

EDGAR TOSCHI DIAS

**Efeito do treinamento físico e da dieta hipocalórica na
modulação autonômica simpática em pacientes com
síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono**

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São
Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Urbana
Pinto Brandão Rondon

São Paulo

2013

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Dias, Edgar Toschi

Efeito do treinamento físico e da dieta hipocalórica na modulação autonômica simpática em pacientes com síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono / Edgar Toschi Dias. -- São Paulo, 2013.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.

Orientadora: Maria Urbana Pinto Brandão Rondon.

Descritores: 1.Síndrome X metabólica 2.Apneia do sono tipo obstrutiva
3.Controle barorreflexo da atividade nervosa simpática 4.Exercício 5.Dieta

USP/FM/DBD-011/13

DEDICATÓRIA

Dedico esta tese:

À minha esposa, Alessandra dos Santos Dias, que sempre me apoiou em todas as decisões da minha vida. Conteí com sua ajuda, força, maturidade e principalmente com a compreensão nos momentos de ausência. Amor esta tese também é sua!

Às minhas filhas, Isabella Dias e Luisa Dias, minhas maiores incentivadoras. Juntas me proporcionam o afeto e a força necessária para continuar. Afinal, “Desistir jamais”.

“O amor é eterno –
a sua manifestação pode modificar-se, mas nunca a sua essência...
através do amor vemos as coisas com mais tranquilidade,
e somente com essa tranquilidade um trabalho pode ser bem sucedido”.

Vicent Van Gogh

AGRADECIMENTOS

Nesta jornada nunca estive sozinho. Tive a honra de ter ao meu lado diversas pessoas que me acompanharam, mesmo de longe como de perto, e me ajudaram a dar forma e conteúdo a este sonho.

À Prof^a. Dra. **Maria Urbana Pinto Brandão Rondon**, minha orientadora e exemplo de “ser humano”, que me acompanhou no caminho que precisei percorrer sempre com afeto, disponibilidade, ética e sabedoria. Muito obrigado por ter concedido esta oportunidade e pela confiança sempre investida, fatores estes cruciais para o meu desenvolvimento pessoal e profissional. “*À Mestre com carinho*”

À Dra. **Ivani Credidio Trombetta** por sua fundamental participação em meus primeiros passos acadêmicos, assim como pelo carinho ao me receber em seu grupo de pesquisa, participando de forma concreta e ativa em minha formação. “*Chi ben comincia è a metà dell'opera*”.

À minha amiga e Doutoranda **Luciana Ferreira Angelo**, por tantos momentos de alegrias, angústias e sonhos compartilhados ao longo destes anos. És um “ser humano” maduro e sensível, além de generosa e dedicada ao que realmente importa. Sabia que a sua presença foi essencial na realização desta realidade, que é apenas o primeiro passo.

Ao Prof. Dr. **Valdo José Dias da Silva**, educador por excelência, por me acolher em seu laboratório e por estar sempre disponível nas mais diversas circunstâncias.

Ao Prof. Dr. **Mateus Camaroti Laterza**, agradeço do fundo do meu coração pelo privilégio de tê-lo como amigo e tutor. E, pelas sábias palavras sempre proferidas com precisão e sensibilidade. Lembra-se da parábola da travessia por uma ponte entre dois penhascos? Então meu amigo, consegui atravessá-la!

Ao Prof. Dr. **Daniel Godoy Martinez**, irmão e mentor, obrigado pela dedicação, força e por toda ajuda sempre espontânea e sem exigir nada em troca. Não se encontra mais pessoas como você, um exemplo de amizade verdadeira. E, como um samurai “Fiel” ao bushidô conquistou o que lhe é de direito. Se eu fosse escolher uma palavra para descrevê-lo, esta seria “*Guerreiro*”, 万歳の!!!

À amiga **Patricia Fernandez Trevisan**, com sua elegância e nobre coração, conseguiu transformar o dia a dia da Unidade de Reabilitação e Fisiologia do Exercício um ambiente “*suficientemente bom*”, sempre permeado por cuidado e afeto. Agora Paty é com você e, lembre-se: “*Força na peruca*”.

Ao Prof. Dr. **Carlos Eduardo Negrão** por me acolher na Unidade de Reabilitação e Fisiologia do Exercício. Agradeço a vivência e o aprendizado proporcionado por vossa maturidade científica. E, por ter confiado em meu esforço e trabalho para a realização dessa tese de doutorado.

Aos “urbanboys” **Larissa Ferreira dos Santos, Carlos Alcino do Nascimento e Gustavo**, responsáveis por perpetuar o clã “Rondon” e lembre-se “*Missão dada, parceiro, é missão cumprida!*”

Aos Doutores **Rafael Fraga, Maria Janieire, Ana Braga, Patrícia Oliveira** e **Luciana Matos**, as Nutricionistas **Marcia Gowdak, Adriana Ávila, Glauce Carvalho, Camila Próspero** e as Psicólogas **Marina Gusson** e **Gabriela Gonçalves** pelos atendimentos, exames e supervisão dos pacientes durante todo protocolo de intervenção.

À Dra. **Luciene Azevedo**, doutorandos **Marcelo Rodrigues, Thais Nobre, Igor Lucas, Ligia Correa, Patricia Perlingeiro, Raphaela Groehs** e **Ana Sayeg**, mestrando **Felipe Cêpeda** e alunos da nova geração da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, **Sara Rodrigues, Letícia Nogueira, Camila Teixeira, Rafael Armani, Adriana Sarmiento** e **Thúlio de Andrade**. Saibam que as inúmeras conversas e momentos de diversão ao longo desses anos estarão sempre em minha memória.

Às amigas **Tatiana Giacomello** e **Graziela Amaro**, vocês sempre estarão em meu coração.

Ao amigo **Eduardo Rondon** por ter me acolhido e incentivado desde o início do meu estágio na unidade. Mestre, você tinha razão, afinal tudo deu certo!!! E agora posso dizer “*Ooh, what a lucky man (...)*”

Às secretárias da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, **Mônica Marques, Sandra Sino** e **Mari Santos** pela

amizade e pelo auxílio na concretização deste trabalho ao longo deste doutorado.

Às secretárias da Pós Graduação do InCor, **Neusa Dini, Juliana Sobrinho e Eva de Oliveira** por toda assistência durante o curso.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (**CNPq**) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (**FAPESP**), pelo apoio financeiro.

Aos **voluntários** que disponibilizaram, além do precioso tempo, sua intimidade. E, por reconhecerem nesta pesquisa uma oportunidade de colaborar com o próximo.

“Comece fazendo o que é necessário,
depois o que é possível,
e de repente você estará fazendo
o impossível”.

Francisco de Assis

NORMALIZAÇÃO ADOTADA

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª Ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

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

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Anexos

Lista de Figuras

Lista de Siglas

Lista de Símbolos

Lista de Tabelas

Resumo

Summary

1 INTRODUÇÃO.....	1
1.1 Controle autonômico em pacientes com síndrome metabólica.....	3
1.1.1 Modulação autonômica cardíaca e periférica.....	3
1.1.2 Controle barorreflexo da frequência cardíaca e da atividade nervosa simpática muscular	6
1.1.3 Controle autonômico cardíaco e periférico em pacientes com síndrome metabólica	8
1.2 Apneia obstrutiva do sono em pacientes com síndrome metabólica	9
1.3 Efeito do treinamento físico e da dieta hipocalórica no controle autonômico	12
2 OBJETIVOS.....	15

2.1 Objetivo Primário	15
2.1 Objetivos Secundários	15
3 HIPÓTESES	16
4. CASUÍSTICA E MÉTODOS	17
4.1. Amostra.....	17
4.2. Medidas e procedimentos	20
4.2.1. Avaliação da circunferência abdominal.....	20
4.2.2 Exames laboratoriais	20
4.2.3 Avaliação psicológica.....	21
4.2.4 Padrão do sono.....	22
4.2.5 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular	25
4.2.6 Avaliação da pressão arterial.....	27
4.2.7 Avaliação da frequência cardíaca	28
4.2.8 Avaliação da frequência respiratória	28
4.2.9 Análise espectral no domínio da frequência	28
4.2.9.1 Controle barorreflexo espontâneo.....	32
4.2.10.1 Avaliação eletrocardiográfica e de pressão arterial durante o exercício físico progressivo.....	34
4.2.10.2 Avaliação da capacidade funcional.....	35
4.2.10.3 Determinação do limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória.....	35
4.2.11 Protocolo de treinamento físico.....	36
4.2.12 Protocolo de dieta hipocalórica	37
4.2.12 Análise estatística	38

5 RESULTADOS.....	40
5.1 Avaliações iniciais pré-intervenção	40
5.1.1 Características físicas, psicológicas e critérios diagnósticos da SMet	40
5.1.2 Características do padrão do sono	43
5.1.3 Características autonômicas na fase pré-intervenção	44
5.2 Efeito do treinamento físico e dieta hipocalórica no grupo síndrome metabólica associada ou não à apneia obstrutiva do sono.....	52
5.2.1 Características físicas, psicológicas e critérios diagnósticos da SMet	52
5.2.2 Características do padrão do sono	57
5.2.3 Características autonômicas.....	60
5.4 Avaliações finais pós-intervenção.....	73
5.4.1 Características físicas e critérios diagnósticos da SMet	73
5.4.2 Características do padrão do sono	75
5.4.3 Características autonômicas na fase pós-intervenção.....	76
6 DISCUSSÃO.....	85
6.1 Modulação da atividade nervosa simpática muscular e tempo de retardo da resposta do controle barorreflexo em pacientes com SMet associada ou não à AOS	85
6.2 Efeito do treinamento físico e dieta hipocalórica no controle autonômico em pacientes com SMet associada ou não à AOS	89
5.3 Limitações do Estudo.....	92
7 CONCLUSÕES.....	94
8 ANEXOS.....	95
9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	102

LISTA DE ABREVIATURAS

AF	Alta frequência
AMP-c	Adenosina monofosfato cíclico
ANOVA	Análise de variância
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
AOS	Apneia obstrutiva do sono
BF	Baixa frequência
BF/AF	Balanço simpato-vagal
CA	Circunferência abdominal
CBR	Controle barorreflexo arterial
CBR _{ANSM}	Controle barorreflexo arterial da atividade nervosa simpática muscular
CO ₂	Dióxido de carbono
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
ES	Eficiência do sono
FC	Frequência cardíaca
FPZ	Posição fronto-polar da linha média do crânio
FR	Frequência respiratória
HDL-c	Lipoproteína colesterol de alta densidade
IAH	Índice de apneia/hipopneia

IMC	Índice de massa corporal
IMD	Índice de microdespertares
Irr	Intervalo R-R
K ²	Coerência
LA	Limiar anaeróbio
LDL-c	Lipoproteína colesterol de baixa densidade
MBF	Componente de muito baixa frequência
ON	Óxido nítrico
O ₂	Oxigênio
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PCR	Ponto de compensação respiratória
PetCO ₂	Pressão parcial de gás carbônico no final da expiração
PetO ₂	Pressão parcial de oxigênio no final da expiração
PT	Potência total
PTH	Perturbação total do humor
REM	Rapid eye movement (Movimento rápidos dos olhos)
RER	Razão de troca respiratória
S1	Estágio 1 do sono
S2	Estágio 2 do sono
S3	Estágio 3 do sono
Sed	Sedentário
SMet	Síndrome metabólica
SpO ₂	Saturação da oxi-hemoglobina

TF+D	Treinamento físico associado à dieta hipocalórica
TG	Triglicérides
tr	Tempo de retardo
TRB	Tempo de retardo do controle barorreflexo
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TTS	Tempo total do sono
VE/CO ₂	Equivalente ventilatório de gás carbônico
VE/O ₂	Equivalente ventilatório de oxigênio
VO ₂	Consumo de oxigênio
VO ₂ pico	Consumo de oxigênio no pico do exercício
φ	Desvio de fase
χ^2	Teste Chi-quadrado
ω	Velocidade angular

LISTA DE ANEXOS

- ANEXO I** - Características psicológicas dos grupos controle, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono no período pré-intervenção 95
- ANEXO II** - Controle autonômico cardíaco dos grupos controle, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, no período pré-intervenção 96
- ANEXO III** - Características psicológicas dos pacientes com síndrome metabólica associada ou não à apneia obstrutiva do sono nos períodos pré e pós intervenção..... 97
- ANEXO IV** - Controle autonômico cardíaco dos pacientes com síndrome metabólica associada ou não à apneia obstrutiva do sono nos períodos pré e pós intervenção..... 99
- ANEXO V** - Controle autonômico cardíaco entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica 101

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Ilustração esquemática do arco reflexo do Controle Barorreflexo.. 7
- Figura 2.** Organograma de entrada e seguimento de pacientes no estudo 19
- Figura 3.** Avaliação do Padrão do Sono (Polissonografia Noturna) 24
- Figura 4.** Técnica de microneurografia..... 26
- Figura 5.** Aparelho não invasivo de medida de pressão arterial batimento a batimento 27
- Figura 6.** Interface visual do programa WinDaq (Painel A) utilizado para aquisição e processamento dos sinais fisiológicos 29
- Figura 7.** Metodologia usada para extração das séries temporais e dos componentes oscilatórios através da análise espectral (modelo autorregressivo) 30
- Figura 8.** Análise espectral bivariada pelo método autorregressivo. 33

Figura 9. Atividade nervosa simpática muscular basal ($ANSM$), no grupo Controle e nos pacientes com Síndrome Metabólica sem Apneia Obstrutiva do Sono (SMet-AOS) e com Apneia Obstrutiva do Sono (SMet+AOS) no período pré-intervenção 45

Figura 10. Modulação em baixa frequência da atividade nervosa simpática muscular basal (BF_{ANSM}), no grupo Controle e nos pacientes com Síndrome Metabólica sem Apneia Obstrutiva do Sono (SMet-AOS) e com Apneia Obstrutiva do Sono (SMet+AOS) na fase pré-intervenção 48

Figura 11. Modulação em alta frequência da atividade nervosa simpática muscular basal (AF_{ANSM}), no grupo Controle e nos pacientes com Síndrome Metabólica sem Apneia Obstrutiva do Sono (SMet-AOS) e com Apneia Obstrutiva do Sono (SMet+AOS) na fase pré-intervenção 49

Figura 12. Padrão oscilatório da atividade nervosa simpática muscular basal (BF_{ANSM}/AF_{ANSM}), no grupo Controle e nos pacientes com Síndrome Metabólica sem Apneia Obstrutiva do Sono (SMet-AOS) e com Apneia Obstrutiva do Sono (SMet+AOS) na fase pré-intervenção 50

Figura 13. Ganho do controle barorreflexo da ANSM ($Ganho_{PAS-ANSM}$), no grupo Controle e nos pacientes com Síndrome Metabólica sem Apneia Obstrutiva do Sono (SMet-AOS) e com Apneia Obstrutiva do Sono (SMet+AOS) na fase pré-intervenção 51

Figura 14. Tempo de retardo do controle barorreflexo da ANSM (TRB_{ANSM}) no grupo Controle e nos pacientes com Síndrome Metabólica sem Apneia Obstrutiva do Sono (SMet-AOS) e com Apneia Obstrutiva do Sono (SMet+AOS) na fase de pré-intervenção 52

Figura 15. Peso e do consumo de oxigênio no pico do exercício nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS, Painel B) , nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos sedentários (Sed) e nos submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). .. 54

Figura 16. Atividade nervosa simpática muscular basal nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS, Painel B), nos períodos pré e pós-intervenção nos grupos sedentários (Sed) e submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D) 61

Figura 17. Modulação em baixa frequência da atividade nervosa simpática muscular (BF_{ANSM}) nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS, Painel B), nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos sedentários (Sed) e submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). 66

Figura 18. Modulação em alta frequência da atividade nervosa simpática muscular (AF_{ANSM}) nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS, Painel B), nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos sedentários (Sed) e submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). 67

Figura 19. Balanço entre os componentes oscilatórios em baixa e alta frequência da atividade nervosa simpática muscular (BF_{ANSM}/AF_{ANSM}) nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS, Painel B), nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos sedentários (Sed) e submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). 69

Figura 20. Ganho do controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular ($Ganho_{PAS-ANSM}$) nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS, Painel B), nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos sedentários (Sed) e submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). 70

Figura 21. Tempo de retardo do controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular (TRB_{ANSM}) nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do

sono (SMet+AOS, Painel B), nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos sedentários (Sed) e submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). 72

Figura 22. Comparação do peso corporal e do consumo de oxigênio no pico do exercício entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). 73

Figura 23. Comparação da atividade nervosa simpática muscular basal (ANSM) peso corporal e do consumo de oxigênio no pico do exercício entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). 77

Figura 24. Comparação da modulação em baixa frequência da atividade nervosa simpática muscular basal (BF_{ANSM}) entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). 79

Figura 25. Comparação da modulação em alta frequência da atividade nervosa simpática muscular basal (AF_{ANSM}) entre o grupo controle e os

grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D)..... 79

Figura 26. Comparação do padrão oscilatório da atividade nervosa simpática muscular basal (BF_{ANSM}/AF_{ANSM}) entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D)..... 80

Figura 27. Comparação do ganho do controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular basal ($Ganho_{PAS-ANSM}$) entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D)..... 81

Figura 28. Comparação do tempo de retardo da resposta barorreflexa da ANSM (TRB_{ANSM}) entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D).
..... 82

LISTA DE SIGLAS

AASM	American Academy of Sleep Medicine
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IDF	Internacional Diabetes Federation
NCEP-ATP-III	National Cholesterol Education Program's Adult Treatment Panel III
OMS	Organização Mundial de Saúde
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE SÍMBOLOS

bursts/min	disparos por minuto
cm	centímetros
kg	quilograma
kg/m ²	quilograma/ metro quadrado
mg/dL	miligrama/ decilitro
min	minuto
mJoule	milijoule
ml	mililitro
ml/kg/min	mililitro por quilogramas por minuto
mmHg	milímetros de mercúrio
mmHg ²	milímetros de mercúrio ao quadrado
ms	milissegundos
ms ²	milissegundos ao quadrado
n	amostra
P	nível descritivo de probabilidade do teste
s	segundos
u.a. ²	unidades arbitrárias ao quadrado
>	maior que
≥	maior ou igual
<	menor que
+	com, mais

-	sem, menos
=	igual a
±	mais ou menos
%	porcento

LISTA DE QUADROS

Quadro 1. Índice Metabólico Basal 38

Quadro 2: Sumário dos resultados alcançados na comparação entre o grupo Controle e os grupos síndrome metabólica associado ou não à apneia obstrutiva do sono no período pré-intervenção..... 83

Quadro 3: Sumário dos resultados sobre o efeito do treinamento físico associado a dieta hipocalórica em cada grupo de pacientes com síndrome metabólica associado ou não à apneia obstrutiva do sono..... 84

LISTA DE TABELAS

- Tabela 1-** Características físicas dos grupos controle, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono no período pré-intervenção 40
- Tabela 2-** Critérios diagnósticos da SMet nos grupos controle, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono no período pré-intervenção 42
- Tabela 3-** Padrão do sono da amostra nos grupos controle, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, no período pré-intervenção 43
- Tabela 4 -** Controle autonômico vascular nos grupos controle, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, no período pré-intervenção 47
- Tabela 5-** Critérios diagnósticos da síndrome metabólica nos pacientes sem e com apneia obstrutiva do sono nos períodos pré e pós-intervenção 56
- Tabela 6-** Padrão do sono dos pacientes com síndrome metabólica associada ou não à AOS nos períodos pré e pós intervenção 58

Tabela 7- Controle autonômico vascular dos pacientes com síndrome metabólica associada ou não à apneia obstrutiva do sono nos períodos pré e pós intervenção..... 64

Tabela 8- Características físicas entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica..... 74

Tabela 9- Padrão do sono entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica..... 75

Tabela 10- Controle autonômico vascular entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica..... 78

RESUMO

Dias ET. *Efeito do treinamento físico e da dieta hipocalórica na modulação autonômica simpática em pacientes com síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo; 2013. 120p.

INTRODUÇÃO: Pacientes com síndrome metabólica (SMet) apresentam aumento na atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e diminuição no ganho do controle barorreflexo arterial (CBR). E, a apnéia obstrutiva do sono (AOS), uma comorbidade frequentemente encontrada em pacientes com SMet, exacerba essas disfunções autonômicas. Sabe-se que a incidência dos disparos e o padrão oscilatório da ANSM dependem do ganho (sensibilidade) e do tempo de retardo (latência) do CBR da ANSM (CBR_{ANSM}). Contudo, o padrão oscilatório da ANSM e o tempo de retardo do CBR_{ANSM} em pacientes com SMet associada ou não à AOS são desconhecidos. Além disso, estudos prévios demonstram que o treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D) diminui a incidência dos disparos da ANSM e aumenta o ganho do CBR em pacientes com SMet. No entanto, os efeitos de TF+D no padrão oscilatório da ANSM e no ganho e tempo de retardo do CBR_{ANSM} em pacientes com SMet associada ou não a AOS permanecem desconhecidos. **MÉTODOS:** Foram estudados quarenta e quatro pacientes com SMet (critérios do ATP III), sem uso de medicamentos, que foram divididos em dois grupos de acordo com a presença da AOS (SMet-AOS, n=23 e SMet+AOS, n=21). Um grupo controle saudável (n=12) foi, também, incluído no estudo. Para avaliar o efeito da intervenção, os pacientes foram divididos consecutivamente em quatro grupos: 1- Sedentário sem AOS (SMet-AOS Sed, n=10); 2- Sedentário com AOS (SMet+AOS Sed, n=10); 3- TF+D sem AOS (SMet-AOS TF+D, n=13) e; 4- TF+D com AOS (SMet+AOS TF+D, n=11). Os grupos TF+D foram submetidos ao treinamento físico aeróbio (40 min, 3 vezes por semana) associado à dieta hipocalórica (-500 kcal/dia) durante quatro meses e os grupos sedentários não realizaram a intervenção (TF+D) e somente receberam orientações clínicas. A AOS foi determinada através do índice de apnéia e hipopnéia (IAH) >15 eventos/hora (polissonografia). A ANSM (microneurografia), pressão arterial (batimento a batimento, método oscilométrico), padrão oscilatório da ANSM (relação dos componentes de baixa frequência-BF, e alta frequência-AF da ANSM, BF_{ANSM}/AF_{ANSM} , análise espectral autorregressivo monovariada) e o CBR_{ANSM} espontâneo (ganho e

tempo de retardo, análise espectral autorregressivo bivariada) foram avaliados durante o repouso na posição deitada por 10 minutos. **RESULTADOS:** No período pré-intervenção, os pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS apresentaram redução no BF_{ANSM}/AF_{ANSM} ($P=0,01$ e $P<0,001$, respectivamente) e no ganho do CBR_{ANSM} ($P=0,01$ e $P<0,001$, respectivamente), em comparação com o grupo Controle. E, os pacientes com SMet+AOS apresentaram menor BF_{ANSM}/AF_{ANSM} ($P=0,02$) e ganho do CBR_{ANSM} ($P<0,001$) em comparação com SMet-AOS. Ainda, o tempo de retardo do CBR_{ANSM} estava aumentado no grupo SMet+AOS em comparação com os grupos SMet-AOS e Controle ($P=0,01$ e $P<0,001$, respectivamente). Após a intervenção TF+D, ambos os grupos SMet-AOS e SMet+AOS apresentaram redução do peso corporal, circunferência abdominal e pressão arterial sistólica e aumento consumo de oxigênio no pico do exercício. Nos pacientes com SMet-AOS, o TF+D aumentou o BF_{ANSM}/AF_{ANSM} ($P<0,05$) e o ganho do CBR_{ANSM} ($P<0,01$). Nos pacientes com SMet+AOS, o TF+D aumentou o nível de saturação mínima de O_2 ($P=0,02$) durante a polissonografia, o BF_{ANSM}/AF_{ANSM} ($P=0,001$) e o ganho do CBR_{ANSM} ($P<0,01$) e, diminuiu o IAH ($P<0,01$) durante a polissonografia e o tempo de retardo do CBR_{ANSM} ($P=0,01$). Nenhuma alteração foi observada em ambos os grupos sedentários. **CONCLUSÕES:** O TF+D aumenta o padrão oscilatório da ANSM e o ganho do CBR_{ANSM} em pacientes com SMet, independentemente da presença da AOS. No entanto, este efeito é mais pronunciado em pacientes com SMet+AOS, já que após a intervenção o tempo de retardo do CBR_{ANSM} foi também diminuído nestes pacientes.

Descritores: Síndrome X metabólica, Apneia do sono tipo obstrutiva, Controle barorreflexo da atividade nervosa simpática, Exercício, Dieta.

SUMMARY

Dias ET. *Effect of exercise training and hypocaloric diet on sympathetic autonomic modulation in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2013. 120p.

INTRODUCTION: Patients with metabolic syndrome (MetS) have increased muscle sympathetic nerve activity (MSNA) and decreased arterial baroreflex control (BRC). Obstructive sleep apnea (OSA), a comorbidity often found in patients with MetS, exacerbates these autonomic dysfunctions. It is known that burst incidence and the oscillatory pattern of MSNA depend on the gain (sensitivity) and the time delay (latency) of BRC of MSNA (BRC_{MSNA}). However, the oscillatory pattern of MSNA and the time delay of BRC_{MSNA} in patients with MetS either with or without OSA are unknown. Moreover, previous studies have shown that exercise training associated with hypocaloric diet (ET+D) decreases the burst incidence of MSNA and increases the gain of BRC in patients with MetS. However, the effects of ET+D on the oscillatory pattern of MSNA and on the gain and time delay of BRC_{MSNA} in patients with MetS with or without OSA remain unknown.

METHODS: Forty-four never-treated MetS patients (ATP III criteria) were allocated in two groups according to the presence of OSA (MetS-OSA, n=23 and MetS+OSA, n=21). A healthy control group (n=12) was also included in the study. To evaluate the effect of the intervention, patients were consecutively divided into four groups: 1- Sedentary without OSA (MetS-OSA Sed, n=10); 2- Sedentary with OSA (MetS+OSA Sed, n=10); 3- ET+D without OSA (MetS-OSA TF+D, n=13) and 4- ET+D with OSA (MetS+OSA ET+D, n=11). ET+D groups were submitted to aerobic exercise (40 min, 3 times per week) associated to hypocaloric diet (-500 kcal / day) for four months and sedentary groups did not perform the intervention (ET+D) and only received clinical orientations. OSA was determined by the apnea-hypopnea index (AHI) >15 events/hour (polysomnography). The MSNA (microneurography), blood pressure (beat-to-beat basis, oscillometry method), oscillatory pattern of MSNA (relationship of the components of low frequency - LF, and high frequency - HF of MSNA, LF_{MSNA}/HF_{MSNA} , monivariate autoregressive spectral analysis) and spontaneous BRC_{MSNA} (gain and time delay, bivariate autoregressive spectral analysis) were evaluated during rest at lying position for 10 min. **RESULTS:** In the pre-intervention period, patients with MetS-OSA and MetS+OSA showed reduced LF_{MSNA}/HF_{MSNA} ($P=0.01$ and $P<0.001$,

respectively) and gain of BRC_{MSNA} ($P=0.01$ and $P<0.001$, respectively) compared to Control group. And, the patients with MetS+OSA had lower LF_{MSNA}/HF_{MSNA} ($P=0.02$) and gain of BRC_{MSNA} ($P<0.001$) compared to MetS-OSA. The time delay of BRC_{MSNA} was higher in MetS+OSA group compared to MetS-OSA and Control groups ($P=0.01$ and $P<0.001$, respectively). After ET+D, both groups MetS-OSA and MetS+OSA decreased body weight, waist circumference and systolic blood pressure and increased peak oxygen uptake during exercise. In patients with MetS-OSA, the ET+D increased LF_{MSNA}/HF_{MSNA} ($P<0.05$) and the gain of BRC_{MSNA} ($P<0.01$). In patients with MetS+OSA, ET+D increased minimum oxygen saturation level ($P=0.02$) during polysomnography, the LF_{MSNA}/HF_{MSNA} ($P=0.001$) and the gain of BRC_{MSNA} ($P<0.01$) and decreased AHI ($P<0.01$) during polysomnography and the time delay of BRC_{MSNA} ($P=0.01$). No alterations were observed in both sedentary groups. **CONCLUSION:** ET+D increase the oscillatory pattern of MSNA and the gain of BRC_{MSNA} in patients with MetS, regardless of the presence of OSA. However, this effect is more pronounced in patients with MetS+OSA, since after intervention the time delay of BRC_{MSNA} was also diminished in these patients.

Descriptors: Metabolic X syndrome, Obstructive sleep apnea, Baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity, Exercise, Diet.

1 INTRODUÇÃO

A associação de fatores de risco para doenças cardiovasculares tais como, obesidade abdominal, hiperglicemia, dislipidemia e pressão arterial elevada, é conhecida como síndrome metabólica (SMet)¹. Desde sua primeira descrição em 1998 por Gerald Reaven², caracterizando-a como Síndrome X ou Síndrome de Resistência à Insulina³ e, posteriormente, SMet, diversas Instituições de saúde, tais como, a Organização Mundial da Saúde (*“World Health Organization’s Expert Committee Report”*)⁴, a Associação Americana de Cardiologia (*“National Cholesterol Education Program’s Adult Treatment Panel III”* – NCEP-ATP-III)¹ e da Federação Internacional de Diabetes (*“International Diabetes Federation”* – IDF)⁵, passaram a utilizar critérios distintos para o seu diagnóstico.

No Brasil, a partir da I Diretriz Brasileira para Diagnóstico e Tratamento da SMet, publicada em 2005⁶, recomenda-se adotar como critérios diagnósticos da SMet, aqueles estabelecidos pelo NCEP-ATP-III, ou seja, a presença de pelo menos três dos seguintes fatores de risco: obesidade abdominal (circunferência abdominal nos homens > 102 cm e nas mulheres > 88 cm); hiperglicemia de jejum (≥ 100 mg/dL) ou uso de hipoglicemiantes; pressão arterial elevada (pressão sistólica ≥ 130 mmHg e/ou pressão diastólica ≥ 85 mmHg) ou uso de anti-hipertensivo; HDL-colesterol baixo (para homens < 40mg/dL e mulheres < 50mg/dL) ou uso de medicamento para o tratamento de dislipidemia e hipertrigliceridemia (≥ 150 mg/dL) ou uso de medicamento para o tratamento de níveis elevados de triglicérides⁷.

Contudo, é importante ressaltar que após a definição dos seus critérios diagnósticos, a SMet apresenta crescente prevalência⁸⁻¹¹ e está fortemente associada à doenças cardiovasculares¹².

Atualmente, a prevalência da SMet na população adulta de países desenvolvidos, como os Estados Unidos, é de aproximadamente 34,5%⁸. No Brasil, tendo como base estudos epidemiológicos isolados e com delineamento transversal, estima-se que a prevalência de SMet é de aproximadamente 27% do total da população adulta, tanto em áreas rurais como urbanas^{9, 10}. O impacto negativo da presença da SMet no estado de saúde do indivíduo tem sido amplamente documentado¹³⁻¹⁶. Gami e cols.¹² mostraram que pacientes com SMet tinham risco relativo para evento cardiovascular aproximadamente duas vezes maior que indivíduos sem SMet. E, Grundy e cols.¹⁷ demonstraram que pacientes com SMet apresentavam risco do desenvolvimento de diabetes tipo 2 cerca de cinco vezes maior quando comparados à indivíduos sem SMet. Esses resultados reforçam, portanto, o impacto clínico desta doença no pior prognóstico e no evento cardiovascular desse indivíduo.

Interessantemente, diversos estudos têm sugerido que alterações no controle autonômico estão associadas a importantes desfechos clínicos nos pacientes com SMet¹⁸⁻²⁰. Ou seja, quanto mais expressivas as disfunções autonômicas, maior será a taxa de mortalidade por doenças cardiovasculares nesses pacientes²¹. Além destas evidências, chama a atenção o fato de que os pacientes com SMet apresentam várias características clínicas sugestivas da presença de um estado

hiperadrenérgico, tais como, a obesidade abdominal^{22, 23}, resistência à insulina⁴ e a hipertensão arterial²⁴. Assim, essa condição hiperadrenérgica pode ser considerada um possível mecanismo fisiopatológico para justificar o desenvolvimento da doença cardiovascular nos pacientes com SMet.

1.1 Controle autonômico em pacientes com síndrome metabólica

1.1.1 Modulação autonômica cardíaca e periférica

O sistema nervoso autônomo é um sistema motor, constituído por neurônios pré e pós-ganglionares, cujos principais componentes são o sistema nervoso simpático e parassimpático, que controlam a musculatura lisa, o músculo cardíaco e as glândulas²⁵.

O balanço entre o sistema nervoso simpático e parassimpático, pela interação entre os seus neurotransmissores, noradrenalina e acetilcolina, respectivamente, no nó sinoatrial, provoca oscilações rítmicas sobre a frequência cardíaca e a pressão arterial. Sabe-se que a ação da acetilcolina predomina à ação da noradrenalina sobre a frequência de marca-passo do nó sinoatrial²⁶. Isto, porque a acetilcolina atenua o aumento nas concentrações intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (AMP-c), inibindo, assim, os efeitos da estimulação dos receptores β -adrenérgicos²⁶.

A interação entre o sistema nervoso simpático e parassimpático cardíaco pode ser avaliada por meio da análise do ritmo cardiovascular com apropriadas metodologias espectrais. A análise espectral da variabilidade de sinais cardiovasculares, como a variabilidade da frequência cardíaca e da

pressão arterial, é um procedimento indireto e não invasivo amplamente utilizado na investigação do controle autonômico²⁷⁻³². O padrão oscilatório que caracteriza o perfil espectral da variabilidade cardiovascular consiste na interação entre dois componentes principais: 1) Componente de baixa frequência (BF, faixa de oscilação entre 0,04-0,15 Hz) e 2) Componente de alta frequência (AF, faixa de oscilação entre 0,14-0,4 Hz)³³. Cabe ressaltar que, dependendo do sinal cardiovascular, a interpretação destes componentes merecem alguns cuidados, principalmente por refletir o comportamento oscilatório do sistema nervoso autonômico.

Sobre a variabilidade da frequência cardíaca (FC), o componente de BF é considerado um índice que representa a modulação de predominância simpática cardíaca e o componente de AF, quando sincronizado com a respiração, é um índice que representa a modulação parassimpática ou vagal cardíaca³³. Adicionalmente, o componente de BF da variabilidade da pressão arterial representa um índice da modulação simpática vasomotora. Entretanto, como o leito vascular praticamente não recebe inervação de fibras do sistema nervoso parassimpático²⁵, a interpretação do componente de AF da pressão arterial, além dos mecanismos locais de regulação da pressão arterial, deve-se considerar principalmente como o efeito mecânico que a respiração exerce sobre os vasos. Portanto o componente de AF não representa um índice de modulação parassimpática^{31, 34, 35}.

Estudos clássicos usando a técnica de medida direta da atividade nervosa simpática muscular (ANSM), por meio da microneurografia, relatam,

também, a presença destes dois componentes oscilatórios na variabilidade da ANSM^{36, 37}. Além disso, Pagani e cols.³⁸ descreveram que ambos os componentes oscilatórios da ANSM são altamente coerentes com os componentes espectrais detectáveis na variabilidade da FC e pressão arterial sistólica (PAS).

A atividade nervosa simpática e os seus componentes oscilatórios, embora relacionados em certa medida, podem fornecer diferentes, mas complementares, tipos de informações considerando não somente do tônus simpático (frequência e incidência dos disparos, expressa em disparos/min e disparos/100 batimentos cardíacos, respectivamente), mas também informações mais complexas com base na intensidade, ritmo e modulação de seus componentes oscilatórios³⁹.

Assim, o padrão oscilatório da ANSM depende da relação entre seus componentes de BF e AF, ou seja, da proporção entre os componentes de BF e AF da ANSM (BF_{ANSM}/AF_{ANSM})³⁹. Então, a eficiência da resposta efetora simpática depende não só do tônus, mas também seu padrão oscilatório. Esta questão possui importantes implicações clínicas, uma vez que a ausência do componente de BF da ANSM e, conseqüentemente, diminuição do padrão oscilatório de ANSM, tem sido associado ao aumento da incidência de mortalidade em pacientes com insuficiência cardíaca⁴⁰. Porém, até o presente momento, não há na literatura nenhuma descrição sobre o padrão oscilatório da ANSM e suas implicações clínicas em pacientes com SMet.

1.1.2 Controle barorreflexo da frequência cardíaca e da atividade nervosa simpática muscular

Durante o ciclo cardíaco, quando ocorre o aumento na pressão arterial, a ativação dos barorreceptores arteriais localizados no arco aórtico e seio carotídeo diminui reflexamente a FC. Por outro lado, durante a fase de diminuição da pressão arterial, os barorreceptores arteriais são desativados e, conseqüentemente, ocorre o aumento da FC. Por este motivo, o controle barorreflexo arterial (CBR) é o principal mecanismo envolvido na regulação imediata da pressão arterial, destinado a garantir a homeostase hemodinâmica do organismo⁴¹.

Já, em relação à resposta reflexa da atividade nervosa simpática muscular durante oscilações pressóricas, sabe-se que os impulsos de fibras nervosas simpáticas eferentes são agrupados em disparos sincronizados e ocorrem durante as reduções espontâneas da pressão arterial ou desaparecem durante as elevações temporárias de pressão arterial^{42, 43}. A sincronia destes impulsos nervosos e sua relação inversa entre as oscilações espontâneas da pressão arterial foram assumidas como prova de modulação do CBR também da atividade nervosa simpática⁴⁴.

Contudo, considerando-se nesse sistema de regulação cardiovascular a relação entre dois sinais biológicos tal como, pressão arterial e atividade nervosa simpática ou pressão arterial e FC, a transferência de informações nesse circuito pode ser influenciada por diversos fatores e, em consequência, determinar o ganho (potência) e o tempo de ação entre o estímulo e a resposta²⁷. Desta forma, o tempo de

retardo do CBR é resultante do tempo de condução das vias neurais aferentes, do sistema central intrínseco e de processamento das informações e das vias eferentes, associado, ainda, à latência da resposta vascular^{34, 45-47} (Figura 1). Assim, o sistema nervoso autonômico para manter os níveis pressóricos dentro de uma faixa de oscilação normal depende não só da intensidade da resposta efetora por unidade de mudanças espontâneas da pressão arterial (sensibilidade ou ganho do sistema), mas também, do tempo de latência (tempo de retardo) da resposta efetora⁴⁸.

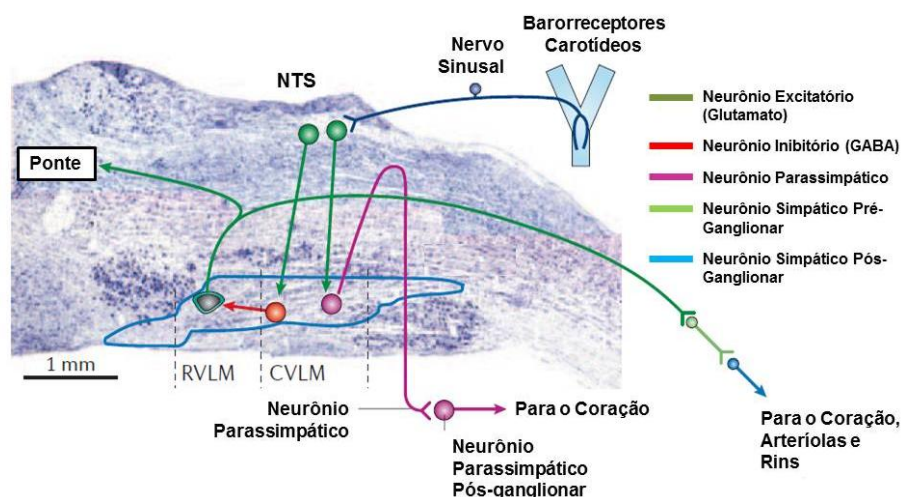


Figura 1. Ilustração esquemática do arco reflexo do Controle Barorreflexo. NTS= Núcleo do Trato Solitário; RVLM= Rostral ventrolateral medulla (Bulbo Ventrolateral rostral); CVLM= Caudal ventrolateral medulla (Bulbo Ventrolateral caudal). Adaptado de Guyenet PG. *Nat Rev Neurosci*, 7: 335-346, 2006.

Desta forma, a capacidade em tamponar as flutuações espontâneas da pressão arterial por meio da incidência e da intensidade das respostas reflexas de ANSM e FC depende, portanto, do ganho (sensibilidade do sistema) e do tempo de retardo (latência) da resposta barorreflexa⁴⁹, ou seja, da eficiência do CBR.

1.1.3 Controle autonômico cardíaco e periférico em pacientes com síndrome metabólica

Conforme mencionado anteriormente, um aspecto de grande relevância envolvido na fisiopatologia da SMet é a hiperatividade nervosa simpática^{19, 50, 51}. E, este aumento na atividade nervosa simpática parece estar associado, pelo menos em parte, à diminuição na sensibilidade barorreflexa observada nesses pacientes¹⁹.

De fato, há claras evidências de que a SMet leva ao comprometimento na função autonômica do paciente^{19, 50, 51}. Estudo realizado por Hugget e cols.⁵¹ demonstrou que a SMet está associada com o aumento da atividade nervosa simpática muscular e que esta característica é intensificada pela presença da hipertensão arterial. Adicionalmente, por meio da análise espectral da FC, Brunner e cols.⁵⁰, com base nos dados do Whitehall II, um estudo caso-controle, duplo cego, em uma amostra de 2123 funcionários públicos britânicos com média de idade de 47 anos no início do estudo (1626 homens e 497 mulheres) e tempo seguimento clínico de aproximadamente 5 anos, observaram que pacientes com SMet apresentavam redução da variabilidade da FC, a qual era acompanhada por diminuição da modulação vagal. Uma possível explicação para esta disfunção autonômica é o prejuízo observado na sensibilidade barorreflexa em pacientes com SMet¹⁹. Grassi e cols.¹⁹, por meio de infusões de drogas vasoativas, fenilefrina e nitroprussiato de sódio, mostraram que o CBR da ANSM CBR_{ANSM} encontrava-se diminuído em pacientes com SMet quando comparados aos indivíduos controle saudáveis. Contudo, não é conhecido o

padrão oscilatório da ANSM e o tempo de retardo da resposta do CBR nesses pacientes.

1.2 Apneia obstrutiva do sono em pacientes com síndrome metabólica

Outro aspecto interessante é o fato de pacientes com SMet apresentarem várias co-morbidades sugestivas da presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)⁵², tais como, obesidade abdominal⁵³, resistência à insulina⁵⁴ e hiperatividade simpática¹⁹.

A AOS compõe o quadro dos distúrbios do sono que afeta 4% da população geral⁵⁵, sendo que, 70% dos obesos mórbidos apresentam este diagnóstico⁵⁶. E, dados epidemiológicos recentes da população paulistana apontam que aproximadamente 32,9% dos adultos apresentam AOS, sendo que destes, 40,6% são homens e 26,1% são mulheres⁵⁷. E, em um estudo recente, Drager e cols. mostraram que a prevalência da AOS em pacientes com SMet é de aproximadamente de 60%⁵⁸.

O diagnóstico da AOS deve ser suspeitado em indivíduo que apresenta ronco alto habitual, com pausas respiratórias flagradas pelo parceiro e alterações neurocognitivas desencadeadas pelo sono não reparador, como a fadiga e sonolência excessiva diurna⁵⁹.

A AOS é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial (hipopneia) ou completa (apneia) das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em hipoxemia intermitente e microdespertares^{53,60}. A confirmação diagnóstica deste distúrbio é feita pela polissonografia noturna,

que avalia o padrão sono monitorando diversos parâmetros, incluindo o eletroencefalograma (EEG), o eletrocardiograma, movimentos respiratórios e saturação arterial de oxigênio⁶¹.

A definição clínica da apneia é a cessação do fluxo aéreo por período igual ou superior a 10 segundos e, a definição de hipopneia é a do volume corrente inspiratório redução superior a 50% ou, a redução do volume corrente inferior a 50% mas, acompanhado por queda da saturação de oxigênio ou por sinal eletroencefalográfico de despertar⁶². A presença de 5 ou mais episódios de apneia e/ou hipopnéia por hora de sono, é utilizada como critério diagnóstico da presença de AOS⁶³.

A queda da saturação de oxigênio (O₂) e elevações da saturação de dióxido de carbono (CO₂) durante episódios de apneia são detectadas pelos quimiorreceptores periféricos e centrais, respectivamente. Assim, na tentativa de restaurar o fluxo aéreo, ocorre uma súbita ativação subcortical, hiperventilação, elevação súbita da pressão arterial e da FC com consequente aumento da demanda de oxigênio pelo músculo cardíaco⁶⁴.

Uma vez que a maior parte do tempo total de sono fisiológico é ocupada pela fase não-REM (*REM-Rapid Eye Movement*), o sistema cardiovascular fica por longos períodos de sono sob a ação do sistema nervoso parassimpático, o que assegura redução da pressão arterial, da FC e do débito cardíaco, em relação ao estado de vigília⁶⁵. Tal situação se acentua gradativamente à medida que o sono progride desde o início do primeiro estágio do sono até os estágios mais profundos⁶⁵. Porém, na fase REM predomina a maior atividade simpática, em detrimento da

parassimpática, conferindo ao indivíduo grande suscetibilidade ao aumento na pressão arterial e na FC, com aumento do tônus simpático muscular em níveis similares aos do estado de vigília em condições basais⁵².

Contudo, em pacientes com AOS, a atividade nervosa simpática passa a predominar em todos os estágios do sono⁶⁵. Este fenômeno está relacionado aos eventos de apneia e acentua-se ainda mais durante o sono REM. Daí, resultam as alterações cardiovasculares associadas ao sono, tais como, a elevação da pressão arterial, da frequência cardíaca e da variabilidade da pressão arterial e a diminuição da variabilidade da FC e da sensibilidade barorreflexa arterial durante o sono⁶⁵. Mais interessante e preocupante, é o fato de que a hiperativação simpática e as alterações hemodinâmicas no paciente com AOS não se limita ao período de sono, mas se estende também, ao período de vigília⁶⁶. Assim, todas estas alterações observadas no paciente com AOS também desempenham um importante papel no desenvolvimento de doenças cardiovasculares.

Na SMet, o estado hiperadrenérgico observado pode ser explicado, pelo menos em parte, pelo prejuízo no CBR nesses pacientes¹⁹. Sabendo-se que a AOS é uma co-morbidade muito frequente em pacientes com SMet, estudo realizado em nosso laboratório por Trombetta e cols.⁶⁷, com o objetivo de investigar como a AOS afeta as variáveis autonômicas em pacientes com SMet, avaliou a ANSM pela técnica direta de microneurografia e a sensibilidade barorreflexa cardíaca pelo método sequencial baseado nas flutuações espontâneas da pressão arterial nesses pacientes. Neste estudo, observamos que a AOS exacerba a hiperativação

simpática e a disfunção barorreflexa em pacientes com SMet. E, as alterações autonômicas observadas nesses pacientes estavam diretamente associadas à gravidade da AOS⁶⁷. Em concordância com estes achados, Grassi e cols.⁶⁸ avaliaram o CBR da FC, pela infusão de drogas vasoativas (fenilefrina e nitroprussiato de sódio) em pacientes com SMet e AOS. Estes autores observaram que o CBR da FC prejudicado na SMet está exacerbado na presença da AOS^{67, 68}. Porém, este comportamento não foi observado em relação ao CBR_{ANSM}^{67, 68}.

Assim, apesar do conhecimento adquirido sobre o controle autonômico em pacientes com SMet e AOS, ainda não está documentado como a ANSM aumentada está sendo centralmente modulada nesses pacientes e, se o tempo de retardo da resposta barorreflexa da ANSM e da FC está prejudicado nesses pacientes.

1.3 Efeito do treinamento físico e da dieta hipocalórica no controle autonômico

Dentre as recomendações da I Diretriz Brasileira para o Diagnóstico e Tratamento da SMet⁶, em consonância com o *National Cholesterol Education Program* (NCEP-ATP III-2005)⁷, a principal estratégia terapêutica para pacientes com SMet deve visar a redução do peso corporal pela adoção de hábitos de vida saudáveis, como por exemplo, a prática regular de exercício físico associado à reeducação alimentar. De fato, a associação entre exercício físico e dieta hipocalórica tem demonstrado

resultados efetivos como intervenção não farmacológica, proporcionando benefícios dentre os outros, na melhoria da sensibilidade à insulina²³ e do controle autonômico²³.

Evidências acumuladas^{23, 69} nos últimos anos mostram os efeitos benéficos da dieta e do treinamento físico sobre o controle autonômico. Em nosso grupo, foi observado que o treinamento físico associado à dieta hipocalórica melhora a resposta neurovascular durante manobras fisiológicas, como o exercício físico²³ e o estresse mental⁷⁰, em pacientes obesas. E, estes benefícios foram alcançados em consequência de uma expressiva redução da ANSM associada a um aumento do fluxo sanguíneo muscular, proporcionados por esta intervenção comportamental.

Em pacientes com SMet, estudo realizado por Straznicky e cols.⁶⁹ mostram que um programa de redução de peso por meio de dieta hipocalórica com restrição de sódio durante três meses, é capaz de reduzir significativamente os níveis da ANSM e as concentrações de noradrenalina plasmática, além de aumentar a sensibilidade barorreflexa arterial. Entretanto, estes autores constataram que alguns destes benefícios, como a diminuição da hiperatividade nervosa simpática muscular e da disfunção barorreflexa arterial, não são sustentados no período de manutenção do peso corporal⁶⁹.

Por outro lado, sabe-se que além de normalizar a ANSM, o treinamento físico regular restaura a sensibilidade barorreflexa da atividade nervosa simpática e da FC em pacientes hipertensos²⁴. Ainda, em pacientes após o infarto agudo do miocárdio, Martinez e cols.⁷¹ estudando o efeito do

treinamento físico de longa duração sobre o controle autonômico. Observaram que a hiperativação simpática e a disfunção barorreflexa verificada logo após o evento isquêmico foi normalizada após dois meses de treinamento físico regular. Os autores observaram, ainda, que estes benefícios eram mantidos após seis meses de treinamento físico. E que, após esse período de intervenção, havia uma forte tendência ($P=0,06$) em melhorar o padrão oscilatório da ANSM⁷¹.

Contudo, apesar dessas evidências, os efeitos do treinamento físico associado à dieta hipocalórica sobre o controle autonômico em pacientes com SMet e AOS tem sido pouco documentados. E, não é conhecido até o presente momento, se o treinamento físico associado à dieta hipocalórica pode melhorar o padrão oscilatório do sistema nervoso simpático, assim como, se essa intervenção pode aumentar a sensibilidade barorreflexa e diminuir o tempo de retardo da resposta barorreflexa da ANSM e a variabilidade da pressão arterial em pacientes com SMet associada à AOS.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

Estudar o efeito do treinamento físico associado à dieta hipocalórica na modulação nervosa simpática e na função barorreflexa da ANSM em pacientes com SMet e AOS.

2.1 Objetivos Secundários

Estudar em pacientes com SMet associada ou não à AOS:

1. O padrão oscilatório, o ganho e o tempo de retardo do CBR da ANSM no período pré-intervenção.
2. O efeito do treinamento físico associado à dieta hipocalórica:
 - Na ANSM basal;
 - No padrão oscilatório da ANSM; e
 - No ganho e no tempo de retardo do CBR_{ANSM} .

3 HIPÓTESES

Neste estudo, testamos as hipóteses de que em pacientes com SMet associada ou não à AOS:

1. O padrão oscilatório da ANSM e o ganho do CBR_{ANSM} estarão diminuídos e o tempo de retardo do CBR_{ANSM} estará aumentado no período pré-intervenção.

2. O treinamento físico associado à dieta hipocalórica:
 - Diminuirá a ANSM basal;
 - Aumentará o padrão oscilatório da ANSM;
 - Aumentará o ganho do CBR_{ANSM} ; e
 - Diminuirá o tempo de retardo do CBR_{ANSM} .

4. CASUÍSTICA E MÉTODOS

4.1. Amostra

Foram pré-selecionados para o estudo, 93 indivíduos sedentários, não engajados em tratamento dietético ou medicamentoso, com idade entre 35 e 65 anos, com diagnóstico de SMet segundo critério da NCEP-ATP III⁷, a qual considera a presença de pelo menos 3 dos seguintes fatores de risco:

- circunferência abdominal (CA) >102 cm para os homens ou >88 cm para as mulheres;

- glicemia de jejum >100 mg/dL;

- níveis de triglicérides (TG) >150 mg/dL;

- níveis de HDL-colesterol <40 mg/dL para os homens ou <50 mg/dL para as mulheres;

- pressão arterial sistólica ≥ 130 ou pressão arterial diastólica ≥ 85 mmHg.

Foram excluídos do estudo pacientes com diagnóstico de doenças cardiovasculares, com hipotireoidismo ou outras doenças metabólicas, com transtornos de ansiedade e de humor, gestantes, tabagistas, obesos com índice de massa corporal (IMC) ≥ 35 kg/m².

Os voluntários foram selecionados a partir de um banco de dados ou triados por cardiologistas do Ambulatório de Cardiologia do Esporte e do Exercício da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Após a pré-seleção inicial, 36 pacientes se recusaram a participar do protocolo por problemas particulares e não participaram do estudo. Foram excluídos, também, 13 pacientes por não preencherem os critérios de inclusão (04 por tabagismo, 02 por gravidez e 07 por necessidade de intervenção medicamentosa). Participaram do protocolo 44 pacientes. Dos pacientes selecionados, 21 apresentaram a AOS (SMet+AOS) e 23 não apresentaram AOS (SMet-AOS). A distribuição dos grupos e o seguimento dos pacientes durante o estudo pode ser observado na Figura 2.

Para avaliar o efeito da intervenção, os pacientes com SMet foram, então, consecutivamente distribuídos em quatro grupos: 1) Sedentário com AOS (SMet+AOS Sed, n=10); 2) Sedentário sem AOS (SMet-AOS Sed, n=10); 3) TF+D com AOS (SMet+AOS TF+D, n=11) e 4) TF+D sem AOS (SMet-AOS TF+D, n=13).

Os pacientes com SMet foram considerados apnéicos quando apresentaram o índice de apneia/hipopneia (IAH) superior à 15 eventos por hora na polissonografia noturna. Adicionalmente, um grupo composto por 12 indivíduos saudáveis, sedentários, sem AOS, de ambos os sexos, pareados por sexo e idade aos grupos de SMet, provenientes do banco de dados da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração (InCor), do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC-FMUSP), foi utilizado como grupo Controle.

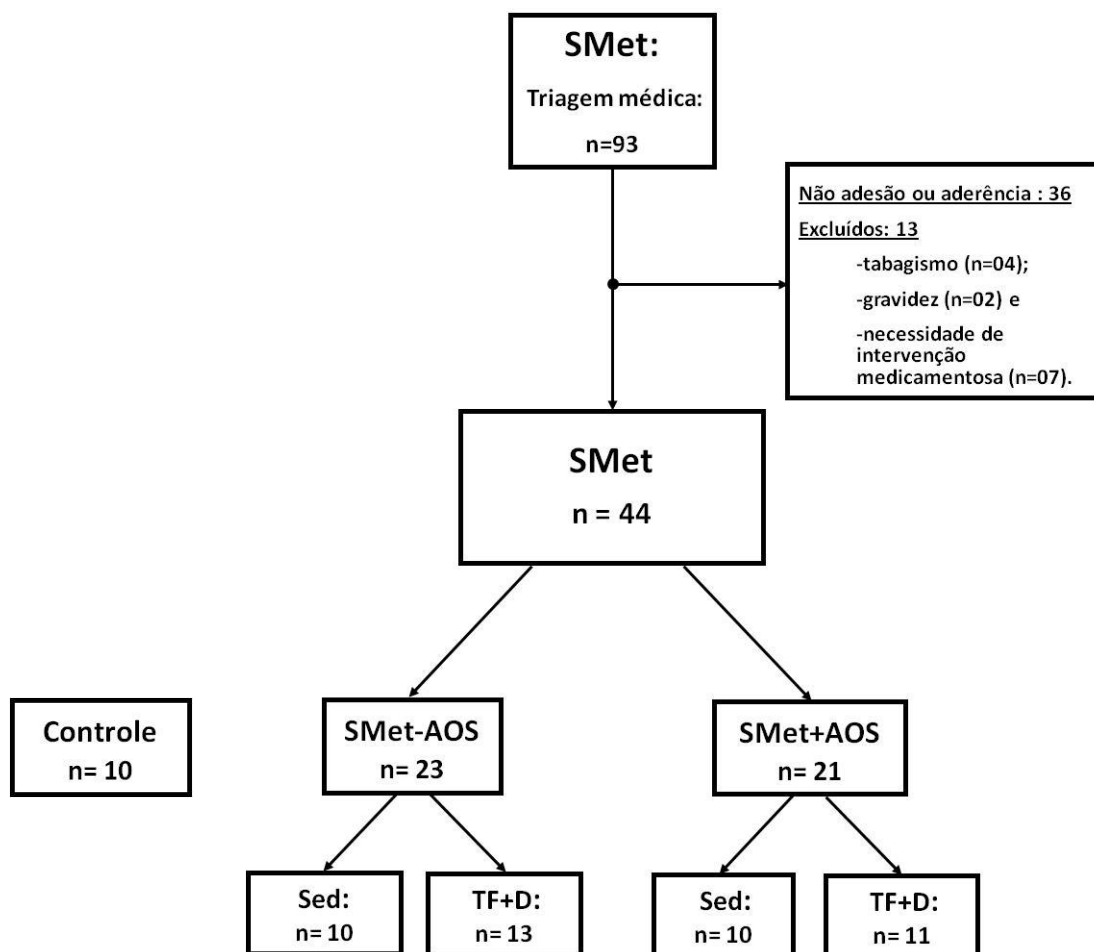


Figura 2. Organograma de entrada e seguimento de pacientes no estudo. SMet= Síndrome Metabólica; AOS=Apneia Obstrutiva do Sono; Sed=Grupo Sedentário; TF+D=Grupo Treinamento Físico associado a dieta hipocalórica.

Este protocolo de pesquisa foi aprovado pela Comissão Científica e de Ética do InCor sob o número SDC 3039/07/114 e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HC-FMUSP sob o número 1038/07. E, os participantes envolvidos no estudo, recrutados ou provenientes do banco de dados da Unidade, assinaram seus respectivos Termos de Consentimento Livre e Esclarecido.

4.2. Medidas e procedimentos

Inicialmente, todos os voluntários foram submetidos a uma triagem para avaliação clínica realizada por médicos cardiologistas do Ambulatório de Cardiologia do Esporte e do Exercício do InCor, do HC-FMUSP, onde, para determinação da condição de saúde foram realizadas anamnese, aferição do peso, altura e pressão arterial clínica e, posteriormente exames laboratoriais.

Os indivíduos que atenderam aos critérios de inclusão e aceitaram participar do estudo como voluntários realizaram as seguintes avaliações: psicológica, polissonografia noturna, cardiopulmonar em esforço e do controle autonômico cardíaco e periférico.

Todas as avaliações foram realizadas no início do protocolo (período pré-intervenção) e após 4 meses de intervenção por TF+D ou seguimento clínico (período pós-intervenção).

4.2.1. Avaliação da circunferência abdominal

A circunferência abdominal foi medida aproximadamente no ponto médio entre a última costela e a crista ilíaca⁶. Foram realizadas três medidas consecutivas, sempre pelo mesmo observador, e registrado a média aritmética destes valores.

4.2.2 Exames laboratoriais

No período da manhã, com o indivíduo em jejum de 12 horas, foi cateterizada uma veia antecubital para coleta de sangue venoso para avaliações laboratoriais.

O hemograma foi realizado por contagem eletrônica automatizada e estudo morfológico em esfregaços corados com corantes panópticos.

A glicemia foi realizada pelo método enzimático, automatizado (Roche).

O hormônio estimulante da tireóide (TSH) foi avaliado em equipamento automatizado pelo método de imunoenensaio por quimioluminescência, em 0,5 mL de soro refrigerado entre 2 - 8°C.

As dosagens de colesterol, triglicérides e HDL-colesterol foram feitas pelo método enzimático colorimétrico, e o cálculo de LDL-colesterol conforme a Lipid Research Clinics Program. Seguindo a orientação das III Diretrizes Brasileiras sobre Dislipidemias da Sociedade Brasileira de Cardiologia⁷², foi feita a dosagem direta do LDL-colesterol (e não calculada pela equação de Friedewald) sempre que o resultado dos triglicérides fossem maiores ou iguais a 400 mg/dL.

A análise de glicemia plasmática foi realizada pelo método enzimático automatizado e imunofluorimétrico, respectivamente.

4.2.3 Avaliação psicológica

Para a avaliação do nível de ansiedade e do estado do humor dos pacientes foram aplicados inventários padronizados e validados para uso em pesquisas⁷³⁻⁷⁵ por um psicólogo (a) da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do Instituto do Coração.

O nível ansiedade dos voluntários foi quantificado pelo Inventário de Ansiedade Traço-Estado de Spielberger (IDATE)⁷³⁻⁷⁵. Este instrumento

consiste de dois questionários independentes com 20 itens, classificados em uma escala de 1 a 4, os quais avaliam a propensão de ansiedade (ansiedade-traço) e a ansiedade situacional (ansiedade estado)⁷⁵.

O estado do humor dos voluntários foi quantificado pelo inventário de Perfil de Estado de Humor (*Profile of Mood States*, POMS)⁷⁵. Este instrumento de avaliação do humor é composto por uma lista contendo 65 palavras que descrevem sentimentos, os quais devem ser pontuados segundo uma escala de 0 a 4. Este instrumento avalia seis estados de humor: tensão, depressão, raiva, vigor, fadiga e confusão mental. A medida geral de perturbação total do humor (PTH) foi calculada, somando-se os escores obtidos entre as escalas da tensão, depressão, raiva, fadiga e confusão mental e subtraindo-se a pontuação da escala de vigor⁷⁵.

4.2.4 Padrão do sono

O padrão do sono foi determinado pela polissonografia noturna, realizada no Laboratório do Sono do InCor do HC-FMUSP em um leito hospitalar usando um sistema computadorizado (EMBLA; Flagra hf Medical Device, Reykjavik, Iceland). Esse método de avaliação do comportamento do sono é considerado padrão-ouro e recomendado pelo Comitê de Padronização de Práticas da *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) para diagnóstico de distúrbios do sono⁷⁶.

Os estágios do sono foram registrados em períodos de 30 segundos, de acordo com os critérios padronizados^{61, 62, 76}. O registro da atividade elétrica cerebral (EEG) identificou a vigília e os estágios do sono

(S1, S2, S3 e REM). Os eletrodos foram colocados segundo o sistema internacional 10-20 de colocação de eletrodos, nas posições C3, C4, O1 e O2; os eletrodos colocados sobre a mastóide contralateral foram utilizados como referência. O eletrodo “terra” foi colocado sobre a posição fronto-polar da linha média do crânio (FPZ).

Para o registro do eletro-oculograma foram utilizados dois eletrodos colocados sobre o canto externo dos olhos, de acordo com o manual padrão^{61, 62, 76}. As mastóides contralaterais foram utilizadas como referência. O eletromiograma (EMG), para identificação da atonia muscular característica do sono REM, foi realizado com eletrodos posicionados sobre o músculo submentoniano.

A FC foi registrada pelo eletrocardiograma (ECG) e o esforço respiratório do paciente foi monitorado usando-se cintas piezoelétricas torácica e abdominal. O fluxo aéreo nasal e bucal foi registrado utilizando-se uma cânula nasal e um termistor oronasal. O ronco foi detectado por um microfone. A saturação da oxi-hemoglobina (SpO₂) foi medida utilizando-se um oxímetro de pulso (Onyx® II 9650 Bluetooth®, Nonim Medical, Plymouth, EUA).

A monitorização EMG dos músculos tibiais anteriores de ambas as pernas foi realizada para investigação de movimentos periódicos das pernas (ex.: síndrome das pernas inquietas). Os sensores para detecção de posição corporal foram os do equipamento Embla (Figura 3).



Figura 3. Avaliação do Padrão do Sono (Polissonografia Noturna).

A proporção do tempo gasto em cada estágio foi expressa como percentual do tempo total de sono (TTS). Foram calculados os seguintes parâmetros: 1) eficiência do sono (ES), definida como uma razão entre o tempo total de permanência no leito dividido pelo TTS e expressa em porcentagem; 2) latência do sono, definida como o tempo decorrido entre o apagar das luzes e o início do sono; e 3) latência do sono REM, definida como o tempo entre o início do sono e o primeiro estágio de sono REM. Foram calculados também o índice de microdespertares (IMD) eletroencefalográficos por hora (conforme o índice de despertar)^{61, 62, 76}. A apneia obstrutiva foi definida como a presença de movimento da parede abdominal e torácica na ausência de fluxo aéreo oronasal por um período mínimo de dez segundos. A hipopnéia foi definida como redução de 50% ou mais na amplitude do sinal do fluxo aéreo e somente quantificada quando

durava mais que dois ciclos respiratórios e era associada ao decréscimo de 3% ou maior na SpO₂ e/ou microdespertares eletroencefalográficos. Também foram registradas apneias mistas. O índice de apneia-hipopneia (IAH) foi definido como o número total de apneias obstrutivas e hipopneias somado ao número de apneias mistas por hora de sono^{62, 76}. A presença AOS foi considerada quando o IAH era maior que quinze eventos por hora de sono. A dessaturação foi definida na presença de redução de 3% ou mais na saturação da oxi-hemoglobina medida por oximetria de pulso (SpO₂)^{62, 76}; o número de dessaturações por hora foi calculado e registrado como o índice de dessaturação. Foram calculados os valores saturação de O₂ médio, mínimo e no sono REM (SpO₂ méd, SpO₂ min e SpO₂ REM, respectivamente). Foi calculado também o TTS com SpO₂ abaixo de 90%. A hipóxia noturna foi definida como SpO₂ < 90% por mais que 5% do TTS^{62, 76}.

4.2.5 Avaliação da atividade nervosa simpática muscular

A atividade nervosa simpática muscular foi avaliada por meio da técnica direta de registro de multiunidade da via pós-gangliônica eferente, do fascículo nervoso muscular, na parte posterior do nervo fibular, imediatamente inferior à cabeça fibular (Figura 4).

Essa técnica de medida da atividade nervosa simpática é considerada padrão-ouro para essa avaliação e tem sido validada e amplamente empregada em estudos em humanos^{24, 71, 75, 77-79}. Os registros foram obtidos por meio de implante de um microeletrodo no nervo fibular e de um microeletrodo referência, na pele, a aproximadamente 1 cm de

distância do primeiro. Os eletrodos foram conectados a um pré-amplificador e o sinal do nervo foi alimentado através de um filtro passa-faixa sendo, em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude com saída em caixa de som. Para fins de registro e análise, o neurograma filtrado foi alimentado por um integrador de capacitância-resistência para a obtenção da voltagem média da atividade neural.

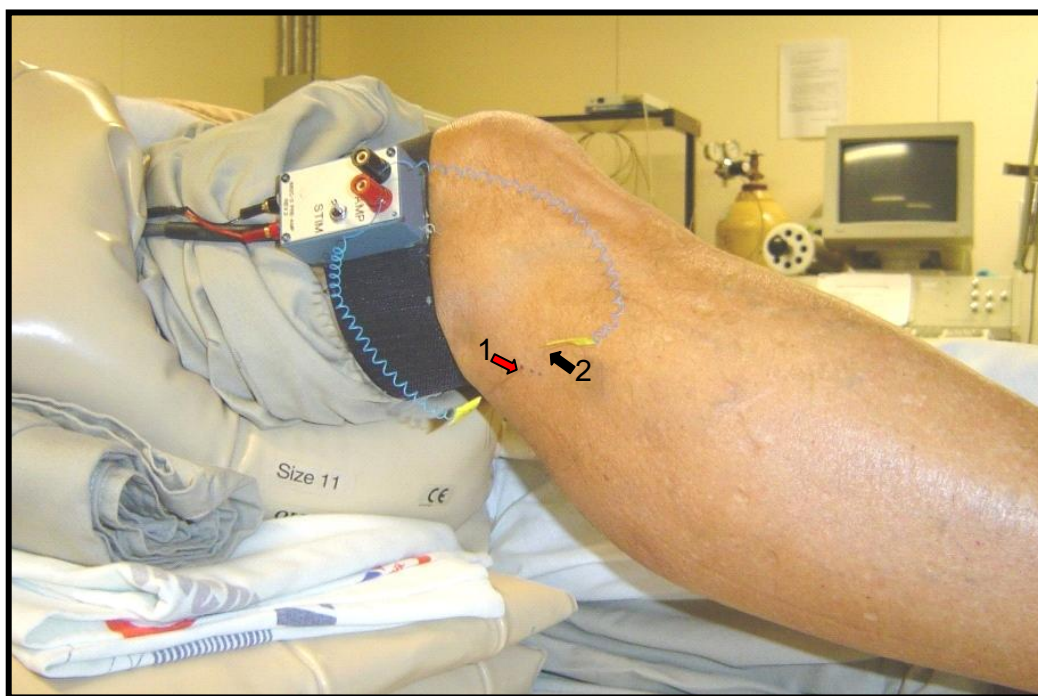


Figura 4. Técnica de microneurografia (1- eletrodo inserido no nervo fibular; 2- eletrodo terra, inserido na pele).

A atividade nervosa simpática foi avaliada utilizando-se um registro da atividade nervosa simpática muscular em um polígrafo (Gold) numa velocidade de 5 mm/s. O sinal do nervo foi posteriormente analisado

por meio de uma cuidadosa inspeção visual, afim de eliminar possíveis artefatos presente no sinal, considerando apenas o número de descargas ocorridas em cada minuto de registro.

4.2.6 Avaliação da pressão arterial

Durante o protocolo em repouso a pressão arterial foi medida continuamente, a cada batimento cardíaco, por técnica não-invasiva (Figura 5). Foi colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão direita, mantendo-se o braço direito apoiado sobre uma mesa de altura ajustável de modo que o dedo ficasse na altura do ventrículo esquerdo. Esse manguito foi conectado a um monitor de pressão arterial (Ohmeda, 2300 Finapres), o qual aferiu a pressão arterial sistólica, diastólica e média a cada batimento cardíaco. Esse sinal foi gravado em um computador numa frequência de amostragem de 500 Hz e, em seguida, analisado no programa Windaq.



Figura 5. Aparelho não invasivo de medida de pressão arterial batimento a batimento (Finapres).

4.2.7 Avaliação da frequência cardíaca

A frequência cardíaca foi obtida por meio do registro eletrocardiográfico. O sinal do eletrocardiograma foi gravado em computador numa frequência de amostragem de 500 Hz e, em seguida, analisado no programa Windaq.

4.2.8 Avaliação da frequência respiratória

A frequência respiratória (FR) foi monitorada por uma cinta torácica piezoelétrica (modelo 1132 Pneumotrace II; UFI) colocada ao redor do tórax do paciente.

4.2.9 Análise espectral no domínio da frequência

Um programa de computador automatizado (Windaq – Figura 6) foi usado para processar os sinais do ECG, pressão arterial e ANSM e extrair as séries temporais do intervalo R-R (iRR), pressão arterial sistólica (PAS) e ANSM no período basal.

A média das tensões dos disparos simpáticos foi identificada por uma inspeção cuidadosa do neurograma. Para cada disparo simpático, o programa de computador fornece o tempo de ocorrência e a sua amplitude (tempo x área de tensão)^{71, 80}. Além disso, a série temporal da ANSM foi fornecida através da integração do sinal de ANSM contínuo, de acordo com a seguinte equação: $ANSMi = 1/ti \int ANSM(t)dt$; onde cada integral foi realizada sobre a janela de tempo entre dois iRR consecutivos delimitando o ciclo cardíaco *i-th* do período $t(i)$ ^{71, 80}. A série temporal da ANSM foi

normalizada por valores médios de área integrada dos disparos por ciclo cardíaco e expressa em unidades arbitrárias (u.a.).

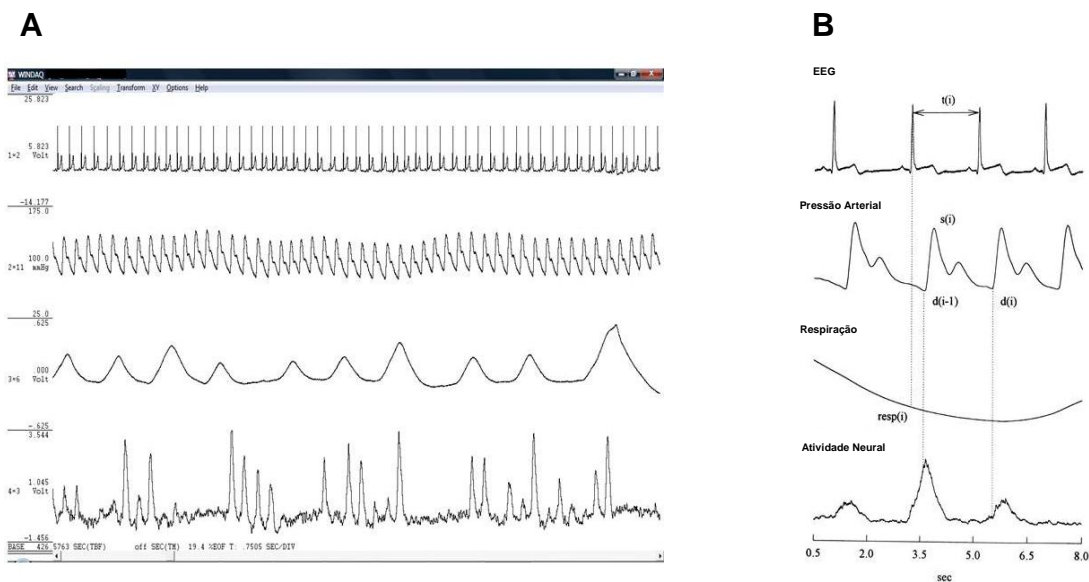


Figura 6. Interface visual do programa WinDaq (Painel A) utilizado para aquisição e processamento dos sinais fisiológicos (Painel B, adaptado de Pagani M, et al. *Circulation*. 95: 1441-1448, 1997).

As flutuações espontâneas das séries temporais do iRR, PAS e ANSM (Figura 7 – Painel A, B e C, respectivamente) no período basal, nos segmentos em que haviam estacionaridade no sinal, foram avaliadas no domínio da frequência por meio de análise espectral monovariada pelo método autorregressivo, refletindo assim modulação autonômica cardiovascular.

A modulação dos componentes oscilatórios presentes nas séries temporais do iRR, PAS e ANSM foram calculadas com base na recursão de Durbin-Levinson, com a ordem do modelo escolhido de acordo com o critério

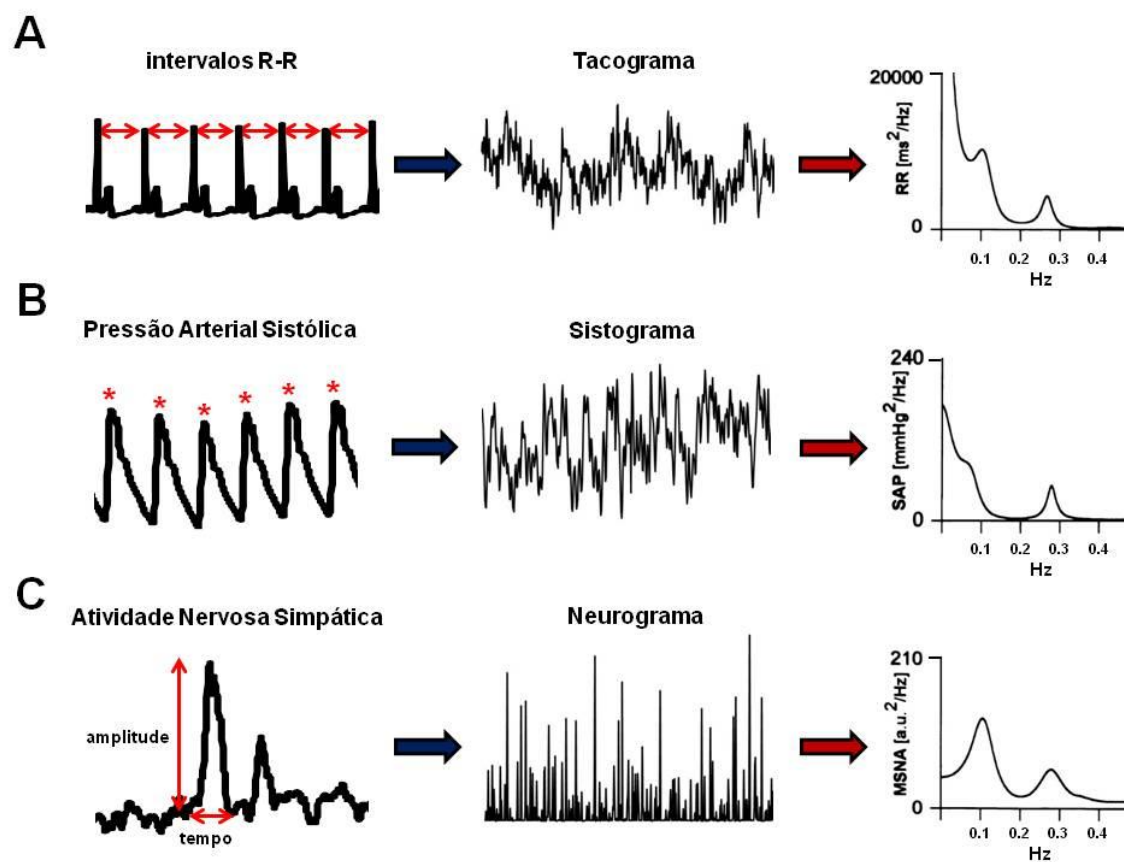


Figura 7. Metodologia usada para extração das séries temporais e dos componentes oscilatórios através da análise espectral (modelo autorregressivo) do intervalo R-R (tacograma, Painel A), pressão arterial sistólica (sistograma, Painel B) e da atividade nervosa simpática (neurograma, Painel B). Adaptado de Pagani M, et al. *Circulation*. 95: 1441-1448, 1997.

de Akaike^{29, 33, 71, 80, 81}. Este procedimento permite a quantificação automática da frequência central e a potência relevante de cada componente oscilatório presente da série temporal. As potências espectrais do iRR foram quantificados na faixa de baixa frequência (BF_{iRR} , 0,04 a 0,15 Hz), representando uma modulação de predominância simpática cardíaca (BF_{iRR}) e a banda de alta frequência (AF_{iRR} , 0,15 a 0,4 Hz), sincronizados com a respiração, representa a modulação parassimpática cardíaca³³.

As potências espectrais da extraídas das séries temporais da PAS foram quantificadas na banda BF (BF_{PAS} , 0,04 a 0,15 Hz), que reflete tanto a modulação simpática vasomotora como a capacidade de tamponamento do óxido nítrico endotelial sobre a variabilidade da pressão arterial⁸²⁻⁸⁴, e na faixa AF (AF_{ANSM} , 0,15 a 0,4 Hz), que expressa o efeito mecânico da respiração sobre o coração e os vasos e não representam um índice autonômico^{31, 34, 35}.

O componente BF da ANSM (BF_{ANSM} , 0,04 a 0,15 Hz) reflete o perfil de oscilação de modulação simpática associada ao ritmo de 0.1 Hz devido a circuitos oscilatórios bulbares centrais de neurônios pré-motores simpáticos e/ou a alça de ressonância do CBR, enquanto que o componente AF da ANSM (AF_{ANSM} , 0,15 a 0,4 Hz) reflete a influência marcante do *drive* respiratório central sobre os neurônios bulbares pré-motores simpáticos⁸⁵.

Os valores absolutos das densidades espectrais do iRR, PAS e da ANSM são expressos em ms^2 , $mmHg^2$ e $u.a.^2$ (unidades arbitrárias), respectivamente, e também foram calculados em unidades normalizadas (u.n.). O procedimento de normalização foi executado pela divisão da

potência do componente de BF ou AF pela variância total (potência total – PT) com a potência do componente de muito baixa frequência (MBF) tendo sido subtraída e multiplicando o resultado por 100³³. A proporção de BF e AF (BF/AF) do iRR e ANSM foram calculados para obter o balanço simpato-vagal (BF_{iRR}/AF_{iRR}) e o padrão oscilatório da ANSM (BF_{ANSM}/AF_{ANSM}), respectivamente. Assim, quando o índice BF_{iRR}/AF_{iRR} está aumentado, significa que há uma predominância de modulação simpática cardíaca. Ao contrário, quando o índice BF_{ANSM}/AF_{ANSM} está diminuído, significa que a interação entre a incidência e a distribuição dos disparos nervosos simpáticos eferentes está ocorrendo predominantemente na faixa de alta frequência, demonstrando, portanto, uma ineficiência deste sistema⁸⁵.

4.2.9.1 Controle barorreflexo espontâneo

O ganho (magnitude) e o tempo de retardo (latência) do CBR da ANSM e da FC foram obtidas por meio da análise espectral bivariada pelo método autorregressivo²⁷. Este procedimento permite a quantificação de coerência (k^2), desvio de fase (φ) e magnitude da função de transferência (ganho) entre a série temporal de ANSM ou iRR (sinal de saída) e PAS (sinal de entrada). A função de coerência mede o grau de correlação linear entre as oscilações na mesma frequência em ambos os sinais de variabilidade (PAS e ANSM ou iRR). Foi aceito o valor de coerência quando a correlação entre os sinais fosse superior a 0,5 ($k^2 > 0,5$)²⁷. O desvio de fase mede a defasagem entre os sinais em radianos e, consideramos o desvio de fase quando seu valor fosse negativo ($\varphi < 0$ radianos, ou seja, as mudanças PAS

precedem ou alteram a ANSM ou o iRR)²⁷. A magnitude da função de transferência (ganho) quantifica a intensidade da resposta do sinal de saída (ANSM ou iRR) por unidade de mudança espontânea do sinal de entrada (PAS), sendo expressa em u.a./mmHg ou ms/mmHg, respectivamente. Sua magnitude representa uma estimativa do ganho espontâneo do CBR da ANSM ou FC^{27, 86}.

Todos estes parâmetros da análise da função de transferência, podem ser estimados nas faixas de BF ou AF. No presente estudo, foi calculada a coerência, o desvio de fase e o ganho da função de transferência na frequência central correspondente ao máximo de coerência dentro da faixa de BF (Figura 8).

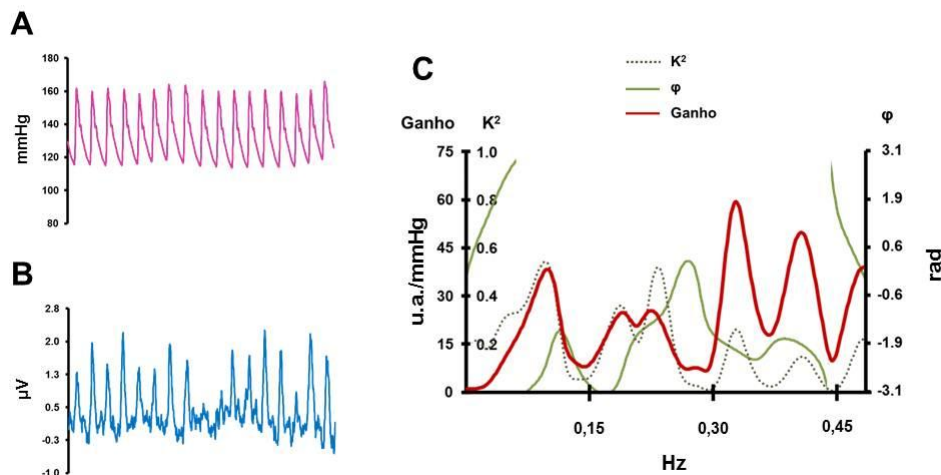


Figura 8. Análise espectral bivariada pelo método autorregressivo. Painel A, Sinal de entrada (pressão arterial sistólica); Painel B, sinal de saída (atividade nervosa simpática); Painel C, parâmetros da função de transferência.

Considerando-se que o desvio de fase é o produto entre o tempo de retardo (t_r) e a velocidade angular (ω), o tempo de retardo do CBR da ANSM ou iRR na faixa de BF foi quantificado de acordo com a seguinte equação: $t_{r_{LF}} = \phi_{LF} / \omega_{LF}$, em que, ω_{LF} é igual ao produto entre a frequência central da banda de BF e 2π . O tempo de retardo foi expresso em segundos^{27, 86}.

4.2.10 Avaliação da capacidade cardiorrespiratória

4.2.10.1 Avaliação eletrocardiográfica e de pressão arterial durante o exercício físico progressivo

Antes do início do protocolo de TF+D, todos os pacientes realizaram, inicialmente, eletrocardiograma convencional de 12 derivações, em repouso. A pressão arterial de repouso foi medida pelo método auscultatório, com o indivíduo na posição sentada. Em seguida os indivíduos realizaram um teste ergoespirométrico em cicloergômetro eletromagnético (Medfit), seguindo protocolo em rampa, com velocidade de 60 rotações por minuto e incrementos de carga de 5W a 20W por minuto até a exaustão.

Durante o teste ergoespirométrico, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado utilizando-se eletrocardiógrafo (Cardio Control) com doze derivações simultâneas. A frequência cardíaca foi registrada em repouso com o indivíduo posicionado no cicloergômetro, ao final de cada minuto do teste de esforço e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação. A pressão arterial foi avaliada no repouso, a cada 2 minutos de exercício e no 1º, 2º, 4º e 6º minuto do período de recuperação.

4.2.10.2 Avaliação da capacidade funcional

A capacidade funcional do indivíduo foi avaliada pela medida direta do consumo de oxigênio (VO_2).

Simultaneamente à avaliação eletrocardiográfica, o indivíduo foi conectado a um ergoespirômetro computadorizado (CAD/Net Medical Graphics Corporation – MGC, modelo 2001) através de um sistema de válvula e traquéia onde a ventilação pulmonar foi medida por um pneumotacógrafo a cada expiração do indivíduo. Através de sensores de O_2 e de CO_2 foram analisadas as concentrações de O_2 e CO_2 , respectivamente a cada ciclo respiratório. A partir das análises da ventilação pulmonar e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o VO_2 e a produção de CO_2 . O VO_2 máximo foi considerado o VO_2 obtido no pico do exercício (VO_2 pico), quando o paciente se encontrava em exaustão e não conseguia manter a velocidade do cicloergômetro em 60 rotações por minuto.

E, todos os pacientes repetiram a avaliação da capacidade cardiorrespiratória no mínimo 24 horas após a última sessão de exercício físico.

4.2.10.3 Determinação do limiar anaeróbio e ponto de compensação respiratória

Além da determinação da capacidade funcional máxima do paciente, foram determinados o limiar anaeróbio (LA) e o ponto de compensação respiratória (PCR) que foram utilizados para a prescrição da intensidade de treinamento físico.

O limiar anaeróbio foi considerado no minuto em que o paciente apresentava valores de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/V_{O_2}) e pressão parcial de oxigênio no final da expiração ($P_{et}O_2$) mais baixos, antes de iniciarem o aumento progressivo e incremento do valor de razão de troca respiratória (RER) não linear⁸⁷.

O ponto de compensação respiratória foi considerado no minuto em que o paciente apresentou valores de equivalente ventilatório de gás carbônico (VE/V_{CO_2}) mais baixos antes de iniciarem o aumento progressivo e pressão parcial de gás carbônico no final da expiração ($P_{et}CO_2$) mais alto antes de começar a diminuir⁸⁷.

4.2.11 Protocolo de treinamento físico

Os pacientes com SMet foram submetidos a um programa de treinamento físico realizado 3 vezes por semana, durante 4 meses⁸⁸.

A prescrição de treinamento foi individualizada em sessões de aproximadamente 60 minutos, distribuídos da seguinte maneira:

-5 minutos de alongamento;

-40 minutos exercício aeróbio (bicicleta ergométrica), com intensidade da FC obtida no limiar anaeróbio no início do treinamento, progredindo para a intensidade da FC obtida no ponto de compensação respiratória²³;

-10 minutos de exercícios de resistência muscular localizada; e

-5 minutos de relaxamento.

4.2.12 Protocolo de dieta hipocalórica

Após o indivíduo ter realizado os exames iniciais, foram feitas à avaliação e a orientação nutricional. Os pacientes foram submetidos a uma dieta hipocalórica decrescido em 600 quilocalorias por dia, durante quatro meses, com objetivo de perda de peso de 5% ao término do protocolo de pesquisa. Na avaliação foi realizada a anamnese alimentar, onde foi questionado o hábito alimentar do indivíduo para se detectar os possíveis erros dietéticos e possibilitar uma correta intervenção. O hábito alimentar foi analisado em relação às quantidades de proteínas totais, carboidratos totais, carboidratos simples, carboidratos complexos, gordura total, gordura polissaturada, monoinsaturada e insaturada, fibras dietéticas, colesterol dietético e sal, através do uso de um programa de nutrição informatizado⁸⁹.

A dieta foi dividida em cinco refeições, cuja composição dos alimentos será dividida em 55 a 75% de carboidratos totais, 10 a 15% de proteínas totais e 15 a 30% de lipídeos totais⁸⁹, além da exclusão de açúcares, doces, balas e alimentos que contenham açúcares simples. A adesão foi controlada em consultas quinzenais e pela avaliação do peso corporal e do registro alimentar. O registro alimentar de sete dias documentou a ingestão dietética.

O valor calórico da dieta foi calculado de acordo com o valor estimado pela equação da Organização Mundial da Saúde, que se baseia no gasto energético de repouso a partir da equação do Índice Metabólico Basal (Quadro 2), de acordo com o sexo e a faixa etária⁹⁰. O cálculo fornece o resultado em g /dia e, portanto, multiplicado por 240, para convertê-lo em

quilocalorias (kcal). Este valor foi, então, multiplicado pelo fator atividade -1,3 para atividade leve e moderada, de acordo com a Organização Mundial da Saúde⁹¹, e decrescida em 600 kcal para cálculo do valor calórico dos alimentos para que a dieta seja hipocalórica em relação ao gasto energético.

Quadro 1. Índice Metabólico Basal.

SEXO	IDADE	CÁLCULO
MULHERES	18 – 30 anos	0,0621 x peso real em kg + 2,0357
	31 – 60 anos	0,0342 x peso real em kg + 3,5377
	> 60 anos	0,0377 x peso real em kg + 2,7545
HOMENS	18 - 30 anos	0,063 x peso real em kg + 2,8957
	31 – 60 anos	0,0484 x peso real em kg + 3,6534
	> 60 anos	0,0491 x peso real em kg + 2,4587

4.2.12 Análise estatística

Os dados são apresentados como média \pm erro padrão da média. O teste Chi-quadrado (χ^2) foi utilizado para avaliar a diferença nas proporções de distribuição dos sexos e dos critérios diagnósticos da SMet entre os grupos C, SMet-AOS e SMet+AOS.

Para avaliar a homogeneidade da amostra utilizamos o teste de Lèvene. E, usamos o teste Kolmogorov-Smirnov para avaliar a normalidade de distribuição de cada variável estudada. De acordo com a homogeneidade e normalidade de distribuição (gaussianas) da variável estuda foi definido o

teste estatístico apropriado (paramétrico ou não-paramétrico) para cada variável.

Em variáveis homogêneas e gaussianas, a análise de variância (ANOVA) de um fator foi utilizada para testar as diferenças entre os grupos período pré ou pós-intervenção. Para testar as diferenças em cada grupo nos períodos pré e pós intervenção foi utilizado o teste ANOVA de dois fatores. Em casos de F significativa, foi realizado o teste de post-hoc de Scheffé para comparações múltiplas.

Em variáveis não homogêneas e/ou não gaussianas, foi utilizado o teste de Kruskal–Wallis seguido pelo teste de Dunn's entre os grupos no período pré ou pós-intervenção. Para testar as diferenças em cada grupo nos períodos pré e pós intervenção foi utilizado o teste de Wilcoxon Signed Rank (dados pareados) ou o teste de Mann-Whitney Rank Sum (dados não pareados) em cada grupo.

E, foram considerados como estatisticamente significativos as diferenças com valores de $P < 0,05$.

5 RESULTADOS

5.1 Avaliações iniciais pré-intervenção

5.1.1 Características físicas, psicológicas e critérios diagnósticos da SMet

As características físicas no grupo Controle e nos grupos SMet-AOS e SMet+AOS no período pré-intervenção são apresentadas na Tabela 1. Não houve diferença significativa entre gêneros, idade e VO₂ pico entre os grupos estudados. Contudo, observamos que os grupos SMet com e sem AOS são semelhantes no peso e índice de massa corporal, mas apresentam valores significativamente maiores quando comparados ao grupo Controle.

Tabela 1- Características físicas dos grupos controle, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono no período pré-intervenção

	Controle (N=12)	SMet-AOS (N=23)	SMet+AOS (N=21)
Gênero (F/M)	5/7	13/10	7/14
Idade (anos)	47±2	45±1	50±2
Peso (kg)	68±4	88±2 *	89±2 *
IMC (kg/m ²)	24±1	32±1 *	32±1 *
VO₂pico (ml/kg/min)	29±3	24±2	24±2

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; IMC = índice de massa corporal; VO₂pico = consumo de oxigênio no pico do exercício. * = P < 0,05 vs. Controle.

As características psicológicas do grupo Controle e dos grupos SMet-AOS e SMet+AOS no período pré-intervenção, com relação aos níveis de ansiedade e alterações do humor, são apresentadas no Anexo I. Não foi observada diferença significativa no perfil psicológico entre os grupos estudados.

Os grupos critérios diagnósticos da SMet observados nos grupos Controle, SMet-AOS e SMet+AOS no período pré-intervenção são mostrados na Tabela 2.

Todos os critérios adotados para diagnóstico da SMet foram semelhantes entre os grupos SMet-AOS e SMet+AOS. Da mesma forma, a prevalência dos critérios diagnóstico da SMet (Tabela 3) também foi semelhante entre os grupos SMet-AOS e SMet+AOS.

Os grupos SMet-AOS e SMet+AOS apresentaram valores significativamente maiores de CA, PAS e pressão arterial diastólica (PAD) quando comparados ao grupo Controle. Os níveis de TG foram significativamente maiores no grupo SMet-AOS, e os níveis de glicose foram significativamente maiores no grupo SMet+AOS em relação ao grupo Controle.

Tabela 2- Critérios diagnósticos da SMet nos grupos controle, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono no período pré-intervenção

	Controle (N=12)	SMet-AOS (N=23)	SMet+AOS (N=21)
<i>Critérios Diagnósticos da SMet</i>			
CA (cm)	89±2	105±2 *	106±1 *
Glicose (mg/dL)	83±1	100±2	105±3 *
HDL-c (mg/dL)	48±4	42±2	40±2
Triglicérides (mg/dL)	108±13	199±22 *	183±20
PAS (mmHg)	114±1	131±2 *	133±4 *
PAD (mmHg)	72±1	87±2 *	90±3 *
<i>Prevalência dos critérios diagnósticos da SMet</i>			
CA (%)	25	91 *	100 *
Glicose (%)	0	48 *	71 *
HDL-c (%)	25	74 *	71 *
Triglicérides (%)	8	61 *	57 *
PA (%)	0	74 *	86 *

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; CA = circunferência abdominal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica; PA = pressão arterial. * = $P < 0,05$ vs. Controle.

5.1.2 Características do padrão do sono

Na Tabela 3 são apresentados os resultados das características do padrão do sono do grupo Controle e dos grupos SMet-AOS e SMet+AOS no período pré-intervenção. Observamos que o grupo SMet-AOS apresentou IAH_{REM} maior que grupo Controle. Entretanto, como esperado, o grupo SMet+AOS apresentou níveis de IMD, IAH, IAH_{REM} e SpO₂<90% significativamente maiores e SpO₂ min e SpO₂ REM significativamente menores que os grupos SMet-AOS e Controle.

Tabela 3- Padrão do sono da amostra nos grupos controle, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, no período pré-intervenção

	Controle (N=12)	SMet-AOS (N=23)	SMet+AOS (N=21)
TTS (min)	415±9	394±10	394±15
ES (%)	88±2	88±2	85±3
S1 (%)	7±2	4±1	7±1
S2 (%)	57±2	59±2	61±2
S3 (%)	15±2	9±1	9±1
REM (%)	21±1	21±2	19±1
IMD (eventos/hora)	6±1	12±1	20±2 * †
IAH (eventos/hora)	4±1	9±1	34±4 * †

IAH_{REM} (eventos/hora)	5±1	18±3 *	48±6 * †
SpO₂ min (%)	90±1	87±1	80±2 * †
SpO₂ REM (%)	96±1	95±1	93±1 * †
SpO₂ < 90% (%)	--	0,7±0.1	8,1±3 * †

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; TTS = tempo total do sono; ES = eficiência do sono; S1 = estágio 1 do sono; S2 = estágio 2 do sono; S3 = estágio 3 do sono; REM = estágio de movimentos rápidos dos olhos; IMD = índice de microdespertares; IAH = índice de apneia e hipopnéia; IAH_{REM} = índice de apneia e hipopnéia no estágio de movimentos rápidos dos olhos; SpO₂ min = saturação mínima de oxigênio ; SpO₂ REM = saturação de oxigênio no estágio de movimentos rápidos dos olhos; SpO₂ < 90% = porcentagem de tempo do sono em que a saturação de oxigênio esteve abaixo de 90%. * $P < 0,05$ vs. Controle; † $P < 0,05$ vs. SMet-AOS.

5.1.3 Características autonômicas na fase pré-intervenção

Os níveis de ANSM, em repouso, foram significativamente maiores nos grupos SMet-AOS e SMet+AOS em relação ao grupo Controle (Figura 9). Adicionalmente, o grupo SMet+AOS apresentou níveis de ANSM significativamente maiores que o grupo SMet-AOS (Figuras 9).

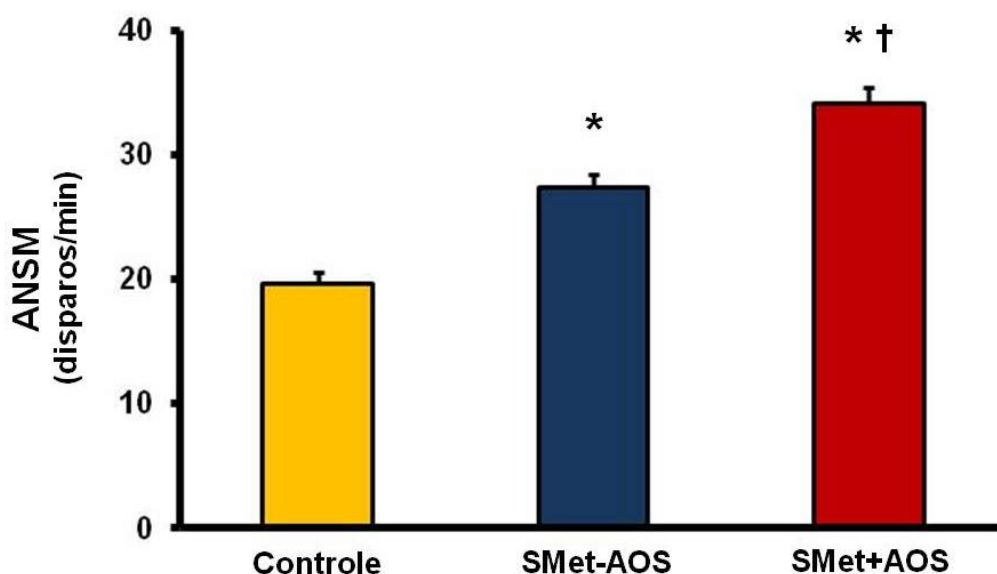


Figura 9. Atividade nervosa simpática muscular basal (ANSM), no grupo Controle e nos pacientes com Síndrome Metabólica sem Apneia Obstrutiva do Sono (SMet-AOS) e com Apneia Obstrutiva do Sono (SMet+AOS) no período pré-intervenção. Note que a ANSM estava aumentada nos grupos SMet-AOS e SMet+AOS em relação ao grupo Controle. E, o grupo SMet+AOS apresentava nível de ANSM basal maior que o grupo SMet-AOS. * = Diferença vs. Controle, $P < 0,05$; † = Diferença vs. SMet-AOS, $P < 0,05$.

Os valores do controle autonômico cardíaco e vascular basal na fase pré-intervenção são apresentados no Anexo II e na Tabela 4, respectivamente. Os pacientes do grupo SMet-AOS apresentaram aumento significativo da modulação simpática cardíaca (BF_{iRR}) e do balanço simpato-vagal, BF_{iRR}/AF_{iRR} e diminuição significativa da modulação vagal cardíaca (AF_{iRR}) e do ganho do CBR da FC quando comparados ao grupo Controle (Anexo II). Além disso, a AOS exacerbou as disfunções autonômicas observadas nos pacientes com SMet, já que, o grupo SMet+AOS apresentou valores significativamente maiores de BF_{iRR} , BF_{iRR}/AF_{iRR} e tempo de retardo

do CBR da FC e, valores menores de AF_{IRR} e ganho do CBR da FC em relação aos grupos SMet-AOS e Controle. (Anexo II).

No grupo SMet+AOS foi observada uma redução significativa na variabilidade da frequência cardíaca (Anexo II) e um aumento significativo na variabilidade da pressão arterial sistólica e da modulação simpática vascular (Tabela 4) em relação ao grupo Controle.

O grupo SMet-AOS apresentou aumento significativo da modulação simpática vascular (BF_{PAS} abs., Tabela 4) quando comparado ao grupo Controle. E, a modulação simpática vascular foi significativamente maior no grupo SMet+AOS quando comparada aos grupos SMet-AOS e Controle (Tabela 4).

Tabela 4 - Controle autonômico vascular dos grupos controle, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, no período pré-intervenção

	Controle (N=12)	SMet-AOS (N=23)	SMet+AOS (N=21)
PT_{PAS} abs. (mmHg ²)	17±4	27±3	35±3 *
MBF_{PAS} abs. (mmHg ²)	14±4	18±3	23±3
BF_{PAS} abs. (mmHg ²)	2,6±0,3	5,5±0,5 *	7,9±0,9 * †
BF_{PAS} u.n. (%)	63±5	68±4	69±3
AF_{PAS} abs. (mmHg ²)	1,7±0,3	2,0±0,2	3,2±0,6
AF_{PAS} u.n. (%)	36±5	23±3	27±3

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; PT= potência total; PAS = pressão arterial sistólica; MBF = componente de muito baixa frequência; BF = componente de baixa frequência; AF = componente de alta frequência; abs. = unidades absolutas; u.n. = unidades normalizadas. * = $P < 0,05$ vs. Controle; † = $P < 0,05$ vs. SMet-AOS.

Os componentes oscilatórios da ANSM em repouso do grupo Controle e dos grupos SMet+AOS e SMet-AOS no período pré-intervenção estão apresentadas nas Figuras 10 e 11. Os pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS apresentaram uma diminuição significativa na modulação em baixa frequência da ANSM (BF_{ANSM} u.n.) e aumento significativo na modulação em alta frequência da ANSM (AF_{ANSM} u.n.) em relação ao grupo

Controle (Figura 10 e 11, respectivamente). E, a presença da AOS potencializou estas alterações nos , já que, o grupo SMet+AOS apresentou níveis menores de BF_{ANSM} (Figura 10) e níveis maiores de AF_{ANSM} (Figura 11) em relação ao grupo SMet-AOS.

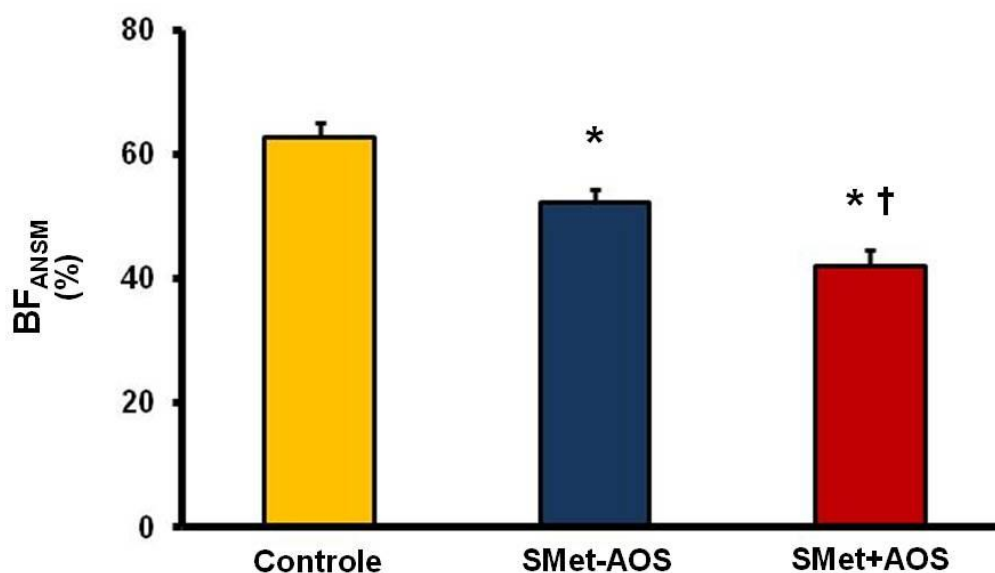


Figura 10. Modulação em baixa frequência da atividade nervosa simpática muscular basal (BF_{ANSM}), no grupo Controle e nos pacientes com Síndrome Metabólica sem Apneia Obstrutiva do Sono (SMet-AOS) e com Apneia Obstrutiva do Sono (SMet+AOS) na fase pré-intervenção. Note que a modulação em BF_{ANSM} estava reduzida nos grupos SMet-AOS e SMet+AOS em relação ao grupo Controle. E que, a modulação em BF_{ANSM} estava diminuída no grupo SMet+AOS em relação ao grupo SMet-AOS. * = Diferença vs. Controle, $P < 0,05$; † = Diferença vs. SMet-AOS, $P < 0,05$.

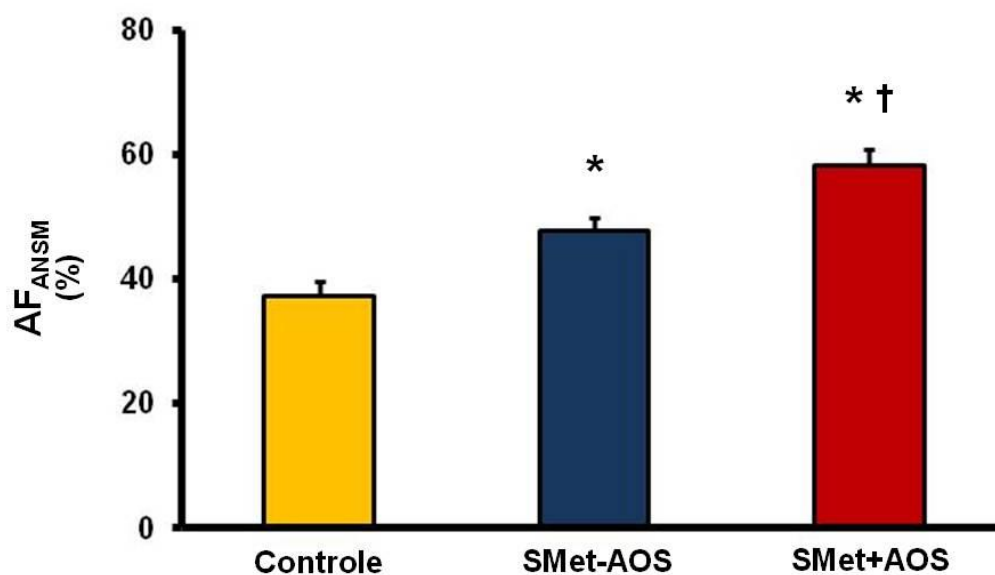


Figura 11. Modulação em alta frequência da atividade nervosa simpática muscular basal (AF_{ANSM}), no grupo Controle e nos pacientes com Síndrome Metabólica sem Apneia Obstrutiva do Sono (SMet-AOS) e com Apneia Obstrutiva do Sono (SMet+AOS) na fase pré-intervenção. Note que a modulação em AF_{ANSM} estava aumentada nos grupos SMet-AOS e SMet+AOS em relação ao grupo Controle. E que, a modulação em AF_{ANSM} estava elevada no grupo SMet+AOS em relação ao grupo SMet-AOS. * = Diferença vs. Controle, $P < 0,05$; † = Diferença vs. SMet-AOS, $P < 0,05$.

Em relação ao padrão oscilatório da ANSM (BF_{ANSM}/AF_{ANSM}) na fase pré-intervenção, os pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS apresentaram uma redução significativa no balanço entre as modulações em baixa e alta frequência da ANSM quando comparados ao grupo Controle (Figura 12). Adicionalmente, a AOS exacerba esta disfunção no padrão oscilatório da ANSM em pacientes com SMet, já que, o grupo SMet+AOS apresentou menor padrão oscilatório da ANSM em relação ao grupo SMet-AOS (Figura 12).

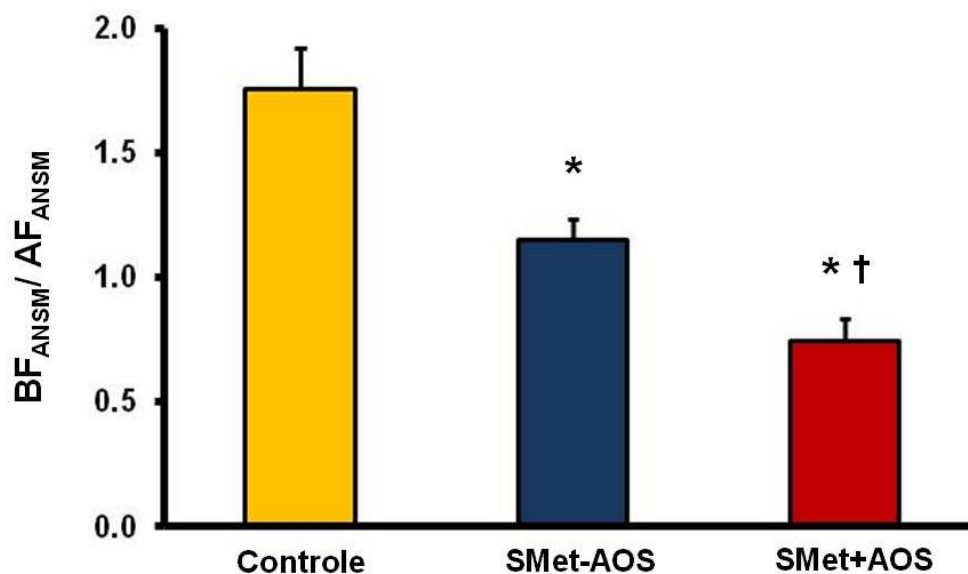


Figura 12. Padrão oscilatório da atividade nervosa simpática muscular basal (BF_{ANSM}/AF_{ANSM}), no grupo Controle e nos pacientes com Síndrome Metabólica sem Apneia Obstrutiva do Sono (SMet-AOS) e com Apneia Obstrutiva do Sono (SMet+AOS) na fase pré-intervenção. Note que o BF_{ANSM}/AF_{ANSM} estava diminuída nos grupos SMet-AOS e SMet+AOS em relação ao grupo Controle. E que, o BF_{ANSM}/AF_{ANSM} estava reduzido no grupo SMet+AOS em relação ao grupo SMet-AOS. * = Diferença vs. Controle, $P < 0,05$; † = Diferença vs. SMet-AOS, $P < 0,05$.

Em relação ao ganho do CBR da ANSM e da FC na fase pré-intervenção, os pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS apresentaram valores significativamente diminuídos quando comparados ao grupo Controle (Figura 13 e Anexo II, respectivamente). E, que a presença da AOS exacerbou esta disfunção no CBR, já que, o grupo SMet+AOS apresentou ganho do CBR da ANSM e da FC significativamente menor quando comparado ao grupos SMet-AOS (Figura 13 e Anexo II, respectivamente).

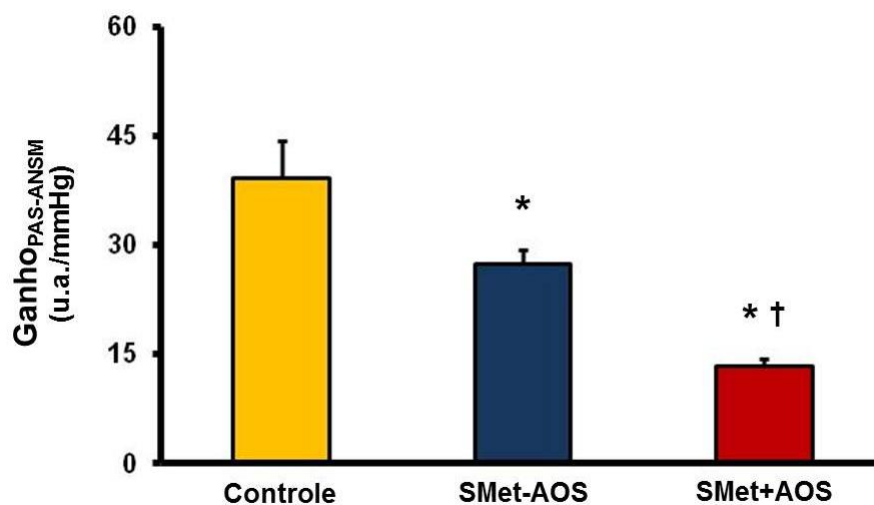


Figura 13. Ganho do controle barorreflexo da ANSM ($\text{Ganho}_{\text{PAS-ANSM}}$), no grupo Controle e nos pacientes com Síndrome Metabólica sem Apneia Obstrutiva do Sono (SMet-AOS) e com Apneia Obstrutiva do Sono (SMet+AOS) na fase pré-intervenção. Note que o $\text{Ganho}_{\text{PAS-ANSM}}$ estava diminuído nos grupos SMet-AOS e SMet+AOS em relação ao grupo Controle. E que, o $\text{Ganho}_{\text{PAS-ANSM}}$ estava reduzida no grupo SMet+AOS em relação ao grupo SMet-AOS. * = Diferença vs. Controle, $P < 0,05$; † = Diferença vs. SMet-AOS, $P < 0,05$.

Já o tempo de retardo do CBR da ANSM e da FC na fase pré intervenção, foi significativamente maior apenas no grupo SMet+AOS em comparação aos grupos SMet-AOS e Controle (Figura 14 e Anexo II, respectivamente).

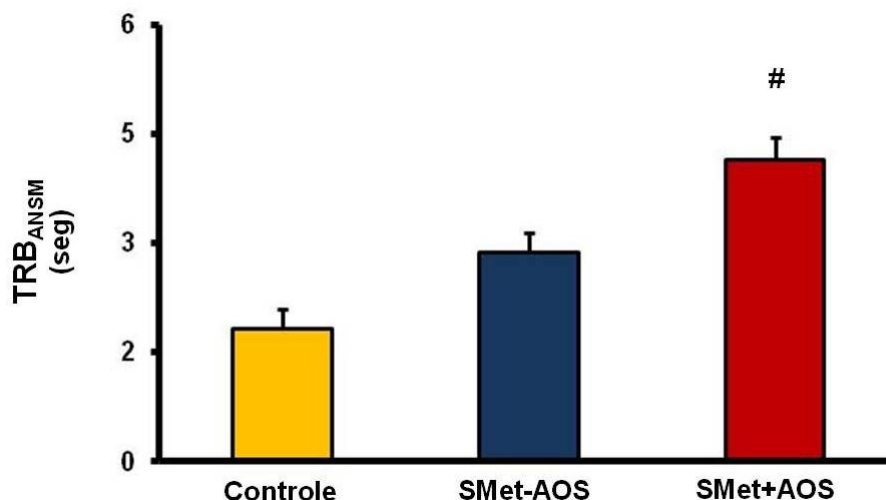


Figura 14. Tempo de retardo do controle barorreflexo da ANSM (TRB_{ANSM}) no grupo Controle e nos pacientes com Síndrome Metabólica sem Apneia Obstrutiva do Sono (SMet-AOS) e com Apneia Obstrutiva do Sono (SMet+AOS) na fase de pré-intervenção. Note que o TRB_{ANSM} estava aumentado no grupo com SMet+AOS em relação ao grupos SMet-AOS e Controle. [#] = diferença vs. SMet-AOS e Controle, $P < 0,05$.

5.2 Efeito do treinamento físico e dieta hipocalórica no grupo síndrome metabólica associada ou não à apneia obstrutiva do sono

5.2.1 Características físicas, psicológicas e critérios diagnósticos da SMet

Nos pacientes com SMet-AOS, o peso corporal e o consumo de oxigênio no pico do exercício (VO_2 pico) dos grupos Sed e TF+D no período pré e pós intervenção são apresentados na Figura 15 A. No período pré-intervenção nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos. O TF+D reduziu significativamente o peso e aumentou significativamente o

VO₂ pico após a intervenção. Porém, estas respostas não foram observadas no grupo Sed ao longo do seguimento clínico. Além disso, no período pós-intervenção os valores do peso foram menores e o VO₂ pico foram maiores quando comparados com o grupo Sed (Figura 15 A).

De forma semelhante, o peso corporal e o VO₂ pico nos pacientes com SMet+AOS dos grupos Sed e TF+D, nos períodos pré e pós intervenção são apresentados na Figura 15 B. No período pré-intervenção nenhuma diferença significativa foi observada entre os grupos. Após a intervenção, o TF+D diminuiu significativamente o peso e aumentou significativamente o VO₂ pico. Porém, estas respostas não foram observadas no grupo Sed ao longo do seguimento clínico. Além disso, no período pós-intervenção os valores do peso foram menores e do VO₂ pico foram maiores quando comparados com o grupo Sed (Figura 15 B).

As características psicológicas dos pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos Sed e TF+D, em relação aos níveis de ansiedade e alterações de humor, são apresentadas no Anexo III. Não foi observada diferença significativa no perfil psicológico entre os grupos estudados.

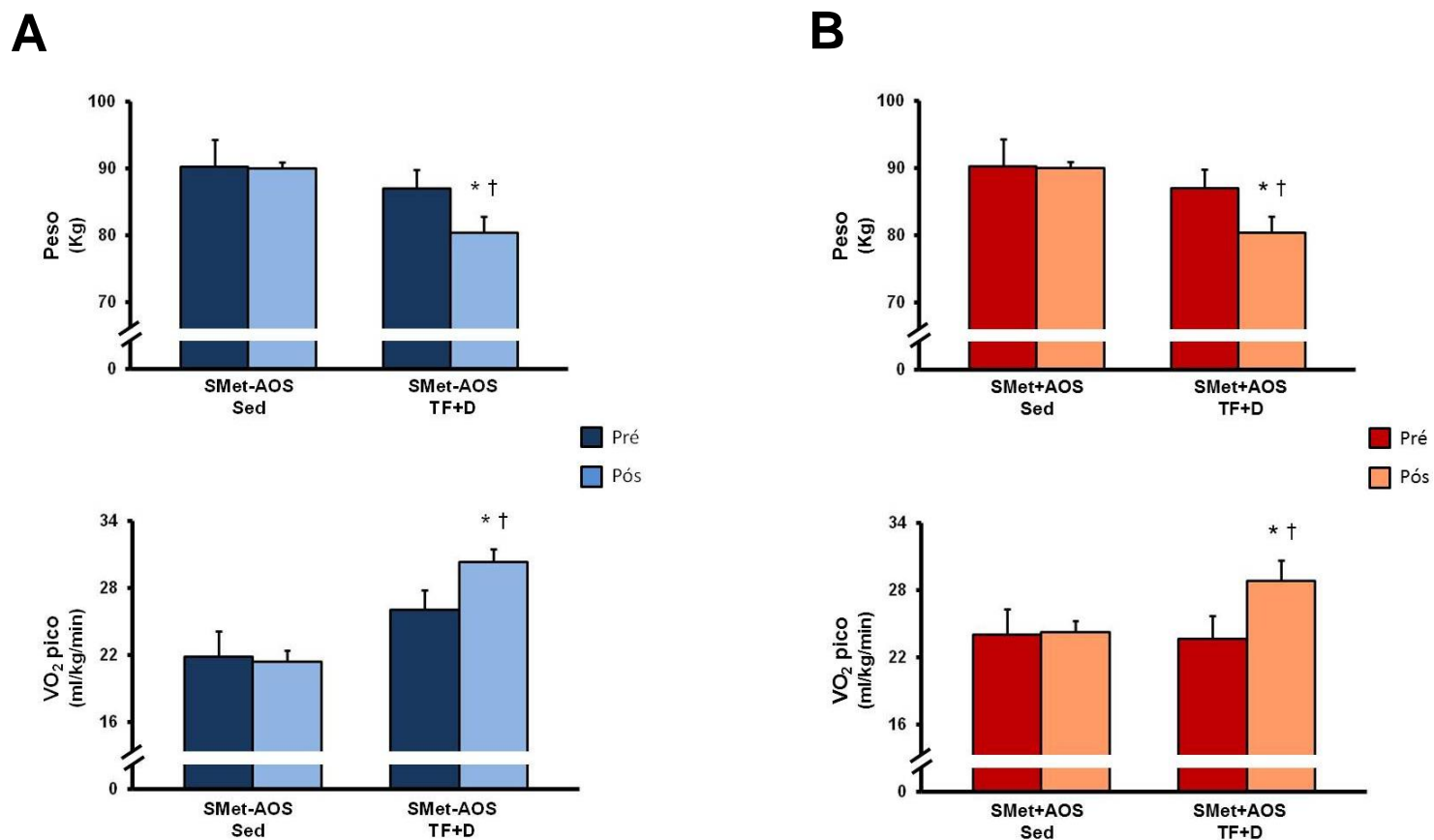


Figura 15. Peso e do consumo de oxigênio no pico do exercício nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS, Painel B), nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos sedentários (Sed) e nos submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). * = diferença vs. pré, $P < 0,05$; † = diferença vs. o grupo Sed, $P < 0,05$.

Os critérios diagnósticos da SMet nos pacientes SMet-AOS e SMet+AOS nos períodos pré e pós intervenção são apresentados na Tabela 5. Nos pacientes com SMet-AOS, nenhuma diferença significativa em relação aos critérios diagnósticos da SMet foi observada entre os grupos Sed e TF+D no período pré intervenção. O TF+D reduziu significativamente a CA, PAS e PAD após a intervenção. Além disso, na fase pós-intervenção, a CA, PAS e PAD foram significativamente menores no grupo TF+D em comparação ao grupo Sed (Tabela 5). Nenhuma mudança significativa entre as variáveis diagnósticas da SMet foi observada no grupo Sed.

Nos pacientes com SMet+AOS nenhuma diferença significativa em relação aos critérios diagnósticos da SMet foi observada entre os grupos Sed e TF+D no período pré-intervenção. O grupo TF+D reduziu significativamente a CA e a PAS após a intervenção. Adicionalmente, no período pós-intervenção a CA foi significativamente menor no grupo TF+D em comparação ao grupo Sed (Tabela 5). Nenhuma mudança significativa entre as variáveis diagnósticas da SMet foi observada no grupo Sed.

Tabela 5- Critérios diagnósticos da síndrome metabólica nos pacientes sem e com apneia obstrutiva do sono nos períodos pré e pós-intervenção

		SMet-AOS		SMet+AOS	
		Sed (n=10)	TF+D (n=13)	Sed (n=10)	TF+D (n=11)
CA (cm)	pré	105±2	105±2	108±2	106±2
	pós	105±1	100±2 * †	106±2	98±2 * †
Glicose (mg/dL)	pré	101±3	99±2	100±3	110±4
	pós	98±4	98±2	103±3	101±4
HDL-c (mg/dL)	pré	39±2	43±3	40±3	41±2
	pós	41±3	45±3	42±4	42±2
Triglicérides (mg/dL)	pré	220±44	179±17	190±31	177±27
	pós	234±42	156±17	180±30	158±21
PAS (mmHg)	pré	131±4	132±3	130±5	138±7
	pós	130±4	118±3 * †	130±4	121±4 *
PAD (mmHg)	pré	87±3	89±3	89±3	92±4
	pós	89±2	79±3 * †	88±4	87±3

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; Sed = grupo sedentário; TF+D = grupo treinamento físico associado à dieta hipocalórica; CA = circunferência abdominal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica. * = diferença vs. pré-intervenção, $P < 0,05$; † = diferença vs. Sed pós-intervenção, $P < 0,05$.

5.2.2 Características do padrão do sono

O padrão do sono dos pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS, nos grupos Sed e TF+D nos períodos pré e pós intervenção é apresentado na Tabela 6. Nos pacientes com SMet-AOS nenhuma diferença significativa nos parâmetros da polissonografia noturna foi observada nos grupos Sed e TF+D pré ou pós intervenção (Tabela 6).

Nos pacientes com SMet+AOS no período pré-intervenção, os parâmetros da polissonografia noturna entre grupos Sed e TF+D foram semelhantes entre si. Porém, o TF+D provocou redução significativa do IMD, IAH e IAH_{REM} e aumento significativo da SpO₂ mín após a intervenção (Tabela 6), Adicionalmente, no período pós-intervenção o IMD e IAH foram significativamente menores e a da SpO₂ mín foi significativamente maior no grupo TF+D em comparação ao grupo Sed. Nenhuma mudança no padrão do sono foi observada no grupo Sed após a intervenção.

Tabela 6- Padrão do sono dos pacientes com síndrome metabólica associada ou não à apneia obstrutiva do sono nos períodos pré e pós intervenção

		SMet-AOS		SMet+AOS	
		Sed (n=10)	TF+D (n=13)	Sed (n=10)	TF+D (n=11)
TTS (min)	pré	407±20	381±10	389±24	398±20
	pós	398±18	371±23	405±36	417±14
ES (%)	pré	89±3	87±2	82±5	87±2
	pós	84±4	84±5	83±7	89±2
S1 (%)	pré	5±2	4±1	6±2	7±2
	pós	6±1	5±1	9±3	6±2
S2 (%)	pré	59±2	59±3	61±4	61±2
	pós	60±3	63±3	57±6	57±5
S3 (%)	pré	10±2	9±2	12±3	7±1
	pós	12±4	9±2	12±5	12±4
REM (%)	pré	20±2	21±2	17±1	20±2
	pós	18±2	18±2	18±2	20±2
IMD (eventos/hora)	pré	8±2	14±2	19±4	21±3
	pós	11±2	14±3	35±9	16±5 * †

IAH (eventos/hora)	pré	8±1	9±1	37±7	31±5
	pós	10±3	9±1	48±12	17±4 * †
IAH_{REM} (eventos/hora)	pré	19±5	17±3	35±14	54±6
	pós	23±5	21±8	55±17	34±9 *
SpO₂ min (%)	pré	89±1	86±1	80±2	79±2
	pós	87±1	87±1	79±3	83±2 * †
SpO₂ REM (%)	pré	95±1	95±1	93±1	93±1
	pós	95±2	94±1	92±1	94±1
SpO₂ < 90% (%)	pré	1±1	1±1	9±1	8±1
	pós	2±1	2±1	10±1	2±1* †

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, Sed = grupo sedentário; TF+D = grupo treinamento físico associado à dieta hipocalórica; TTS = tempo total do sono; ES = eficiência do sono; S1 = estágio 1 do sono; S2 = estágio 2 do sono; S3 = estágio 3 do sono; REM = sono de movimentos rápidos dos olhos; IMD = índice de microdespertares; IAH = índice de apneia e hipopnéia; IAH_{REM} = índice de apneia e hipopnéia no estágio de movimentos rápidos dos olhos; SpO₂ min = saturação mínima de oxigênio durante o sono; SpO₂ REM = saturação de oxigênio no estágio de movimentos rápidos dos olhos, SpO₂ < 90% = porcentagem de tempo do sono em que a saturação de oxigênio esteve abaixo de 90%. * = diferença vs. pré-intervenção, $P < 0,05$; † = diferença vs. Sed pós-intervenção, $P < 0,05$.

5.2.3 Características autonômicas

Os níveis de ANSM nos pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS, nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos Sed e TF+D são apresentados na Figura 16.

Nos pacientes com SMet-AOS no período pré-intervenção, a ANSM foi semelhante entre os grupos Sed e TF+D. O TF+D reduziu significativamente a ANSM após a intervenção (Figura 16A). Entretanto na fase pós-intervenção, os níveis de ANSM permaneceram semelhantes entre os grupos Sed e TF+D (Figura 16 A). Nenhuma mudança significativa foi observada no grupo Sed após a intervenção.

Nos pacientes com SMet+AOS no período pré-intervenção, os níveis de ANSM foram semelhantes entre os grupos Sed e TF+D. Contudo, o TF+D diminuiu significativamente a ANSM após a intervenção (Figura 16B). E, no período pós-intervenção os níveis de ANSM foram significativamente menores quando comparados ao grupo Sed (Figuras 16 B). Nenhuma mudança significativa foi observada no grupo Sed após a intervenção.

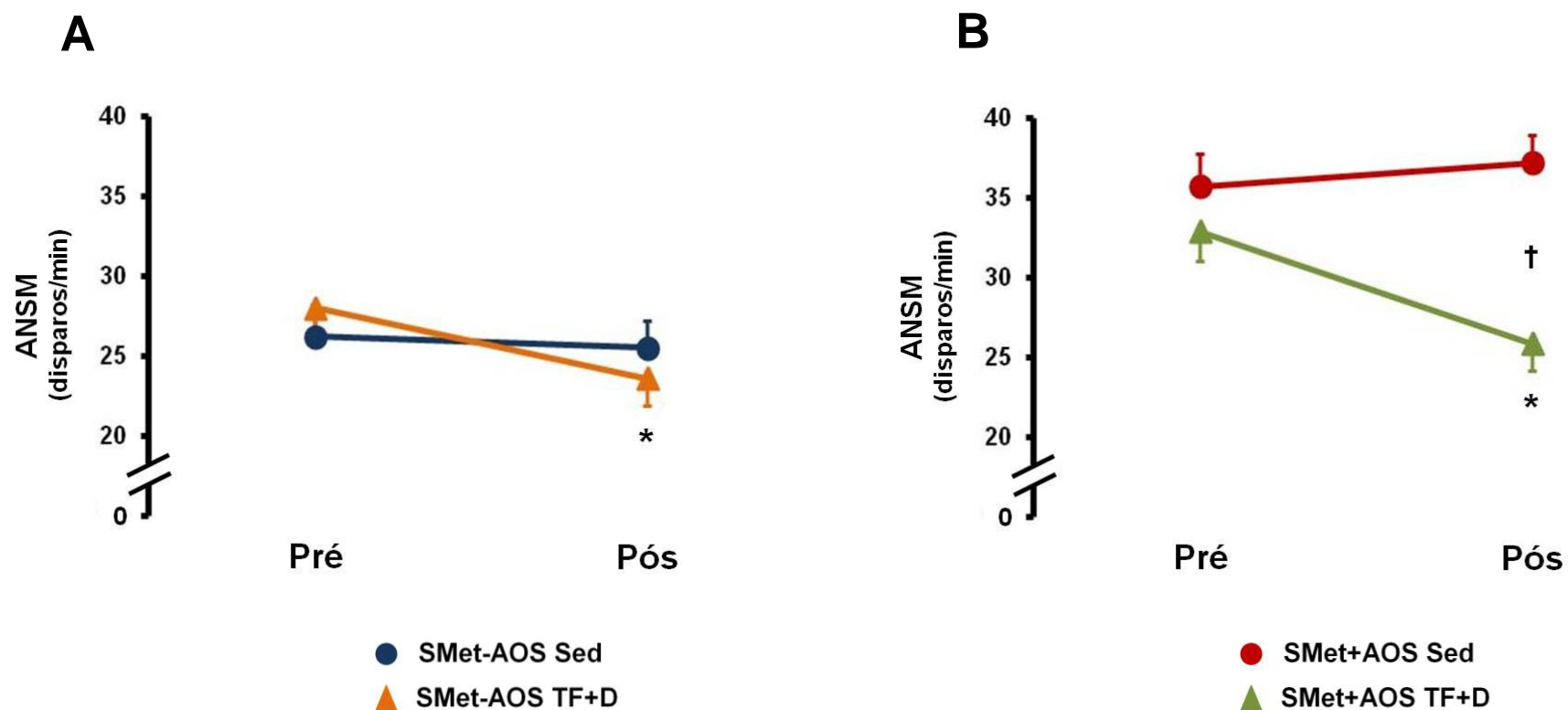


Figura 16. Atividade nervosa simpática muscular basal nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS, Painel B), nos períodos pré e pós-intervenção nos grupos sedentários (Sed) e submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). Note que o TF+D reduziu a ANSM após a intervenção nos pacientes SMet-AOS (Painel A) e SMet+AOS (Painel B). E, no período pós-intervenção, os níveis de ANSM foram menores no grupo TF+D em relação ao grupo Sed nos pacientes com SMet+AOS. * = diferença vs. pré, $P < 0,05$; † = diferença vs. grupo Sed, $P < 0,05$.

Os índices do controle autonômico cardíaco nos pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS, nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos Sed e TF+D são apresentados no Anexo IV. Nos pacientes com SMet-AOS, no período pré-intervenção, todos os índices do controle autonômico cardíaco foram semelhantes entre os grupos Sed e TF+D (Anexo IV). O TF+D reduziu significativamente o componente BF_{iRR} e a relação BF_{iRR}/AF_{iRR} e aumentou significativamente o componente de AF_{iRR} após a intervenção (Anexo IV). Contudo, no período pós-intervenção, os valores do componente de BF_{iRR} e o balanço BF_{iRR}/AF_{iRR} foram significativamente menores e o valor do componente de AF_{iRR} foi significativamente maior no grupo TF+D em comparação ao grupo Sed (Anexo IV). Nenhuma mudança nos índices do controle autonômico cardíaco no grupo Sed após a intervenção (Anexo IV).

Nos pacientes com SMet+AOS, no período pré-intervenção, todos os índices do controle autonômico cardíaco foram semelhantes entre os grupos Sed e TF+D. Contudo, o TF+D diminuiu significativamente o componente BF_{iRR} e a relação BF_{iRR}/AF_{iRR} e aumentou significativamente o componente de AF_{iRR} após a intervenção (Anexo IV). E, no período pós-intervenção os valores do componente de BF_{iRR} e o balanço BF_{iRR}/AF_{iRR} foram significativamente menores e o valor do componente de AF_{iRR} foi significativamente maior no grupo TF+D em comparação ao grupo Sed (Anexo IV). Nenhuma alteração significativa nos índices do controle autonômico cardíaco foi observada no grupo Sed após a intervenção.

Os índices do controle autonômico vascular dos pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS são apresentados na Tabela 7. Nos paciente com

SMet-AOS nenhuma diferença significativa nos parâmetros do controle autonômico vascular foi observada nos grupos Sed e TF+D. Nos pacientes com SMet+AOS no período pré-intervenção, verificamos que todos os índices do controle autonômico vascular foram semelhantes entre os grupos Sed e TF+D. Após a intervenção, o TF+D reduziu significativamente a variabilidade da PAS e os componentes de BF_{PAS} e AF_{PAS} (Tabela 7). Além disso, na fase pós-intervenção, a variabilidade da PAS e o componente de BF_{PAS} foram significativamente menores no grupo TF+D em comparação ao grupo Sed (Tabela 7). Nenhuma diferença significativa foi observada no grupo Sed pós-intervenção.

Os componentes oscilatórios de BF_{ANSM} , AF_{ANSM} e padrão oscilatório da ANSM (BF_{ANSM}/AF_{ANSM}) nos pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS nos períodos pré e pós intervenção nos grupos Sed e TF+D são apresentados nas Figuras 17, 18 e 19, respectivamente.

Nos pacientes com SMet-AOS no período pré-intervenção os componentes oscilatórios de BF_{ANSM} e AF_{ANSM} foram semelhantes entre os grupos Sed e TF+D. O TF+D aumentou significativamente o componente de BF_{ANSM} (Figura 17A) e diminuiu significativamente o componente de AF_{ANSM} (Figura 18A) após a intervenção. E, no período pós-intervenção, o componente de BF_{ANSM} foi significativamente maior e o componente de AF_{ANSM} foi significativamente menor no grupo TF+D em relação ao grupo Sed (Figura 17 A e 18 A, respectivamente). Nenhuma alteração significativa foi observada no grupo Sed após a intervenção.

Tabela 7- Controle autonômico vascular dos pacientes com síndrome metabólica associada ou não à apneia obstrutiva do sono nos períodos pré e pós intervenção

		SMet-AOS		SMet+AOS	
		Sed (n=10)	TF+D (n=13)	Sed (n=10)	TF+D (n=11)
PT_{PAS} (mmHg ²)	pré	32±7	23±4	29±3	38±5
	pós	32±6	19±3	49±9	22±3 * †
MBF_{PAS abs} (mmHg ²)	pré	23±8	14±3	18±3	26±5
	pós	23±5	13±3	36±8	18±3
BF_{PAS abs} (mmHg ²)	pré	5,1±1,0	6,3±1,2	8,1±1,6	7,5±1,1
	pós	5,4±0,8	3,5±0,5	9,9±1,4	2,9±0,4 * †
BF_{PAS u.n.} (%)	pré	60±8	67±7	69±8	67±4
	pós	62±7	63±4	74±9	66±5
AF_{PAS abs} (mmHg ²)	pré	3,2±0,9	1,8±0,4	2,1±0,5	3,9±1,0
	pós	3,3±0,6	2,0±0,4	2,8±0,6	1,3±0,3 *
AF_{PAS u.n.} (%)	pré	29±7	21±6	29±8	25±9
	pós	31±5	34±4	27±3	26±5

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; Sed = grupo sedentário; TF+D = grupo treinamento físico associado à dieta hipocalórica; PT= potência total; PAS = pressão arterial sistólica; MBF = componente de muito baixa frequência; BF = componente de baixa frequência; AF = componente de alta frequência; abs. = unidades absolutas; u.n. = unidades normalizadas. * = diferença vs. pré-intervenção, $P<0,05$; † = diferença vs. Sed pós-intervenção.

De forma semelhante, nos pacientes com SMet+AOS no período pré-intervenção o componente oscilatório de BF_{ANSM} e o componente de AF_{ANSM} foram semelhantes entre os grupos Sed e TF+D. O TF+D aumentou significativamente o componente de BF_{ANSM} (Figura 17 B) e diminuiu significativamente o componente de AF_{ANSM} (Figura (18 B) após a intervenção. E, no período pós-intervenção, o componente de BF_{ANSM} foi significativamente maior e o componente de AF_{ANSM} foi significativamente menor quando comparados com o grupo Sed (Figura 17 B e 18 B, respectivamente). Nenhuma mudança significativa foi observada no grupo Sed após a intervenção.

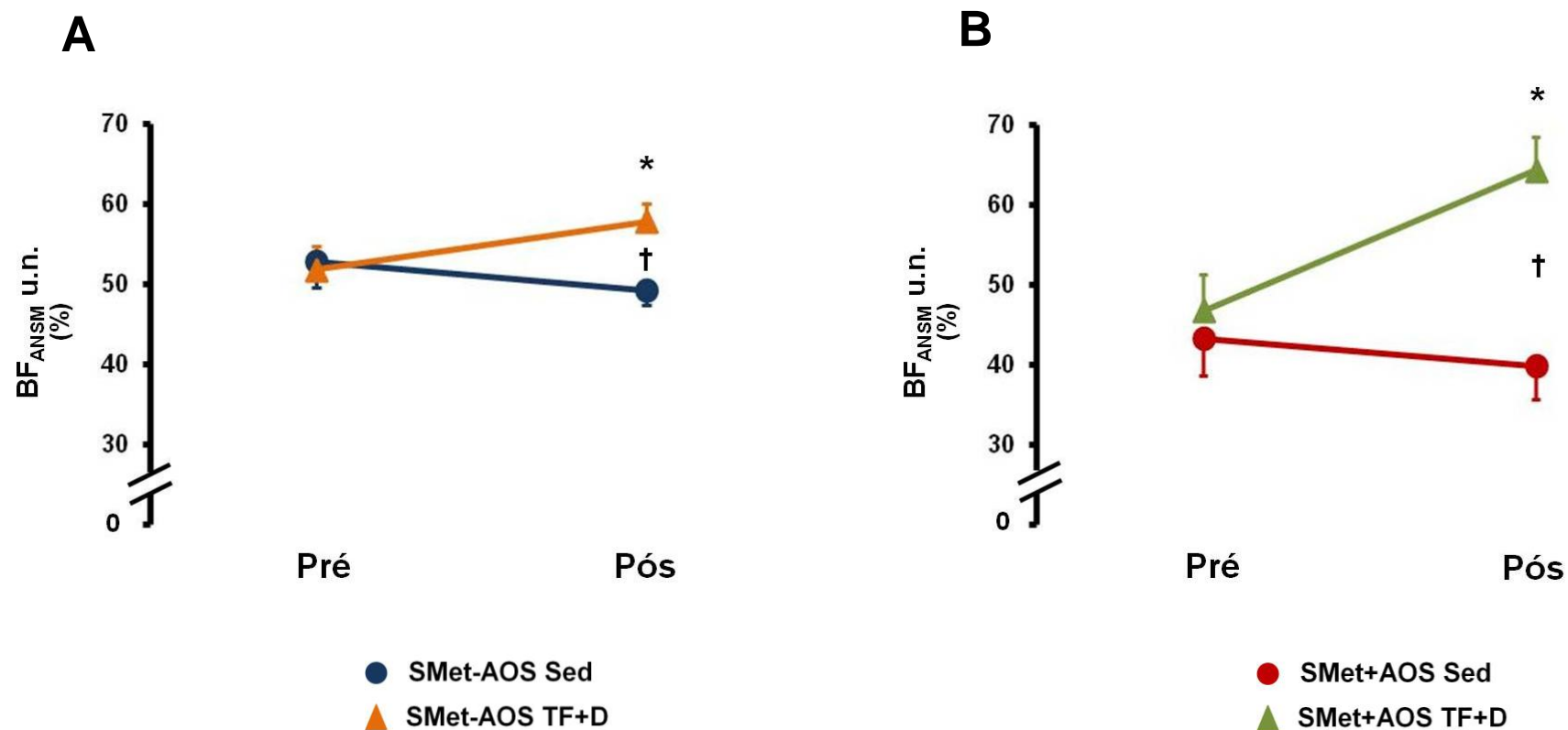


Figura 17. Modulação em baixa frequência da atividade nervosa simpática muscular (BF_{ANSM}) nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS, Painel B), nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos sedentários (Sed) e submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). Note que o TF+D aumentou a BF_{ANSM} após a intervenção nos pacientes SMet-AOS (Painel A) e SMet+AOS (Painel B). E, no período pós-intervenção, os níveis de BF_{ANSM} foram maiores nos grupos TF+D em relação aos grupos Sed. * = diferença vs. pré, $P < 0,05$; † = diferença vs. grupo Sed, $P < 0,05$.

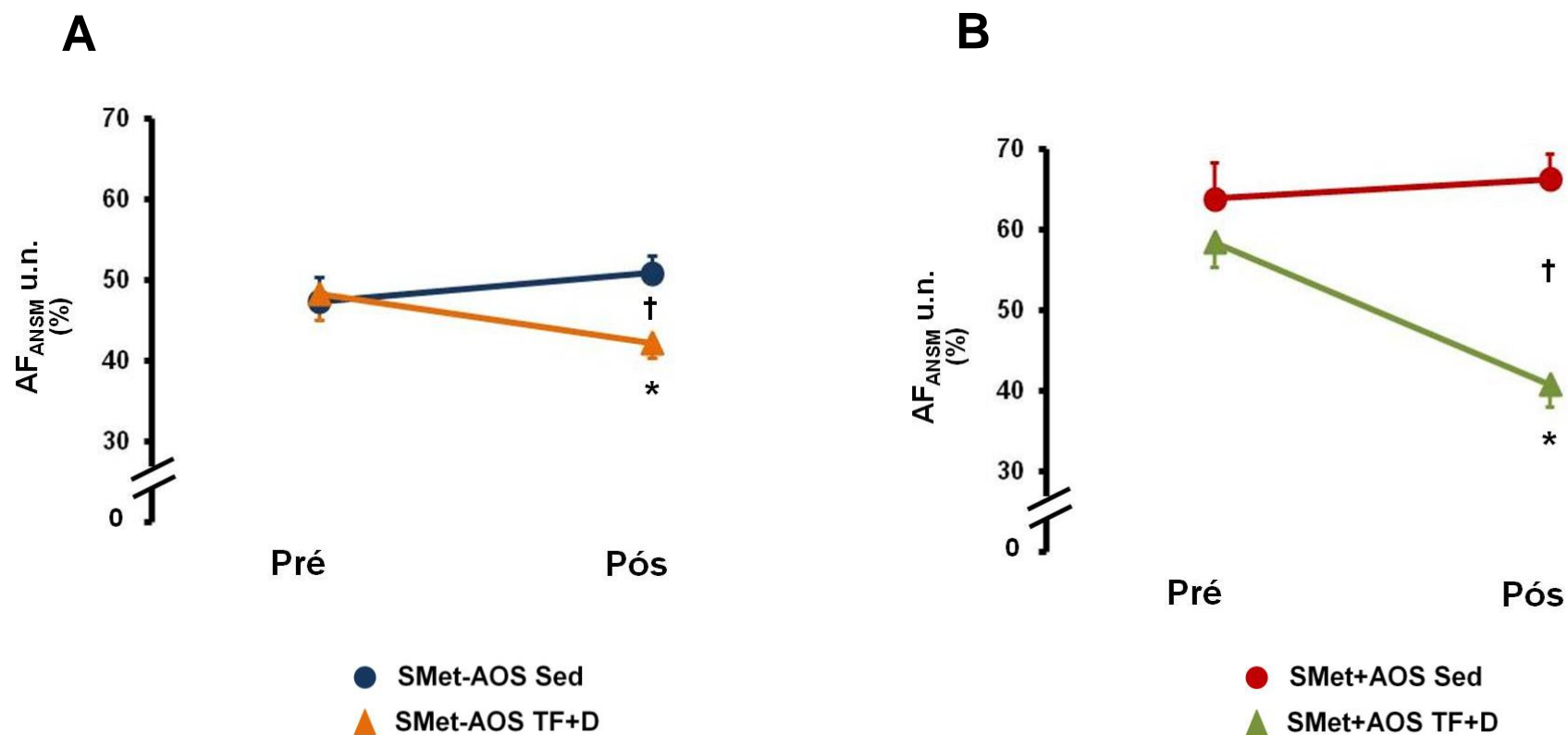


Figura 18. Modulação em alta frequência da atividade nervosa simpática muscular (AF_{ANSM}) nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS, Painel B), nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos sedentários (Sed) e submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). Note que o TF+D reduziu a AF_{ANSM} após a intervenção nos pacientes SMet-AOS (Painel A) e SMet+AOS (Painel B). E, no período pós-intervenção, os níveis de AF_{ANSM} foram menores nos grupos TF+D em relação aos grupos Sed. * = diferença vs. pré, $P < 0,05$; † = diferença vs. grupo Sed, $P < 0,05$.

Já, em relação ao padrão oscilatório da ANSM, os pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS, no período pré-intervenção, a relação BF_{ANSM}/AF_{ANSM} foi semelhante entre os grupos Sed e TF+D (Figura 19 A e B). O TF+D aumentou significativamente o BF_{ANSM}/AF_{ANSM} após o período de intervenção em ambos os grupos de pacientes (SMet-AOS e SMet+AOS, Figuras 19 A e B). E, no período pós-intervenção, os grupos TF+D apresentaram o padrão oscilatório de ANSM (BF_{ANSM}/AF_{ANSM}) significativamente maiores em comparação aos grupos Sed. (Figura 19 A e B). Nenhuma diferença significativa foi observada nos grupos Sed pós-intervenção.

O ganho do CBR da ANSM e da FC nos pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS nos períodos pré e pós intervenção nos grupos Sed e TF+D são apresentados na Figura 20 e Anexo IV, respectivamente.

Nos pacientes com SMet-AOS no período pré-intervenção, o ganho do CBR da ANSM e da FC foi semelhante entre os grupos Sed e TF+D. O TF+D aumentou significativamente o CBR da ANSM e da FC (Figura 20 A e Anexo IV, respectivamente). E, no período pós-intervenção, os pacientes com SMet-AOS submetidos TF+D apresentaram o ganho do CBR da ANSM e da FC significativamente maiores quando comparado aos grupos Sed (Figura 20 A e Anexo IV, respectivamente). Nenhuma mudança significativa foi observada no CBR da ANSM e da FC no grupo de pacientes que permaneceram sedentários ao longo do seguimento.

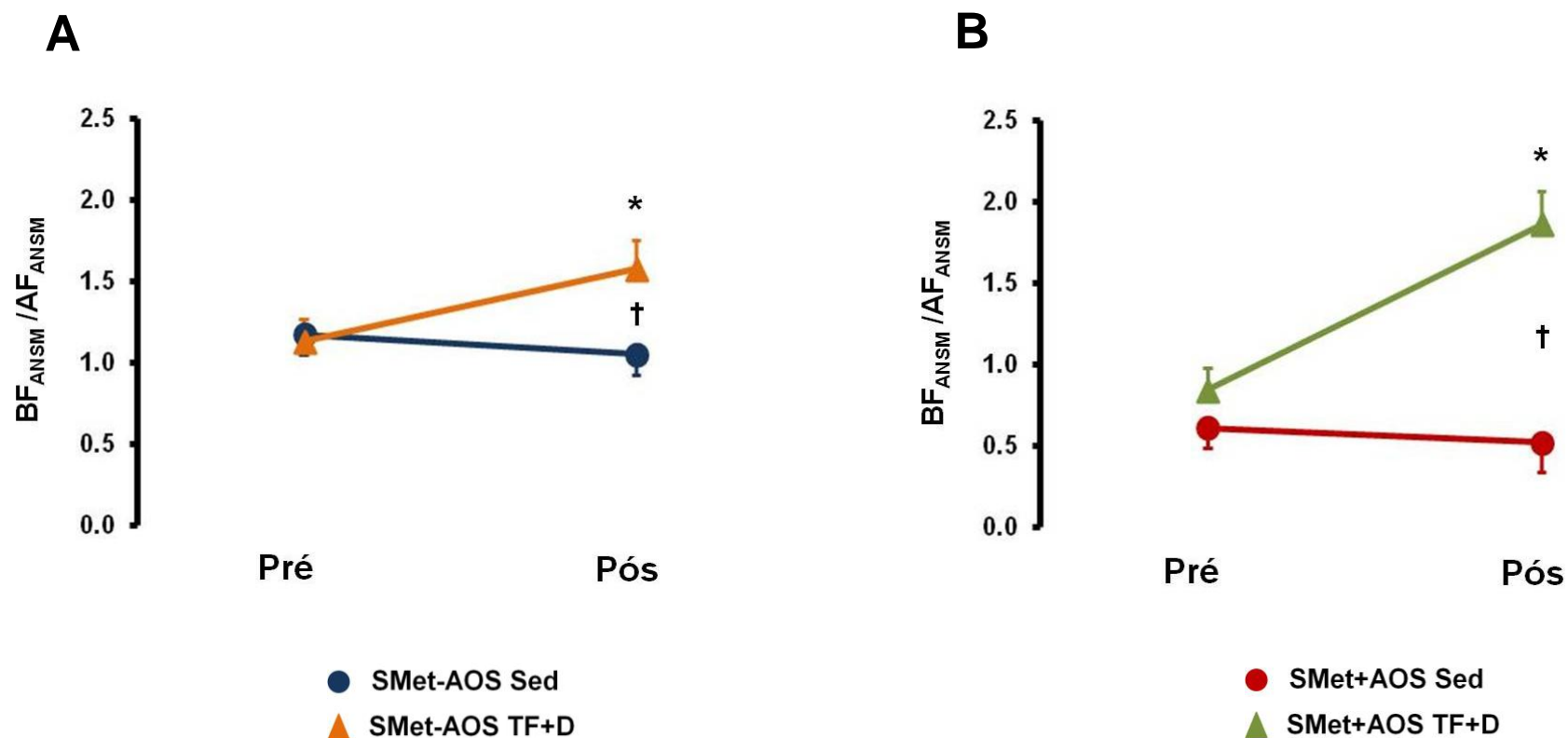


Figura 19. Balanço entre os componentes oscilatórios em baixa e alta frequência da atividade nervosa simpática muscular (BF_{ANSM}/AF_{ANSM}) nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS, Painel B), nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos sedentários (Sed) e submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). Note que o TF+D aumentou o BF_{ANSM}/AF_{ANSM} após a intervenção nos pacientes SMet-AOS (Painel A) e SMet+AOS (Painel B). E, no período pós-intervenção, os níveis do BF_{ANSM}/AF_{ANSM} foram maiores nos grupos TF+D em relação aos grupos Sed. * = diferença vs. pré, $P < 0,05$; † = diferença vs. grupo Sed, $P < 0,05$.

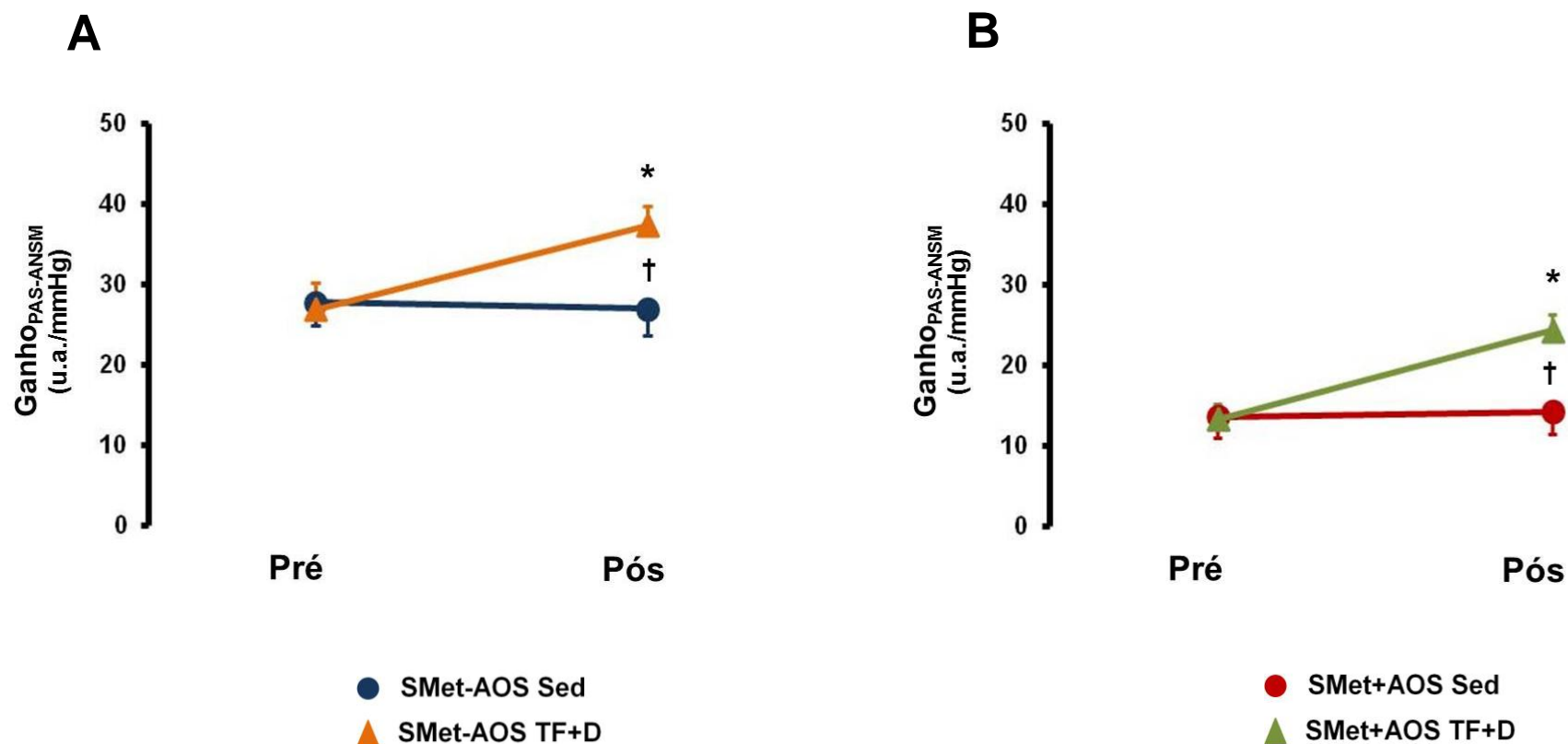


Figura 20. Ganho do controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular ($\text{Ganho}_{\text{PAS-ANSM}}$) nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS, Painel B), nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos sedentários (Sed) e submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). Note que o TF+D aumentou o $\text{Ganho}_{\text{PAS-ANSM}}$ após a intervenção nos pacientes SMet-AOS (Painel A) e SMet+AOS (Painel B). E, no período pós-intervenção, os níveis do $\text{Ganho}_{\text{PAS-ANSM}}$ foram maiores nos grupos TF+D em relação aos grupos Sed. * = diferença vs. pré, $P < 0,05$; † = diferença vs. grupo Sed, $P < 0,05$.

De forma semelhante, nos pacientes com SMet+AOS no período pré-intervenção, o ganho do CBR da ANSM e da FC foi semelhante entre os grupos Sed e TF+D. O TF+D aumentou significativamente o ganho do CBR da ANSM e da FC (Figura 20 B e Anexo IV, respectivamente). E, no período pós-intervenção, os pacientes com SMet+AOS submetidos TF+D apresentaram o ganho CBR da ANSM e da FC significativamente maiores quando comparados aos grupos Sed (Figura 20 B e Anexo IV, respectivamente). Nenhuma mudança significativa foi observada no CBR da ANSM e da FC no grupo Sed após a intervenção.

O tempo de retardo da resposta barorreflexa da ANSM e da Fc nos pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS, nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos Sed e TF+D são apresentados na Figura 21 e no Anexo IV, respectivamente. Nos pacientes com SMet-AOS, o tempo de retardo da resposta barorreflexa da ANSM e da FC dos grupos Sed e TF+D foram semelhante entre os grupos Sed e TF+D, pré e pós intervenção. (Figuras 21 A e Anexo IV, respectivamente).

Já, nos pacientes com SMet+AOS, o TF+D diminuiu significativamente o tempo de retardo da resposta barorreflexa da ANSM e da FC (Figuras 21 B e Anexo IV, respectivamente). Adicionalmente, no período pós-intervenção, o tempo de retardo da resposta barorreflexa da ANSM e FC foi significativamente menor nos grupos TF+D quando comparados aos grupos Sed (Figuras 21 B e Anexo IV, respectivamente). Nenhuma mudança significativa foi observada no grupo Sed ao longo do seguimento do presente estudo.

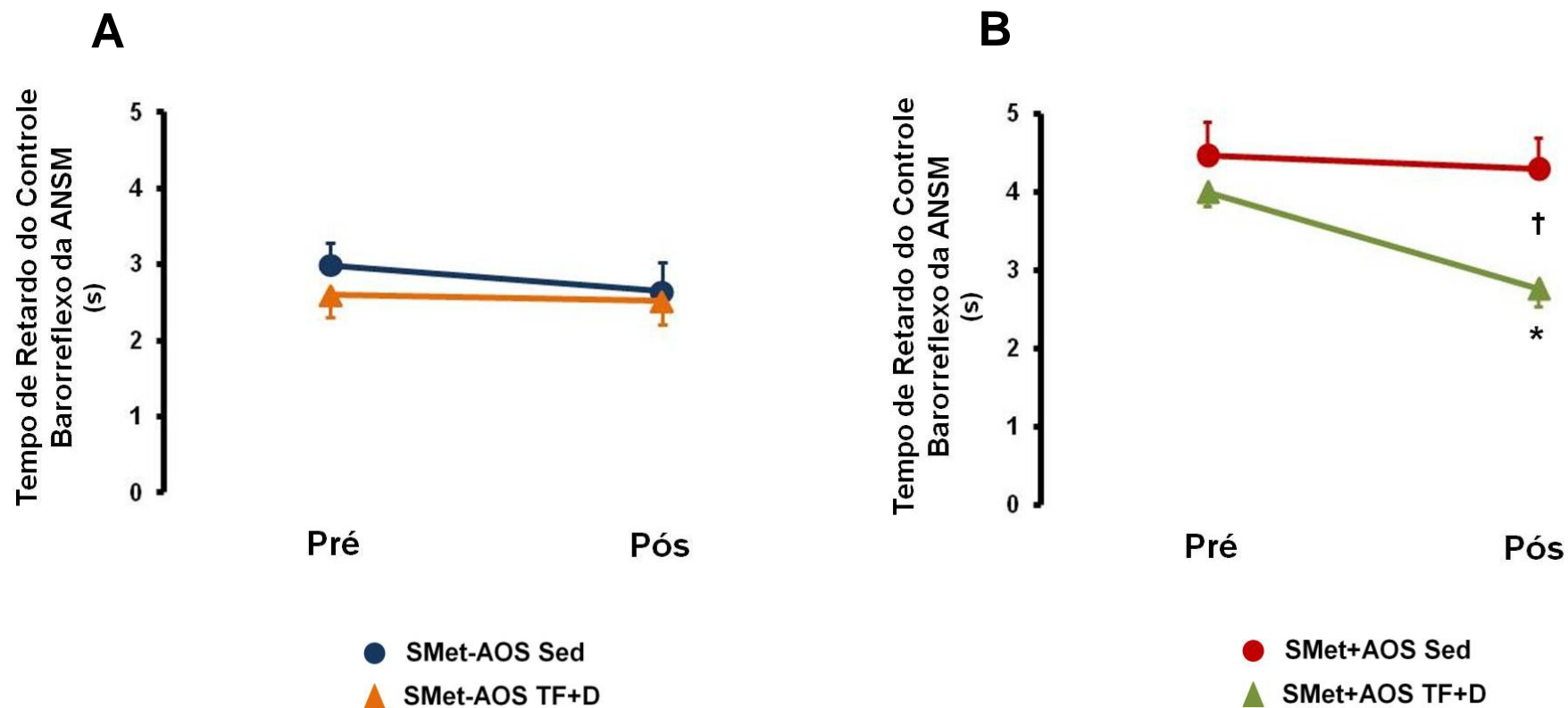


Figura 21. Tempo de retardo do controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular (TRB_{ANSM}) nos pacientes com síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS, Painel A) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS, Painel B), nos períodos pré e pós intervenção, nos grupos sedentários (Sed) e submetidos ao treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). Note que o TF+D reduziu o TRB_{ANSM} após a intervenção nos pacientes com SMet+AOS (Painel B). E, no período pós-intervenção, o TRB_{ANSM} foi menor no grupo TF+D em relação aos grupos Sed. * = diferença vs. pré, $P < 0,05$; † = diferença vs. grupo Sed, $P < 0,05$.

5.4 Avaliações finais pós-intervenção

5.4.1 Características físicas e critérios diagnósticos da SMet

Na fase pós-intervenção, o peso foi semelhante entre os pacientes com SMet associada ou não à AOS nos grupos submetidos ao TF+D e significativamente maiores que o grupo Controle (Figura 22 A). E, o VO₂ pico dos grupos SMet-AOS e SMet+AOS submetidos ao TF+D foi semelhante ao grupo Controle (Figura 22 B).

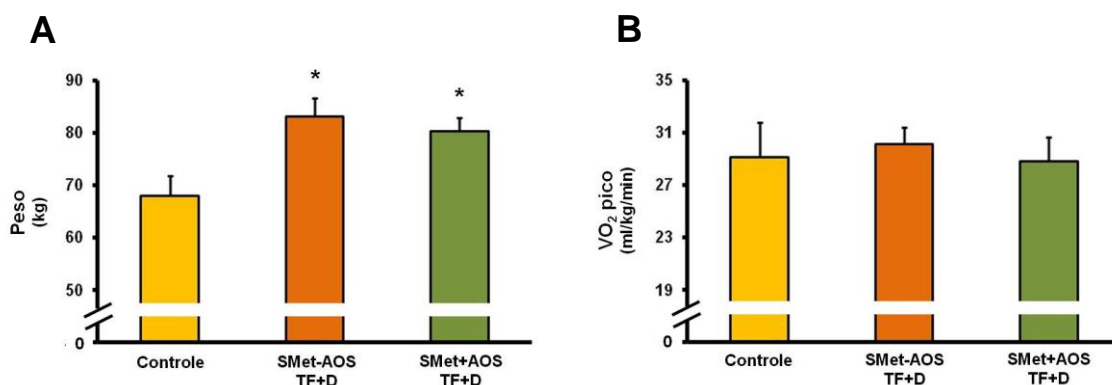


Figura 22. Comparação do peso corporal e do consumo de oxigênio no pico do exercício entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). * = diferença vs. grupo Controle, $P < 0,05$.

A comparação dos critérios diagnósticos da SMet entre o grupo Controle e os grupos SMet-AOS e SMet+AOS submetidos ao TF+D no período pós-intervenção são mostrados na Tabela 8.

Os critérios diagnósticos da SMet entre os pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS submetidos ao TF+D foram semelhantes entre si na fase

pós-intervenção. E, no período pós TF+D, ambos os grupos SMet-AOS e SMet+AOS apresentaram a CA significativamente aumentada quando comparados ao grupo Controle. Entretanto, os níveis de PAD permaneceram aumentados apenas no grupo SMet+AOS após a intervenção TF+D em relação ao grupo Controle (Tabela 8).

Tabela 8- Características físicas entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica

	Controle (N=12)	SMet-AOS TF+D (N=13)	SMet+AOS TF+D (N=11)
<i>Critérios Diagnósticos da SMet</i>			
CA (cm)	89±2	100±2 *	98±2 *
Glicose (mg/dL)	83±1	98±2	101±4
HDL-c (mg/dL)	48±4	45±3	42±2
Triglicérides (mg/dL)	108±13	156±17	158±21
PAS (mmHg)	114±1	118±3	121±4
PAD (mmHg)	72±1	79±3	87±3 *

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; TF+D = grupo treinamento físico associado à dieta hipocalórica; CA = circunferência abdominal; PAS = pressão arterial sistólica; PAD = pressão arterial diastólica. * $P < 0,05$ vs. Controle.

5.4.2 Características do padrão do sono

As características do padrão do sono do grupo Controle e dos grupos SMet-AOS e SMet+AOS submetidos ao TF+D no período pós-intervenção são apresentados na Tabela 9. Os índices do padrão do sono foram similares entre os grupos Controle e SMet-AOS pós TF+D. Já, o grupo SMet+AOS após TF+D apresentou valores significativamente maiores de IMD, IAH e IAH_{REM} e significativamente menores de SpO₂ min que o grupo Controle, porém apresentou índices de padrão de sono semelhantes ao grupo SMet-AOS no período pós TF+D (Tabela 9).

Tabela 9- Padrão do sono entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica

	Controle (N=12)	SMet-AOS TF+D (N=13)	SMet+AOS TF+D (N=11)
TTS (min)	415±9	371±23	417±14
ES (%)	88±2	84±5	89±2
S1 (%)	7±2	5±1	6±2
S2 (%)	57±2	63±3	57±5
S3 (%)	15±2	9±2	12±4

REM (%)	21±1	18±2	20±2
IMD (eventos/hora)	6±1	14±3	16±4 *
IAH (eventos/hora)	4±1	9±2	17±4 *
IAH_{REM} (eventos/hora)	5±1	21±8	34±9 *
SpO₂ min (%)	90±1	87±1	83±2 *
SpO₂ REM (%)	96±1	94±1	94±1
SpO₂ < 90% (%)	--	2±1	2±1

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; TF+D = grupo treinamento físico associado à dieta hipocalórica; TTS= tempo total do sono; ES= eficiência do sono; S1= estágio 1 do sono; S2= estágio 2 do sono; S3 = estágio 3 do sono; REM= estágio de movimentos rápidos dos olhos; IMD= índice de microdespertares; IAH= índice de apneia e hipopnéia; IAH_{REM}= índice de apneia e hipopnéia no estágio de movimentos rápidos dos olhos; SaO₂ min= saturação de oxigênio mínimo; SaO₂ REM= saturação de oxigênio no estágio de movimentos rápidos dos olhos; SpO₂ < 90% = porcentagem de tempo do sono em que a saturação de oxigênio esteve abaixo de 90%. * $P \leq 0,05$ vs. Controle.

5.4.3 Características autonômicas na fase pós-intervenção

No período pós TF+D o grupo SMet-AOS apresentou níveis de ANSM semelhantes ao grupo Controle (Figura 23). Porém, o grupo SMet+AOS mesmo após o TF+D apresentou níveis basais de ANSM significativamente maiores de ANSM em comparação ao grupo Controle.

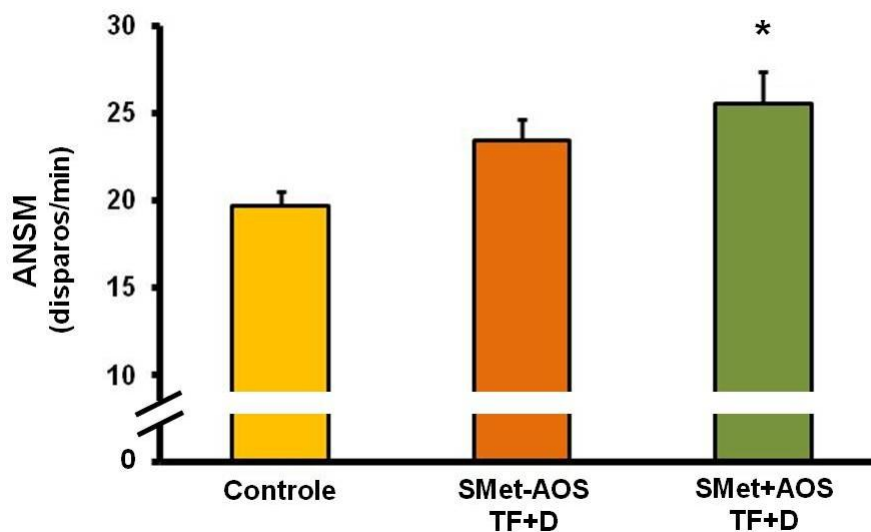


Figura 23. Comparação da atividade nervosa simpática muscular basal (ANSM) peso corporal e do consumo de oxigênio no pico do exercício entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). Note que a ANSM está aumentada no grupo SMet+AOS TF+D em relação ao grupo Controle. * = Diferença vs. Controle, $P < 0,05$;

Os resultados do controle autonômico cardíaco nos grupos Controle e SMet-AOS e SMet+AOS submetidos ao TF+D são apresentados no Anexo V. O TF+D normalizou o controle autonômico cardíaco nos grupos SMet-AOS e SMet+AOS (Anexo V). De forma semelhante, o controle autonômico vascular foi normalizado no período pós TF+D nos pacientes com SMet-AOS e SMet+AOS em relação ao grupo Controle (Tabela 10).

Tabela 10- Controle autonômico vascular entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica

	Controle (N=12)	SMet-AOS TF+D (N=13)	SMet+AOS TF+D (N=11)
PT_{PAS} (ms ²)	17±4	19±3	22±3
MBF_{PAS} abs (ms ²)	14±4	13±3	18±4
BF_{PAS} abs (ms ²)	2,6±0,3	3,5±0,5	2,9±0,4
BF_{PAS} u.n. (%)	63±5	63±4	66±5
AF_{PAS} abs (ms ²)	1,7±0,3	2,0±0,4	1,3±0,3
AF_{PAS} u.n. (%)	36±5	34±4	26±5

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; TF+D = grupo treinamento físico associado à dieta hipocalórica; PT= potência total; PAS= pressão arterial sistólica; MBF= componente de muito baixa frequência; BF= componente de baixa frequência; AF= componente de alta frequência; abs.= unidades absolutas. u.n.= unidades normalizadas.

Os componentes oscilatórios de BF_{ANSM} e AF_{ANSM} do grupo Controle e dos grupos SMet-AOS e SMet+AOS submetidos ao TF+D, no período pós-intervenção são apresentadas nas Figuras 24 e 25, respectivamente.

No período pós TF+D, os grupos SMet-AOS e SMet+AOS apresentaram os componentes de BF_{ANSM} (Figura 24) e de AF_{ANSM} (Figura 25) semelhantes ao grupo Controle.

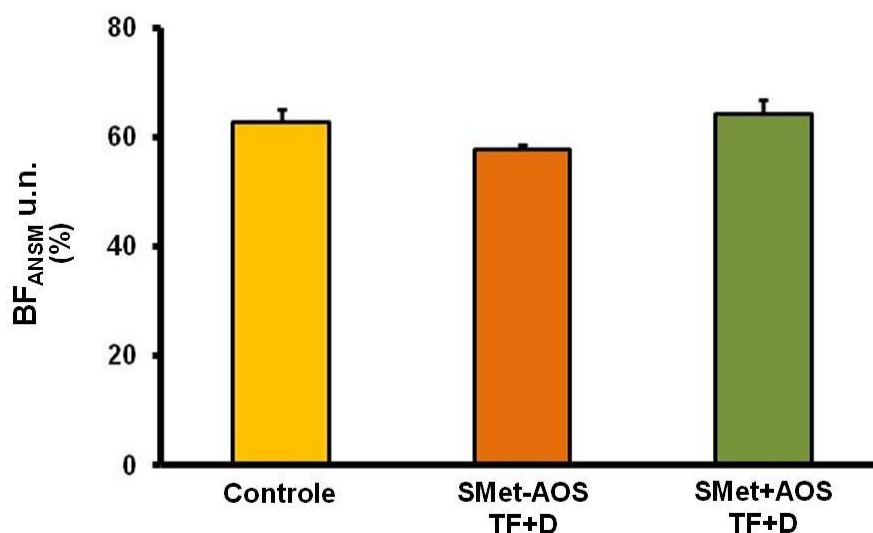


Figura 24. Comparação da modulação em baixa frequência da atividade nervosa simpática muscular basal (BF_{ANSM}) entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D).

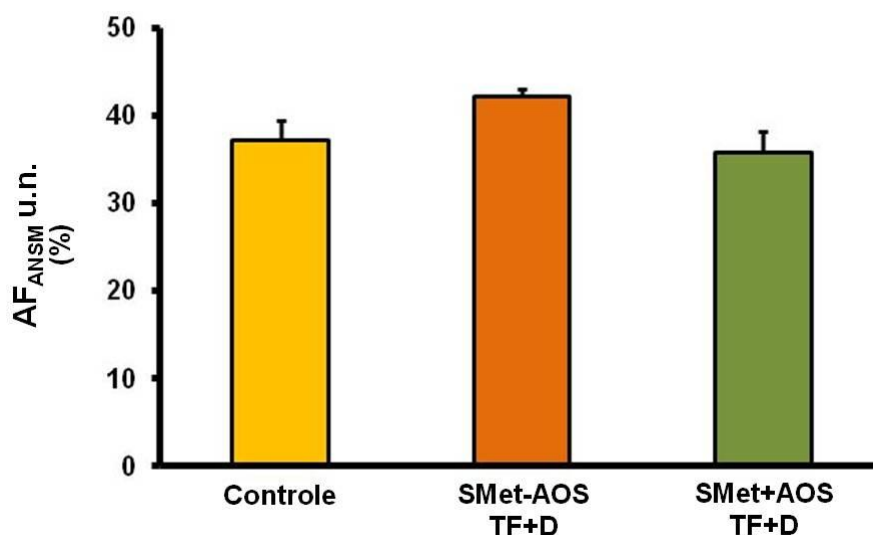


Figura 25. Comparação da modulação em alta frequência da atividade nervosa simpática muscular basal (AF_{ANSM}) entre o grupo controle e os grupos síndrome

metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D).

Já, no período pós TF+D os grupos SMet-AOS e SMet+AOS apresentaram padrão oscilatório da ANSM (BF_{ANSM}/AF_{ANSM}) semelhante ao grupo Controle (Figura 26).

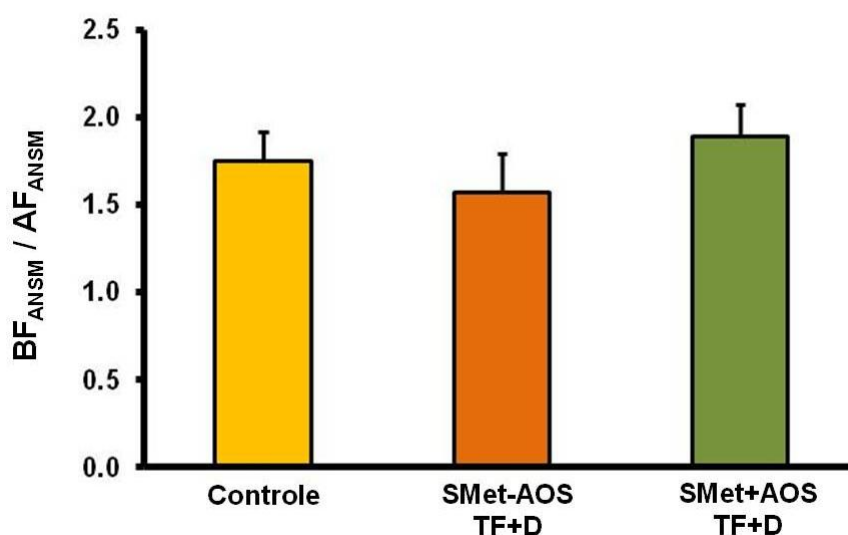


Figura 26. Comparação do padrão oscilatório da atividade nervosa simpática muscular basal (BF_{ANSM}/AF_{ANSM}) entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D).

Em pacientes com SMet-AOS pós TF+D, os níveis do ganho do CBR_{ANSM} foram semelhantes ao grupo Controle (Figura 27). Já, em pacientes com SMet+AOS pós TF+D, o ganho do CBR_{ANSM} estava significativamente reduzido em relação ao grupo Controle, mas semelhante ao grupo SMet-AOS (Figura 27).

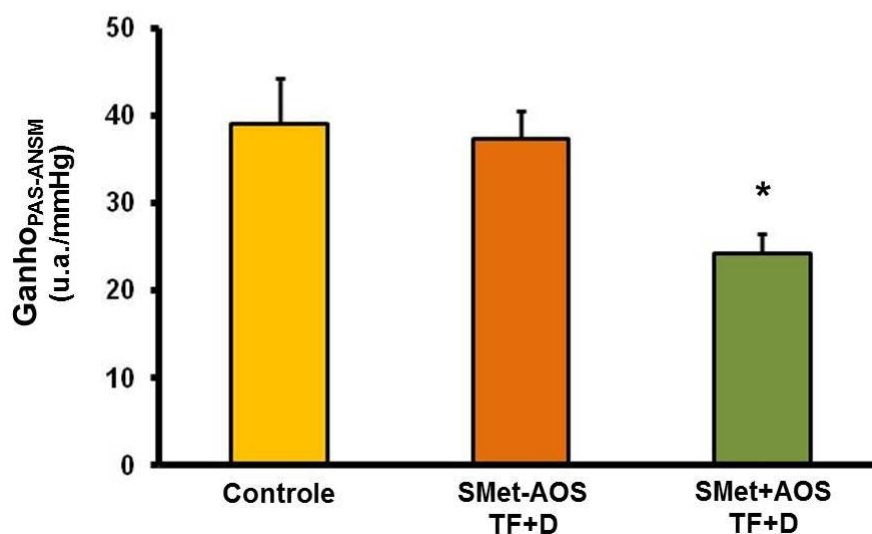


Figura 27. Comparação do ganho do controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular basal ($\text{Ganho}_{\text{PAS-ANSM}}$) entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D). Note que o $\text{Ganho}_{\text{PAS-ANSM}}$ está reduzido em pacientes SMet+AOS pós TF+D em relação ao grupo Controle. * = Diferença vs. Controle, $P < 0,05$.

O ganho do CBR da FC do grupo Controle e dos grupos SMet-AOS e SMet+AOS submetidos ao TF+D são demonstrados no Anexo V. O TF+D normalizou o ganho do CBR da FC nos pacientes com SMet-AOS (Anexo V). Já os pacientes com SMet+AOS submetidos ao TF+D, apresentaram o CBR da FC significativamente reduzido quando comparados aos grupos SMet-AOS e Controle (Anexo V).

Já, o tempo de retardo da resposta barorreflexa da ANSM e da FC foi normalizado após TF+D nos pacientes com SMet+AOS (Figura 28 e Anexo V, respectivamente).

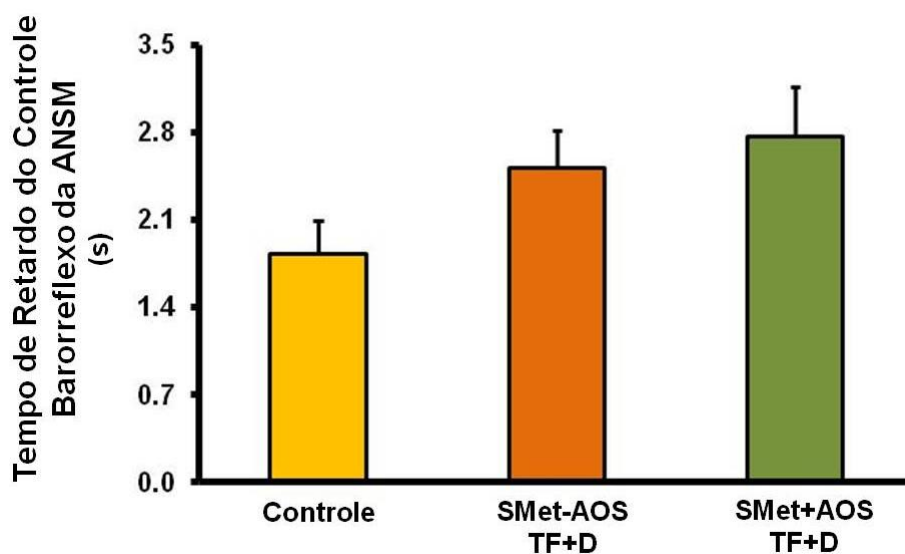


Figura 28. Comparação do tempo de retardo da resposta barorreflexa da ANSM (TRB_{ANSM}) entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono (SMet-AOS) e com apneia obstrutiva do sono (SMet+AOS) pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica (TF+D).

Desta forma, para melhorar a compreensão dos resultados obtidos no presente estudo, os principais achados foram sumarizados nos quadros abaixo (Quadros 3 e 4).

Quadro 2: Sumário dos resultados alcançados na comparação entre o grupo Controle e os grupos síndrome metabólica associado ou não à apneia obstrutiva do sono no período pré-intervenção

Pré-intervenção: Comparação entre o grupo síndrome metabólica associado ou não à apneia obstrutiva do sono em relação ao grupo Controle

	ANSM	$\frac{BF_{ANSM}}{AF_{ANSM}}$	BF_{PAS}	Ganho SAP-ANSM	TBR_{ANSM}	IAH	SpO ₂ min
SMet-AOS	↑	↓	→	↓	→	→	→
SMet+AOS	↑	↓	↑	↓	↓	↑	↓

Após a intervenção: Comparação entre o grupo síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono em relação ao grupo síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono

	ANSM	$\frac{BF_{ANSM}}{AF_{ANSM}}$	BF_{PAS}	Ganho SAP-ANSM	TBR_{ANSM}	IAH	SpO ₂ min
SMet+AOS	↑	↓	↑	↓	↓	↑	↓

SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; ANSM=atividade nervosa simpática muscular; $\frac{BF_{ANSM}}{AF_{ANSM}}$ =padrão oscilatório da atividade nervosa simpática muscular; BF_{PAS} =modulação simpática vascular; Ganho_{PAS-ANSM}=ganho do controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular; TBR_{ANSM} =tempo de retardo do controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular; IAH=índice de apneia e hipopneia; SpO₂min=saturação mínima de oxigênio. ↓ = diminuído(a); ↑ = aumentado(a) e → = semelhante.

Quadro 3: Sumário dos resultados sobre o efeito do treinamento físico associado a dieta hipocalórica em cada grupo de pacientes com síndrome metabólica associado ou não à apneia obstrutiva do sono

Intervenção: Comparação entre o período Pós em relação ao período Pré (diferença no grupo)

	ANSM	$\frac{BF_{ANSM}}{AF_{ANSM}}$	BF_{PAS}	Ganho SAP-ANSM	TBR_{ANSM}	IAH
SMet-AOS TF+D	↓	↑	→	↑	→	→
SMet+AOS TF+D	↓	↑	↓	↑	↓	↓

Após a intervenção: Comparação entre os grupos com síndrome metabólica associado ou não à apneia obstrutiva do sono pós treinamento físico associado a dieta hipocalórica em relação ao grupo Controle

	ANSM	$\frac{BF_{ANSM}}{AF_{ANSM}}$	BF_{PAS}	Ganho SAP-ANSM	TBR_{ANSM}	IAH
SMet-AOS TF+D	→	→	→	→	→	→
SMet+AOS TF+D	↑	→	→	↓	→	↑

SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; TF+D=grupo treinamento físico associado à dieta hipocalórica; ANSM=atividade nervosa simpática muscular; $\frac{BF_{ANSM}}{AF_{ANSM}}$ =padrão oscilatório da atividade nervosa simpática muscular; BF_{PAS} =modulação simpática vascular; Ganho_{PAS-ANSM}=sensibilidade barorreflexa da atividade nervosa simpática muscular; TBR_{ANSM} =tempo de retardo do controle barorreflexo da atividade nervosa simpática muscular; IAH=índice de apneia e hipopneia. ↓ = diminuído(a); ↑ = aumentado(a) e → = semelhante.

6 DISCUSSÃO

Um importante achado do presente estudo é o fato de que a AOS potencializa a alteração no padrão oscilatório da ANSM e aumenta o tempo de retardo da resposta do CBR_{ANSM} em pacientes com SMet. Entretanto, o principal e inédito achado desta investigação é o fato que o treinamento físico associado à dieta hipocalórica melhora o padrão oscilatório da atividade nervosa simpática muscular, aumenta a sensibilidade barorreflexa e diminui o tempo de retardo da resposta do CBR_{ANSM} em pacientes com SMet+AOS. Além disso, observamos que o treinamento físico associado à dieta hipocalórica diminui os índices de apneia e hipopnéia nos pacientes com SMet+AOS.

6.1 Modulação da atividade nervosa simpática muscular e tempo de retardo da resposta do controle barorreflexo em pacientes com SMet associada ou não à AOS

No presente estudo, observamos que o padrão oscilatório da ANSM estava diminuído nos pacientes com SMet-AOS e que a presença da AOS (SMet +AOS) exacerba essa disfunção. Além disso, observamos que a presença da AOS nos pacientes com SMet aumenta o tempo de retardo do CBR_{ANSM} . Até onde temos conhecimento, esses resultados não foram previamente demonstrados. Tem sido sugerido que a redução do padrão oscilatório da ANSM possa ser explicada pela diminuição na sensibilidade

barorreflexa arterial^{39, 85}. De fato, no presente estudo, observamos que o ganho CBR_{ANSM} estava diminuído nos pacientes com SMet-AOS e que, a presença da AOS exacerbava essa disfunção. E, os níveis de ANSM estavam aumentados no grupo SMet-AOS e ainda mais exacerbados na presença da AOS (SMet+AOS).

Os resultados obtidos em relação à ANSM e à sensibilidade barorreflexa da FC estão de acordo com dados previamente publicados por nosso laboratório⁶⁷ em que, os níveis de ANSM estavam aumentados e o CBR da FC estava diminuído em pacientes com SMet e AOS em relação a pacientes com SMet sem AOS. Porém, diferentemente de Grassi e cols⁶⁸, observamos que o CBR_{ANSM} estava diminuído nos pacientes com SMet-AOS e que, a presença da AOS exacerbava essa disfunção, fato não observado no estudo desses autores. É possível que a metodologia de avaliação da sensibilidade barorreflexa utilizada no presente estudo e no estudo de Grassi e cols.⁶⁸ possa explicar essas diferenças. O objetivo do presente estudo foi avaliar as características intrínsecas do CBR e esses autores avaliaram a sensibilidade barorreflexa por meio da infusão sistêmica de drogas vasoativas. Contudo, a presente investigação parece ser o primeiro estudo a demonstrar que a associação da AOS em pacientes com SMet, além de potencializar esta disfunção barorreflexa da ANSM, também aumenta o tempo de retardo da resposta do CBR_{ANSM} .

Uma possível explicação para os nossos achados é que a severidade da AOS tem uma associação independente com a rigidez arterial⁹². O aumento da espessura íntima-média da carótida e a diminuição

da complacência arterial observada em pacientes com AOS⁹³, prejudicam a capacidade dos barorreceptores de traduzir as oscilações espontâneas da pressão arterial¹³²⁻¹³⁴. Adicionalmente, Drager e cols. observaram que apenas pacientes com SMet+AOS apresentavam um aumento na velocidade de onda de pulso, na espessura da camada íntima-média e no diâmetro da artéria carótida, quando comparados a pacientes com SMet-AOS⁵⁸.

Em função da hiperatividade simpática observada no presente estudo e da rigidez arterial⁵⁸ observadas em pacientes com SMet+AOS, o estímulo mecânico para ativar a alça de regulação reflexa do barorreceptor dependerá, de grandes oscilações da pressão arterial, o que acarretará em um aumento da variabilidade da pressão arterial¹³⁶. De fato, nossos resultados demonstraram que pacientes com SMet+AOS apresentavam maior modulação simpática vascular (BF_{PAS}) e variabilidade da pressão arterial sistólica em relação ao grupo controle saudável. Estes fatores poderiam também justificar, o prejuízo no tempo de resposta do CBR_{ANSM} observado nos nossos pacientes.

Entretanto, o aumento da oscilação em BF_{PAS} é seguido por uma conflitante diminuição na oscilação em BF_{ANSM} . Podemos imaginar que estes resultados contraditórios possam ser explicados por uma provável alteração na biodisponibilidade endógena do óxido nítrico endotelial (ON). Alguns pesquisadores têm documentado uma marcante capacidade do ON, liberado continuamente pelo endotélio, em tamponar as oscilações em BF da pressão arterial^{35, 82-84}. De fato, pacientes com SMet apresentam disfunção endotelial⁹⁴, a qual é ainda mais prejudicada na presença da AOS⁵⁸.

Portanto, é possível especular que, apesar da redução da oscilação em BF_{ANSM} , a falta de capacidade de tamponamento do ON possa ser traduzida em um maior componente oscilatório de BF_{PAS} . No entanto, experimentos adicionais devem ser conduzidos para confirmar esta hipótese.

Embora, não tenha sido objetivo desse trabalho estudar os mecanismos envolvidos na disfunção barorreflexa provocada pela AOS nos pacientes com SMet, acreditamos que este efeito adicional e deletério é devido, pelo menos em parte, a hipoxemia intermitente induzida pela AOS. A duração e o nível de dessaturação de oxigênio são fatores-chave para deflagrar a ativação simpática durante os episódios obstrutivos durante o sono. Por exemplo, a redução intermitente da SpO_2 por vinte minutos durante a vigília, altera o controle quimiorreflexo da ANSM ao ponto de que mesmo após a retirada do estímulo intermitente, a resposta da ANSM permanece alterada por mais de duas horas em indivíduos saudáveis⁹⁵.

Sabe-se que pacientes com AOS apresentam hiperatividade simpática sustentada no período de vigília em função, principalmente, da hipersensibilização dos quimiorreceptores durante os eventos obstrutivos no período de sono^{96, 97}. Portanto, é possível que o repetitivo aumento da pressão arterial provocado pelos eventos obstrutivos durante o período de sono possa causar um “*resetting*” no CBR, deslocando a faixa de regulação e/ou diminuindo a sensibilidade barorreflexa arterial⁹⁷. Contudo, esse possível mecanismo ainda necessita ser melhor documentado.

Por fim, nossos resultados sugerem que a interação entre o ganho e o tempo de retardo da resposta barorreflexa da ANSM podem trazer

importantes informações para a interpretação sobre a eficiência e funcionalidade do CBR.

6.2 Efeito do treinamento físico e dieta hipocalórica no controle autonômico em pacientes com SMet associada ou não à AOS

O principal e inédito resultado observado no presente estudo é o fato de que o TF+D promove a diminuição da atividade nervosa simpática muscular e o aumento do padrão oscilatório do sistema nervoso simpático muscular e do CBR_{ANSM} em pacientes com SMet associada ou não à AOS. E, nos pacientes com SMet+AOS, observamos que quatro meses de TF+D diminuiu o tempo de retardo da resposta barorreflexa da ANSM nesses pacientes.

Ainda observamos que o TF+D aumentou o padrão oscilatório da ANSM nos grupos SMet-AOS e SMet+AOS. Estudo realizado por Cogliati e cols.⁸⁰ mostrou, por meio do β -bloqueio agudo com atenolol, que o aumento da ANSM acompanhada do deslocamento de parte do componente de BF_{ANSM} para a faixa AF_{ANSM} caracteriza uma redução na eficiência da modulação da ANSM⁸⁰. Portanto, no nosso estudo, a redução da ANSM e a mudança na distribuição dos componentes oscilatórios da ANSM observadas no grupo SMet+AOS sugerem que o TF+D melhorou a eficiência da modulação simpática muscular. Esses resultados têm importante impacto clínico já que tem sido sugerido que a ausência do componente de BF na

modulação da atividade nervosa simpática está associada ao pior prognóstico em pacientes com insuficiência cardíaca⁴⁰.

Uma possível explicação para esta melhora do padrão oscilatório da ANSM observada após o TF+D no grupo SMet+AOS pode ser atribuída ao aumento do CBR_{ANSM} também observada nesses pacientes. Como já mencionado anteriormente, a intensidade e o padrão de disparos da ANSM são modulados pelo CBR⁹⁶. Há claras evidências de que o TF+D é uma intervenção não-farmacológica efetiva em aumentar a sensibilidade barorreflexa^{24, 71}. Neste sentido, nossos resultados sobre o CBR da ANSM estão coerentes com os achados da literatura, pois observamos que após a intervenção apenas os grupos submetidos ao TF+D aumentaram a sensibilidade barorreflexa da ANSM.

Adicionalmente, o aumento do tempo de retardo do CBR_{ANSM} observado apenas no grupo SMet+AOS foi normalizado no grupo submetido ao TF+D. Acreditamos que este benefício alcançado após a intervenção se deve ao fato de que no presente estudo o TF+D também reduziu a variabilidade da PAS (PT_{PAS}) e a modulação simpática vascular (BF_{PAS}), sugerindo, assim, que esses pacientes possam apresentar uma redução na resistência vascular periférica. Corroborando para esse entendimento observamos também a diminuição da ANSM nos pacientes com SMet associada ou não à AOS.

Tem sido documentado que o TF+D, além de reduzir a ANSM⁶⁹, melhora também a função endotelial em pacientes com SMet^{94, 98}. Porém, essas investigações não consideraram a influência da AOS nesses

pacientes. No presente estudo vimos que as adaptações autonômicas ocorrem tanto em pacientes com SMet-AOS como nos pacientes com SMet+AOS. Portanto, não podemos desconsiderar a hipótese de que a redução da ANSM e a possível melhora na função endotelial possam explicar, pelo menos em parte, a normalização na variabilidade da PAS observadas nos pacientes com SMet+AOS. Entretanto, novos estudos devem ser conduzidos para confirmar esta hipótese.

Mesmo não sendo o objetivo do presente estudo investigar os mecanismos envolvidos nas adaptações autonômicas após o TF+D, não podemos descartar a possibilidade de que esses ajustes possam ser mediados pelo sistema nervoso central. Evidências baseadas em estudos experimentais sugerem que o treinamento físico é um potente estímulo para aumentar a plasticidade neuronal e modificar o funcionamento de vias centrais de modulação do sistema nervoso autônomo⁹⁹⁻¹⁰³. De fato, estudos experimentais têm demonstrado que o treinamento físico aumenta o ganho da sinalização aferente dos barorreceptores arteriais¹⁰⁴ aumenta a sinalização catecolaminérgica do núcleo do trato solitário ao núcleo paraventricular^{99, 103} e facilita a atividade intrínseca de neurônios pré-autonômicos do núcleo paraventricular¹⁰⁰. Esses resultados sugerem, portanto, que o treinamento físico exerce uma modulação da atividade da alça supra-bulbar de modulação do controle cardiovascular, alterando o balanço simpato-vagal cardíaco e o “*drive*” simpático vascular.

Outro resultado bastante interessante observado no presente estudo foi que o TF+D modificou importantemente o padrão do sono no

grupo SMet+AOS. Assim, observamos diminuição nos índices IMD, IAH e IAH_{REM} e aumento da SpO₂ min e SpO₂ REM. Porém, vale a pena ressaltar que apesar da melhora observada principalmente no índice de apneia-hipopnéia pós-intervenção (34±5 vs. 18±4), esse grupo de pacientes ainda apresenta nível moderado de AOS. É possível que um período maior de intervenção possa ser eficaz em normalizar esse padrão de sono. Porém essa hipótese ainda necessita ser testada.

Por fim, vale ressaltar que a efetividade da intervenção proposta pode ser demonstrada pelo comportamento do consumo de oxigênio de pico e do IMC após o TF+D. De fato, observamos que o VO_{2pico} aumentou significativamente nos grupos submetidos ao TF+D e o IMC diminuiu significativamente após essa intervenção (Figuras 14 e 30).

5.3 Limitações do Estudo

O presente estudo apresenta algumas possíveis limitações que devem ser apreciadas na interpretação dos resultados. Primeiramente, alguém poderia argumentar que, mesmo não havendo diferenças na distribuição de sexo entre as amostras, o número reduzido de mulheres no grupo SMet+AOS (Tabela 1) poderia tendenciar as interpretações sobre o comportamento da ANSM nesses pacientes.

Sabe-se que a AOS é mais prevalente em homens do que em mulheres, podendo esta prevalência variar entre 2:1 e 4:1¹⁰⁵. Contudo, este argumento parece improvável, já que um recente estudo⁷⁴ demonstrou que

ANSM, tanto em disparos/min como em disparos/100 batimentos cardíacos, foi semelhante entre homens e mulheres com diagnóstico de SMet⁷⁴.

Outro aspecto a ser comentado está associado a ausência de um grupo de pacientes com AOS sem SMet. Entretanto, como escopo deste trabalho foi estudar se AOS potencializa a disfunção autonômica observada em pacientes com SMet e, se este impacto pode ser restaurado após a intervenção (TF+D), não acreditamos que a ausência de um grupo eutrófico com AOS possa comprometer a interpretação dos nossos resultados.

7 CONCLUSÕES

1. No período pré-intervenção, os pacientes com SMet apresentam padrão oscilatório da ANSM e ganho CBR_{ANSM} diminuídos em relação aos indivíduos controle saudáveis. E, a presença da AOS exacerba esta disfunção.
2. O tempo de retardo da resposta barorreflexa da ANSM no período pré-intervenção estava aumentado apenas no grupo SMet+AOS em relação ao grupo controle saudável.
3. O TF+D reduziu a ANSM e aumentou o padrão oscilatório e o ganho do CBR da ANSM nos pacientes com SMet associada ou não à AOS
4. O TF+D restaurou o tempo de retardo da resposta barorreflexa da ANSM em pacientes com SMet+AOS.

Os resultados alcançados no presente estudo reforçam o entendimento de que a associação entre o treinamento físico e a dieta hipocalórica é uma importante conduta não farmacológica que deve ser adotada no tratamento de pacientes com SMet associada ou não à AOS.

8 ANEXOS

ANEXO I - Características psicológicas dos grupos controle, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono no período pré-intervenção

	Controle (N=12)	SMet-AOS (N=13)	SMet+AOS (N=11)
A-Estado	41±2	44±2	49±2
A-Traço	42±2	49±1	49±2
PTH	16±7	28±4	20±7
Tensão	11±1	14±1	11±1
Depressão	4±1	7±1	5±2
Raiva	9±2	12±2	10±2
Vigor	20±1	19±1	18±1
Fadiga	5±2	7±1	7±1
Confusão	7±1	8±1	6±1

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; A-Estado = estado de ansiedade; A-Traço = traço de ansiedade; PTH = perturbação total do humor.

ANEXO II - Controle autonômico cardíaco dos grupos controle, síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, no período pré-intervenção

	Controle (N=12)	SMet-AOS (N=23)	SMet+AOS (N=21)
PT_{iRR} abs. (ms ²)	2867±679	1964±310	1316±154 *
MBF_{iRR} abs. (ms ²)	1937±903	803±122	742±134
BF_{iRR} abs. (ms ²)	777±133	778±147	432±57
BF_{iRR} u.n. (%)	43±3	64±3 *	75±2 * †
AF_{iRR} abs. (ms ²)	919±268	437±129	141±20 * †
AF_{iRR} u.n. (%)	52±3	36±3 *	25±2 * †
BF_{iRR} / AF_{iRR}	0,9±0,1	2,5±0,4 *	3,6±0,4 * †
Ganho_{PAS-iRR} (ms/mmHg)	18±1	14±1 *	7±1 * †
TRB_{PAS-iRR} (s)	1,3±0,1	1,6±0,1	3,0±0,3 * †

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; PT = potência total; iRR = intervalo R-R; MBF = componente de muito baixa frequência; BF = componente de baixa frequência; AF = componente de alta frequência; BF/AF = balanço simpato-vagal; Ganho_{PAS-iRR} = ganho do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca; TRB_{PAS-iRR} = tempo de retardo do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca; abs. = unidades absolutas; u.n. = unidades normalizadas. * = $P < 0,05$ vs. Controle; † = $P < 0,05$ vs. SMet-AOS.

ANEXO III - Características psicológicas dos pacientes com síndrome metabólica associada ou não à apneia obstrutiva do sono nos períodos pré e pós intervenção

		SMet-AOS		SMet+AOS	
		Sed	TF+D	Sed	TF+D
A-Estado	pré	41±3	46±2	49±3	50±2
	pós	50±3	44±2	47±4	46±3
A-Traço	pré	49±3	48±1	48±3	50±3
	pós	51±4	44±1	49±4	46±3
PTH	pré	33±7	24±6	19±8	21±11
	pós	46±13	10±5	28±12	-1±7
Tensão	pré	14±3	13±2	11±1	11±2
	pós	15±3	11±2	13±1	8±1
Depressão	pré	8±2	6±2	4±1	7±3
	pós	11±3	4±1	6±2	4±2
Raiva	pré	16±4	9±1	9±3	10±3
	pós	15±3	7±1	10±3	7±2
Vigor	pré	22±2	17±1	18±2	18±2
	pós	15±2	21±1	16±2	21±1

Fadiga	pré	8±2	6±1	7±1	5±2
	pós	10±2	4±1	8±2	3±1
Confusão	pré	8±2	8±1	6±1	6±1
	pós	9±2	6±1	8±2	6±1

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, Sed = grupo sedentário; TF+D = grupo treinamento físico associado à dieta hipocalórica; A-Estado = estado de ansiedade; A-Traço = traço de ansiedade; PTH = perturbação total do humor.

ANEXO IV - Controle autonômico cardíaco dos pacientes com síndrome metabólica associada ou não à apneia obstrutiva do sono nos períodos pré e pós intervenção

		SMet-AOS		SMet+AOS	
		Sed (n=10)	TF+D (n=13)	Sed (n=10)	TF+D (n=11)
PT_{irr} (ms ²)	pré	2532±596	1523±338	1712±212	1077±206
	pós	1512±171	2712±372	2180±375	2353±381
MBF_{IRR abs} (ms ²)	pré	939±189	609±145	1031±233	549±141
	pós	759±147	1259±248	1333±294	1184±197
BF_{IRR abs} (ms ²)	pré	896±302	676±166	507±75	403±188
	pós	470±137	795±160	612±88	625±94
BF_{IRR u.n.} (%)	pré	63±5	65±4	74±3	76±3
	pós	67±3	53±6 * †	75±5	57±5 * †
AF_{IRR abs} (ms ²)	pré	697±305	324±85	174±33	236±25
	pós	283±60	642±128	124±28	545±180 * †
AF_{IRR u.n.} (%)	pré	38±4	32±3	26±3	24±3
	pós	35±4	46±6 * †	25±5	40±5 * †
BF_{IRR} / AF_{IRR}	pré	2,1±0,5	2,5±0,4	3,4±0,6	3,9±07
	pós	2,7±0,5	1,7±0,4 * †	2,9±03	1,8±04 * †

Ganho_{PAS-iRR} (ms/mmHg)	pré	15±1	14±1	7±1	6±1
	pós	10±1	19±1 * †	7±1	11±1 * †
TRB_{PAS-iRR} (s)	pré	1,6±0,2	1,7±0,2	2,9±0,4	2,9±0,3
	pós	1,8±0,2	1,5±0,1	3,3±0,4	1,5±0,2 * †

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, Sed = grupo sedentário; TF+D = grupo treinamento físico associado à dieta hipocalórica; PT = potência total; iRR = intervalo R-R; MBF = componente de muito baixa frequência; BF = componentes de baixa frequência; AF = componente de alta frequência; BF/AF = balanço simpato-vagal; Ganho_{PAS-iRR} = ganho do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca; TRB_{PAS-iRR} = tempo de retardo do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca; abs. = unidades absolutas; u.n. = unidades normalizadas. * = $P \leq 0,05$ vs. Controle; † = $P \leq 0,05$ vs. SMet-AOS.

ANEXO V - Controle autonômico cardíaco entre o grupo controle e os grupos síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono, pós treinamento físico associado à dieta hipocalórica

	Controle (N=12)	SMet-AOS TF+D (N=13)	SMet+AOS TF+D (N=11)
PT_{iRR} (ms ²)	2867±679	2712±372	2353±381
MBF_{iRR} abs (ms ²)	1937±903	1259±248	1184±197
BF_{iRR} abs (ms ²)	777±133	795±160	625±94
BF_{iRR} u.n. (%)	43±3	53±6	57±5
AF_{iRR} abs (ms ²)	919±268	642±128	545±180
AF_{iRR} u.n. (%)	52±3	46±6	40±5
BF_{iRR} / AF_{iRR}	0,9±0,1	1.7±0,4	1.8±0,4
Ganho_{PAS-iRR} (ms/mmHg)	18±1	19±1	11±1
TRB_{PAS-iRR} (s)	1,3±0,1	1,5±0,1	1,5±0,2

Valores de média ± erro padrão. SMet-AOS = síndrome metabólica sem apneia obstrutiva do sono; SMet+AOS = síndrome metabólica com apneia obstrutiva do sono; TF+D = grupo treinamento físico associado à dieta hipocalórica; PT = potência total; iRR = intervalo R-R; MBF = componente de muito baixa frequência; BF = componente de baixa frequência; AF = componente de alta frequência; BF/AF = balanço simpato-vagal; Ganho_{PAS-iRR} = ganho do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca; TRB_{PAS-iRR} = tempo de retardo do controle barorreflexo arterial da frequência cardíaca; abs. = unidades absolutas; u.n. = unidades normalizadas.

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Grundy SM, Hansen B, Smith SC, Jr., Cleeman JI, Kahn RA. Clinical management of metabolic syndrome: report of the American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute/American Diabetes Association conference on scientific issues related to management. *Circulation*. 2004;109:551-6.
2. Reaven GM, Chen YD. Role of abnormal free fatty acid metabolism in the development of non-insulin-dependent diabetes mellitus. *Am J Med*. 1988;85:106-12.
3. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes*. 1988;37:1595-607.
4. Alberti KG, Zimmet PZ. Definition, diagnosis and classification of diabetes mellitus and its complications. Part 1: diagnosis and classification of diabetes mellitus provisional report of a WHO consultation. *Diabet Med*. 1998;15:539-53.
5. International Diabetes Federation. Worldwide definition of the metabolic syndrome. Disponível em:
http://www.idf.org/sites/default/files/attachments/issue_39_en.pdf.

Acessado em 04/06/12

6. I Brazilian guidelines on diagnosis and treatment of metabolic syndrome. *Arq Bras Cardiol.* 2005;84 Suppl 1:1-28.
7. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112:2735-52.
8. Ceska R. Clinical implications of the metabolic syndrome. *Diab Vasc Dis Res.* 2007;4 Suppl 3:S2-4.
9. Pimenta AM, Gazzinelli A, Velasquez-Melendez G. [Prevalence of metabolic syndrome and its associated factors in a rural area of Minas Gerais State (MG, Brazil)]. *Cien Saude Colet.* 2011;16:3297-306.
10. Salaroli LB, Barbosa GC, Mill JG, Molina MC. [Prevalence of metabolic syndrome in population-based study, Vitoria, ES-Brazil]. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 2007;51:1143-52.
11. Teixeira PJ, Rocha FL. The prevalence of metabolic syndrome among psychiatric inpatients in Brazil. *Rev Bras Psiquiatr.* 2007;29:330-6.
12. Gami AS, Witt BJ, Howard DE, Erwin PJ, Gami LA, Somers VK, Montori VM. Metabolic syndrome and risk of incident cardiovascular

events and death: a systematic review and meta-analysis of longitudinal studies. *J Am Coll Cardiol.* 2007;49:403-14.

13. Lakka HM, Laaksonen DE, Lakka TA, Niskanen LK, Kumpusalo E, Tuomilehto J, Salonen JT. The metabolic syndrome and total and cardiovascular disease mortality in middle-aged men. *JAMA.* 2002;288:2709-16.
14. Mente A, Yusuf S, Islam S, McQueen MJ, Tanomsup S, Onen CL, Rangarajan S, Gerstein HC, Anand SS. Metabolic syndrome and risk of acute myocardial infarction a case-control study of 26,903 subjects from 52 countries. *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:2390-8.
15. Mottillo S, Filion KB, Genest J, Joseph L, Pilote L, Poirier P, Rinfret S, Schiffrin EL, Eisenberg MJ. The metabolic syndrome and cardiovascular risk a systematic review and meta-analysis. *J Am Coll Cardiol.* 2010;56:1113-32.
16. Page A, Dumesnil JG, Clavel MA, Chan KL, Teo KK, Tam JW, Mathieu P, Despres JP, Pibarot P. Metabolic syndrome is associated with more pronounced impairment of left ventricle geometry and function in patients with calcific aortic stenosis: a substudy of the ASTRONOMER (Aortic Stenosis Progression Observation Measuring Effects of Rosuvastatin). *J Am Coll Cardiol.* 2010;55:1867-74.

17. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, Gordon DJ, Krauss RM, Savage PJ, Smith SC, Jr., Spertus JA, Costa F. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute scientific statement. *Curr Opin Cardiol.* 2006;21:1-6.
18. Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Quarti Trevano F, Bolla GB, Mancia G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens.* 2004;22:2363-9.
19. Grassi G, Dell'Oro R, Quarti-Trevano F, Scopelliti F, Seravalle G, Paleari F, Gamba PL, Mancia G. Neuroadrenergic and reflex abnormalities in patients with metabolic syndrome. *Diabetologia.* 2005;48:1359-65.
20. Lambert E, Straznicky N, Eikelis N, Esler M, Dawood T, Masuo K, Schlaich M, Lambert G. Gender differences in sympathetic nervous activity: influence of body mass and blood pressure. *J Hypertens.* 2007;25:1411-9.
21. La Rovere MT, Pinna GD, Hohnloser SH, Marcus FI, Mortara A, Nohara R, Bigger JT, Jr., Camm AJ, Schwartz PJ. Baroreflex sensitivity and heart rate variability in the identification of patients at

risk for life-threatening arrhythmias: implications for clinical trials. *Circulation*. 2001;103:2072-7.

22. Kahn R, Buse J, Ferrannini E, Stern M. The metabolic syndrome: time for a critical appraisal: joint statement from the American Diabetes Association and the European Association for the Study of Diabetes. *Diabetes Care*. 2005;28:2289-304.
23. Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Kuniyoshi FH, Gowdak MM, Barretto AC, Halpern A, Villares SM, Negrao CE. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H974-82.
24. Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM, Negrao CE, Rondon MU. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49:1298-306.
25. Michelini LC. Regulação da Pressão Arterial: Mecanismos Neuro-Hormonais. In: Aires MM. *Fisiologia*. 3ª ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2008. 571-93.
26. William, D.W.J. Sistema Nervoso Autônomo e seu Controle Central. In: Berne RM, Levy MN, Koeppen BM, Stanton BA. *Fisiologia*. 5a edição: Elsevier Editora Ltda; 1991. 215-233.

27. Baselli G, Porta A, Rimoldi O, Pagani M, Cerutti S. Spectral decomposition in multichannel recordings based on multivariate parametric identification. *IEEE Trans Biomed Eng.* 1997;44:1092-101.
28. Malliani A, Lombardi F, Pagani M, Cerutti S. The neural regulation of circulation explored in the frequency domain. *J Auton Nerv Syst.* 1990;30 Suppl:S103-8.
29. Montano N, Porta A, Cogliati C, Costantino G, Tobaldini E, Casali KR, Iellamo F. Heart rate variability explored in the frequency domain: a tool to investigate the link between heart and behavior. *Neurosci Biobehav Rev.* 2009;33:71-80.
30. Montano N, Ruscone TG, Porta A, Lombardi F, Pagani M, Malliani A. Power spectrum analysis of heart rate variability to assess the changes in sympathovagal balance during graded orthostatic tilt. *Circulation.* 1994;90:1826-31.
31. Pagani M, Lombardi F, Guzzetti S, Rimoldi O, Furlan R, Pizzinelli P, Sandrone G, Malfatto G, Dell'Orto S, Piccaluga E, et al. Power spectral analysis of heart rate and arterial pressure variabilities as a marker of sympatho-vagal interaction in man and conscious dog. *Circ Res.* 1986;59:178-93.

32. Pagani M, Somers V, Furlan R, Dell'Orto S, Conway J, Baselli G, Cerutti S, Sleight P, Malliani A. Changes in autonomic regulation induced by physical training in mild hypertension. *Hypertension*. 1988;12:600-10.
33. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation*. 1996;93:1043-65.
34. Bertram D, Barres C, Cheng Y, Julien C. Norepinephrine reuptake, baroreflex dynamics, and arterial pressure variability in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2000;279:R1257-67.
35. Stauss HM, Persson PB. Cardiovascular variability and the autonomic nervous system. *J Hypertens*. 2006;24:1902-5.
36. Eckberg DL, Nerhed C, Wallin BG. Respiratory modulation of muscle sympathetic and vagal cardiac outflow in man. *J Physiol*. 1985;365:181-96.
37. Saul JP, Rea RF, Eckberg DL, Berger RD, Cohen RJ. Heart rate and muscle sympathetic nerve variability during reflex changes of autonomic activity. *Am J Physiol*. 1990;258:H713-21.

38. Pagani M, Montano N, Porta A, Malliani A, Abboud FM, Birkett C, Somers VK. Relationship between spectral components of cardiovascular variabilities and direct measures of muscle sympathetic nerve activity in humans. *Circulation*. 1997;95:1441-8.
39. Pagani M, Malliani A. Interpreting oscillations of muscle sympathetic nerve activity and heart rate variability. *J Hypertens*. 2000;18:1709-19.
40. van de Borne P, Montano N, Pagani M, Oren R, Somers VK. Absence of low-frequency variability of sympathetic nerve activity in severe heart failure. *Circulation*. 1997;95:1449-54.
41. Smyth HS, Sleight P, Pickering GW. Reflex regulation of arterial pressure during sleep in man. A quantitative method of assessing baroreflex sensitivity. *Circ Res*. 1969;24:109-21.
42. Delius W, Hagbarth KE, Hongell A, Wallin BG. General characteristics of sympathetic activity in human muscle nerves. *Acta Physiol Scand*. 1972;84:65-81.
43. Delius W, Wallin G, Hagbarth KE. Role of sympathetic nerve impulses in regulation of peripheral circulation. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1973;128:47-50.

44. Wallin BG, Eckberg DL. Sympathetic transients caused by abrupt alterations of carotid baroreceptor activity in humans. *Am J Physiol.* 1982;242:H185-90.
45. Chapuis B, Vidal-Petiot E, Orea V, Barres C, Julien C. Linear modelling analysis of baroreflex control of arterial pressure variability in rats. *J Physiol.* 2004;559:639-49.
46. Julien C, Chapuis B, Cheng Y, Barres C. Dynamic interactions between arterial pressure and sympathetic nerve activity: role of arterial baroreceptors. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2003;285:R834-41.
47. Petiot E, Barres C, Chapuis B, Julien C. Frequency response of renal sympathetic nervous activity to aortic depressor nerve stimulation in the anaesthetized rat. *J Physiol.* 2001;537:949-59.
48. Fisher JP, Kim A, Young CN, Ogoh S, Raven PB, Secher NH, Fadel PJ. Influence of ageing on carotid baroreflex peak response latency in humans. *J Physiol.* 2009;587:5427-39.
49. Ichinose M, Saito M, Kondo N, Nishiyasu T. Time-dependent modulation of arterial baroreflex control of muscle sympathetic nerve activity during isometric exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2006;290:H1419-26.

50. Brunner EJ, Hemingway H, Walker BR, Page M, Clarke P, Juneja M, Shipley MJ, Kumari M, Andrew R, Seckl JR, Papadopoulos A, Checkley S, Rumley A, Lowe GD, Stansfeld SA, Marmot MG. Adrenocortical, autonomic, and inflammatory causes of the metabolic syndrome: nested case-control study. *Circulation*. 2002;106:2659-65.
51. Huggett RJ, Burns J, Mackintosh AF, Mary DA. Sympathetic neural activation in nondiabetic metabolic syndrome and its further augmentation by hypertension. *Hypertension*. 2004;44:847-52.
52. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Cooley RL, Dyken ME, Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998;98:772-6.
53. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:1671-8.
54. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, Kales A, Chrousos GP. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J Clin Endocrinol Metab*. 2000;85:1151-8.
55. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-5.

56. Lorenzi Filho G. Como deve ser tratado um paciente com obesidade mórbida e apneia do sono. *Rev Ass Med Brasil* 2001; 47(3): 169-197.
57. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine*. 2010;11(5): 441-46.
58. Drager LF, Queiroz EL, Lopes HF, Genta PR, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea is highly prevalent and correlates with impaired glycemic control in consecutive patients with the metabolic syndrome. *J Cardiometab Syndr*. 2009; 4(2): 89–95.
59. Jackson ML, Howard ME, Barnes M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. *Prog Brain Res*. 2011;190:53-68.
60. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005; 99(6): 2440-50.
61. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures. Polysomnography Task Force, American Sleep Disorders Association Standards of Practice Committee. *Sleep*. 1997;20:406-22.

62. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22:667-89.
63. Wolk R, Somers VK. Sleep and the metabolic syndrome. *Exp Physiol*. 2007;92:67-78.
64. Silva GA, Sander HS, Eckeli AL, Fernandes RMF, Coelho EB, Nobre F. Conceitos básicos sobre síndrome da apneia obstrutiva do sono. *Rev Bras Hipertens*. 2009;16(3):150-157.
65. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90:47-112.
66. Stoohs R, Guilleminault C. Cardiovascular changes associated with obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol*. 1992;72(2):583-9.
67. Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, Drager LF, Toschi-Dias E, Alves MJ, Fraga RF, Rondon MU, Bechara MG, Lorenzi-Filho G, Negrao CE. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome--implications for cardiovascular risk. *Sleep*. 2010;33:1193-9.

68. Grassi G, Seravalle G, Quarti-Trevano F, Mineo C, Lonati L, Facchetti R, Mancia G. Reinforcement of the adrenergic overdrive in the metabolic syndrome complicated by obstructive sleep apnea. *J Hypertens*. 2010;28:1313-20.
69. Straznicki NE, Grima MT, Eikelis N, Nestel PJ, Dawood T, Schlaich MP, Chopra R, Masuo K, Esler MD, Sari CI, Lambert GW, Lambert EA. The effects of weight loss versus weight loss maintenance on sympathetic nervous system activity and metabolic syndrome components. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96:E503-8.
70. Tonacio AC, Trombetta IC, Rondon MU, Batalha LT, Kuniyoshi FH, Laterza MC, Suzuki PH, Gowdak MM, Barretto AC, Halpern A, Villares SM, Negrao CE. Effects of diet and exercise training on neurovascular control during mental stress in obese women. *Braz J Med Biol Res*. 2006;39:53-62.
71. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJ, Trombetta IC, Dias da Silva VJ, Middlekauff HR, Negrao CE, Rondon MU. Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*. 2011;58:1049-56.
72. III Guidelines of Sociedade Brasileira de Cardiologia on the exercise test. *Arq Bras Cardiol*. 2010;95:1-26.

73. Andrade L, Gorenstein C, Vieira Filho AH, Tung TC, Artes R. Psychometric properties of the Portuguese version of the State-Trait Anxiety Inventory applied to college students: factor analysis and relation to the Beck Depression Inventory. *Braz J Med Biol Res.* 2001;34:367-74.
74. Lambert E, Dawood T, Straznicki N, Sari C, Schlaich M, Esler M, Lambert G. Association between the sympathetic firing pattern and anxiety level in patients with the metabolic syndrome and elevated blood pressure. *J Hypertens.* 2010;28:543-50.
75. Toschi-Dias E, Trombetta IC, da Silva VJ, Maki-Nunes C, Alves MJ, Angelo LF, Cepeda FX, Martinez DG, Negrao CE, Rondon MU. Symptoms of anxiety and mood disturbance alter cardiac and peripheral autonomic control in patients with metabolic syndrome. *Eur J Appl Physiol.* 2012.
76. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, Jr., Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005;28:499-521.
77. Negrao CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, Reis SF, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Middlekauff HR.

Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;280:H1286-92.

78. Rondon MU, Laterza MC, de Matos LD, Trombetta IC, Braga AM, Roveda F, Alves MJ, Krieger EM, Negrao CE. Abnormal muscle metaboreflex control of sympathetic activity in never-treated hypertensive subjects. *Am J Hypertens*. 2006;19:951-7.
79. Vallbo AB, Hagbarth KE, Torebjork HE, Wallin BG. Somatosensory, proprioceptive, and sympathetic activity in human peripheral nerves. *Physiol Rev*. 1979;59:919-57.
80. Cogliati C, Colombo S, Ruscone TG, Gruosso D, Porta A, Montano N, Malliani A, Furlan R. Acute beta-blockade increases muscle sympathetic activity and modifies its frequency distribution. *Circulation*. 2004;110:2786-91.
81. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 1991;84:482-92.
82. Nafz B, Wagner CD, Persson PB. Endogenous nitric oxide buffers blood pressure variability between 0.2 and 0.6 Hz in the conscious rat. *Am J Physiol*. 1997;272:H632-7.

83. Stauss HM, Persson PB. Role of Nitric Oxide in Buffering Short-Term Blood Pressure Fluctuations. *News Physiol Sci.* 2000;15:229-33.
84. Stauss HM, Stegmann JU, Persson PB, Habler HJ. Frequency response characteristics of sympathetic transmission to skin vascular smooth muscles in rats. *Am J Physiol.* 1999;277:R591-600.
85. Montano N, Furlan R, Guzzetti S, McAllen RM, Julien C. Analysis of sympathetic neural discharge in rats and humans. *Philos Transact A Math Phys Eng Sci.* 2009;367:1265-82.
86. Cevese A, Gulli G, Polati E, Gottin L, Grasso R. Baroreflex and oscillation of heart period at 0.1 Hz studied by alpha-blockade and cross-spectral analysis in healthy humans. *J Physiol.* 2001;531: 235-244,
87. Skinner JS, McLellan TH. The transition from aerobic to anaerobic metabolism. *Res Q Exerc Sport.* 1980;51:234-48.
88. American College of Sports Medicine. Guidelines for exercise testing and prescription. 6th ed. Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 368pp, 2000.

89. DeHoog S. Avaliação do estado nutricional. In: Mahan, L.K; Escott-Stump, S. Krause: Alimentos, Nutrição e Dietoterapia. 9 ed: São Paulo: Roca, Cap 17, p. 371-395,1998.
90. WHO Expert Committee on Physical Status. (Technical Report Series, n 854). The use and interpretation of anthropometry: report of a WHO expert committee. Geneva: WHO, 1995.
91. Chirivella, E.C. Motivación y su aplicación práctica al deporte. Espanha, Valencia: Promolibro, 1a. ed., 1999.
92. Drager LF, Diegues-Silva L, Diniz PM, Bortolotto LA, Pedrosa RP, Couto RB, Marcondes B, Giorgi DM, Lorenzi-Filho G, Krieger EM. Obstructive sleep apnea, masked hypertension, and arterial stiffness in men. *Am J Hypertens*. 2010;23:249-54.
93. Drager LF, Bortolotto LA, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension*. 2009;53:64-9.
94. Gomes VA, Casella-Filho A, Chagas AC, Tanus-Santos JE. Enhanced concentrations of relevant markers of nitric oxide formation after exercise training in patients with metabolic syndrome. *Nitric Oxide*. 2008;19:345-50.

95. Cutler MJ, Swift NM, Keller DM, Wasmund WL, Burk JR, Smith ML. Periods of intermittent hypoxic apnea can alter chemoreflex control of sympathetic nerve activity in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2004;287:H2054-60.
96. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes--physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*. 2003;177:377-84.
97. Narkiewicz K, Somers VK. The sympathetic nervous system and obstructive sleep apnea: implications for hypertension. *J Hypertens*. 1997;15:1613-9.
98. Fernandez JM, Rosado-Alvarez D, Da Silva Grigoletto ME, Rangel-Zuniga OA, Landaeta-Diaz LL, Caballero-Villarraso J, Lopez-Miranda J, Perez-Jimenez F, Fuentes-Jimenez F. Moderate-to-high-intensity training and a hypocaloric Mediterranean diet enhance endothelial progenitor cells and fitness in subjects with the metabolic syndrome. *Clin Sci (Lond)*. 2012;123:361-73.
99. Higa-Taniguchi KT, Silva FC, Silva HM, Michelini LC, Stern JE. Exercise training-induced remodeling of paraventricular nucleus (nor)adrenergic innervation in normotensive and hypertensive rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;292:R1717-27.

100. Jackson K, Silva HM, Zhang W, Michelini LC, Stern JE. Exercise training differentially affects intrinsic excitability of autonomic and neuroendocrine neurons in the hypothalamic paraventricular nucleus. *J Neurophysiol.* 2005;94:3211-20.
101. Martins AS, Crescenzi A, Stern JE, Bordin S, Michelini LC. Hypertension and exercise training differentially affect oxytocin and oxytocin receptor expression in the brain. *Hypertension.* 2005;46:1004-9.
102. Michelini LC. The NTS and integration of cardiovascular control during exercise in normotensive and hypertensive individuals. *Curr Hypertens Rep.* 2007;9:214-21.
103. Michelini LC. Differential effects of vasopressinergic and oxytocinergic pre-autonomic neurons on circulatory control: reflex mechanisms and changes during exercise. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 2007;34:369-76.
104. Brum PC, Da Silva GJ, Moreira ED, Ida F, Negrao CE, Krieger EM. Exercise training increases baroreceptor gain sensitivity in normal and hypertensive rats. *Hypertension.* 2000;36:1018-22.
105. Martins AB, Tufik S, Moura SM. Physiopathology of obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *J Bras Pneumol.* 2007;33:93-100.