da Apneia Obstrutiva do Sono

Os voluntários foram submetidos à polissonografia basal (Figura 4) durante uma noite (Embla N7000, Medcare Flaga, Reykjavik, Iceland) no Laboratório do Sono, do Hospital das Clínicas. Foram realizados registros de eletrooculograma (EOG), eletrocardiografia (ECG),

eletromiografia (EMG) submentoniana e tibial, eletroencefalografia (EEG), oximetria de pulso, movimentação abdominal e da caixa torácica por meio de cintas e medições de fluxo de ar (termístor oronasal e cânula de pressão).

Os estágios do sono foram caracterizados de acordo com os critérios de *Rechtschaffen and Kales* (RECHTSCHAFFEN *et al.*, 1968).

Apneias e hipopneias foram classificadas de acordo com o critério absoluto. Apneias foram classificadas como redução de 90% ou interrompimento total de fluxo aéreo por, pelo menos, 10 segundos. Hipopneias foram definidas como uma redução de, no mínimo, 50% dos sinais respiratórios por, pelo menos, 10 segundos junto à dessaturação de oxigênio menor ou igual a 3% ou despertar (BERRY *et al.*, 2012). O índice de apneias e hipopneias (IAH) foi calculado pelo número desses eventos a cada hora. No presente trabalho, foram considerados com o diagnóstico de AOS os pacientes que apresentaram índice de apneia/hipopneia (IAH) ≥ 15 eventos/h (grave ou moderada) e sem AOS os pacientes com IAH < 15 eventos/hora (leve ou ausente).

A polissonografia foi montada e monitorada por técnico especialista do Laboratório do Sono do Instituto do InCor HCFMUSP e todos os registros foram analisados e laudados pelo mesmo pesquisador especializado. Além disso, foram utilizados os critérios do Manual da American Academy of Sleep Medicine (AASM) para determinação dos parâmetros, execução da polissonografia e análise dos dados obtidos (IBER *et al.*, 2007).



Figura 4. Polissonografia basal.

5.2.4 Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular

A ANSM foi avaliada por meio da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente (662C-4 Nerve Traffic Analysis System; The University of Iowa, Iowa City, IA, EUA), no nervo fibular, inferior à cabeça fibular, na perna direita, preferencialmente (LATERZA *et al.*, 2007; TOSCHI-DIAS *et al.*, 2013) (Figura 5). Os registros foram obtidos por meio da impactação de um microeletrodo de tungstênio (Frederick Haerand Co., Bowdoinham, ME, EUA) no nervo fibular. Os sinais neurais foram pré-amplificados por um fator de 50.000 a 100.000, e filtrados por um filtro passa-banda (700 a 2.000 Hz). Em seguida, a atividade neural foi retificada e integrada (constante de tempo 0,1s) para obter o sinal de voltagem média da atividade do nervo simpático (GROEHS *et al.*, 2015), o qual foi gravado numa frequência de amostragem de 500Hz em computador por meio do Sistema Windaq/DATAQ®Instruments (DI-720 Series). O sinal do nervo foi analisado pela contagem do número de disparos ocorridos por minuto (disparos/min), realizada por um mesmo observador, cego para a presença ou ausência de AOS e para a doença (DAC ou CS) e também analisado pela FC (disparos por minuto*100/FC).

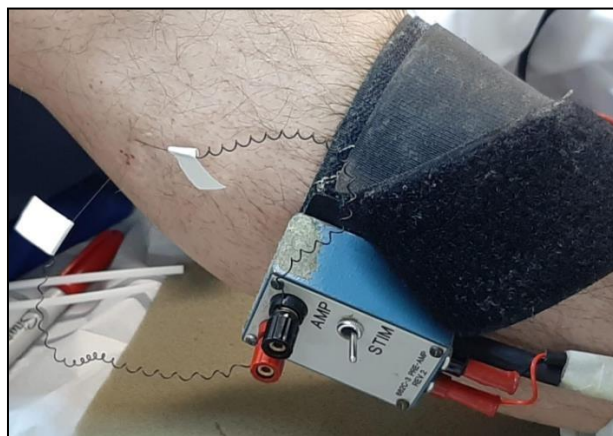


Figura 5. Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia.

5.2.5 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular do antebraço

O FSM foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa por meio do aparelho Hokanson® Ai-6 (FERREIRA-SANTOS *et al.*, 2017; NEGRÃO *et al.*, 2001) (Figura

6). O braço não-dominante foi elevado acima do nível do coração para garantir a drenagem venosa. O tubo silástico preenchido com mercúrio, conectado a um transdutor de baixa pressão e a um pletismógrafo foram colocados ao redor do antebraço, a aproximadamente 5 cm de distância da articulação úmero-radial e conectado ao pletismógrafo. Um manguito no punho foi inflado a um nível suprasistólico, um minuto antes do início das medidas. Em intervalos de 10 segundos, o manguito do braço foi inflado acima da pressão venosa por períodos de 8 a 10 segundos. O aumento de volume do antebraço e conseqüente aumento da tensão no tubo silástico indicam aumento do fluxo sanguíneo na região. O sinal de fluxo foi gravado por meio de um conversor analógico/digital em computador com frequência de amostragem de 500Hz (DI-720 Series, DATAQ®Intruments) e foi analisado no programa Windaq Pro +/- DATAQ®. O FSM foi definido pela média de todas as medidas a cada minuto, após análise. A CVA no antebraço foi calculada pela divisão do fluxo sanguíneo no antebraço (ml/min/100ml) pela pressão arterial média (mmHg) e multiplicada por 100, apresentada em unidades arbitrárias.



Figura 6. Avaliação do fluxo sanguíneo muscular pela técnica de pletismografia de oclusão venosa.

5.2.6 Avaliação da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

A PA e a FC foram aferidas simultaneamente em repouso e durante o HG (Figura 7). A PA foi aferida a cada minuto pelo método oscilométrico indireto (DIXTAL, modelo DX 2022). O manguito adequado foi colocado no tornozelo esquerdo. A FC foi obtida através do ECG, por meio de um monitor em derivação 1 (HP 78352-C, Hewlett Packard®). O sinal foi gravado por um conversor analógico/digital em computador (DI-720 Series, DATAQ®Intruments) para análise no programa Windaq.

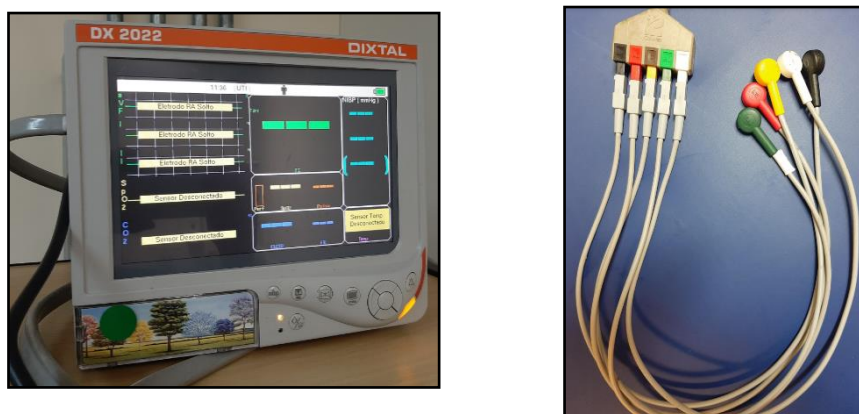


Figura 7. DIXTAL: método oscilométrico indireto de aferição de PA (lado esquerdo); Eletrodo para ECG (lado direito).

5.3 Protocolo experimental

Inicialmente, após preparo e posicionamento do indivíduo em decúbito dorsal e estabilização dos sinais biológicos, foram registradas a ANSM, FC, FSM e PA durante 3 minutos de repouso seguidos de 3 minutos de HG. Foi realizado HG isométrico a 30% da CVM, a qual previamente determinada, sendo este método bastante utilizado pelo grupo a fim de emular o estresse ocasionado pelo exercício físico (MARTINEZ *et al.*, 2013, FERREIRA-SANTOS *et al.*, 2017).

Por fim, foram registrados 2 minutos de recuperação. O protocolo experimental pode ser observado na Figura 8.

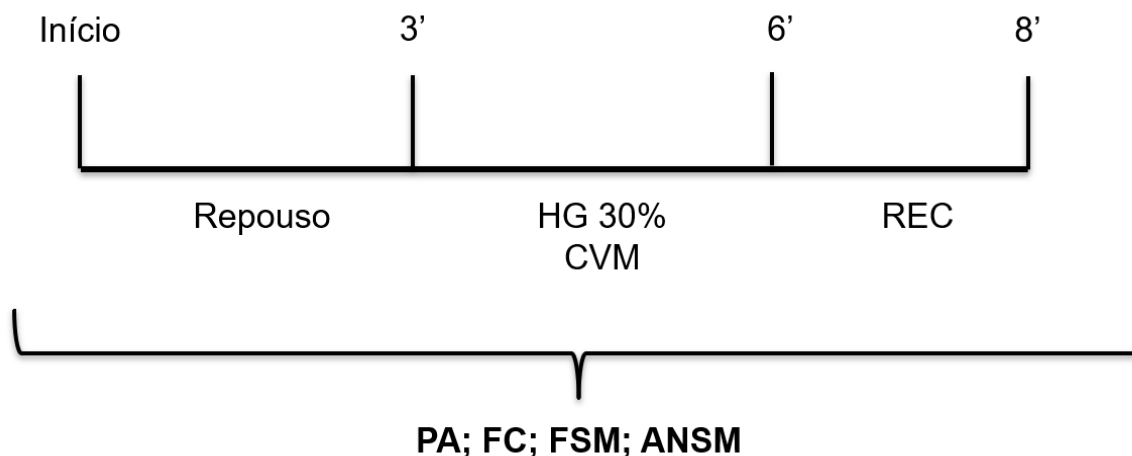


Figura 8. Protocolo Experimental. HG= exercício isométrico de handgrip; REC= recuperação; CVM= contração

voluntária máxima; PA= pressão arterial; FC= frequência cardíaca; FSM= fluxo sanguíneo muscular; ANSM= atividade nervosa simpática muscular.

5.4 Análise estatística

Os dados foram apresentados como média \pm erro-padrão da média.

O teste de Qui-quadrado (χ^2) foi utilizado para avaliar a distribuição dos gêneros e do nível de atividade física entre os grupos.

O teste de *Lèvene* foi empregado para avaliar a homogeneidade da amostra. A normalidade de distribuição das variáveis estudadas foi testada pelo teste de *Kolmogorov-Smirnov*.

Dada a distribuição normal dos dados, em repouso, o teste t de *Student* para amostras independentes foi utilizado para a comparação das características físicas, clínicas, hemodinâmicas e autonômicas entre os grupos DAC e CS ou a análise de variância (ANOVA) de um fator nos grupos DAC+AOS, DAC-AOS e CS.

Para a comparação do comportamento das variáveis estudadas durante o exercício físico entre os grupos (DAC vs. CS ou DAC+AOS vs. DAC-AOS vs. CS) foi empregada a análise de variância (ANOVA) de dois caminhos (fator grupo e fator estágio). Para a comparação da resposta das variáveis ao exercício físico (área sob a curva), foi utilizado o teste t de *Student* para amostras independentes (DAC vs. CS) ou a ANOVA de um fator (resposta nos grupos DAC+AOS vs. DAC-AOS vs. CS). O teste *post-hoc* de *Scheffé* foi aplicado para determinar a diferença entre os grupos quando necessário. Além disso, quando encontraram-se diferenças significantes nas variáveis que se desejavam controlar entre os grupos, utilizou-se a análise de covariância (ANCOVA).

Para avaliação de variáveis intervenientes entre os grupos com DAC, como presença de HAS, DM, níveis glicêmicos, taxas de triglicérides, entre outras, foram empregados teste de Qui-quadrado ou teste t de *Student*.

Foi aceita como diferença estatisticamente significativa quando $p < 0,05$.

6 RESULTADOS

6.1 Seleção dos participantes

Foram pré-selecionados 145 participantes da comunidade ou do Ambulatório de Coronariopatia Crônica do InCor (HC-FMUSP). Destes, 100 não foram incluídos no protocolo, pois não foi possível contatá-los devido ao cadastro com dados desatualizados no sistema ou por não se encaixarem nos critérios de inclusão do projeto. Desta maneira, foram selecionados 45 voluntários, sendo 15 indivíduos para o grupo CS e 30 pacientes para o grupo DAC, os quais foram, posteriormente, divididos em dois grupos de 15 pacientes de acordo com a ausência (DAC-AOS) ou a presença (DAC+AOS) da apneia obstrutiva do sono.

6.2 PARTE I – Comparação entre pacientes com doença arterial coronariana vs. controle saudável

6.2.1 Características físicas, laboratoriais e clínicas no grupo de pacientes com doença arterial coronariana e no grupo controle saudável

As características físicas, laboratoriais e clínicas dos grupos de pacientes com DAC e CS podem ser observadas na Tabela 1.

Em relação às características físicas, não foi observada diferença significativa em relação à distribuição de sexo nos grupos DAC e CS e em relação à idade. Porém, o índice de massa corpórea foi significativamente maior no grupo DAC. Nesse sentido, para garantir que essa diferença no IMC entre os grupos não era justificativa para as diferenças encontradas nas demais variáveis, foi realizada a análise de covariância, a qual retira o efeito da variável interveniente para análise das interações entre variáveis dependentes (contínuas) e independentes (categóricas) (ELMORE et al., 2020). O IMC foi analisado como covariante por meio da ANCOVA, e observou-se que, apesar de apresentar diferença significativa entre os grupos ($p < 0,01$), o IMC não é a causa das diferenças encontradas entre os grupos nas demais variáveis estudadas (tabelas da ANCOVA disponíveis no Apêndice 1).

Quanto à FEVE, a mesma não foi significativamente diferente entre os grupos e todos os participantes apresentaram valores maiores ou iguais a 45%, conforme critério de inclusão no estudo.

Quanto às características laboratoriais, não foi observada diferença significativa no

HDL-colesterol e triglicerídeos entre os grupos. Porém, o colesterol total e o LDL-colesterol foram significativamente menores no grupo DAC em relação ao grupo CS. Ao contrário, a glicemia de jejum foi significativamente maior no grupo DAC .

Em relação ao diagnóstico, 40% dos pacientes com DAC tiveram IAM, 7% tiveram angina e 17% foram revascularizados.

Sobre os medicamentos utilizados pelos pacientes com DAC, 83% faziam uso de β -bloqueador, 97% usavam estatinas e antiagregante plaquetário e 50% usavam inibidor da enzima conversora de angiotensina e bloqueador do receptor de angiotensina.

Além do diagnóstico de DAC, parte dos pacientes apresentavam hipertensão arterial sistêmica (87%); diabetes mellitus (23%) e dislipidemia (90%) como comorbidades.

Tabela 1. Características físicas, laboratoriais e clínicas dos pacientes com doença arterial coronariana e dos indivíduos controle saudáveis

	CS (n=15)	DAC (n=30)	P
Sexo (Homem/Mulher)	11/4	20/10	0,46
Idade (anos)	54±2	57±1	0,06
IMC (kg/m ²)	23±1	27±1	<0,01
FEVE (%)	57±1	55±1	0,34
VO₂máx (ml/kg/min)	29±1	22±1	<0,01
IAH (eventos/hora)	10±2	24±4	0,005
Colesterol Total (mg/dL)	202±9	159±10	<0,01
HDL – Colesterol (mg/dL)	50±3	48±3	0,36
LDL – Colesterol (mg/dL)	126±7	87±8	<0,01
Triglicérides (mg/dL)	151±10	120±18	0,11
Glicemia de jejum (mg/dL)	100±2	120±11	0,08
Diagnóstico (n/%)			
Revasc	-	05/30	-
Angina Instável	-	02/30	-
IAM sem supra ST	-	11/30	-
IAM com supra ST	-	01/30	-

Medicamentos (n/%)

β -Bloqueador	-	25/30	-
Estatinas	-	29/30	-
Antiagregante plaquetário	-	29/30	-
IECA/ Bloqueador AT1	-	15/30	-

Comorbidades (n/%)

HAS	-	26/30	-
DM	-	07/30	-
DLP	-	27/30	-

Valores apresentados em média \pm erro padrão da média. CS= controle saudável; DAC= doença arterial coronariana; IMC= índice de massa corpórea; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HDL= high density lipoprotein (lipoproteína de alta densidade); LDL= low density lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade); Revasc= revascularização do miocárdio; IAM sem supra ST= infarto agudo do miocárdio sem supra desnivelamento do segmento ST; IAM com supra ST= infarto agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina; AT1= receptor de angiotensina; HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; DLP= dislipidemia. (*Teste t de Student não pareado*).

6.2.2 Controle neurovascular em repouso no grupo de pacientes com doença arterial coronariana e no grupo controle saudável

As características hemodinâmicas e neurovasculares dos grupos de pacientes com DAC e CS podem ser observadas na Tabela 2.

Em repouso, a FC, PAM, FSM e CVA foram similares entre os grupos DAC e CS. No entanto, a ANSM, tanto em disparos/minuto ($p < 0,01$) como em disparos corrigidos por 100 batimentos cardíacos ($p = 0,001$), foi significativamente maior no grupo DAC quando comparado ao grupo CS (Tabela 2).

Tabela 2. Características hemodinâmicas e neurovasculares em repouso no grupo de pacientes com doença arterial coronariana e no grupo controle saudável

Variáveis	CS	DAC	P
FC (bpm)	63±1	60±2	0,34
PAM (mmHg)	99±3	102±2	0,43
ANSM (disparos/minuto)	27±2	37±2	<0,01
ANSM/100bat (disparos/100bat)	42±4	60±3	<0,01
FSM (ml/min/100ml)	1,89±0,13	1,91±0,12	0,94
CVA (unidades)	1,93±0,19	1,81±0,13	0,62

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. CS= controle saudável; DAC= doença arterial coronariana; FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; ANSM/100bat= atividade nervosa simpática muscular corrigida por 100 batimentos cardíacos; FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVA= condutância vascular do antebraço. (*Teste t de Student não pareado*)

6.2.3 Controle neurovascular durante o exercício isométrico no grupo de pacientes com doença arterial coronariana e no grupo controle saudável

O comportamento e a resposta das variáveis neurovasculares durante o exercício isométrico de HG estão apresentados na tabela 3 e figuras 10, 11 e 12.

A FC e PAM aumentaram significativamente durante o exercício em ambos os grupos e, no 3º minuto de HG o nível da PAM foi significativamente maior no grupo DAC. Porém, a resposta (ASC) foi semelhante entre os grupos (Tabela 3).

A ANSM, tanto em disparos/minuto (Figura 9A) como em disparos corrigidos por 100 batimentos cardíacos (Tabela 3), aumentaram significativamente durante o exercício em ambos os grupos e, no 3º minuto de HG os níveis da ANSM foram significativamente maiores no grupo DAC em relação ao grupo CS. Além disso, a resposta (ASC) da ANSM em disparos/minuto (Figura 9B) e em disparos/100 bat (Tabela 3) foi significativamente maior nos pacientes com DAC, quando comparados aos indivíduos CS.

Tabela 3. Características hemodinâmicas e neurovasculares durante o exercício isométrico de *handgrip* no grupo de pacientes com doença arterial coronariana e no grupo controle saudável

	CS			DAC			P
	Repouso	3'HG	A.S.C.	Repouso	3'HG	A.S.C.	A.S.C.
FC (bpm)	63±1	72±1*	185±13	60±2	67±3*	184±8	0,96
PAM (mmHg)	99±3	117±5*	320±11	102±2	119±3*	295±14	0,24
ANSM/100bat (disparos/100bat)	42±4	50±5*	136±12	60±3†	65±3*†	179±9	0,01

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. CS= controle saudável; DAC= doença arterial coronariana; FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; ANSM/100bat= atividade nervosa simpática muscular corrigida por 100 batimentos cardíacos. *= vs. Repouso ($p<0,05$); †= vs. CS ($p<0,05$), (ANOVA 2 fatores). Comparações da A.S.C. (CS vs. DAC, *Teste t de Student não pareado*).

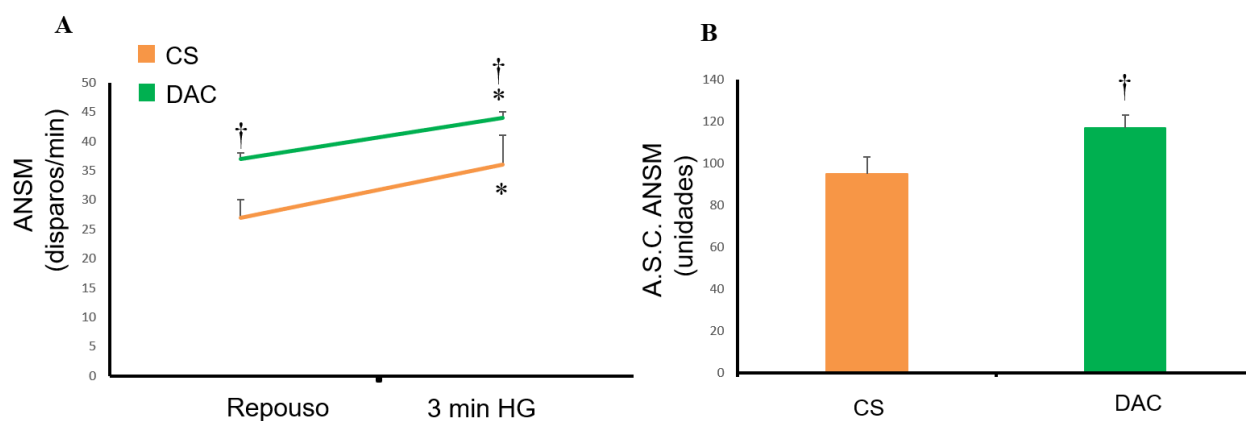


Figura 9. (A) Comportamento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) expressa em disparos por minuto (disparos/min) no grupo de pacientes com doença arterial coronariana (DAC, n= 18) e no grupo controle saudável (CS, n= 11), no repouso e no 3º minuto de exercício isométrico de preensão de mão (Handgrip, HG) realizado a 30% da contração voluntária máxima. (B) Resposta da ANSM em disparos por meio na análise da área sob a curva (ASC) durante 3 minutos de exercício de HG nos grupos DAC e CS. *= vs. Repouso ($p<0,05$); †= vs. CS ($p<0,05$).

O FSM e a CVA aumentaram significativamente durante o exercício em ambos os grupos e, no 3º minuto de HG os níveis absolutos dessas variáveis foram significativamente menores no grupo DAC em relação ao grupo CS (Figuras 10A e 11A). Além disso, as respostas (ASC) do FSM (Figura 10B) e da CVA (Figura 11B) foram significativamente menores nos pacientes com DAC, quando comparados aos indivíduos CS.

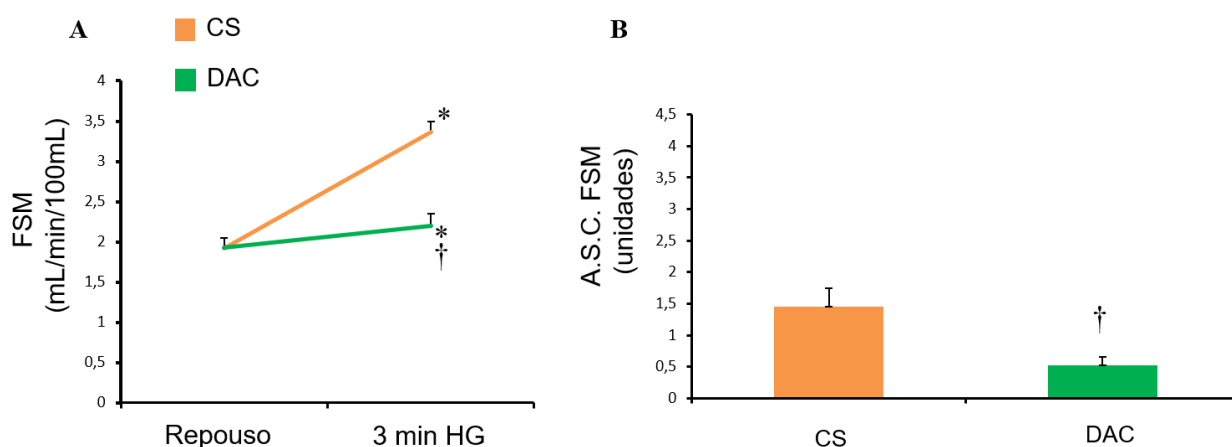


Figura 10. (A) Comportamento do fluxo sanguíneo muscular (FSM) no grupo de pacientes com doença arterial coronariana (DAC, n= 27) e no grupo controle saudável (CS, n= 12), no repouso e no 3º minuto de exercício isométrico de prensão de mão (Handgrip, HG) realizado a 30% da contração voluntária máxima. (B) Resposta do FSM por meio na análise da área sob a curva (ASC) durante 3 minutos de exercício de HG nos grupos DAC e CS. *= vs. Repouso ($p < 0,05$); †= vs. CS ($p < 0,05$).

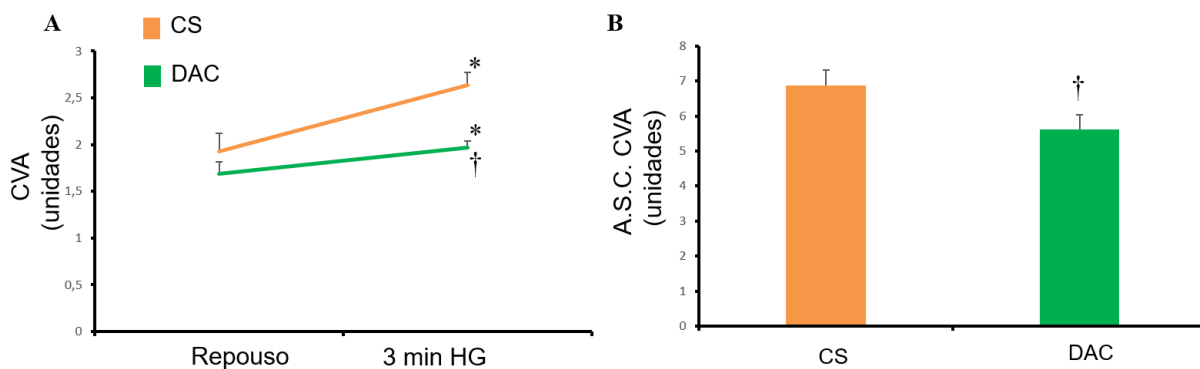


Figura 11. (A) Comportamento da condutância vascular no antebraço (CVA) no grupo de pacientes com doença arterial coronariana (DAC, n= 23) e no grupo controle saudável (CS, n=

10), no repouso e no 3º minuto de exercício isométrico de preensão de mão (Handgrip, HG) realizado a 30% da contração voluntária máxima. (B) Resposta da CVA por meio na análise da área sob a curva (ASC) durante 3 minutos de exercício de HG nos grupos DAC e CS. *= vs. Repouso ($p < 0,05$); †= vs. CS ($p < 0,05$).

6.3 PARTE II – Comparação entre pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e indivíduos controle saudável

6.3.1 Características físicas, laboratoriais e clínicas no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável

As características físicas, laboratoriais e clínicas dos grupos de pacientes com DAC quando foram alocados em subgrupos de acordo com a ausência (DAC-AOS) ou presença (DAC+AOS) de AOS e do grupo CS podem ser observadas na Tabela 4.

Em relação às características físicas, não foi observada diferença significativa em relação à distribuição de sexo nos grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS e em relação à idade. No entanto, o IMC foi significativamente maior nos grupos DAC-AOS e DAC+AOS quando comparados ao grupo CS. Assim, da mesma forma que foram analisados os dados na Parte I deste trabalho, para garantir que a diferença no IMC entre os grupos não se caracterizasse uma justificativa para as diferenças encontradas nas demais variáveis, foi realizada a análise de covariância, retirando-se o efeito da variável interveniente para análise das interações entre variáveis dependentes (contínuas) e independentes (categóricas) (ELMORE et al., 2020). O IMC foi analisado como covariante por meio da ANCOVA, e observou-se que, assim como na Parte I do estudo, apesar de observarmos diferença significativa entre os grupos ($p < 0,01$), o IMC parece não estar associado às diferenças observadas entre os três grupos avaliados nas demais variáveis estudadas (tabelas da ANCOVA disponíveis no Apêndice 2).

Quanto à FEVE, a mesma não foi significativamente diferente entre os três grupos estudados e todos os participantes apresentaram valores maiores ou iguais a 45% (Tabela 4).

Conforme esperado, observou-se diferença significativa no IAH entre os grupos, sendo que o IAH do grupo DAC+AOS foi significativamente maior do que os grupos CS e DAC-AOS. Ainda, não foi observada diferença significativa no IAH entre os grupos DAC-AOS e CS (Tabela 4).

Em relação ao VO_2 máximo, observamos que ambos os grupos de pacientes com DAC,

independentemente da presença da AOS apresentavam VO₂ máximo significativamente menor em relação ao grupo CS (Tabela 4).

Quanto às características laboratoriais, não foi observada diferença significativa no HDL-colesterol, triglicerídeos e glicemia entre os grupos. Porém, o colesterol total e o LDL-colesterol foram significativamente menores no grupo DAC-AOS e DAC+AOS em relação ao grupo CS.

Em relação aos eventos diagnósticos, ambos os grupos com DAC apresentaram características clínicas semelhantes e semelhante uso de medicamentos. Contudo, observou-se que o grupo DAC+AOS apresentava maior número de pacientes com a comorbidade diabetes mellitus quando comparado ao grupo DAC-AOS (Tabela 4).

Tabela 4. Características físicas, laboratoriais e clínicas dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis

	CS (n=15)	DAC-AOS (n=15)	DAC+AOS (n=15)	P
Sexo (Homem/Mulher)	11/4	7/8	13/2	0,06
Idade (anos)	54±2	56±1	58±1	0,10
IMC (kg/m ²)	23±1	26±1*	28±1*	<0,01
FEVE (%)	57±1	56±1	52±2	0,08
VO₂máx (ml/kg/min)	29±1	21±1*	22±1*	<0,01
IAH (eventos/hora)	10±2	10±1	35±3*	0,03
Colesterol Total (mg/dL)	202±9	157±8*	160±12*	0,03
HDL – Colesterol (mg/dL)	50±3	51±3	44±2	0,16
LDL – Colesterol (mg/dL)	126±7	84±6*	91±11*	0,01
Triglicérides (mg/dL)	151±10	111±16	131±20	0,19
Glicemia de jejum (mg/dL)	100±2	114±14	120±11	0,82
Diagnóstico (n/%)				
Revasc	-	4 (27%)	01 (7%)	0,3
Angina Instável	-	02 (13%)	0 (0%)	0,14
IAM sem supra ST	-	03 (20%)	08 (53%)	0,06
IAM com supra ST	-	0 (0%)	01 (7%)	0,64
Medicamentos (n/%)				

β -Bloqueador	-	14 (93%)	11 (73%)	0,14
Estatinas	-	15 (100%)	14 (93%)	0,3
Antiagregante plaquetário	-	14 (93%)	15 (100%)	0,3
IECA/ Bloqueador AT1	-	05 (33%)	10 (67%)	0,3
Comorbidades (n/%)				
HAS	-	13 (87%)	13 (87%)	1,00
DM	-	01 (7%)	06 (40%)	0,03
DLP	-	14 (93%)	13 (87%)	0,54

Valores apresentados em média \pm erro-padrão da média. CS= controle saudável; DAC-AOS= doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono; DAC+AOS= doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono; IMC= índice de massa corpórea; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; HDL= high density lipoprotein (lipoproteína de alta densidade); LDL= low density lipoprotein (lipoproteína de baixa densidade); Revasc= revascularização do miocárdio; IAM sem supra ST= infarto agudo do miocárdio sem supra desnivelamento do segmento ST; IAM com supra ST= infarto agudo do miocárdio com supra desnivelamento do segmento ST; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina; AT1= receptor de angiotensina; HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; DLP= dislipidemia. *= vs. CS (P<0,05). Características físicas e laboratoriais: ANOVA de um fator; Características clínicas e comorbidades: *Teste Qui-quadrado*.

6.3.2 Controle neurovascular em repouso no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável

As características hemodinâmicas e neurovasculares dos grupos de pacientes DAC-AOS, DAC+AOS e CS podem ser observadas na Tabela 5.

Em repouso, a FC, PAM, FSM e CVA foram similares entre os grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS. No entanto, a ANSM, tanto em disparos/minuto (p= 0,01) como em disparos corrigidos por 100 batimentos cardíacos (p=0,01), foi significativamente maior nos grupos DAC-AOS e DAC+AOS quando comparado ao grupo CS (Tabela 5). Adicionalmente, não foi observada diferença significativa na ANSM entre os grupos com DAC sem e com AOS.

Tabela 5. Características hemodinâmicas e neurovasculares em repouso no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis

Variáveis	CS	DAC-AOS	DAC+AOS	P
FC (bpm)	63±1	61±2	61±1	0,34
PAM (mmHg)	99±3	103±2	102±2	0,43
ANSM (disparos/minuto)	27±2	36±1*	40±2*	0,01
ANSM/100bat (disparos/100bat)	42±4	60±3*	53±3*	0,01
FSM (ml/min/100ml)	1,89±0,13	1,90±0,21	1,92±0,15	0,99
CVA (unidades)	1,93±0,19	1,83±0,21	1,79±0,18	0,72

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. CS= controle saudável; DAC-AOS= doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono; DAC+AOS= doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono; FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; ANSM/100bat= atividade nervosa simpática muscular corrigida por 100 batimentos cardíacos; FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVA= condutância vascular do antebraço. *= vs. CS (P<0,05, ANOVA 1 fator).

6.3.3 Controle neurovascular durante o exercício isométrico no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável

O comportamento e a resposta das variáveis neurovasculares durante o exercício isométrico de HG nos grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS estão apresentados na tabela 6 e figuras 13, 14 e 15.

A FC e PAM aumentaram significativamente durante o exercício nos grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS. Além disso, a resposta (ASC) da FC e PAM foi semelhante entre os grupos (Tabela 6).

A ANSM, tanto em disparos/minuto (Figura 12A) como em disparos corrigidos por 100

batimentos cardíacos (Tabela 6), aumentaram significativamente durante o exercício nos 3 grupos estudados e, no 3º minuto de HG os níveis da ANSM foram significativamente maiores nos grupos DAC-AOS e DAC+AOS em relação ao grupo CS. Contudo, não foi observada diferença significativa na ANSM durante o exercício de HG entre os grupos com DAC sem e com AOS.

Além disso, a resposta (ASC) da ANSM em disparos/minuto (Figura 12B) e em disparos/100 bat (Tabela 6) foi significativamente maior em ambos os grupos de pacientes com DAC, quando comparados aos indivíduos CS. Não foram observadas diferenças significativa na resposta da ANSM durante o exercício de HG entre os grupos com DAC sem e com AOS.

Tabela 6. Características hemodinâmicas e neurovasculares durante o exercício isométrico de *handgrip* no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável

	CS			DAC-AOS			DAC+AOS			P
	Repouso	3'HG	A.S.C.	Repouso	3'HG	A.S.C.	Repouso	3'HG	A.S.C.	A.S.C.
FC (bpm)	63±1	72±1*	185±13	61±2	67±3*	184±7	61±1	68±2*	184±7	0,96
PAM (mmHg)	99±3	117±5*	320±11	103±2	119±3*	296±19	102±2	118±3*	294±20	0,51
ANSM/100bat (disparos/100bat)	42±4	50±5*	136±12	60±3†	65±3*†	187±11†	53±3†	59±3*†	171±15	0,03

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. CS= controle saudável; DAC-AOS= doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono; DAC+AOS= doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono; FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; ANSM/100bat= atividade nervosa simpática muscular corrigida por 100 batimentos cardíacos. . *= vs. Repouso (p<0,05); †= vs. CS (p<0,05), (ANOVA 2 fatores). Comparações da A.S.C. (ANOVA 1 fator).

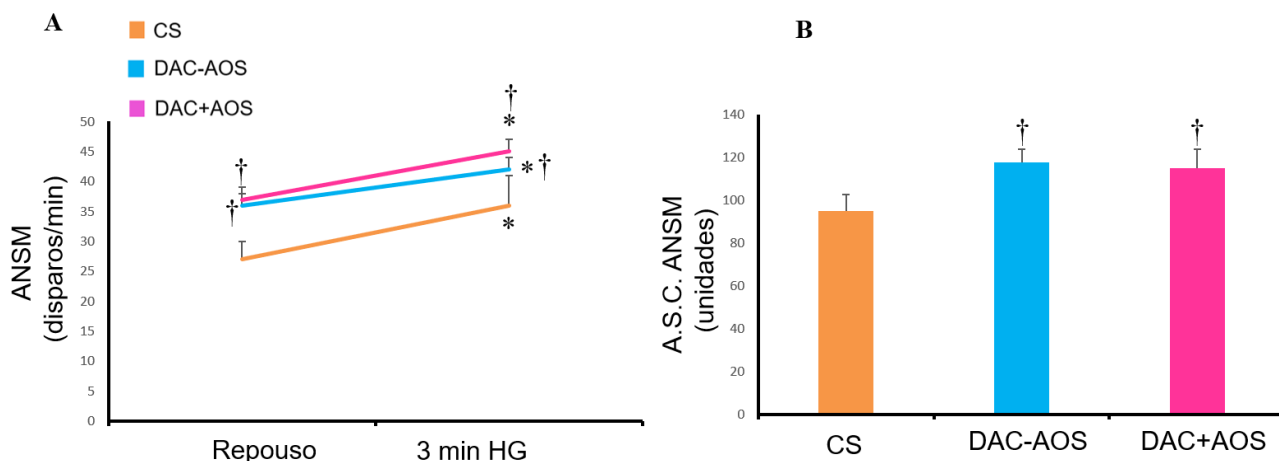


Figura 12. (A) Comportamento da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) expressa em disparos por minuto (disparos/min) no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem (DAC-AOS, n= 9) e com (DAC+AOS, n= 9) apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável (CS, n= 11), no repouso e no 3º minuto de exercício isométrico de preensão de mão (Handgrip, HG) realizado a 30% da contração voluntária máxima. (B) Resposta da ANSM em disparos por meio na análise da área sob a curva (ASC) durante 3 minutos de exercício isométrico de HG nos grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS. *= vs. Repouso ($p < 0,05$); †= vs. CS ($p < 0,05$).

O FSM e a CVA aumentaram significativamente durante o exercício nos três grupos estudados e, no 3º minuto de HG os níveis absolutos dessas variáveis foram significativamente menores nos grupos DAC-AOS e DAC+AOS em relação ao grupo CS (Figuras 13A e 14A). Além disso, as respostas (ASC) do FSM (Figura 13B) e da CVA (Figura 14B) foram significativamente menores nos pacientes com DAC sem e com AOS, quando comparados aos indivíduos CS. Não foram observadas diferenças significativa na resposta da FSM durante o exercício de HG entre os grupos com DAC sem e com AOS.

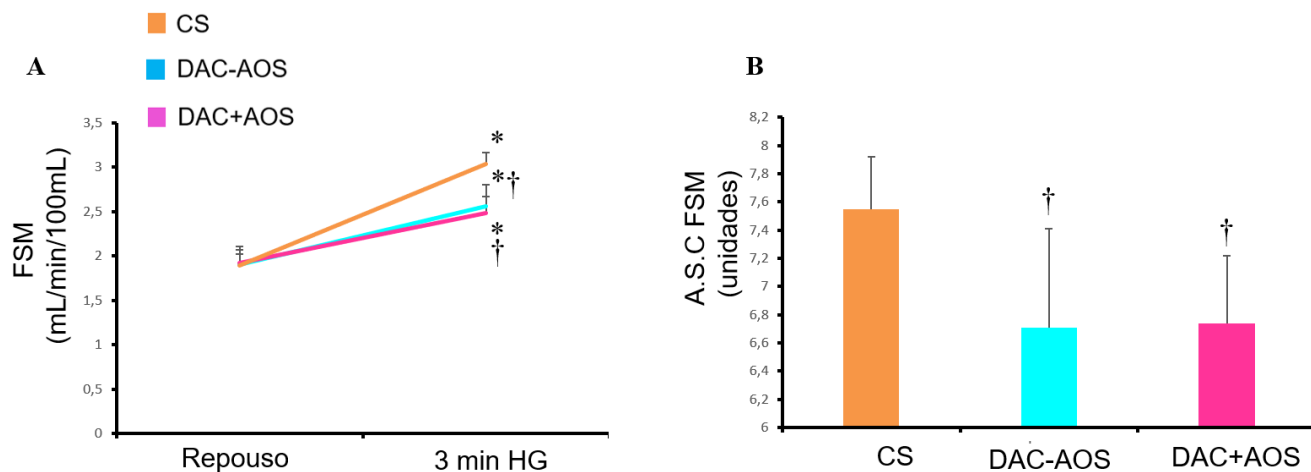


Figura 13. (A) Comportamento do fluxo sanguíneo muscular (FSM) no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem (DAC-AOS, n= 13) e com (DAC+AOS, n= 14) apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável (CS, n= 12) no repouso e no 3º minuto de exercício isométrico de prensão de mão (Handgrip, HG) realizado a 30% da contração voluntária máxima. (B) Resposta do FSM por meio na análise da área sob a curva (ASC) durante 3 minutos de exercício isométrico de HG nos grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS. *= vs. Repouso ($p<0,05$); †= vs. CS ($p<0,05$).

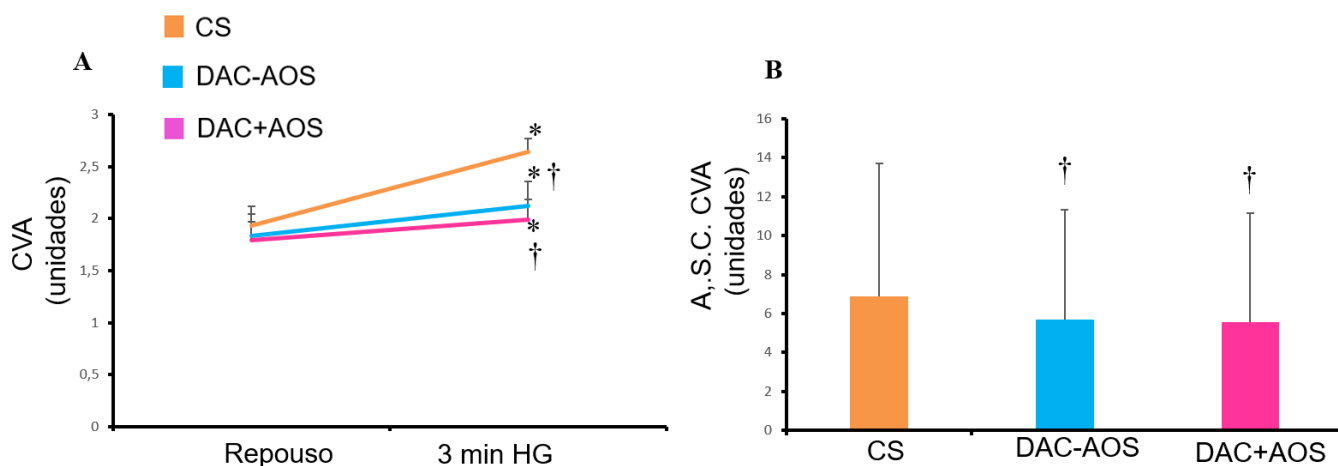


Figura 14. (A) Comportamento da condutância vascular no antebraço (CVA) no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem (DAC-AOS, n= 12) e com (DAC+AOS, n= 13) apneia obstrutiva do sono e no grupo controle saudável (CS, n= 10) no repouso e no 3º minuto de exercício isométrico de prensão de mão (Handgrip, HG) realizado a 30% da contração voluntária máxima. (B) Resposta da CVA por meio na análise da área sob a curva (ASC) durante 3 minutos de exercício isométrico de HG nos grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS. *= vs. Repouso ($p<0,05$); †= vs. CS ($p<0,05$).

7 DISCUSSÃO

Na presente dissertação, duas hipóteses foram testadas: A primeira, era de que pacientes com DAC apresentariam níveis e resposta de ANSM aumentados e níveis e resposta de FSM e CVA diminuídos em repouso e durante o exercício isométrico de HG em relação aos participantes CS. Além disso, esperava-se que a FC e PA seriam semelhantes entre os grupos, já que os pacientes com DAC utilizam em suas rotinas terapêuticas, medicações reguladoras cardiovasculares (beta- bloqueadores e diuréticos). A segunda hipótese era de que a presença da AOS potencializaria as alterações do controle neurovascular tanto em repouso como durante o exercício de HG nos pacientes com DAC, o que levaria a um maior prejuízo na regulação cardiovascular desses pacientes.

Nesse sentido, os principais resultados encontrados sobre o controle neurovascular em repouso e durante o exercício de HG foram que pacientes com DAC crônica em comparação com indivíduos CS apresentam:

a- Níveis de ANSM aumentados em repouso e no pico do exercício e maior resposta da ANSM durante o exercício;

b- Níveis de FSM e CVA semelhantes em repouso, mas diminuídos no pico do exercício e respostas de FSM e CVA diminuídas durante o exercício;

c- Nível e resposta de FC semelhantes em repouso e durante o exercício

d- Nível de PA semelhante em repouso, mas aumentado no pico do exercício, porém, resposta semelhante de PA durante o exercício.

Além disso, os resultados encontrados sobre o controle neurovascular em pacientes com DAC divididos de acordo com a presença ou ausência de AOS em comparação entre si e com os indivíduos CS foram que:

a- Os grupos DAC-AOS e DAC+AOS, de forma semelhante entre si, apresentam níveis de ANSM aumentados em repouso e no pico do exercício em relação ao grupo CS e maior resposta da ANSM durante o exercício;

b- Os grupos DAC-AOS e DAC+AOS, de forma semelhante entre si, apresentam níveis de FSM e CVA semelhantes ao grupo CS em repouso, mas diminuídos no pico do exercício e respostas de FSM e CVA diminuídas durante o exercício em relação ao grupo CS;

c- Os níveis e a resposta de FC e PA foram semelhantes em repouso e durante o exercício nos grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS.

7.1 Amostra

Com relação às características físicas, laboratoriais e clínicas, ambos os grupos com DAC, independentemente da presença da AOS tiveram FEVE maior do que 45%, portanto não apresentaram disfunção ventricular nem foram significativamente diferentes em comparação ao grupo CS (CS= 52±2%; DAC-AOS= 57±1%; DAC+AOS= 56±1%; p=0,08). Observando-se a capacidade funcional dos grupos, o VO₂ máximo foi significativamente menor nos grupos com DAC sem e com AOS em relação ao CS (CS= 29±1ml/kg/min; DAC-AOS= 21±1 ml/kg/min; DAC+AOS= 22±1 ml/kg/min; p<0,01). Essa condição, em pacientes com DAC já está bem documentada na literatura (CLAUSEN *et al.*, 1976.), o que sugere a pior condição funcional nos nossos pacientes. De conhecimento relevante, vale ressaltar que um VO₂ diminuído está associado a um pior prognóstico (VANHEES *et al.*, 1994; KAVANAGH *et al.*, 2002).

Em ambos os grupos com DAC (sem e com AOS), não observamos diferenças significativas com relação ao diagnóstico, tipo de medicação utilizada ou comorbidades associadas, com exceção da presença de diabetes *mellitus*. Apesar do grupo DAC com AOS ser composto por mais pacientes com DM do que o grupo DAC sem AOS (DAC-AOS= 01; DAC+AOS= 06; p= 0,03), nenhum desses pacientes era insulino-dependente.

Vale ressaltar que, o IMC foi significativamente diferente entre o grupo CS e os grupos com DAC (sem e com AOS) (CS=23±1; CS=26±1; CS=28±1; p<0,01), sendo os pacientes de ambos os grupos com DAC caracterizados com sobrepeso e os indivíduos do grupo CS tem IMC normal. Considerando a importância desta diferença, realizamos a ANCOVA (Apêndices 1 e 2), aspecto melhor discutido no item 6.5 Limitações do estudo.

7.2 Controle neurovascular em repouso e durante o exercício isométrico em pacientes com doença arterial coronariana e indivíduos controle saudável

Um dos achados do presente trabalho indica que os pacientes com DAC crônica, em comparação com o grupo de indivíduos saudáveis, apresentam controle neurovascular prejudicado tanto em repouso quanto durante o exercício isométrico de HG. Tal achado avança no que se conhece acerca dos pacientes com DAC aguda (MARTINEZ *et al.*, 2013) indicando que não só pacientes com síndrome isquêmica miocárdica instável, mas também pacientes com DAC crônica apresentam similar disfunção neurovascular. De fato, observamos que nos pacientes com DAC participantes do presente estudo, a ANSM apresentou-se aumentada no

repouso e no pico do exercício isométrico. E, ao observarmos a resposta da ANSM por meio da análise da área sob curva durante o exercício isométrico de HG, vimos que a reatividade simpática também estava aumentada na DAC.

Interessantemente, esses resultados corroboram com os achados recentes de Badrov e colaboradores, em que esses autores observaram aumentada reatividade neuro-cardiovascular (ANSM e PA) durante o exercício isométrico intermitente de HG, isto é, durante a realização de 4 séries de 20 segundos de duração de exercício de HG na intensidade de 40% da CVM, com 1 minuto de intervalo entre as séries (BADROV *et al.*, 2019). Assim, embora o presente protocolo experimental seja distinto do realizado por esses autores, observamos resultados semelhantes, mesmo com a intensidade de 30% da CVM.

Outro achado de interesse no presente estudo está relacionado ao FSM e CVA nos nossos pacientes. Observamos que o FSM e a CVA estavam diminuídos no terceiro minuto de exercício isométrico de HG. Além disso, a resposta vasodilatadora ao exercício estava diminuída no grupo com DAC em relação ao grupo CS. Estes achados reproduzem resultados anteriores do grupo em pacientes com infarto agudo do miocárdio um mês após o evento isquêmico (MARTINEZ *et al.*, 2013) e em outros estudos em pacientes com hipertensão arterial (PERLINGEIRO *et al.*, 2016; RONDON *et al.*, 2006), insuficiência cardíaca (PATEL *et al.*, 2011), obesidade (NEGRÃO *et al.*, 2001) e, mais recentemente, em pacientes com DAC crônica (BADROV *et al.*, 2019).

Embora o estudo dos mecanismos envolvidos no controle neurovascular em repouso e durante o exercício isométrico não tenha sido foco do presente estudo, é possível especular que pacientes com DAC crônica apresentem disfunção nos mecanismos periféricos de regulação cardiovascular mecano e metaborreflexo. Já foi demonstrado anteriormente que, em pacientes com insuficiência cardíaca, o controle mecanorreflexo estava exacerbado, enquanto a sensibilidade metaborreflexa apresentou-se diminuída, o que explicava, pelo menos em parte, a maior ativação nervosa simpática tanto em repouso quanto durante o exercício isométrico de HG realizado a 30% da CVM naqueles pacientes (ANTUNES-CORREA *et al.*, 2014).

Além disso, tem sido documentado que pacientes hipertensos também apresentam prejuízo no controle metaborreflexo (RONDON *et al.*, 2006). Nesses pacientes foi observado aumento da ANSM e diminuição do FSM durante o exercício isométrico de HG a 30% da CVM, sendo que essa hiperativação simpática foi associada em parte, à menor sensibilidade metaborreflexa nesses pacientes (RONDON *et al.*, 2006). Observamos que nossos pacientes com DAC apresentavam alta prevalência da comorbidade hipertensão arterial. Assim, é possível que o controle metaborreflexo dos nossos pacientes também esteja prejudicado.

Contudo, esses mecanismos ainda necessitam ser avaliados nesses pacientes.

Outro mecanismo que também poderia explicar parte da hiperatividade simpática nos pacientes com DAC é o controle quimiorreflexo periférico. Algumas condições consideradas fatores de risco para a DAC, como hipertensão arterial e diabetes melitus apresentam prejuízo no controle quimiorreflexo arterial (SOMERS *et al.*, 1988; BERNARDI *et al.*, 2016). Ainda, estudo recente do nosso grupo (NASCIMENTO FILHO 2021, Tese de Doutorado USP) avaliando o controle quimiorreflexo em pacientes com DAC sem e com AOS, demonstrou que quando submetidos à hipóxia, ou seja, manobra que estimula os quimiorreceptores periféricos, os pacientes com DAC apresentaram aumento exacerbado no tônus simpático em relação aos indivíduos controle saudáveis e que a AOS não influenciava essa resposta. Já, durante o exercício, experiência do nosso grupo mostrou que os quimiorreceptores periféricos também estão alterados durante exercício em pacientes hipertensos (SARAIVA GAVF, 2018, Dissertação de Mestrado USP). De fato, durante o exercício isométrico de HG realizado a 30% da CVM, a desativação dos quimiorreceptores periféricos diminuiu a resposta da ANSM nesses pacientes, sugerindo que o controle quimiorreflexo arterial contribui para o aumento da atividade simpática durante o exercício físico. Nesse sentido, podemos imaginar que nos pacientes com DAC, que apresentam sensibilidade quimiorreflexa aumentada, este também seja um possível mecanismo para explicar parte da hiperatividade simpática observada durante o exercício nos nossos grupos com DAC.

Alternativamente, não se pode descartar que alterações centrais no comando central e no controle barorreflexo arterial também possam explicar essa hiperatividade simpática em pacientes com DAC. (PEÇANHA *et al.*, 2014; NEGRÃO *et al.*, 2001; MARTINEZ *et al.*, 2011; DA LA ROVERE *et al.*, 1988). Contudo, mais estudos sobre a atuação desses mecanismos durante o exercício, conforme realizado no presente estudo, ainda necessitam ser pontualmente desenvolvidos.

Quanto aos possíveis mecanismos envolvidos no diminuído FSM e CVA durante o exercício observado em nossos pacientes, sabe-se que a disfunção endotelial tem sido um marcador fisiopatológico na DAC (TOUSOULIS *et al.*, 2011). Conforme mencionado anteriormente, a redução na biodisponibilidade de óxido nítrico e o aumento do estresse oxidativo presente nesta doença leva ao agravamento da disfunção endotelial (LINKE *et al.*, 2006) com consequente diminuição do fluxo sanguíneo coronariano e muscular, visto que, piora a vasodilatação endotélio-dependente nos pacientes com DAC (GHISI *et al.*, 2010).

Alternativamente, também é possível que a própria ANSM aumentada possa contribuir para a vasoconstrição periférica e menor resposta vasodilatadora durante o exercício observada

no presente estudo. Em pacientes com insuficiência cardíaca, o bloqueio intra-arterial dos receptores alfa2-adrenérgicos com fentolamina, melhorava a resposta vasodilatadora desses pacientes, durante o exercício isométrico de HG a 30% da CVM (ALVES *et al.*, 2007)

Conforme hipotetizamos, a FC e PA se mantiveram com um comportamento semelhante entre os grupos. Vale ressaltar que todos os pacientes estavam com seu tratamento clínico otimizado, sendo que 82% faziam uso de beta-bloqueadores, 100% faziam uso de estatinas e antiagregante plaquetário e 57% utilizavam inibidores da enzima conversora de angiotensina ou de seu receptor (TASK FORCE MEMBERS *et al.*, 2013). Assim, é possível que com a medicação utilizada, embora tenhamos observado maiores níveis de ANSM nos pacientes com DAC, essa condição não se refletiu em elevação na FC e PA.

7.3 Controle neurovascular em repouso e durante o exercício isométrico em pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e em indivíduos controle saudável

Em relação ao objetivo 2 do trabalho, até onde se estende nosso conhecimento, este estudo traz pela primeira vez a observação sobre a influência da AOS no controle neurovascular em repouso e durante o exercício de HG em pacientes com DAC.

De fato, a AOS, uma comorbidade bastante prevalente em pacientes com DAC, ao contrário do que hipotetizamos inicialmente, não exacerbou a hiperatividade simpática nesses pacientes, nem em repouso nem durante o exercício isométrico de HG realizado por 3 minutos na intensidade de 30% da CVM. Observamos que a ANSM, tanto expressa em disparos por minuto, como expressa em disparos corrigidos por 100 batimentos cardíacos, estava aumentada em repouso em ambos os grupos com DAC em relação ao CS. Contudo, a presença da AOS no grupo DAC (DAC+AOS) não exacerbou esse nível de ANSM. O mesmo comportamento foi verificado no terceiro minuto de HG e na resposta ao exercício, em que ambos os grupos DAC-AOS e DAC+AOS apresentaram maiores níveis e resposta em relação ao CS, mas não eram diferentes entre si.

Adicionalmente, também contrariando nossa hipótese, embora os pacientes com DAC no pico do exercício apresentassem níveis diminuídos de FSM e CVA em relação ao CS, além de menor resposta vasodilatadora durante o exercício de HG, a presença da AOS nos pacientes não exacerbou essa disfunção.

Na literatura, já foi mostrado que a DAC aguda e crônica gera prejuízo no controle

neurovascular durante o exercício físico (MARTINEZ *et al.*, 2013; BADROV *et al.*, 2019), porém, nesses estudos não foi analisada a presença da AOS. Da mesma maneira conforme descrito anteriormente, a AOS também gera tal prejuízo durante o exercício em indivíduos sem doença cardiovascular referida (UENO-PARDI *et al.*, 2017).

De fato, os impactos clínicos e funcionais cardiovasculares da AOS e sua associação com doenças cardiovasculares estão bem documentados na literatura (BRADLEY *et al.*, 2009, PELED *et al.*, 1999; Claire *et al.*, 2020). Contudo, não encontramos possível agravamento na disfunção neurovascular na DAC com a presença da AOS.

Com base em estudos anteriores do nosso grupo e de outros, a presença de AOS na síndrome metabólica, na insuficiência cardíaca, HAS e acidente vascular encefálico exacerba a disfunção neural e hemodinâmica naqueles pacientes (UENO, L. M. *et al.*, 2011; Trombetta *et al.*, 2010; Toschi-Dias *et al.*, 2013; GONZAGA *et al.*, 2015.), hipotetizamos que o mesmo ocorreria no grupo de pacientes com DAC. Contudo, conforme já destacado anteriormente, essa hipótese não foi verificada no presente estudo.

Uma possível explicação para o fato da presença da AOS não ter exacerbado de forma significativa a disfunção do controle neurovascular nos nossos pacientes, poderia ser atribuída à fisiopatologia complexa na DAC. É possível que além da doença, a prevalência de fatores de risco cardiovascular associados, tais como observamos nos nossos grupos DAC, a alta prevalência de hipertensão arterial sistêmica (DAC-AOS= 87% e DAC+AOS= 87%) e dislipidemia (DAC-AOS= 93% e DAC+AOS= 87%), já podem ter levado a um grande prejuízo no controle neurovascular e essa disfunção já esteja maximizada, mascarando, assim, o impacto da AOS enquanto comorbidade associada.

Exemplificando, no estudo de Trombetta *et al.* (2010) com síndrome metabólica, os pacientes sem AOS apresentavam níveis basais de ANSM de $28 \pm 1,4$ disparos/minuto e o grupo com AOS, $34 \pm 1,7$ disparos/minuto. Comparativamente, o grupo DAC-AOS do presente estudo já apresentava valores basais de 36 ± 1 disparos/minuto, o que pode sugerir que esses pacientes já apresentam um grau de disfunção autonômica bastante avançado/ou aumentado.

Da mesma maneira, poderíamos justificar a similar resposta do FSM e CVA durante o exercício isométrico entre os pacientes DAC-AOS e DAC+AOS. No estudo de Ueno e colaboradores de 2009, em repouso, também não foi observada diferença significativa de FSM e CVA entre pacientes que tinham insuficiência cardíaca e pacientes que tinham insuficiência cardíaca associada à AOS. Assim como no presente estudo, as diferenças significativas dessas variáveis foram encontradas apenas quando esses grupos foram comparados ao grupo CS (UENO, L.M. *et al.*, 2009).

Contudo, apesar dessas possíveis justificativas, não se pode descartar a possibilidade de que em outras condições de exercício, como o exercício dinâmico de HG ou outras intensidades do exercício isométrico, como por exemplo, a 40% da CVM, os resultados obtidos sobre a influência da comorbidade AOS no controle neurovascular da DAC, teriam sido diferentes. Assim, os nossos resultados devem ser considerados nas condições metodológicas estabelecidas no presente estudo.

Ainda, esta seria uma questão de interesse para a área, em que outros estudos futuros ainda são necessários para elucidar se, de fato, os prejuízos encontrados no controle neurovascular em repouso e durante o exercício não podem ser impactados pela presença da AOS, em outras condições de exercício.

7.4 Limitações

Apesar da tentativa de controlar grande parte dos aspectos e variáveis que pudessem interferir no presente protocolo experimental e resultados, pode-se apontar algumas limitações no estudo.

Uma limitação do presente estudo está relacionada à diferença observada nos valores de IMC entre os grupos de pacientes com DAC e o grupo CS (vide Tabelas 1 e 4). Tem sido documentado que o IMC está associado à maiores níveis de ANSM e resistência vascular no antebraço e menor fluxo sanguíneo muscular tanto em repouso como durante manobras simpato-excitatórias como o exercício isométrico de HG e o estresse mental (RIBEIRO MM *et al.*, 2001; GRASSI G *et al.*, 1995; NEGRÃO *et al.*, 2001; KUNIYOSHI FH *et al.*, 2003). De fato, os grupos de pacientes com DAC com e sem AOS envolvidos no estudo, apresentavam sobrepeso, o que por si só, já pode influenciar na piora do controle neurovascular. Sabe-se que o sobrepeso e a obesidade são bastante prevalentes em pacientes com DAC (KOLIAKI *et al.*, 2019), visto que tivemos grande dificuldade de incluir pacientes sem sobrepeso em nossa amostra. No entanto, para mitigar os efeitos da diferença observada entre os grupos no IMC, foi realizada a análise de covariância, tendo como variável interveniente o IMC e como dependentes, as principais variáveis estudadas (ANSM, FSM e a CVA) em repouso e durante o exercício de HG. A partir dessa análise pudemos verificar que apesar do IMC apresentar diferença significativa entre os grupos ($p < 0,01$), parece não interferir de forma significativa nos resultados obtidos nas variáveis neurovasculares investigadas. Contudo, essa é uma importante questão que ainda necessita ser melhor documentada na literatura, em pacientes com DAC.

Uma outra possível limitação do estudo está inserida nos pacientes do grupo CS. Na tentativa de parer a idade dos grupos DAC e dos sujeitos adultos saudáveis, o grupo CS apresentou idade mais avançada (54 ± 2 anos). Não podemos descartar que esse fato pode ter causado a observação de valores de ANSM mais elevadas neste grupo. De fato, estudo realizado por Bradov e colaboradores em 2016 (BADROV *et al.*, 2016) avaliou o impacto do envelhecimento saudável e da DAC na função simpática. Esses autores observaram que os indivíduos idosos saudáveis (59 ± 9 anos) e pacientes com DAC (61 ± 10 anos) não apresentavam níveis de ANSM basal significativamente diferentes entre si (34 ± 9 vs. 41 ± 7 disparos/minuto, respectivamente), mas ambos apresentavam níveis significativamente maiores que os indivíduos jovens saudáveis (25 ± 3 anos; ANSM= 18 ± 8 disparos/min). Portanto, esse estudo demonstra claramente que em adultos com a idade mais avançada, os níveis de ANSM podem estar aumentados, o que limitaria a amplitude das diferenças neurovasculares no presente estudo. Contudo, apesar do fato do nosso grupo CS ter idade semelhante ao grupo DAC, ainda assim, observamos diferenças significativas relevantes no controle neurovascular em repouso e, principalmente, durante o exercício de HG na DAC, independentemente da presença de AOS. Outra limitação do estudo refere-se ao não controle do ciclo menstrual das mulheres participantes. Tivemos a inclusão de 4 mulheres no grupo CS (média de idade= 55 ± 3 anos) e 10 mulheres no grupo DAC (média de idade= 57 ± 1 anos). Sabemos que dependendo da fase hormonal é possível uma alteração na vasodilatação endotélio-dependente (CHAN *et al.*, 2001.) e na resposta da ANSM durante o exercício isométrico (ETTINGER *et al.*, 1998). Não observamos diferenças significativas na distribuição de sexo entre os grupos estudados e nenhuma das mulheres participantes do estudo fazia uso de hormônios para anticoncepção ou para tratamentos ou reposição. No entanto, este aspecto deve ser investigado em estudos futuros com esse devido controle.

7.5 Considerações finais e perspectivas

Foi observado neste estudo, que independentemente do diagnóstico de AOS, os pacientes com DAC apresentam controle neurovascular prejudicado em relação aos indivíduos saudáveis. Vale ressaltar que esses resultados até onde se sabe, inéditos, contribuem de forma importante para o avanço do conhecimento sobre a influência da AOS no controle neurovascular durante o exercício de HG na DAC.

Contudo, os mecanismos que modulam esse comportamento ainda necessitam ser melhor documentados e garantem estudos futuros nessa área de investigação. Da mesma forma,

seria de grande interesse para a área, consolidar o conhecimento sobre o efeito do treinamento físico, dinâmico e de resistência muscular localizada, nas adaptações hemodinâmicas e neurovasculares dessa população.

8 CONCLUSÕES

Levando-se em consideração o primeiro objetivo (avaliar o controle neurovascular por meio da ANSM, FSM, CVA, PA e FC em repouso e durante exercício isométrico de HG realizado a 30% da CVM em pacientes com DAC), observamos que houveram diferenças significativas entre os grupos DAC e CS. A ANSM apresentou-se significativamente aumentada para o grupo DAC, tanto em repouso quanto durante o exercício de HG (em nível e em resposta). O FSM e a CVA, em repouso, foram semelhantes para ambos os grupos. Contudo, durante o exercício de HG, o FSM e a CVA foram significativamente menores para o grupo DAC, em nível e em resposta. A PA e a FC foram similares entre os grupos, tanto em repouso quanto durante o exercício de HG. Com esses resultados, podemos observar prejuízo na resposta neurovascular durante o exercício isométrico de HG na comparação entre pacientes com DAC e os indivíduos saudáveis.

Considerando-se o objetivo 2 (avaliar o impacto da presença da AOS no controle neurovascular por meio da ANSM, FSM, CVA, PA e FC em repouso e durante exercício isométrico de HG realizado a 30% da CVM em pacientes com DAC) não pudemos observar diferenças significativas nas variáveis estudadas entre os grupos DAC-AOS e DAC+AOS, tanto em repouso quanto durante o exercício. Ambos os grupos apresentaram-se semelhantes entre si, diferindo apenas, do grupo CS. Com esses resultados, não verificamos agravamento no prejuízo da resposta neurovascular nos pacientes com DAC com a presença da AOS como comorbidade associada com relação ao grupo DAC sem AOS.

Em conclusão:

- 1- O controle neurovascular durante repouso e durante o exercício isométrico de HG está prejudicado nos pacientes com DAC crônica e;
- 2- A presença da AOS não exacerba a disfunção neurovascular nos pacientes com DAC crônica.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMS, Volker et al. Impact of regular physical activity on the NAD (P) H oxidase and angiotensin receptor system in patients with coronary artery disease. **Circulation**, v. 111, n. 5, p. 555-562, 2005.

ALONDERIS, Audrius et al. Prevalence and predictors of sleep apnea in patients with stable coronary artery disease: a cross-sectional study. **Therapeutics and clinical risk management**, v. 13, p. 1031, 2017.

ALVES, Maria Janieire NN et al. Sympathetic nerve activity restrains reflex vasodilatation in heart failure. **Clinical Autonomic Research**, v. 17, n. 6, p. 364-369, 2007.

ALWAN, Ala et al. Monitoring and surveillance of chronic non-communicable diseases: progress and capacity in high-burden countries. **The Lancet**, v. 376, n. 9755, p. 1861- 1868, 2010.

AMARO-VICENTE, G. Controle neurovascular em repouso e durante o exercício em indivíduos com diferentes níveis de pressão arterial: papel dos quimiorreceptores periféricos. Dissertação (Mestrado em ciências) - **Escola de Educação Física e Esporte, Universidade de São Paulo**. São Paulo, p.108. 2018.

AMSTERDAM, Ezra A. et al. 2014 AHA/ACC Guideline for the Management of Patients With Non-ST-Elevation Acute Coronary Syndromes. **a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines**, v. 2014, p. 64, 2014.

ANTUNES-CORREA, Ligia M. et al. Molecular basis for the improvement in muscle metaboreflex and mechanoreflex control in exercise-trained humans with chronic heart failure. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 307, n. 11, p. H1655-H1666, 2014.

BADROV, Mark B. et al. Effects of aging and coronary artery disease on sympathetic

neural recruitment strategies during end-inspiratory and end-expiratory apnea. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 311, n. 4, p. H1040- H1050, 2016.

BADROV, Mark B. et al. Effects of 6 months of exercise-based cardiac rehabilitation on autonomic function and neuro-cardiovascular stress reactivity in coronary artery disease patients. **Journal of the American Heart Association**, v. 8, n. 17, p. e012257, 2019.

BENJAMIN, Emelia J. et al. Heart disease and stroke Statistics-2019 update a report from the American Heart Association. **Circulation**, 2019.

BERNARDI, Luciano; BIANCHI, Lucio. Integrated cardio-respiratory control: insight in diabetes. **Current diabetes reports**, v. 16, n. 11, p. 1-9, 2016.

BERRY RB, Budhiraja R, GOTTLIEB DJ, GOZAL D, IBER C, KAPUR VK, MARCUS CL, MEHRA R, Parthasarathy S, QUAN SF, REDLINE S, STROHL KP, BIGGER, J. Thomas et al. Frequency domain measures of heart period variability to assess risk late after myocardial infarction. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 21, n. 3, p. 729-736, 1993.

BOATENG S, Sanborn T. Acute myocardial infarction. *Dis Mon.* 2013;59(3):83-96.

BRADLEY, T. Douglas; FLORAS, John S. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. **The Lancet**, v. 373, n. 9657, p. 82-93, 2009.

CARLSON, Jan T. et al. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. **Chest**, v. 103, n. 6, p. 1763-1768, 1993.

CHAN, N. Norman et al. Changes in Endothelium-Dependent Vasodilatation and α -Adrenergic Responses in Resistance Vessels during the Menstrual Cycle in Healthy Women. **The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism**, v. 86, n. 6, p. 2499-2504, 2001.

CLAIRE Arnaud et al. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences:

Pathophysiological mechanisms. **Archives of Cardiovascular Disease** 113: 350-358, 2020.

CLAUSEN, Jan Praetorius. Circulatory adjustments to dynamic exercise and effect of physical training in normal subjects and in patients with coronary artery disease. **Progress in cardiovascular diseases**, v. 18, n. 6, p. 459-495, 1976.

DAVIDSON Ward SL, TANGREDI MM; **American Academy of Sleep Medicine**. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012 Oct 15;8(5):597-619. doi: 10.5664/jcsm.2172. PMID: 23066376; PMCID: PMC3459210, 2012.

DE FREITAS, Paula Carvalho et al. Plano de ações estratégicas para o enfrentamento das doenças crônicas não transmissíveis no Brasil (2011-2022): um estudo de avaliabilidade do componente do fator de risco tabaco. **Anais do Instituto de Higiene e Medicina Tropical**, v. 20, p. 46-54, 2021.

DE OLIVEIRA GOIS, M., Simões, R. P., Porta, A., Kunz, V. C., Pastre, C. M., & Catai, A. M. (2020). Cardiovascular responses to low-intensity isometric handgrip exercise in coronary artery disease: effects of posture. **Brazilian journal of physical therapy**, 24(5),449-457.

DE PINHO, Ricardo Aurino et al. Coronary heart disease, physical exercise and oxidativestress. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 94, n. 4, p. 515-555, 2010.

DRAGER, Luciano F.; POLOTSKY, Vsevolod Y.; LORENZI-FILHO, Geraldo. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. **Chest**, v. 140, n. 2,p. 534-542, 2011.

DRAGER, Luciano F. et al. 1º Posicionamento Brasileiro sobre o impacto dos distúrbios de sono nas doenças cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 111, p. 290-340, 2018.

ELMORE, Joann G. et al. **Jekel's Epidemiology, Biostatistics and Preventive**

Medicine E-Book. Elsevier Health Sciences, 2020.

ETTINGER, Steven M. et al. Effects of the ovarian cycle on sympathetic neural outflow during static exercise. **Journal of Applied Physiology**, v. 85, n. 6, p. 2075-2081, 1998.

FISHER, James P. Autonomic control of the heart during exercise in humans: role of skeletal muscle afferents. **Experimental physiology**, v. 99, n. 2, p. 300-305, 2014.

GAO, Lie et al. Superoxide mediates sympathoexcitation in heart failure: roles of angiotensin II and NAD (P) H oxidase. **Circulation research**, v. 95, n. 9, p. 937-944, 2004

GHISI, Gabriela Lima de Melo et al. Exercício físico e disfunção endotelial. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 95, n. 5, pp. e130-e137, 2010.

GONZAGA, C. et al. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. **Journal of human hypertension**, v. 29, n. 12, p. 705-712, 2015.

GOODWIN, G. M.; MCCLOSKEY, D. I.; MITCHELL, J. H. Cardiovascular and respiratory responses to changes in central command during isometric exercise at constant muscle tension. **The Journal of physiology**, v. 226, n. 1, p. 173-190, 1972.

GRAHAM, Lee N. et al. Sympathetic neural hyperactivity and its normalization following unstable angina and acute myocardial infarction. **Clinical science**, v. 106, n. 6, p. 605-611, 2004.

GRAHAM, Lee N. et al. Time course of sympathetic neural hyperactivity after uncomplicated acute myocardial infarction. **Circulation**, v. 106, n. 7, p. 793-797, 2002.

GRASSI G, Seravalle G, Cattaneo BM. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. **Hypertension**. 1995;25:560–3.

GREENLUND, Ian M.; CARTER, Jason R. Sympathetic neural responses to sleep disorders and insufficiencies. **American Journal of Physiology-Heart and**

Circulatory Physiology, 2022.

GROEHS, Raphaela V. et al. Exercise training prevents the deterioration in the arterial baroreflex control of sympathetic nerve activity in chronic heart failure patients. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 308, n. 9, p. H1096-H1102, 2015.

HAMBRECHT, Rainer et al. Effect of exercise on coronary endothelial function in patients with coronary artery disease. **New England Journal of Medicine**, v. 342, n. 7, p. 454-460, 2000.

HAMBRECHT, Rainer et al. Regular physical exercise corrects endothelial dysfunction and improves exercise capacity in patients with chronic heart failure. **Circulation**, v. 98, n. 24, p. 2709-2715, 1998.

HEO, K. S., Fujiwara, K., & Abe, J. I. (2014). Shear stress and atherosclerosis. **Molecules and cells**, 37(6), 435.

IBER C, ANCOLI-ISRAEL S, Chessonn A, QUAN SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. 1st ed. Westchester: **American Academy of Sleep Medicine**; 2007

IELLAMO, Ferdinando et al. Muscle metaboreflex contribution to sinus node regulation during static exercise: insights from spectral analysis of heart rate variability. **Circulation**, v. 100, n. 1, p. 27-32, 1999.

KARA, T.; NARKIEWICZ, K.; SOMERS, V. K. Chemoreflexes—physiology and clinical implications. **Acta Physiologica Scandinavica**, v. 177, n. 3, p. 377-384, 2003.

KENT, Brian D.; RYAN, Silke; MCNICHOLAS, Walter T. Obstructive sleep apnea and inflammation: relationship to cardiovascular co-morbidity. **Respiratory Physiology & Neurobiology**, v. 178, n. 3, p. 475-481, 2011.

KAVANAGH, Terence et al. Prediction of long-term prognosis in 12 169 men referred for cardiac rehabilitation. **Circulation**, v. 106, n. 6, p. 666-671, 2002.b

KERMAN, Ilan A. Organization of brain somatomotor-sympathetic circuits. **Experimental Brain Research**, v. 187, n. 1, p. 1-16, 2008.

KLEIGER, Robert E. et al. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. **The American Journal of Cardiology**, v. 59, n. 4, p. 256-262, 1987.

KOLIAKI, Chrysi; LIATIS, Stavros; KOKKINOS, Alexander. Obesity and cardiovascular disease: revisiting an old relationship. **Metabolism**, v. 92, p. 98-107, 2019.

KUNIYOSHI FH, Trombetta IC, Batalha LT et al. (2003). Abnormal neurovascular control during sympathoexcitation in obesity. **Obesity Research**, 11: 1411-1419.

LA ROVERE, Maria Teresa et al. Baroreflex sensitivity, clinical correlates, and cardiovascular mortality among patients with a first myocardial infarction. A prospective study. **Circulation**, v. 78, n. 4, p. 816-824, 1988.

LEE, Chi-Hang et al. Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 7, n. 06, p. 616-621, 2011.

LINKE, Axel; ERBS, Sandra; HAMBRECHT, Rainer. Exercise and the coronary circulation—alterations and adaptations in coronary artery disease. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 48, n. 4, p. 270-284, 2006.

LOPES, M. A. C. Q., OLIVEIRA, G. M. M. D., RIBEIRO, A. L. P., PINTO, F. J., REY, H. C. V., ZIMERMAN, L. I., REZENDE, W. F. D. et al. (2019). Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Telemedicina na Cardiologia–2019. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, 113, 1006-1056, 2019.

LUDMER, Paul L. et al. Paradoxical vasoconstriction induced by acetylcholine in

atherosclerotic coronary arteries. **New England Journal of Medicine**, v. 315, n. 17, p. 1046-1051, 1986.

MACK, Molly; GOPAL, Ambarish. Epidemiology, traditional and novel risk factors in coronary artery disease. **Heart failure clinics**, v. 12, n. 1, p. 1-10, 2016.

MAGNANI, Sara et al. Metaboreflex-mediated hemodynamic abnormalities in individuals with coronary artery disease without overt signs or symptoms of heart failure. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 314, n.3, p. H452-H463, 2018.

MANDAL, Swapna; KENT, Brian D. Obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. **Journal of Thoracic Disease**, v. 10, n. Suppl 34, p. S4212, 2018.

MARK, Allyn L.; WALLIN, B. Gunnar. Microneurography: a technique for assessing central neural effects of adrenergic drugs on sympathetic outflow in humans. **Journal of Cardiovascular Pharmacology**, v. 7, p. S67-9, 1985.

MARTINEZ, Daniel G. et al. Abnormal muscle vascular responses during exercise in myocardial infarction patients. **International Journal of Cardiology**, v. 165, n. 1, p. 210-212, 2013.

MARTINEZ, Daniel G. et al. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. **Hypertension**, v. 58, n. 6, p. 1049-1056, 2011.

MICHELINI, Lisete C. et al. Neural control of circulation and exercise: a translational approach disclosing interactions between central command, arterial baroreflex, and muscle metaboreflex. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 309, n. 3, p. H381-H392, 2015.30.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. SECRETARIA DE VIGILÂNCIA EM SAÚDE. Departamento de Vigilância de Doenças e Agravos Não Transmissíveis e Promoção do MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde Brasil 2017: Uma análise da situação de saúde e os

desafios para o alcance dos Objetivos de Desenvolvimento Sustentável. Brasília: **Ministério da Saúde**, 2018.

MINISTÉRIO DA SAÚDE, 2021. Disponível em: <https://www.gov.br/saude/pt-br/assuntos/noticias/2021-1/setembro/saude-apresenta-atual-cenario-das-doencas-nao-transmissiveis-no-brasil>. Acesso em: 27 de fevereiro de 2022.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Saúde 2019: Uma análise da situação de saúde com enfoque nas doenças imunopreveníveis e na imunização. https://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2019_analise_situacao.pdf. **Ministério da Saúde**, 2019.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Uma análise da situação de saúde e das causas externas. http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/saude_brasil_2014_analise_situacao.pdf. **Ministério da Saúde**, 2014.

MINISTÉRIO DA SAÚDE. Vigilância Doenças Crônicas-Não-Transmissíveis. 2010. MITCHELL, Jere H.; KAUFMAN, Marc P.; IWAMOTO, Gary A. The exercise pressorreflex: its cardiovascular effects, afferent mechanisms, and central pathways. **Annual Review of Physiology**, v. 45, n. 1, p. 229-242, 1983.31.

NASCIMENTO FILHO, CA. Controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática em pacientes com doença arterial coronariana com e sem apneia obstrutiva do sono. Tese (DOUTORADO em ciências) - **Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo**. São Paulo, p.124. 2021.

NEGRÃO, Carlos Eduardo et al. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 280, n. 3, p. H1286-H1292, 2001.

NEGRÃO, Carlos Eduardo et al. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. **American Journal of Physiology-Heart and**

Circulatory Physiology, v. 281, n. 2, p. H469-H475, 2001.

NOBREGA, Antonio CL et al. Neural regulation of cardiovascular response to exercise: role of central command and peripheral afferents. **BioMed Research International**, v. 2014, 2014.

ORGANIZAÇÃO MUNDIAL DE SAÚDE. Estimativas globais de saúde. 2019

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Disponível em: <https://www.paho.org/pt/noticias/9-12-2020-oms-revela-principais-causas-morte-e-incapacidade-em-todo-mundo-entre-2000-e> (Acesso em: 08 de março de 2022).

ORGANIZAÇÃO PAN-AMERICANA DE SAÚDE. Comissão da OMS pede ação urgente contra doenças crônicas não transmissíveis. Disponível em:

https://www.paho.org/bra/index.php?option=com_content&view=article&id=5691:comissao-da-oms-pede-acao-urgente-contradoencas-cronicas-nao-transmissiveis&Itemid=839. 2018 (Acesso em: 09 de dezembro de 2020).

ORGANIZACIÓN PANAMERICANA DE LA SALÚD. Enfermedades no transmisibles en la región de las Américas, Hechos y cifras. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51482/OPSNMH19016_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y. 2019. Acesso em: 09/03/2022.

PATEL, Hitesh et al. Impairment of autonomic reactivity is a feature of heart failure whether or not the left ventricular ejection fraction is normal. **International Journal of Cardiology**, v. 151, n. 1, p. 34-39, 2011.

PEÇANHA, Tiago; SILVA-JÚNIOR, Natan Daniel; FORJAZ, Cláudia Lúcia de Moraes. Heart rate recovery: autonomic determinants, methods of assessment and association with mortality and cardiovascular diseases. **Clinical physiology and functional imaging**, v. 34, n. 5, p. 327-339, 2014.

PELED, Nir et al. Nocturnal ischemic events in patients with obstructive sleep apnea syndrome and ischemic heart disease: effects of continuous positive air pressure treatment. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 34, n. 6, p. 1744-1749, 1999.

PERLINGEIRO, Patricia De Sa et al. Neurovascular control and cardiac structure in amateur runners with hypertension. *Med Sci Sports Exerc*, v. 2016, n. 48, p. 26-32, 2016.

PIEGAS, Luís Soares et al. V Diretriz da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre tratamento do infarto agudo do miocárdio com supradesnível do segmento ST. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 105, n.

REIS, Amália Faria dos et al. Disfunção parassimpática, variabilidade da frequência cardíaca e estimulação colinérgica após infarto agudo do miocárdio. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 70, n. 3, p. 193-199, 1998.

RECHTSCHAFFEN A, Kales A. A manual of standardized terminology, techniques, and scoring system for sleep stages of human subjects. Bethesda: National Institute of Neurological Disease and Blindness; 1968.

RIBEIRO MM, Trombetta IC, Batalha LT, et al. Muscle sympathetic nerve activity and hemodynamic alterations in middle-aged obese women. **Braz J Med Biol Res**. 2001;34:475–8.

ROFFI, Marco et al. 2015 ESC Guidelines for the management of acute coronary syndromes in patients presenting without persistent ST-segment elevation: Task Force for the Management of Acute Coronary Syndromes in Patients Presenting without Persistent ST-Segment Elevation of the European Society of Cardiology (ESC). **European Heart Journal**, v. 37, n. 3, p. 267-315, 2016.

RONDON, Maria Urbana PB et al. Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. **American Journal of Hypertension**, v. 19, n. 9, p. 951-957, 2006.

RUSCH, N. J. et al. Different behavior of the resistance vessels of the human calf and forearm during contralateral isometric exercise, mental stress, and abnormal respiratory movements. **Circulation research**, v. 48, n. 6 Pt 2, p. I118-30, 1981.

SHAHAR, Eyal et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 163, n. 1, p. 19-25, 2001.

SPRANGER, Marty D. et al. Blood flow restriction training and the exercise pressor reflex: a call for concern. **American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology**, v. 309, n. 9, p. H1440-H1452, 2015.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE CARDIOLOGIA et al. Guidelines for unstable angina and non-ST-segment elevation myocardial infarction of the Brazilian Society of Cardiology (II Edition, 2007). **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 89, n. 4, p. e89, 2007.

SOMERS, V. K., Dyken, M. E., Clary, M. P., & Abboud, F. M. (1995). Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *The Journal of clinical investigation*, 96(4), 1897-1904.

SOMERS, V. K.; MARK, A. L.; ABBOUD, F.M. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. **Hypertension**, v.11, n.6, Jun, p.608-12, 1988.

TASK FORCE MEMBERS et al. 2013 ESC guidelines on the management of stable coronary artery disease: the Task Force on the management of stable coronary artery disease of the European Society of Cardiology. **European heart journal**, v. 34, n. 38, p. 2949-3003, 2013.

THOMAS, Gail D. Neural control of the circulation. **Advances in physiology education**, v. 35, n. 1, p. 28-32, 2011.

TOUSOULIS, Dimitris et al. Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. **Current Pharmaceutical Design**, v. 17, n. 37, p. 4089-4110, 2011.

TOSCHI-DIAS, Edgar et al. Time delay of baroreflex control and oscillatory pattern of sympathetic activity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. **American Journal of Physiologyb-Heart and Circulatory Physiology**, v. 304, n. 7, p. H1038-H1044, 2013.

TROMBETTA IC; Somers VK; Maki-Nunes C; Drager LF; Toschi-Dias E; Alves MJNN; Fraga RF; Rondon MUPB; Bechara MG; Lorenzi-Filho G; Negrão CE. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome - implications for cardiovascular risk. **SLEEP** 2010;33(9):1193-1199.

UENO-PARDI, Linda M. et al. Muscle metaboreflex control of sympathetic activity in obstructive sleep apnea. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 49, n. 7, p. 1424-1431, 2017.

UENO, L. M.; DRAGER, L. F.; RODRIGUES, A. C.; RONDON, M. U. P. B.; MATHIAS JUNIOR, W.; KRIEGER, Eduardo Moacyr; FAZAN JUNIOR, R.; NEGRÃO, Carlos Eduardo; LORENZI-FILHO, G. Day-night pattern of autonomic nervous system modulation in patients with heart failure with and without sleep apnea. **International Journal of Cardiology** (Print), v.148, p.53 - 58, 2011.

UENO, Linda M. et al. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. **Sleep**, v. 32, n. 5, p. 637-647, 2009.

VANHEES, Luc et al. Prognostic significance of peak exercise capacity in patients with coronary artery disease. **Journal of the American College of Cardiology**, v. 23, n. 2, p. 358-363, 1994.

VIRANI, S. S., ALONSO, A., Aparicio, H. J., BENJAMIN, E. J., BITTENCOURT, M. S., CALLAWAY, C. W., et al & American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics

Subcommittee. (2021). Heart disease and stroke statistics—2021 update: a report from the American Heart Association. **Circulation**, 143(8), e254-e743.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. NCD mortality and morbidity. Disponível em: <https://www.who.int/data/gho/data/themes/noncommunicable-diseases>. Acesso em: 09/12/2020.

WORLD HEALTH ORGANIZATION. WHO methods and data sources for country-level causes of death 2000-2016. Disponível em: https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/51482/OPSNMH19016_spa.pdf?sequence=2&isAllowed=y. 2018. Acesso em: 09/12/2020.

Corporal (IMC) para dois grupos: doença arterial coronariana e controle saudável

Variável dependente	2 grupos	95% Intervalo de Confiança			
		Média(a)	Erro padrão	Limite inferior	Limite superior
Média ANSM basal	CS	26,25	3,83	18,30	34,19
	DAC	36,36	2,24	31,73	41,00
ANSM HG 3	CS	38,54	4,02	30,21	46,86
	DAC	41,98	2,34	37,12	46,84
ASC ANSM	CS	92,72	13,18	65,38	120,06
	DAC	115,69	7,69	99,73	131,65
Média FSM basal	CS	2,12	0,35	1,39	2,85
	DAC	1,80	0,21	1,38	2,23
FSM HG 3	CS	2,68	0,42	1,81	3,55
	DAC	2,57	0,24	2,07	3,08
ASC FSM	CS	7,21	1,15	4,83	9,58
	DAC	6,48	0,67	5,10	7,87
Média CVA basal	CS	2,04	0,39	1,22	2,85
	DAC	1,85	0,23	1,37	2,32
CVA HG 3	CS	0,51	0,17	0,16	0,87
	DAC	0,66	0,10	0,45	0,86
ASC CVA	CS	6,34	1,20	3,86	8,83
	DAC	5,92	0,70	4,46	7,37

a.Covariantes do modelo foram avaliadas com valor de IMC= 25,95.

Variável dependente		Soma dos quadrados	df	Quadrado da média	F	Sig.	Parâmetro não-centralidade	Poder observado
Média	Contraste	213,86	1	213,857	3,81	0,06	3,81	0,46
ANSM	Erro	1235,96	22	56,18				
ANSM	Contraste	24,86	1	24,855	0,40	0,53	0,40	0,09
HG 3	Erro	1357,47	22	61,703				
ASC	Contraste	1102,63	1	1102,626	1,66	0,21	1,66	0,23
ANSM	Erro	14632,25	22	665,102				
Média	Contraste	0,21	1	0,207	0,44	0,52	0,44	0,10
FSM basal	Erro	10,43	22	0,474				
FSM HG 3	Contraste	0,03	1	0,025	0,04	0,85	0,04	0,05
	Erro	14,74	22	0,67				
ASC FSM	Contraste	1,09	1	1,091	0,22	0,65	0,22	0,07
	Erro	110,49	22	5,022				
Média	Contraste	0,08	1	0,075	0,13	0,72	0,13	0,06
CVA	Erro	12,85	22	0,584				
CVA HG	Contraste	0,04	1	0,043	0,38	0,55	0,38	0,09
3	Erro	2,50	22	0,114				
ASC CVA	Contraste	0,38	1	0,38	0,07	0,80	0,07	0,06
	Erro	120,97	22	5,498				

CS= controle saudável; DAC= doença arterial coronariana; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; HG3= 3°. minuto de exercício isométrico de prensão de mão (Handgrip, HG); ASC= área sob a curva; FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVA= condutância vascular do antebraço.

Apêndice 2. Análise de covariância (ANCOVA) da variável independente Índice de Massa Corporal (IMC) para três grupos: doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono, doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono e controle saudável

Variável dependente	3 grupos	95% Intervalo de Confiança			
		Média(a)	Erro padrão	Limite inferior	Limite superior
Média ANSM basal	CS	26,505	3,643	18,949	34,061
	DAC-AOS	35,813	2,614	30,391	41,234
	DAC+AOS	36,312	2,9	30,299	42,326
ANSM HG 3	CS	37,777	3,802	29,893	45,661
	DAC-AOS	41,418	2,728	35,761	47,075
	DAC+AOS	43,225	3,025	36,95	49,499
ASC ANSM	CS	93,113	12,492	67,207	119,019
	DAC-AOS	117,035	8,963	98,447	135,624
	DAC+AOS	113,642	9,941	93,025	134,259
Média FSM basal	CS	1,936	0,35	1,21	2,663
	DAC-AOS	1,872	0,251	1,351	2,393
	DAC+AOS	2,006	0,279	1,428	2,584
FSM HG 3	CS	2,677	0,397	1,853	3,501
	DAC-AOS	2,604	0,285	2,013	3,195
	DAC+AOS	2,584	0,316	1,928	3,239
ASC FSM	CS	6,766	1,128	4,427	9,106
	DAC-AOS	6,826	0,809	5,148	8,504
	DAC+AOS	6,896	0,898	5,034	8,758
Média CVA basal	CS	1,945	0,374	1,169	2,721
	DAC-AOS	1,872	0,269	1,315	2,429
	DAC+AOS	1,96	0,298	1,342	2,578
CVA HG 3	CS	2,29	0,371	1,52	3,059
	DAC-AOS	2,243	0,266	1,69	2,795
	DAC+AOS	2,123	0,295	1,511	2,736
ASC CVA	CS	6,393	1,134	4,041	8,744
	DAC-AOS	6,151	0,814	4,464	7,838
	DAC+AOS	5,709	0,902	3,838	7,581

a. Covariantes do modelo foram avaliadas com valor de IMC= 25,82.

Variável dependente		Soma dos quadrados	df	Quadrado da média	F	Sig.	Parâmetro não-centralidade	Poder observado
Média ANSM basal	Contraste	223,639	2	111,819	1,983	0,162	3,966	0,365
	Erro	1240,528	22	56,388				
ANSM HG 3	Contraste	57,795	2	28,897	0,471	0,631	0,941	0,117
	Erro	1350,533	22	61,388				
ASC ANSM	Contraste	1353,171	2	676,586	1,021	0,377	2,041	0,205
	Erro	14582,533	22	662,842				
Média FSM basal	Contraste	0,079	2	0,04	0,076	0,927	0,152	0,06
	Erro	11,461	22	0,521				
FSM HG 3	Contraste	0,017	2	0,009	0,013	0,987	0,026	0,052
	Erro	14,744	22	0,67				
ASC FSM	Contraste	0,038	2	0,019	0,003	0,997	0,007	0,05
	Erro	118,899	22	5,404				
Média CVA basal	Contraste	0,039	2	0,019	0,032	0,968	0,065	0,054
	Erro	13,091	22	0,595				
CVA HG 3	Contraste	0,079	2	0,039	0,067	0,935	0,135	0,059
	Erro	12,866	22	0,585				
ASC CVA	Contraste	1,196	2	0,598	0,11	0,897	0,219	0,065
	Erro	120,153	22	5,461				

CS= controle saudável; DAC-AOS = doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono; DAC+AOS = doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; HG 3= 3°. minuto de exercício isométrico de preensão de mão (Handgrip, HG); ASC= área sob a curva; FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVA= condutância vascular do antebraço.