

Thiago Tanaka Goya

**Efeitos do treinamento físico no volume de substância branca cerebral e
parâmetros cognitivos em pacientes com apneia obstrutiva do sono**

São Paulo

2022

Thiago Tanaka Goya

Efeitos do treinamento físico no volume de substância branca cerebral e parâmetros cognitivos em pacientes com 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 Fisiopatologia Experimental

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

(Versão corrigida. Resolução CoPGr 6018, de 03 de outubro de 2011.

A versão original está disponível na Biblioteca FMUSP)

São Paulo

2022

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Goya, Thiago Tanaka
Efeitos do treinamento físico no volume de
substância branca cerebral e parâmetros cognitivos em
pacientes com apneia obstrutiva do sono / Thiago
Tanaka Goya. -- São Paulo, 2022.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Fisiopatologia Experimental.
Orientadora: Linda Massako Ueno Pardi.

Descritores: 1.Apneia obstrutiva do sono
2.Substância branca 3.Cognição 4.Atenção 5.Memória
6.Exercício físico

USP/FM/DBD-359/22

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

GOYA TT. Efeitos do treinamento físico no volume de substância branca cerebral e parâmetros cognitivos em pacientes com apneia obstrutiva do sono [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Aprovado em

Banca examinadora

Prof Dr.:

Instituição:

Julgamento:

Prof Dr.:

Instituição:

Julgamento:

Prof Dr.:

Instituição:

Julgamento:

Dedicatória

Dedico esta tese:

Aos meus pais *Carlos Alberto Tokujím e Eliane Noriko Goya* que acompanharam á distância todas as dificuldades e impeditivos durante todo este período.

A minha esposa *Ana Karina* pela compreensão, presença e incansável incentivo em toda a trajetória deste trabalho. E que toda vez que pensei em declinar você estava lá para me apoiar. Fiz tudo isso para você e com você.

A minha filha *Sílvia Raphaella* e meu filho *Fernando Eiji*, que mesmo sem saberem tiveram que ficar finais de semanas, feriados e algumas férias em casa. E quando crescerem tenham a oportunidade de ler e entender que tudo isso foi para vocês.

Meus irmãos *Carlos Henrique e Thatiane Goya* que apoiaram, ajudaram e escutaram todas as dificuldades deste ciclo e mesmo assim estavam e estão do meu lado.

Aos meus avós *Toshítuguí Tanaka* (in memoriam), *Tokuhei Goya*(in memoriam) e *Higa Fumiko Goya* (in memoriam), sei que estão felizes vendo todo o meu esforço.

A minha avó *Tamiko Tanaka*, que aguarda ansiosa o final dos estudos para termos mais momentos com seu neto (eu) e bisnetos (Silvia e Fernando) e com toda família reunida. ありがとう

Ao meu sogro *Antônio Mariano* por todo incentivo aos estudos. E minha cunhada *Daniela Batista da Cruz* por todo o auxílio que precisei quando estive ocupado e focado neste documento.

A toda minha *Família e amigos* todo este esforço é dedicado para vocês.

Espero que tenham a oportunidade de ler.

Muito obrigado! Gratidão à todos!

Agradecimientos

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

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

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

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

Ao *Profº Rosyvaldo* que acompanhou todo o processo de coleta e análise de dados deste trabalho além de tornamos grandes amigos e um grande parceiro de trabalho.

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

À *Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo*, ao *Instituto do Coração*, à *Fundação Zerbini* e ao *Programa de Pós-graduação em Fisiopatologia Experimental*, ao *Instituto de Psiquiatria*, ao *laboratório de Fisiologia e Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do*

Exercício, e ao *Laboratório do Sono* sem os quais essa pesquisa não seria realizada.

Aos *professores e funcionários* do *InCor*. A *FAPESP* pelo auxílio financeiro para este projeto coordenado pela *Prof^a Dr^a Líndá Massako Ueno*

Pardí

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

E a todos que confiaram e apoiaram o meu caminho neste ciclo longo e árduo.

Muito obrigado!

Epígrafe

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

Salmos 40:1

Sumário

Sumário

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE SÍMBOLOS

LISTA DE SIGLAS

RESUMO

ABSTRACT

| | | |
|-----------|--|-----------|
| 1. | INTRODUÇÃO | 1 |
| 1.1. | APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO | 1 |
| 1.2. | PREVALÊNCIA DA AOS | 2 |
| 1.3. | CONSEQUÊNCIAS DA AOS | 3 |
| 1.4. | ARQUITETURA E FRAGMENTAÇÃO DO SONO NA AOS | 3 |
| 1.5. | IMPACTO DA AOS NAS FUNÇÕES COGNITIVAS E ESTRUTURA CEREBRAL | 5 |
| 1.6. | DEPRESSÃO NA AOS | 9 |
| 1.7. | POLIMORFISMO DA APOLIPOPROTEÍNA E E AOS | 10 |
| 1.8. | EFEITOS DO TREINAMENTO FÍSICO NA AOS | 11 |
| 2. | OBJETIVOS | 14 |
| 3. | HIPÓTESES | 16 |
| 4. | MÉTODOS E PROCEDIMENTOS | 18 |
| 4.1. | CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE OS SUJEITOS ESTUDADOS | 18 |
| 4.1.1. | SUJEITOS | 18 |
| 4.2. | CRITÉRIOS DE INCLUSÃO | 18 |
| 4.3. | CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO | 18 |
| 4.4. | ASPECTOS ÉTICOS | 19 |
| 4.5. | PROCEDIMENTOS | 20 |
| 4.5.1. | AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA | 20 |
| 4.5.2. | POLISSONOGRRAFIA NOTURNA CONVENCIONAL | 21 |
| 4.5.3. | EXAMES SANGUÍNEOS E GENOTIPAGEM POLIMORFISMO DA APOE | 22 |
| 4.5.4. | AVALIAÇÃO ANTROPOMÉTRICA | 23 |
| 4.5.5. | AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL | 24 |
| 4.5.6. | AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE CARDIORRESPIRATÓRIA | 24 |

| | | |
|------------|---|-----------|
| 4.6. | AVALIAÇÃO NEUROPSICOLÓGICA | 27 |
| 4.6.1. | MINI EXAME DO ESTADO MENTAL..... | 27 |
| 4.6.2. | TESTE BREVE DE DESEMPENHO COGNITIVO..... | 27 |
| 4.6.3. | QUOCIENTE DE INTELIGÊNCIA ESTIMADO. | 28 |
| 4.6.4. | INVENTÁRIO DE DEPRESSÃO DE BECK..... | 28 |
| 4.6.5. | INVENTÁRIO DE ANSIEDADE DE BECK. | 29 |
| 4.7. | ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH | 29 |
| 4.8. | AQUISIÇÃO DE IMAGENS POR RESSONÂNCIA MAGNÉTICA..... | 31 |
| 4.9. | PROCESSAMENTO DE NEUROIMAGEM | 32 |
| 4.10. | PROTOCOLO EXPERIMENTAL | 34 |
| 4.10.1. | RANDOMIZAÇÃO DOS PARTICIPANTES NOS GRUPOS..... | 34 |
| 4.10.2. | PROTOCOLO DE TREINAMENTO FÍSICO | 35 |
| 4.11. | ANÁLISE ESTATÍSTICA | 36 |
| 5. | RESULTADOS..... | 40 |
| 6. | DISCUSSÃO | 54 |
| 7. | LIMITAÇÕES | 59 |
| 8. | CONCLUSÕES | 62 |
| 9. | REFERÊNCIAS..... | 65 |
| 10. | ANEXOS | 77 |

Listas

LISTA DE FIGURAS

| | |
|--|----|
| FIGURA 1 - REPRESENTAÇÃO DO TRAÇADO DA POLISSONOGRAFIA DE UM INDIVÍDUO APRESENTANDO APNEIA OBSTRUTIVA DURANTE O SONO | 1 |
| FIGURA 2 ESCALA ILUSTRATIVA DA CLASSIFICAÇÃO DO ÍNDICE DE APNEIA HIPOPNEIA (IAH) .. | 2 |
| FIGURA 3 AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA | 21 |
| FIGURA 4 – AVALIAÇÃO DA POLISSONOGRAFIA CONVENCIONAL NOTURNA NO LABORATÓRIO | 22 |
| FIGURA 5 AVALIAÇÃO DA COMPOSIÇÃO CORPORAL | 24 |
| FIGURA 6 - AVALIAÇÃO DA CAPACIDADE CARDIORRESPIRATÓRIA..... | 26 |
| FIGURA 7 SEQUENCIA DA RESSONANCIA MAGNÉTICA..... | 34 |
| FIGURA 8 PROTOCOLO DE TREINAMENTO FÍSICO..... | 36 |
| FIGURA 9 – FLUXOGRAMA DE ENTRADA DE PARTICIPANTES NO PROTOCOLO..... | 41 |
| FIGURA 10 DELTA GIRO FRONTAL SUPERIOR ESQUERDO NORMALIZADO VS. DELTA NÚMERO DE APNEIAS NREM | 50 |
| FIGURA 11 DELTA GIRO FRONTAL SUPERIOR ESQUERDO NORMALIZADO VS. DELTA MEMÓRIA-SKT | 51 |
| FIGURA 12 PÓS GIRO FRONTAL SUPERIOR ESQUERDO NORMALIZADO VS. PÓS TEMPO DE EXERCÍCIO (MIN) | 52 |

LISTA DE Tabelas

| | |
|---|----|
| TABELA 1. CARACTERÍSTICAS BASAIS EM PACIENTES COM APNEIA DO SONO..... | 43 |
| TABELA 2. PACIENTES SUBMETIDOS A TREINAMENTO FÍSICO OU ACOMPANHAMENTO CLÍNICO | 44 |
| TABELA 3 PARÂMETROS COGNITIVOS EM PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO SUBMETIDOS A TREINAMENTO FÍSICO OU ACOMPANHAMENTO CLÍNICO..... | 46 |
| TABELA 4. DADOS DOS VOLUMES TOTAIS CEREBRAIS DE PACIENTES COM AOS MODERADA A GRAVE, DISTRIBUÍDOS EM GRUPOS CORRIGIDO PELO APOE | 46 |
| TABELA 5. VALORES MÁXIMOS DA SUBSTÂNCIA BRANCA REGIONAL (VALORES DE VOXEL EXTRAÍDOS DA COORDENADA DE SIGNIFICÂNCIA MÁXIMA, CORRIGIDA PARA A SUBSTÂNCIA MASSA BRANCA TOTAL NO CÉREBRO) LEVANDO EM CONTA A INFLUÊNCIA DO APOE 4 E INTERVALO DE TEMPO ENTRE OS GRUPOS | 48 |

LISTA DE ABREVIATURAS

| | |
|-----------------|--|
| AASM | <i>American Academy of Sleep Medicine</i> |
| AOS | Apneia obstrutiva do sono |
| APOE | Apolipoproteína E |
| CO ₂ | Dióxido de carbono |
| CPAP | Pressão positiva contínua nas vias aéreas |
| DARTEL | <i>Diffeomorphic anatomical registration using exponentiated lie algebra</i> |
| DNA | Ácido Desoxirribonucleico |
| DTI | Imagem por Tensores de Difusão |
| DSM | Manual diagnóstico e estatístico de transtornos mentais |
| ECG | Eletrocardiograma |
| IAH | Índice de apneia hipopneia |
| IMC | Índice de massa corpórea |
| MNI | <i>Montreal Neurological Institute</i> |
| N | Número |
| NREM | <i>Non rapid eye moviment</i> |
| O ₂ | Oxigênio |

| | |
|----------------------|--|
| PetCO ₂ | pressão parcial de gás carbônico no final da expiração |
| PetO ₂ | Pressão parcial de oxigênio no final da expiração |
| REM | <i>Rapid eye moviment</i> |
| RM | Ressonância Magnética |
| SKT | <i>Short Cognitive Performance Test</i> |
| SPM | <i>Statistical Parametric Mapping</i> |
| SVC | <i>Small volume correction</i> |
| VBM | morfometria baseada em voxel |
| VO ₂ pico | Consumo de oxigênio no pico do exercício |
| VE/VCO ₂ | Equivalente ventilatório de dióxido de carbono |
| VE/VO ₂ | Equivalente ventilatório de oxigênio |
| RR | Razão de troca respiratória |
| 3D | Terceira dimensão |

LISTA DE SÍMBOLOS

| | |
|-------------------|-------------------------------------|
| = | Igual a |
| > | Maior que |
| ≤ | Menor ou igual que |
| ≥ | Maior ou igual que |
| eventos/h | Eventos por hora de sono |
| kg/m ² | Quilograma por metro quadrado |
| min | Minuto |
| mL/kg/min | Mililitro por quilograma por minuto |
| mm Hg | Milímetro de mercúrio |
| W | Watts |
| ε | Epsilon |

LISTA DE SIGLAS

| | |
|----------------|---|
| CAPPesq | Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa |
| InCor/HC-FMUSP | Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo |
| InCor | Instituto do Coração |
| InRad | Instituto de Radiologia |
| USP | Universidade de São Paulo |

Resumo

RESUMO

GOYA TT. Efeitos do treinamento físico no volume de substância branca cerebral e parâmetros cognitivos em pacientes com apneia obstrutiva do sono [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2022.

Introdução: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada pela obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores causando eventos de desaturação de oxigênio, despertares e fragmentação do sono. Os eventos repetidos de hipóxia durante o sono acarretam danos nas estruturas cerebrais e déficits cognitivos que afetam a memória, atenção/função executiva. O objetivo desse estudo foi avaliar o efeito do treinamento físico supervisionado no volume regional de substância branca cerebral e parâmetros cognitivos em pacientes com AOS, levando em consideração o alelo $\epsilon 4$ do polimorfismo da apolipoproteína E (associada com declínio cognitivo).

Métodos: Indivíduos sedentários recentemente diagnosticados com AOS moderada a grave (índice de apneia-hipopneia, IAH ≥ 15 eventos / h) foram randomizados para o grupo não treinado ou grupo treinado com exercícios físicos (72 sessões). Polissonografia noturna convencional, ergoespirometria, imagem de ressonância magnética de crânio (RMI) e testes cognitivos foram realizados no início e ao final do estudo. O treinamento físico consistiu em 3 sessões semanais de 60 min de duração. Cada sessão incluiu aquecimento, exercício aeróbio, exercício de resistência muscular localizada e alongamento. Foi utilizado teste t de Student para amostras independentes a fim de comparar as características físicas, clínicas, hemodinâmicas entre os grupos. Para a comparação das variáveis estudadas antes e após o treinamento físico entre os grupos foi empregado ANOVA de dois fatores para medidas repetidas. O teste *post-hoc* foi aplicado para determinar a diferença entre os grupos quando necessário. Foi aceito como diferença significativa quando $P \leq 0,05$. Foi utilizada a análise de morfometria baseada em voxel (VBM) para investigar as alterações de volume cerebral regional e global de substância branca entre os grupos de AOS (não treinado e treinado) usando dados de RMI antes e após intervenção. No nível global, investigamos a influência do treinamento nos volumes cerebrais usando uma análise de variância de duas vias. No nível regional, usamos um teste estatístico fatorial flexível para comparar a média da substância branca nas mudanças de volume entre os grupos após período controle ou intervenção com treinamento físico. **Resultados.** O treinamento físico promoveu uma diminuição significativa, da gravidade da AOS, do índice de despertares, do índice de dessaturação de O_2 , bem como diminuição no peso corporal e melhora na capacidade cardiorrespiratória. Em nível global, não houve alteração significativa no volume total de substância branca cerebral. Em nível regional, os indivíduos treinados apresentaram alterações generalizadas do volume regional com aumento proeminente em valores do pico de substância branca regional no fascículo fronto occipital inferior esquerdo, giro frontal inferior direito comparados com o grupo não treinado ($P < 0.05$). Houve um aumento nas funções cognitivas de memória e atenção. A magnitude de alterações nos testes de memória e parâmetros do sono foi associada a alterações regionais na substância branca cerebral em área frontal após o programa de treinamento físico. **Conclusões.** O treinamento físico melhorou a capacidade máxima de exercício, promoveu uma diminuição modesta, mas significativa na gravidade da AOS, promoveu aumento do volume substância branca em região frontal e melhorou das funções cognitivas (memória e atenção). A

intervenção com treinamento físico pode diminuir o risco de desenvolver declínio cognitivo e alterações cerebrais na AOS.

Palavras-Chave: Apneia obstrutiva do sono. Substância branca. Cognição. Atenção. Memória. Treinamento físico.

Abstract

ABSTRACT

Goya TT. Effects of physical training on cerebral white matter volume and cognitive effects in patients with obstructive sleep apnea [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2022.

Introduction. Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by partial or total obstruction of the upper airways causing oxygen desaturation events, awakenings and sleep fragmentation. Repeated events of hypoxia during sleep lead to damage to brain structures and cognitive deficits that affect memory, attention/executive function. The aim of this study was to evaluate the effect of supervised physical training on regional brain white matter volume and cognitive parameters in patients with OSA, taking into account the $\epsilon 4$ allele of the apolipoprotein E polymorphism (associated with cognitive decline). Methods: Newly diagnosed sedentary subjects with moderate to severe OSA (apnea-hypopnea index, AHI ≥ 15 events/h) were randomized to the untrained or exercise-trained group (72 sessions). Conventional nocturnal polysomnography, ergospirometry, cranial magnetic resonance imaging (MRI), and cognitive tests were performed at baseline and at the end of the study. Physical training consisted of 3 weekly sessions of 60 min duration. Each session included warm-up, aerobic exercise, resistance exercise, and stretching. Student's t test was used for independent samples in order to compare physical, clinical and hemodynamic characteristics between the groups. To compare the variables studied before and after physical training between the groups, two-way ANOVA for repeated measures was used. Duncan's post-hoc test was applied to determine the difference between groups when necessary. It was accepted as a significant difference when $P \leq 0.05$. Voxel-based morphometric (VBM) analysis was used to investigate regional and global white matter brain volume changes between OSA groups (untrained and trained) using MRI data before and after intervention. At the global level, we investigated the influence of training on brain volumes using a two-way analysis of variance. At the regional level, we used a flexible factorial statistical test to compare the mean white matter volume changes between groups after a control period or exercise training intervention. We observed different patterns in global and regional white matter changes in the groups.

Methods. Sedentary subjects newly diagnosed with moderate to severe OSA (apnea-hypopnea index, AHI ≥ 15 events/h) were randomized to the untrained or exercise-trained group (72 sessions). Conventional nocturnal polysomnography, ergospirometry, cranial magnetic resonance imaging, and cognitive tests were performed at baseline and at the end of the study. Exercise training consisted of 3 weekly sessions of 60 min duration. Each session included warm-up, aerobic exercise, resistance exercise, and stretching. Student's t test was used for independent samples in order to compare physical, clinical and hemodynamic characteristics between the groups. To compare the variables studied before and after exercise training between the groups, two-way ANOVA for repeated measures was used. Post-hoc test was applied to determine the difference between groups when necessary. It was accepted as a significant difference when $P \leq 0.05$. Voxel-

based morphometric (VBM) analysis was used to investigate regional and global white matter brain volume changes between OSA groups (control and physical training) using cranial MRI data before and after intervention. At the global level, we investigated the influence of training on brain volumes using a two-way analysis of variance. At the regional level, we used a flexible factorial statistical test to compare the mean white matter volume changes between groups after a control period or exercise training intervention. **Results.** Exercise training promoted a significant decrease in OSA severity, arousal index, O₂ desaturation index, as well as a reduction in body weight and improvement in cardiorespiratory capacity. At the global level, there was no significant change in the total volume of cerebral white matter. At the regional level, the regional trained numbers increased (increased regional values of increased peak white matter peak with increase in regional values of increased occipital white matter peak in occipital frontal fasciculus <0.05). There was an increase in the cognitive functions of memory and attention. The magnitude of changes in memory and attentional tests were associated with a regional white matter changes after exercise training program. **Conclusions.** Exercise training improved maximal exercise capacity, promoted significant decrease in OSA severity, promoted an increase in white matter volume in the frontal region and improved cognitive functions (memory and attention). Intervention with exercise training may decrease the risk of developing cognitive decline and brain changes in OSA.

Keywords: Obstructive sleep apnea. White matter. Cognition. Attention. Memory. Exercise.

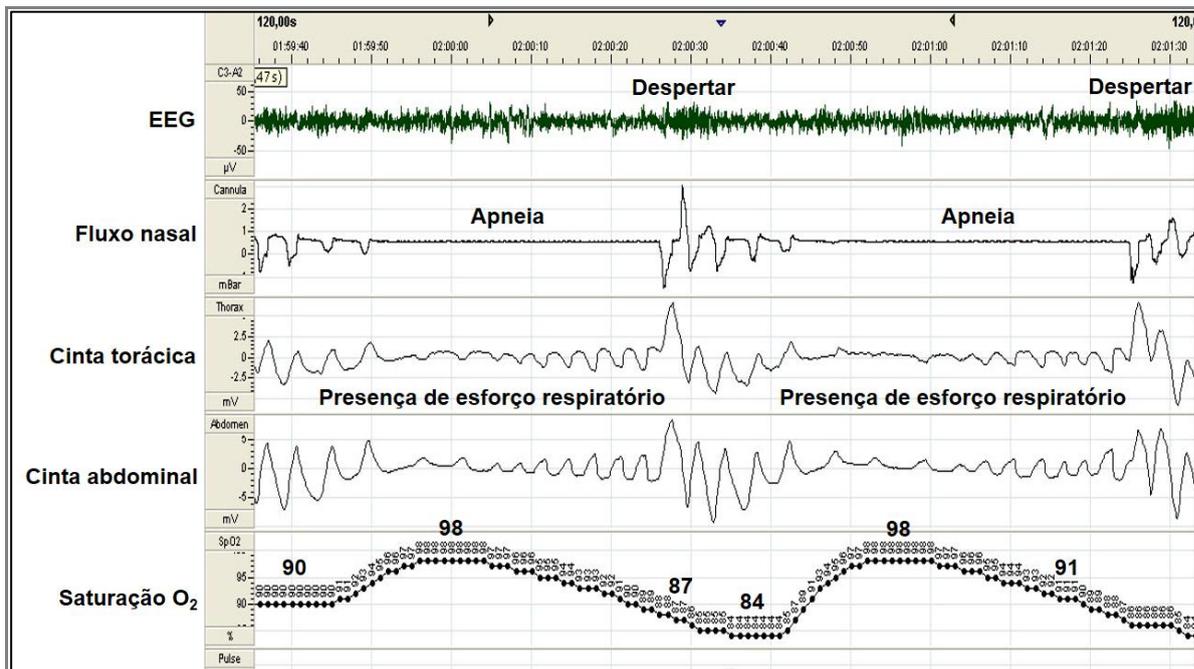
1 Introdução

1. INTRODUÇÃO

1.1. Apneia obstrutiva do sono

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio respiratório caracterizado por colapso das vias aéreas superiores repetitivas durante o período do sono, apresentam eventos de obstruções parciais (hipopneias) ou totais (apneias) do fluxo respiratório, com presença de esforços respiratórios vigorosos, seguida pela queda de pelo menos 3% ou mais na saturação de oxigênio (Iber et al., 2007), ao final de cada evento ocorre despertar para restauração da passagem de fluxo aéreo e esse evento pode repetir durante todo o período do sono (Somers et al., 1995). Vide Figura (figura 1).

Figura 1 - Representação do traçado da polissonografia de um indivíduo apresentando apneia obstrutiva durante o sono



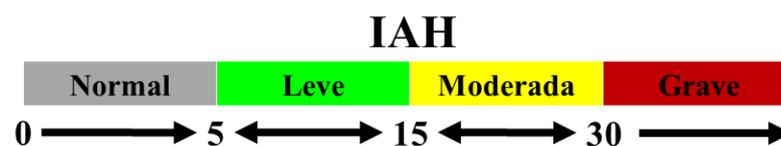
Fonte: Laboratório do sono FMUSP.

EEG = canal de eletroencefalograma.

A figura 1 mostra a ausência do fluxo aéreo (apneia) simultaneamente a um intenso esforço inspiratório nas cintas torácica e abdominal. Curva de oximetria mostra queda da saturação de oxigênio (O₂) durante os eventos de apneias.

Os eventos de AOS, são avaliados pelo exame de polissonografia noturna, técnica padrão-ouro que ocorre durante o período noturno. O exame de polissonografia fornece informações detalhadas do índice de apneia-hipopneia (IAH), saturação da oxi-hemoglobina, número de despertares, movimentos de perna, queixo e ronco (Iber et al., 2007; Somers et al., 1995; Young et al., 1993). O IAH é obtido pelo número total de eventos de apneia e hiponeia, dividido pelo tempo total de sono (Drager et al., 2009). O resultado do IAH define a gravidade da AOS (figura 2). Indivíduos que apresentam valores de IAH entre 0 e 4,9 eventos por hora são classificados como normal, IAH entre 5 e 14,9 eventos por hora de sono são classificados com AOS leve, aqueles com IAH entre 15 e 29,9 eventos por hora de sono são classificados com AOS moderada e os pacientes que apresentam IAH ≥ 30 eventos por hora por sono são classificados com AOS grave (Iber et al., 2007).

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



1.2. Prevalência da AOS

Dados epidemiológicos demonstraram que nos Estados Unidos, a prevalência da AOS diagnosticada pelo IAH ≥ 15 eventos/hora de sono foi estimada em 9% nos homens e 4% nas mulheres com idade entre 30 e 60 anos (Young et al., 1993). No Brasil, esses dados são alarmantes; estudo conduzido pelo Instituto do sono na região metropolitana de São Paulo mostrou que a prevalência de AOS em pacientes com idade entre 20 a 80 anos foi de 25% em homens e 9,6% em mulheres apresentaram IAH ≥ 15 eventos/hora de sono, constatando que um a cada três brasileiros atendem os critérios para AOS (Tufik et al., 2010). Mais recentemente, um estudo realizado na Suíça e denominado *HypnoLaus* apresentou uma prevalência de 23,4% em mulheres e 49,7% em homens com distúrbio respiratório do sono ≥ 15 eventos por hora de sono (Heinzer et al., 2015).

A prevalência da AOS é maior em homens, sobrepeso e obesidade (Schwartz et al., 2008; Tufik et al., 2010; Heinzer et al., 2015) e aumenta em ambos os gêneros com o avançar da idade (Tufik et al., 2010, Heinzer et al., 2015). Outros fatores que corroboram para aumento do IAH incluem retrusão maxilar, diminuição mandibular, aumento do tamanho da língua, palato mole e posição inferior do osso hióide. Estas anormalidades crânio-faciais levam a um estreitamento na via aérea da faringe em pacientes com AOS (Henderson et al., 2003; Neelapu et al., 2017) durante a posição deitada associada com o relaxamento das partes moles durante o sono.

1.3. Consequências da AOS

Durante os eventos de AOS, ocorrem hipóxia intermitente, hipercapnia, dessaturação da oxihemoglobina, variações da pressão intratorácica, elevação da pressão arterial que cronicamente causam a inflamação, lesão do endotélio, aumento da atividade nervosa simpática, fragmentação do sono (despertares) (Somers et al., 1995; Narkiewicz et al., 1999). Os eventos respiratórios durante o sono têm sérias consequências durante a vigília, incluindo fadiga e déficits cognitivos que afetam memória (Medeiros et al., 2012), atenção e função executiva (Beebe et al., 2003; Canessa et al., 2011). A sonolência excessiva diurna (Beebe et al., 2003) presente nestes pacientes estão associados a elevadas chances de dormir ou ficar sonolento durante uma tarefa importante que demandam altos níveis de atenção, aumentando três vezes mais a chance de acidentes automobilísticos ou de trabalho, morbidade e mortalidade nesta população (Punjabi et al., 2009; Dewan et al., 2015). Outra consequência da AOS é o aumento do risco cardiovascular como hipertensão (Somers et al., 1995), doenças como infarto do miocárdio, insuficiência cardíaca, acidente vascular cerebral (Bradley et al., 2009) e diabetes (Dewan et al., 2015).

1.4. Arquitetura e fragmentação do sono na AOS

O sono está associado a uma variedade de alterações em parâmetros fisiológicos específicos durante as fases do sono e controlado por circadianos, como alterações na liberação hormonal, controle cardiovascular, regulação da respiração e

fisiologia gastrointestinal. Os ciclos de sono são observados em traçados eletroencefalográficos, cujas características elétricas, comportamentais e funcionais permitem classificar o sono em fases. A fase do sono NREM (*Non rapid eye movement*) é caracterizada por sono de ondas lentas ou sincronizada. É a fase que inicia o sono e o aprofunda gradativamente, à medida que as ondas cerebrais se tornam progressivamente mais lentas. O sono NREM é dividido em estágios 1, 2, 3. No adulto, o sono geralmente inicia no estágio 1 (5 % do tempo total em sono), seguido do estágio 2 (45%) e estágio 3 (25%). O estágio 3 equivale ao sono de ondas lentas caracterizado pelo aparecimento de ondas deltas de alto potencial (> 70 microvolts) no eletroencefalograma sendo este estágio o mais profundo do sono NREM (Iber et al., 2007). Os eventos de apneia-hipopneia durante o sono levam a redução significativa das ondas delta do sono NREM e conseqüentemente afetam o processamento cognitivo (Cosentino et al., 2008). O sono NREM é considerado restaurador, por estar associado à restituição da estrutura proteica neuronal e ao aumento da secreção do hormônio de crescimento. A fase NREM tem sido considerada crucial na consolidação da memória declarativa. Sugere-se que durante fases mais profundas do sono NREM neurônios do hipocampo comunica-se com o neocortex transferindo informações durante o sono para a consolidação da memória (Fogel et al., 2012). A fase do sono REM (*rapid eye movement*), ocorre a intervalos de aproximadamente 90 min, normalmente após ciclo completo de sono NREM e está associado à ocorrência de sonhos. A fase do sono REM corresponde a aproximadamente 20-25% do tempo de sono. Na fase REM observa-se uma atividade maior dos olhos, aumento da atividade simpática, redução do tônus muscular. Estudo em animais e em humanos têm demonstrado que a privação do sono REM prejudica a formação da memória espacial, emocional, sistema sensorio motor e aprendizagem motora (Peever et al., 2017). Apesar de o sono REM ser citado como importante para aprendizagem e memória, ainda é incerto como o sono REM facilita a plasticidade e o aprendizado.

A AOS está associado a grandes alterações na arquitetura do sono que incluem diminuição na fase de sono profundo (estágio 3) e do sono REM (Heinzer et al., 2001), fragmentação do sono devido ao aumento significativo do número de despertares (Goya et al., 2016) trazendo prejuízos na qualidade do sono (Li et al., 2014). A hipóxia intermitente pode levar não só declínio nas funções cognitivas

(Cosentino et al., 2008), mas também alterações a estrutura do cérebro (incluindo substância branca, cinzenta e alterações nas redes cerebrais) devido ao comprometimento crônico da neurogênese que é dependente do sono e da plasticidade sináptica. Devido ao processo neurodegenerativo que ocorre no cérebro de pacientes com AOS estes podem estar mais vulneráveis à demência (Gosselin et al., 2019).

Estudos conduzidos em animais expostos à hipóxia intermitente mostraram efeitos deletérios no córtex e outras regiões do cérebro, sendo que estes efeitos podem ser influenciados por fatores genéticos e agentes neuroprotetores (Row, 2007). Por outro lado, é sabido que intervenções não farmacológicas, como a de atividades cognitivas, linguagem, intervenções sociais, orientação nutricional e a atividade física regular podem representar importantes fatores de proteção ao declínio cognitivo e as alterações cerebrais (Zandi et al., 2004; Santos et al., 2015).

1.5. Impacto da AOS nas funções cognitivas e estrutura cerebral

Eventos repetidos de hipóxia e reoxigenação durante os episódios de apneia do sono induzem ao aumento do estresse oxidativo (Zhan et al., 2005) e processo inflamatório (Ohga et al., 2003). O processo inflamatório aumentado em modelo animal e indivíduos com AOS foi associado à neurodegeneração, alterações, (Macey et al., 2008), danos estruturais (Beebe et al., 2002) e déficits cognitivos (Ayalon et al., 2009; Beebe et al., 2002). A hiperativação simpática na vigília e durante episódios de apneia do sono também pode estar diretamente associada à degeneração neural (Macey et al., 2008). A hipóxia intermitente afeta as funções do córtex pré-frontal e do hipocampo: áreas do cérebro envolvidas na memória, atenção e função executiva.

Diversos estudos apresentaram alterações cognitivas em pacientes com AOS. O estudo de Saunamäki et al. (2009) avaliou homens de meia idade que foram divididos em grupo com diagnóstico prévio de AOS (n=20) e grupo considerado saudáveis (n=20, controle). No grupo com AOS, 2,5% a 12,5% dos pacientes apresentaram alterações cognitivas leve e 5 a 15% moderada a grave quando comparado ao grupo controle.

No estudo conduzido por Antonelli et al. (2004) que avaliou 49 adultos de meia idade recém diagnosticados com AOS, os autores verificaram que um a cada quatro pacientes apresentam alterações cognitivas consideráveis. Pierobon et al. (2008) avaliou 157 pacientes obesos com AOS (IAH >10 eventos por hora de sono), 64 pacientes (40,8% da amostra do estudo) não apresentaram déficits cognitivos, e 84 (59,2%) apresentaram pelo menos uma função cognitiva prejudicada. Na meta-análise de Leng et al. (2017) com pacientes com distúrbio respiratório do sono, os pesquisadores avaliaram 6 estudos prospectivos e mostraram que pacientes com distúrbio respiratório do sono tem 26% maior de risco em desenvolver comprometimento cognitivo ou demência quando comparado com pacientes sem distúrbio respiratório do sono.

A vigilância, atenção/função executiva e memória são os domínios cognitivos mais comumente prejudicados, enquanto as habilidades psicomotoras, a linguagem e a função visuoespacial permanecem menos afetadas na AOS (Olaithe et al., 2013; Leng et al., 2017). A atenção é caracterizada pela capacidade de focar em uma tarefa e ignorar outros estímulos do ambiente (Sarter et al., 2001). O declínio da atenção sustentada nos pacientes com OSA pode resultar em prolongamento no tempo de reação (Beebe et al., 2003), aumento no tempo de resposta para as tarefas, aumento dos erros na tarefa, declínio na quantidade de respostas corretas (Goya et al., 2016) e comprometimento na capacidade de realizar mais de uma tarefa simultaneamente (Beebe et al., 2003). Em um estudo prévio conduzido pelo nosso grupo (Goya et al., 2016) observamos que pacientes com AOS moderada a grave apresentaram redução do número de palavras totais aumentaram o número de erros e reduziram o número de respostas corretas durante o teste de atenção e função executiva (*Stroop Color Word Test*) quando comparado com grupo controle. O número de erros na tarefa cognitiva foi diretamente associado à severidade dos parâmetros do sono, ou seja, quanto maior o número de erros no terceiro min de teste, pior foi o IAH, índice de despertares e saturação mínima de O₂ durante o sono.

A memória é uma capacidade complexa que compromete a habilidade em registrar, armazenar, reter e recuperar as informações (Canessa et al., 2011; Aiello et al., 2016; Beebe et al., 2003). A memória não é um sistema único, é diferenciada em tipos de memórias que englobam a memória episódica ou declarativa que é responsável pelos acontecimentos da vida e lembranças de experiências (Naëgelé

et al. 2006), sendo uma memória de longo prazo (Medeiros et al., 2012). Memória processual é responsável pela aprendizagem com ênfase nas habilidades perceptivas-motoras ou cognitivas (Naëgelé et al. 2006) e seu armazenamento (Medeiros et al., 2012). Memória de trabalho é responsável pela manutenção temporária e do processamento da informação muito útil para acessos imediatos (Naëgelé et al. 2006). Em pacientes com AOS, além da atenção, a memória também está afetada, comprometendo a habilidade em registrar, armazenar, reter e recuperar as informações (Canessa et al., 2010; Aiello et al., 2016).

Naëgelé et al. (2006) estudou noventa e cinco pacientes com AOS. Estes foram avaliados em testes padrões de memória episódica ou declarativa, processual e de trabalho. Os resultados demonstram que pacientes com AOS o comprometimento da memória foi leve, mas significativa, comprometendo as 3 memórias avaliadas no estudo. Os autores apontam um déficit na recuperação nos testes de memória episódica e prejuízo na memória processual visuomotora da região subcortical ou pré-frontal e estriatal, respectivamente. Beebe & Gozal (2002) propoem que a fragmentação do sono e hipóxia intermitente perturbam os benefícios restauradores do sono e causam danos químicos e estruturais no cérebro a nível celular.

Estudo conduzido no Brasil (Medeiros et al., 2012), avaliaram 20 pacientes com AOS moderada a grave com idade entre 50 e 68 anos. Os pesquisadores relataram que a memória processual avaliada pelo teste de labirinto mostrou pior recuperação e foram correlacionadas com alterações do estágio 3 do sono, sugerindo que essas alterações possam produzir alterações funcionais importantes nos circuitos cerebrais da memória (Medeiros et al., 2012) envolvendo o córtex frontal e estruturas do diencéfalo. Neste estudo, os pesquisadores não encontraram alterações na memória declarativa associada ao hipocampo e outras estruturas como tálamo, hipotálamo e amígdala (Medeiros et al, 2012).

Os estudos referentes à estrutura cerebral revelam alterações no volume da substância cinzenta em regiões do cérebro de indivíduos com AOS, sendo que a extensão do declínio aumenta com a gravidade da AOS (Macey et al., 2002). A substância branca cerebral foi significativamente alterada na região dos axônios ligados a estruturas do sistema límbico, frontal, temporal, córtex parietal e na projeção do cerebelo indivíduos com AOS (Macey et al., 2008).

A perfusão cerebral também está alterada nos pacientes com AOS (Joo et al., 2007). Estudos em pacientes com AOS moderada a severa evidenciam redução do fluxo sanguíneo cerebral regional durante a vigília, sugerindo que a hipoperfusão poderia estar associada com ativação do lobo frontal pelos despertares repetitivos (consequentes das apneias). Na AOS, alterações estruturais, metabolismo de glicose cerebral e hipoperfusão cerebral foram associados não somente com alterações na função fisiológica, mas também com déficits em testes neurocognitivos em diversos domínios (Ayalon et al., 2009) e aumento nos sintomas de depressão e ansiedade (Toschi-Dias et al., 2013).

Utilizando a ressonância magnética (RM) de crânio, Macey et al. (2002, 2008) avaliou mudanças nos volumes da substância cinzenta e branca cerebral, líquido cefalorraquidiano através da técnica de morfometria baseada em voxel (VBM) em indivíduos com e sem AOS. Neste estudo foi observado que indivíduos com AOS possuem alteração no volume cerebral. Essas alterações podem levar a uma cascata de danos neurais resultando em redução dos estímulos respiratórios durante o sono (Macey et al., 2002) e disfunções cognitivas (Canessa et al., 2011). Alterações no volume de substância cerebral em áreas do cortex frontal e temporal encontrados nos indivíduos com AOS (Beebe et al., 2003; Beebe & Gozal, 2002) podem contribuir para déficits cognitivos neste grupo. Áreas cerebrais afetadas também podem levar prejuízos na regulação cardiovascular, controle respiratório e humor (Macey et al., 2008).

A perda na integridade das fibras do trato neural da substância branca em regiões cerebrais em indivíduos com AOS está diretamente associada a funções comportamentais e fisiológicas. Estudos mostraram redução na integridade das fibras da substância branca em indivíduos com AOS quando comparados com controles saudáveis (Macey et al 2008; Castronovo et al., 2014; Koo et al., 2020). As alterações na substância branca revelaram uma associação significativa com o desempenho de atenção e memória em pacientes com AOS (Koo et al., 2020). Castronovo et al. (2014) avaliou alterações na substância branca em pacientes com AOS ao longo do tempo utilizando o tratamento com dispositivo de pressão positiva nas vias aéreas (CPAP) em curto prazo (3 meses) e longo prazo (12 meses). No estudo foi observado que pequenas alterações ocorreram nos 3 primeiros meses de tratamento no grupo intervenção em comparação com os valores do grupo controle.

No entanto os valores foram mais evidentes após o período de 12 meses. O estudo concluiu que o tratamento com 12 meses de CPAP pode reverter anormalidades estruturais observadas na substância branca em indivíduos com AOS. A adesão ao tratamento pode levar não apenas à melhora clínica, mas também a melhora expressiva em áreas do cérebro.

1.6. Depressão na AOS

Depressão e ansiedade estão entre os transtornos mentais mais comuns na população em geral (Tiller, 2013). A maioria dos indivíduos apresentam os dois transtornos. Pacientes que apresentam estes dois transtornos apresentam uma relação combinada sendo mais graves, com maior risco de suicídio, são mais incapacitantes, são mais resistentes ao tratamento e resultam em maior prejuízo psicológico, físico, social do que qualquer outro transtorno sozinho (Tiller, 2013). Em geral, indivíduos com sintomas de depressão e ansiedade apresentam fadiga e perda de energia, falta de atenção e concentração, memória prejudicada, indecisão, irritabilidade, dores musculares, tensão muscular, náusea, vômito, taquicardia, dor no peito, falta de ar, tonturas, vertigem, visão turva e parestesia. (Tiller, 2013).

Por outro lado, os distúrbios do sono têm sido associados a transtornos mentais (Okada et al., 2022; Duan et al., 2022). Stubbs et al. 2016 em sua meta-análise encontrou uma prevalência de AOS de 25,7% de AOS em pacientes com transtornos psiquiátricos. Ou seja, um a cada quatro pacientes com transtorno mental grave apresentam AOS. O aumento de um ponto na escala de depressão foi associado com 13% de depressão e 4% para ansiedade em paciente com AOS (Duan et al., 2022). A cada aumento na pontuação das avaliações de depressão e ansiedade maior seria a associação de risco para AOS.

A literatura reforça a associação entre sintomas (depressão e ansiedade) e a presença da AOS. Estudos também mostram que regiões do cérebro afetadas na ansiedade e depressão que englobam as estruturas do sistema límbico, frontal, temporal, córtex parietal e cerebelo (Macey et al 2006) estão alteradas nos pacientes com AOS. No presente estudo, incluímos a escala de depressão e ansiedade para pareamento destes sintomas entre os grupos no momento basal, uma vez que sintomas de depressão e ansiedade podem

contribuir para alterar as estruturas cerebrais em pacientes com AOS (Goya et al., 2016).

1.7. Polimorfismo da apolipoproteína E e AOS

Apolipoproteína E (APOE) é uma proteína plasmática que regula a homeostase de lipídios por meio do transporte de líquidos no tecido ou em um tipo de célula para a outra (Mahley et al., 2000). Em tecidos da periferia, APOE é produzida principalmente pelo fígado e macrófagos e controla o metabolismo do colesterol numa forma dependente da isoforma. Ela é codificada por um gene localizado no cromossomo 19 e possui 3 alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ e $\epsilon 4$, que codificam isoformas distintas da APOE. A frequência desses três alelos na população caucasiana em geral é de aproximadamente 8% (APOE $\epsilon 2$), 78% (APOE $\epsilon 3$) e 14% (APOE $\epsilon 4$) (Utermann et al., 1980; Martins et al., 1995). A isoforma $\epsilon 4$ é um fator de risco e não uma causa determinante da Doença de *Alzheimer*, indicando que existem outros fatores ambientais e genéticos atuando no desenvolvimento da doença. Estudos com ratos transgênicos indicam que a proteína APOE contribui para a deposição da proteína β -amilóide, sendo este efeito mais acentuado na presença da isoforma $\epsilon 4$ (Bales et al., 1997). Os indivíduos que possuem pelo menos um alelo $\epsilon 4$ apresentam risco elevado de desenvolver déficits cognitivos quando comparado aos indivíduos sem o alelo $\epsilon 4$.

Estudos têm mostrado que a presença da apneia do sono e o alelo $\epsilon 4$ do polimorfismo da APOE pode aumentar o risco do declínio cognitivo (Spira et al., 2008; Nikodemova et al., 2013). Alguns investigadores encontraram uma associação entre o IAH e os escores no Mini Exame do Estado Mental em indivíduos com APOE $\epsilon 4$, indicando que a presença do polimorfismo da APOE $\epsilon 4$ confere um risco aumentado para o declínio cognitivo em indivíduos com apneia do sono (Spira et al., 2008). No presente estudo todas as análises serão conduzidas usando o alelo APOE $\epsilon 4$ como covariável. Este controle é importante porque descobertas recentes de estudos com neuroimagem sugeriram que o comprometimento cerebral poderia ser acelerado pela presença do alelo APOE $\epsilon 4$ (Mosconi et al., 2004; Kisler, 2017). Uma única cópia do alelo $\epsilon 4$ foi suficiente para determinar as reduções no metabolismo

cerebral envolvendo principalmente o córtex frontal (Mosconi et al., 2003, Mosconi et al., 2004). Os autores reforçam a importância de levar em consideração os efeitos do polimorfismo da APOE ϵ 4 em futuros ensaios clínicos para ensaios terapêuticos (Mosconi 2004). Esta informação abre a possibilidade de que variações genéticas relacionadas ao polimorfismo da APOE desempenhem algum papel na mediação da associação entre declínio cognitivo e alterações cerebrais na AOS.

1.8.Efeitos do treinamento físico na AOS

O tratamento padrão ouro da apneia do sono é o uso do *CPAP*. Este dispositivo gera uma pressão positiva durante o ciclo respiratório mantendo a via aérea superior permeável durante a inspiração e expiração impedindo o colapso das paredes faríngeas. O *CPAP* tem mostrado a eliminação ou redução dos episódios de apneia e hipopneia durante o sono, redução de despertares e da dessaturação da hemoglobina, tendo efeitos positivos no sistema cardiovascular de pacientes com AOS (McNicholas, 2007). No entanto, devido ao desconforto noturno produzido pelo *CPAP*, a adesão está longe de ter uma aderência ideal entre os pacientes (Kline et al., 2011) e situa-se entre 50-80% (Wright et al., 1997).

Por outro lado, a inatividade física parece ser um fator importante relacionado à AOS. Simpson et al. (2015), observaram essa relação através da análise do nível de exigência física nas atividades cotidianas e nível de exercício físico regular. O estudo mostrou que indivíduos com AOS se exercitavam menos nas suas atividades cotidianas, no trabalho e no nível de exercício físico regular. Algumas estratégias podem ser inseridas como opções coadjuvantes junto ao tratamento convencional da apneia do sono. Uma dessas estratégias é o treinamento físico. A literatura tem mostrado que o tratamento com exercício físico por si só reduz o IAH em pacientes com AOS moderada a grave. Estudos prévios demonstraram redução do peso corporal, gordura na região cervical e redução da inflamação sistêmica em pacientes com AOS (Norman et al. 2000; Kline et al., 2011). Estudo de Maki-Nunes, et al. (2015) mostrou que o treinamento físico com duração de quatro meses associado com dieta hipocalórica teve redução significativa e controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática muscular em pacientes com AOS e doença cardiometabólica. Além disso, houve melhora nos fatores de risco cardiovascular

(redução dos níveis de glicose, e pressão arterial) e diminuição do IAH, e perda de peso. Possíveis mecanismos associados à melhora dos parâmetros do sono (diminuição da sonolência diurna, aumento da eficiência do sono, diminuição do IAH) incluem aumento do tônus dos músculos dilatadores das vias aéreas e diminuição do acúmulo de fluidos na região do pescoço (Andrade et al., 2016) que contribuem para a redução do colapso das vias aéreas durante o sono nos pacientes com AOS.

Outros demonstraram que independentemente da perda de peso, o treinamento aeróbio resultou na redução do IAH, sonolência diurna, aumento da eficiência do sono e do VO_{2pico} (Andrade et al., 2016; Aiello 2016; Sengul et al., 2011; Kline 2011; Norman 2000; Giebelahus et al., 2000). No estudo prévio, demonstramos que pacientes com insuficiência cardíaca sistólica e AOS reduziu significativamente o IAH de grave para moderado, aumentou o tempo de sono no estágio 3 e melhorou a saturação mínima de O_2 durante o sono (Ueno et al., 2009) independente da perda de peso.

O treinamento físico também protegeu contra a deterioração do tecido cerebral (Radak et al., 2001, Tang et al., 2008, Kline et al., 2012). O suporte limitado para essa hipótese vem de pesquisas transversais de neuroimagem demonstrando que a aptidão cardiorrespiratória está positivamente associada ao volume cerebral (Erickson et al., 2009). O exercício de longo prazo durante 6 meses mostrou aumento do volume cerebral em resposta a exercícios de intensidade moderada (Colcombe et al., 2006).

Estudos usando métodos estruturais de neuroimagem mostraram anormalidades nas fibras de substância branca cerebral em comparação com controle (Castronovo et al., 2014; Salsone et al., 2021). O tratamento da AOS com uso de *CPAP*, aboliu a AOS, quase reverteu às anormalidades nas fibras de substância branca cerebral nos pacientes que aderiram ao tratamento (Castronovo et al., 2014; Salsone et al., 2021). Esses estudos sugerem que a substância branca cerebral está alterada na AOS e que o tratamento da AOS com *CPAP* normaliza essas alterações que estavam associadas ao funcionamento cognitivo. No entanto, os efeitos do treinamento físico na substância branca cerebral regional e global e sua associação com parâmetros cognitivos e gravidade do sono em pacientes com AOS não foram ainda estabelecidos.

2 Objetivos

2. OBJETIVOS

Investigar as alterações no volume cerebral regional de substância branca e parâmetros cognitivos nos grupos com aos não treinado (controle) e treinado (treinamento físico), levando em consideração o polimorfismo da apoe $\epsilon 4$.

Correlacionar os testes cognitivos e parâmetros do sono com as alterações no volume de substância branca após o programa de treinamento físico.

3 Hipótesis

3. HIPÓTESES

O treinamento físico irá levar a maiores alterações no volume de substância branca cerebral no grupo ao treinado em comparação ao grupo não treinado.

A magnitude de alterações nos testes de atenção, memória e parâmetros do sono estarão associadas a alterações regionais na substância branca cerebral após o programa de treinamento físico.

4 Métodos e procedimentos

4.MÉTODOS E PROCEDIMENTOS

4.1.Considerações gerais sobre os sujeitos estudados

4.1.1.Sujeitos

Para os estudos participaram 100 indivíduos sem doença cardiovascular, respiratória, renal, neuropsiquiátrica. Os indivíduos convidados eram da comunidade externa (amigos e parentes dos pacientes que manifestaram interesse pelo estudo). Foi aplicado um questionário para selecionar aqueles que preencheram os critérios de inclusão e exclusão do presente estudo, seguido da aplicação do Mini Exame do Estado Mental; polissonografia noturna convencional (para a confirmação de presença de apneia de grau moderada a severa como proposto no estudo); avaliação cardiopulmonar em esforço e avaliação de ressonância magnética.

4.2.Critérios de inclusão

Os critérios de inclusão do estudo foram:

- ✓ Índice de apneia e hipopneia \geq 15 eventos por hora de sono;
- ✓ Escolaridade maior ou igual a 2 anos de instrução formal;
- ✓ Homens, mulheres de idade cronológica entre 45-65 anos;
- ✓ Escore no Mini Exame do Estado Mental acima de 25 pontos.

4.3.Critérios de exclusão

Os critérios de exclusão do estudo incluem:

- ✓ Presença de doenças pulmonares;
- ✓ Insuficiência renal;
- ✓ Doença cardiovascular;
- ✓ Diabetes;
- ✓ Presença de próteses de metal,
- ✓ Marcapasso ou clip vascular;
- ✓ História de claustrofobia;

- ✓ Sequela de doença cerebrovascular ou acidente vascular cerebral assintomático;
- ✓ Presença de outras doenças que acometam o sistema nervoso central, tais como tumor, hidrocefalia, esclerose múltipla, traumatismo crânio encefálico ou epilepsia;
- ✓ Transtornos depressivos graves,
- ✓ Dependência de álcool e/ou outras substâncias que não nicotina e transtorno obsessivo compulsivo;
- ✓ Presença de outras condições médicas gerais, incluindo hipotireoidismo, hipertireoidismo, fibrilação atrial, síndrome de Cushing, neoplasias (exceto câncer de pele não-melanoma);
- ✓ Participar de outros estudos de intervenção farmacológicas ou não-farmacológicas;
- ✓ Tratamento atual de de apneia do sono; não realização das avaliações;
- ✓ Medicação de uso contínuo (exceto para hipertensão).

4.4.Aspectos éticos

O projeto (nº 833/10) foi pelo Comitê de Ética do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAPESQ). Todos os sujeitos da pesquisa receberam por escrito informações detalhadas sobre a natureza, métodos e objetivos dos estudos. Após esclarecimento de todas as dúvidas foi solicitada a assinatura de termo de consentimento informado a todos os participantes.

No atual estudo, indivíduos com IAH ≥ 15 eventos por hora de sono, foi dada uma explicação dos possíveis benefícios do exercício físico e outros tratamentos não farmacológicos da AOS. Foi dada a opção para estes pacientes com AOS moderada a grave buscarem um tratamento por conta se eles desejarem. Em seguida, aos pacientes que não buscaram nenhum tipo de tratamento foram randomizados para o grupo não treinado ou treinado. Para os indivíduos com AOS pertencentes ao grupo não treinado, ao término do período do estudo foi também oferecido o tratamento não-farmacológico através da orientação da realização do exercício físico e locais para a prática, tais como: clube-escola, Unidade Básica de Saúde.

4.5.Procedimentos

4.5.1.Avaliação da função cardíaca

Todos os pacientes foram submetidos a um ecocardiograma realizado por uma ecocardiografista que desconhecia a história do paciente ou o resultado da polissonografia. A avaliação da função cardíaca foi realizada para descartar pacientes assintomáticos com disfunção ventricular sistólica ($FE < 45\%$). Todas as imagens foram adquiridas usando um equipamento de ultrassom (Vivid E9, GE Vingmed, Horton, Noruega) com o uso de um transdutor multifrequência de 4 MHz.

O exame ecocardiográfico (figura 3) foi realizado seguindo a seguinte sequência: 1) ecocardiograma bidimensional completo, para excluir a presença de cardiopatia estrutural; 2) traçado de modo-M, para obtenção das medidas da espessura de paredes e diâmetros e da função sistólica. As medidas de função sistólica foram realizadas a partir do traçado modo-M, obtido através do corte paraesternal longitudinal do ventrículo esquerdo com os pacientes em decúbito lateral esquerdo. Todas as medidas foram realizadas obedecendo aos padrões da *American Society Echocardiography* (Nagueh et al, 2009). A fração de ejeção foi expressa em percentual e utilizou-se o método de *Teichholz* para essa medida.

Figura 3 Avaliação da função cardíaca



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

4.5.2. Polissonografia Noturna Convencional

A avaliação da apneia do sono foi realizada através da polissonografia noturna convencional, conforme o método descrito anteriormente (Ueno et al., 2017). Durante a polissonografia noturna, foram analisados os sinais fisiológicos do eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma sub-mentoniano, eletromiograma de pernas, ECG, monitor de cinta respiratória, monitor da saturação de O₂. Os movimentos toracoabdominais foram monitorizados por cintas torácicas e abdominais. O sistema de estagiamento padrão utilizado para os estágios do sono foi verificado visualmente de acordo com os critérios de Iber et al. (2007). Os eventos de apneias obstrutivas foram definidos com queda da amplitude do registro do termistor igual ou superior a 90% da linha de base, com duração mínima de 10 segundos com a presença do esforço respiratório avaliado pela cinta abdominal e torácica. As

hipopneias obstrutivas foram definidas como uma redução de, pelo menos, 30% da amplitude do fluxo aéreo captada pela cânula nasal, com duração mínima de 10 segundos, associada à dessaturação da oxi-hemoglobina maior que 3% e/ou despertar do eletroencefalograma. A soma de apneia e hipopneia por horas de sono determinou o IAH. A análise e laudo de todas as polissonografias foram realizados manualmente com inspeção visual pelo mesmo avaliador.

Figura 4 – Avaliação da polissonografia convencional noturna no laboratório



Fonte: Laboratório do sono

4.5.3. Exames sanguíneos e genotipagem polimorfismo da APOE

Todos os sujeitos do estudo foram submetidos à coleta de sangue por punção de veia periférica para a realização de exames sanguíneos em jejum de 8 a 10 horas que incluíram hemograma, glicemia, triglicérides, colesterol e respectivas frações no setor de coleta e análises clínicas do Incor-FMUSP. Os exames sanguíneos que

incluem: hemograma, glicemia, triglicérides, colesterol, frações. Para a genotipagem do polimorfismo da APOE, o DNA genômico foi extraído de linfócitos periféricos e o genótipo da APOE foi determinado utilizando a metodologia de reação em cadeia polimerase realizada no Laboratório de Genética e Cardiologia Molecular do InCor.

Os genótipos para APOE $\epsilon 2$ / $\epsilon 3$ / $\epsilon 4$ foram determinados por reação em cadeia da polimerase seguida por análise do comprimento do fragmento de restrição (Wang et al., 2006). No presente estudo, a presença de pelo menos 1 alelo $\epsilon 4$ foi considerado positivo. O alelo $\epsilon 4$ foi utilizado como uma covariável na análise dos dados da substância branca cerebral e dos testes do funcionamento cognitivo.

4.5.4. Avaliação antropométrica

A medida do peso corporal (quilogramas) foi realizada em uma balança digital com precisão de 50 gramas e capacidade de 200 quilogramas. A medida da estatura foi realizada por um estadiômetro com precisão de 0,1 centímetro. A análise da composição corporal foi realizada pelo aparelho de bioimpedância tetrapolar (Quantum II, RJL System, Clinton Twp, MI, EUA), (figura 5), que utiliza das diferentes propriedades de condução elétrica dos tecidos do organismo. Esse método considera a passagem de corrente elétrica entre quatro pontos do corpo do indivíduo (membros superiores e membros inferiores) e mede a oposição à passagem da corrente, a qual fornece valores de resistência e reactância. Essa oposição depende da composição de água da massa magra (músculos) e da massa gorda (tecido adiposo), sendo a gordura mais resistente à passagem da corrente elétrica. Ambos os valores são utilizados no software Cypress, RLJ Systems, e nele são fornecidos os valores de massa magra, massa gorda e massa de água em valores absolutos (quilogramas) e relativos (%) (Barbosa-Silva et al., 2003).

Figura 5 Avaliação da composição corporal



Fonte: <https://www.rjlsystems.com/wp-content/uploads/2018/10/RJL-Phase-Angle-Presentation.pdf> - pagina 2.

4.5.5. Avaliação da pressão arterial

A pressão arterial de repouso foi verificada pelo método auscultatório, após o paciente ficar por pelo menos 5 min sentado e quieto. Foi utilizado um esfigmomanômetro analógico adequado à circunferência do braço do paciente, posicionando o estetoscópio na artéria braquial. A aferição foi realizada por pelo menos 3 dias diferentes, pelo mesmo avaliador. Em mulheres não menopausadas, as variáveis hemodinâmicas foram avaliadas de 1 a 5 dias após o período menstrual, com o intuito de minimizar a influência dos hormônios femininos sob as variáveis estudadas. Os indivíduos foram classificados como hipertensos se a média da pressão arterial sistólica e diastólica foi ≥ 140 ou 90 mmHg (Chobanian et al., 2003).

4.5.6. Avaliação da capacidade cardiorrespiratória

A avaliação da capacidade cardiorrespiratória (figura 6) foi realizada através da medida do consumo de oxigênio de pico ($VO_{2\text{pico}}$) conforme o método reportado previamente (Ueno et al., 2017; Goya et al., 2016; Guerra et al., 2019). A avaliação da capacidade cardiorrespiratória máxima foi realizada através de um teste progressivo em cicloergômetro de membros inferiores (Ergoline – Via Sprint 150 P).

Simultaneamente ao teste de esforço, o indivíduo foi conectado a um analisador metabólico computadorizado (Medical Graphics Corporation-MGC, modelo CAD/Net 2001) através de um sistema de válvula e traqueia onde a ventilação pulmonar foi medida por um pneumotacógrafo a cada expiração do indivíduo. Através de sensores de oxigênio (O₂, célula de zircônio) e de dióxido de carbono (CO₂, infravermelho) foram analisadas as concentrações de O₂ e dióxido de carbono (CO₂), respectivamente a cada ciclo respiratório. A partir das análises da ventilação pulmonar e das concentrações dos gases expirados, foram calculados o VO₂pico e a produção de CO₂.

O limiar anaeróbio foi determinado no min em que o voluntário apresentou o menor valor de equivalente ventilatório de oxigênio (VE/VO₂) e pressão parcial de oxigênio no final da expiração (PetO₂), antes que esses parâmetros iniciem um aumento progressivo, e incremento não linear do valor da razão de troca respiratória (RR). O ponto de compensação respiratória foi definido no min em que o voluntário apresentou o menor valor de equivalente ventilatório de dióxido de carbono (VE/VCO₂), antes que esse parâmetro iniciasse aumento progressivo, e o valor máximo de pressão parcial de gás carbônico no final da expiração (PetCO₂), antes do início de uma queda progressiva nessa resposta. A capacidade física foi determinada pelo consumo de O₂ de pico. O limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratória foram parâmetros utilizados para prescrição individual do exercício. Para a realização do teste, foi utilizado o protocolo de rampa com aumento constante da carga, com incrementos de 5 a 20 W/min, de acordo com a carga máxima estimada para cada paciente no momento pré-protocolo e, ao final do protocolo, levando em consideração, a carga atingida durante o período do treinamento físico, com velocidade entre 60 a 70 rotações por min. Durante o teste de esforço, o comportamento cardiovascular foi continuamente avaliado através de eletrocardiograma com doze derivações simultâneas. A frequência cardíaca foi registrada em repouso com o voluntário posicionado sobre o cicloergômetro de membros inferiores, ao final de cada min do teste de esforço e durante o período de recuperação. Os valores pressóricos foram aferidos no repouso, nos trinta segundos finais a cada dois estágios do exercício e durante o período de recuperação. Todos os indivíduos repetiram a avaliação da capacidade cardiorrespiratória, seguindo o

mesmo protocolo ao final do período de seguimento clínico ou do programa de exercício físico.

O VO_2 de pico foi considerado o VO_2 obtido no pico do exercício, quando o indivíduo se encontrava em exaustão e não mais conseguia manter a velocidade do ergômetro.

Figura 6 - avaliação da capacidade cardiorrespiratória



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

4.6.Avaliação neuropsicológica

4.6.1.Mini Exame do Estado Mental

Mini Exame do Estado Mental (Folstein, et al., 1975). É um teste de rastreio que visa avaliar funções cognitivas. Composto por questões simples de orientação, memória e atenção, também avalia habilidades de nomeação, de seguir comandos verbais e escritos, de copiar desenho (um polígono complexo) e de escrever. Tem como vantagens sua ampla aceitação como instrumento de avaliação (“*screening*” cognitivo), brevidade na aplicação e comprovada validade e confiabilidade.

4.6.2.Teste Breve de Desempenho Cognitivo

O Teste Breve de Desempenho Cognitivo, SKT (Erzigkeit, 2001) é uma bateria de rastreio cognitivo projetado para detectar déficits de atenção e memória, sendo capaz de detectar sinais iniciais de demência. As funções de memória e atenção podem ser estimadas separadamente, avaliando se há predominância de uma dessas funções. Os escores da escala variam entre 0 e 27 pontos, fornecendo informações sobre a gravidade da doença, escores mais elevados indicam comprometimento cognitivo mais grave. Os escores SKT levam à classificação em seis categorias: sem evidência de declínio cognitivo ou desordem mental orgânica, cognição normal (0-4 pontos); declínio cognitivo ou desordem mental orgânica leve, questionável (5-8 pontos); declínio cognitivo ou desordem mental orgânica leve, demência possível (9-13 pontos); declínio cognitivo ou desordem mental orgânica moderado, demência provável (14-18 pontos); declínio cognitivo ou desordem mental orgânica grave (18-23 pontos); e demência (24-27). As funções de memória e atenção podem ser estimadas separadamente, avaliando se há predominância de uma dessas funções. O teste é composto por nove sub-testes. No sub-teste I, é mostrado ao indivíduo um quadro representando 12 imagens que ele deve apontar e nomear em voz alta. No sub-teste II, que avalia memória imediata, o indivíduo deve lembrar das 12 figuras apresentadas anteriormente. As imagens são mostradas novamente por 5 segundos como uma fase de aprendizagem breve. No sub-teste III,

10 números de dois dígitos em uma placa são mostrados e devem ser lidos em voz alta o mais rápido possível pelo indivíduo. Estes números devem ser colocados em ordem crescente no sub-teste IV e, depois colocados nas suas posições originais no sub-teste V. No sub-teste VI, o indivíduo deve contar em voz alta a frequência que aparece um símbolo alvo em uma placa com vários outros símbolos. O símbolo alvo é sempre representado no topo da placa. O sub-teste VII avalia controle inibitório, duas linhas compostas das letras "A" e "B" devem ser lidas em voz alta o mais rápido e da forma mais correta possível. Quando aparece "A", o paciente deve dizer "B" e vice-versa. O sub-teste VIII avalia evocação tardia, o indivíduo é solicitado a falar quais eram as 12 imagens retratadas no quadro mostrado no sub-teste I. No sub-teste IX, a memória de reconhecimento é testada e o indivíduo deve identificar quais eram as 12 imagens do sub-teste I misturadas num quadro contendo maior quantidade de figuras.

4.6.3. Quociente de inteligência estimado.

O teste fornece o escore de quociente de inteligência estimado através dos subtestes vocabulário e matrizes (Wechsler et al., 1999). Este instrumento apresenta uma excelente normatização, com alta validade e fidedignidade.

4.6.4. Inventário de Depressão de Beck

O inventário de depressão de Beck et al. (1961). é uma escala que consiste em 21 itens, incluindo sintomas e atitudes, cuja intensidade varia de 0 a 3. Os itens referiam-se a tristeza, pessimismo, sensação de fracasso, falta de satisfação, sensação de culpa, sensação de punição, autodepreciação, autoacusações, ideias suicidas, crises de choro, irritabilidade, retração social, indecisão, distorção da imagem corporal, inibição para o trabalho, distúrbio do sono, fadiga, perda de apetite, perda de peso, preocupação somática, diminuição de libido. Pacientes com pontos de corte: menor que 10 pontos indicavam sem depressão ou depressão mínima (Beck et al., 1988). Os valores básicos são: 0-9 indicam que o indivíduo não está deprimido, 10-18 indicam depressão leve a moderada, 19-29 indicam

depressão moderada a severa e 30-63 indicam depressão severa. Valores maiores indicam maior severidade dos sintomas depressivos.

4.6.5. Inventário de ansiedade de Beck.

O inventário de ansiedade de Beck et al. (1988) é uma escala que consiste em 21 questões de múltipla escolha, perguntas de autoavaliação sobre a percepção de ansiedade por parte do paciente ao longo da semana anterior. As perguntas avaliaram diferentes sintomas de ansiedade tais como sudorese, taquicardia, irritabilidade e falta de ar. Cada pergunta possui quatro alternativas de resposta: não, levemente, moderadamente ou severamente. O paciente selecionou uma alternativa para cada pergunta. Os valores básicos são: 0-10 indicam que o indivíduo apresenta grau mínimo de ansiedade, 11-19 indicam ansiedade leve, 20-30 indicam ansiedade moderada e 31-63 indicam ansiedade severa.

4.7. Escala de sonolência de Epworth

A escala de sonolência de *Epworth* foi desenvolvido para medir a propensão do sono de forma simples e padronizada (Johns, 1991). É uma avaliação da sonolência diurna, validada em diversos idiomas e em português, com base na chance de cochilar em diferentes situações, fornecendo uma gama de propensões ao sono desde a mais baixa até a mais alta (Johns, 1991). Para tal fim foi utilizada uma escala com graduações de 0 a 3 pontos com base nos seguintes parâmetros: 0 - nenhuma chance de cochilar; 1 - pequena chance de cochilar; 2 - probabilidade média de cochilar e 3 - grande probabilidade de cochilar. As situações avaliadas para a chance de cochilar foram:

- ✓ Sentado e lendo;
- ✓ Assistindo televisão;
- ✓ Sentado em um lugar público, sem atividade (sala de espera, cinema, reunião);
- ✓ Andando de trem, carro, ou ônibus como passageiro durante uma hora sem parar;

- ✓ Ao deitar-se à tarde para descansar quando possível sentado conversando com alguém;
- ✓ Sentado quieto após o almoço sem ingestão de bebida alcoólica;
- ✓ Sentado e conversando com alguém;
- ✓ No carro parado no trânsito durante alguns minutos.

O escore varia de 0 a 24 e pontuações acima de 10 pontos indicaram que os pacientes apresentam grande probabilidade de dormir durante o dia e pontuações acima de 16 pontos indicam sonolência excessiva diurna grave que pode ser indicativo de apneia do sono.

4.8. Aquisição de imagens por ressonância magnética

Os exames de ressonância magnética (RM) dos participantes do estudo foram realizados no aparelho *Siemens Espree System* (Siemens, Erlangen, Germany) de 1,5 Tesla localizado no IPq- HC-FMUSP. Os dados morfológicos foram adquiridos empregando uma sequência ponderada em T1- MPRAGE (*Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo*) e foram utilizados os seguintes parâmetros: tempo de repetição (TR) = 2,400 ms; tempo de eco (TE) = 3,65 ms; número de amostragens (NEX) = 1; campo de visão (*field of view/FOV*) = 240mm; ângulo de inclinação (*flip angle*) = 80; aquisição de matriz = 192 × 192 pixels; espessura de corte (*slice thickness*) = 1,2 mm (sem espaços entre os cortes); tamanho do voxel = 1,25 × 1,25 × 1,2 mm; resultando em 160 fatias cobrindo todo o cérebro. A verificação da imagem de RM de cada participante da pesquisa foi efetuada por um único neurorradiologista cego para os grupos que pertenciam no protocolo, mas com a finalidade de identificar qualquer lesão cerebral, tais como tumores, lesões silenciosas, acidente vascular cerebral e artefatos que pudessem interferir com o processamento e análise das imagens.

O processamento e análise das imagens cerebrais de RM foi realizada usando o método de morfometria baseada em voxel (VBM), de acordo com os parâmetros otimizados por Good et al. (2002). O VBM é um método avançado utilizado para realizar comparações de imagens de RM entre grupos. Resumidamente, o VBM avalia estruturas inteiras do cérebro com comparações voxel por voxel (elemento de volume tridimensional da imagem), para comparar as concentrações teciduais ou volumes para distinguir alterações estruturais entre grupos. A imagem digitalizada é proveniente de uma matriz numérica e cada ponto da matriz é denominado voxel. Esta técnica tem sido amplamente empregada para avaliar a morfologia cerebral no envelhecimento (Squarzoni et al., 2012), em doenças psiquiátricas (Schaufelberger et al., 2007), bem como na detecção de alterações longitudinais do volume de substância cerebral (Schaufelberger et al., 2011).

De forma resumida, o processamento inclui as etapas: 1) Normalização espacial, que transforma elasticamente as imagens de todos os indivíduos para um espaço anatômico padronizado aproximado ao Atlas de Talairach e Tournoux (1988); 2) Segmentação automática das imagens, atribuindo a cada voxel um valor probabilístico de corresponder a uma das classes diferentes de tecido cerebral (substância cinzenta,

substância branca, líquido); 3) Suavização das imagens normalizadas de substância cinzenta será realizada com filtros Gaussianos; 4) Investigação de diferenças significativas no volume de substância branca cerebral entre os grupos foi realizada usando análise de variância; 5) Construção de mapas estatísticos em espaço anatômico padronizado, mostrando a localização cerebral e extensão dos agrupamentos de voxel nos quais forem observados achados estatisticamente significativos (Good et al., 2002). Os detalhes do processamento das imagens serão descritos a seguir.

4.9. Processamento de Neuroimagem

Primeiro, os conjuntos de dados de T1-MR foram convertidos do formato DICOM para o NIfTI usando o software DCM2NII (<http://www.cabiatl.com/micro/mricron/dcm2nii.html>). O conjunto de dados T1-MR foram analisados usando a ferramenta de software PMOD (versão 3.4, PMOD Technologies Ltd., Zurique, Suíça). Resumidamente, a imagem de RM individual foi orientada de modo que a comissura anterior ficasse alinhada na origem do sistema de coordenadas tridimensional do Montreal Neurological Institute (MNI). Todas as imagens foram orientadas manualmente e verificadas visualmente. O processamento dos dados de imagem foi realizado utilizando morfometria baseada em voxel otimizada (VBM) com o Statistical Parametric Mapping, versão 12 (SPM12; <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>), implementado no software MATLAB (The Math-Works, Natick, MA, EUA).

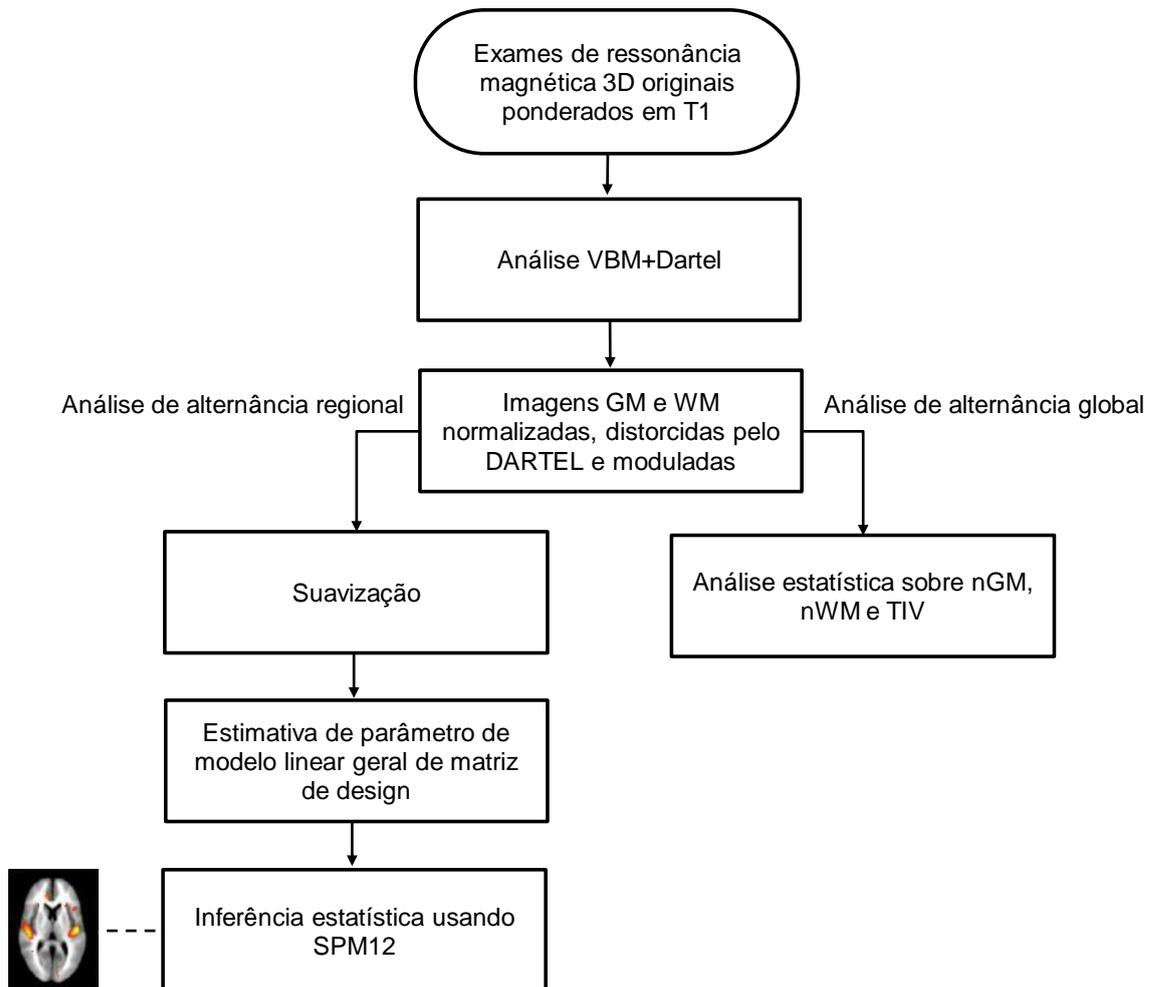
A caixa de ferramentas CAT12 (<http://www.neuro.uni-jena.de/cat/>) foi usada para processar os dados de T1-MRI pré e pós-intervenção. Em seguida, todas as imagens foram segmentadas e classificadas em substância branca, substância cinzenta e líquido cefalorraquidiano utilizando os parâmetros do protocolo de segmentação unificada (Ashburner e Friston, 2005). Em seguida, os conjuntos de dados T1-MR de cada indivíduo foram espacialmente normalizados para o espaço MNI padrão usando a ferramenta *DARTEL* (*The diffeomorphic anatomical registration using exponentiated lie álgebra*) para criar um conjunto de modelos específicos de grupo. O registro de imagens difeomórfico implementado prevê uma melhor precisão anatômica comparada aos métodos anteriores de VBM (Ashburner,

2007). Ao normalizar espacialmente as imagens segmentadas, este procedimento maximiza a sensibilidade e precisão da localização, registrando as imagens estruturais individuais para um modelo customizado assimétrico derivado das imagens estruturais ponderadas em T1 dos participantes, ao invés de um modelo de imagens baseado numa amostra diferente. Outro passo adicional que foi realizado é a “modulação”, que consiste em aplicar o determinante Jacobiano a cada imagem de substância cerebral normalizada espacialmente para o volume relativo antes da normalização, que garante que a quantidade total de substância cerebral em cada voxel seja preservada.

Finalmente, as imagens criadas na etapa anterior foram padronizadas para o espaço do *Montreal Neurological Institute*, recortadas para voxels de 1,5x1,5x1,5mm e suavizadas usando uma largura total de 8 mm com metade do kernel gaussiano no máximo. O volume total de substância cerebral foi obtido a partir das imagens moduladas usando um script *MATLAB* (http://www.cs.ucl.ac.uk/staff/g.ridgway/vbm/get_totals.m) implementado para SPM12. A escolha de usar um tamanho de filtragem gaussiana de 8 mm no estudo atual foi baseada no fato de que tal grau de suavização fornece um grau ótimo de incremento na relação sinal-ruído e conformação dos dados de RM para uma distribuição normal.

Além disso, para explorar as diferenças regionais de substância branca, identificamos os volumes globais de tecido cerebral no grupo AOS não treinado versus o grupo AOS treinado. O volume total intracraniano (TIV) de cada sujeito foi calculado como a soma do volume da substância cinzenta, volume substância branca e volumes do líquido cefalorraquidiano. A fim de corrigir a variação no tamanho da cabeça dos indivíduos, também calculamos a substância branca normalizada dividindo o volume de substância branca de cada indivíduo pelo respectivo valor volume total intracraniano de cada indivíduo conforme o diagrama abaixo.

Figura 7 Sequência da ressonância magnética



4.10. Protocolo experimental

4.10.1. Randomização dos participantes nos grupos

Os participantes foram randomizados no sistema de 1 para 1 para o grupo treinado ou grupo não treinado. Ou seja, um paciente para o grupo do treinamento físico e outro paciente para o grupo que não realizou o treinamento físico e assim sucessivamente.

4.10.2. Protocolo de treinamento físico

O treinamento Físico teve duração de 6 meses e frequência de 3 sessões semanais, com duração de 50 minutos no 1º mês e 60 minutos a partir do 2º mês. O aumento progressivo no tempo de exercício se teve ao fato de incluir no estudo pacientes que não tinham o hábito regular de exercício, precisando, portanto, de uma adaptação progressiva ao esforço físico. Cada sessão consistiu em 5 minutos de alongamento; 40 minutos de exercício aeróbio em ciclo ergômetro (sendo que no primeiro mês foram 30 minutos), 10 minutos de exercícios resistidos; 5 minutos de relaxamento conforme descrito no estudo prévio (Goya et al., 2021). A intensidade do exercício aeróbio foi determinada pela FC correspondente entre o limiar anaeróbio e o ponto de compensação respiratória (detectados a partir do teste de capacidade cardiorrespiratória). O exercício de resistência muscular localizada consistiu em cinco a seis exercícios dinâmicos de intensidade leve a moderada. Os exercícios resistidos incluíram músculos lombares, abdominais, quadríceps, isquiotibiais, tríceps sural, costas, peitorais e músculos deltoides. Cada exercício foi realizado por 30 s (10-15 repetições). Uma recuperação de 30 segundos foi permitida o intervalo entre as séries. A intensidade foi controlada por uma escala de esforço percebido variando de 0 a 10. Os indivíduos que foram randomizados para o grupo não treinado foram orientados a não ingressarem em programas de atividade física regulares durante o período de estudo.

Figura 8 Protocolo de treinamento físico



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

4.11. Análise estatística

Para o cálculo do tamanho da amostra deste estudo, foi utilizada a interface OpenEpi desenvolvida para estatística epidemiológica (Dean, 2015). Foi adotado um poder de 80% e um intervalo de confiança de 95%, com valor estimado para erro tipo I de 5%. Como não havia estudos anteriores investigando o efeito do exercício substância branca cerebral na AOS as médias e o desvio padrão foram considerados com base em nosso estudo anterior que investigou os efeitos do treinamento físico nos parâmetros do sono em pacientes com apneia do sono (Ueno et al., 2009). Como resultado, obteve-se o valor de 10 indivíduos em cada grupo. No entanto, por se tratar de um parâmetro novo, recrutamos 25 pacientes no grupo treinado e 25 no grupo não treinado.

Os dados sociodemográficos e os dados clínicos foram analisados com o software STATISTICA 12 (StatSoft). A χ^2 (gênero, medicamento, diferenças nas frequências dos genótipos), testes t de Student não pareado ou pareado foram usados para comparar as diferenças entre os grupos na linha de base ou alterações delta (pós - pré intervenção). Anova de 2 caminhos para medidas repetidas (parâmetros físicos, hemodinâmicos e do sono, avaliação neuropsicológica, capacidade funcional) foi usada para comparar as diferenças dentro e entre os grupos no início e após intervenção/período controle. No caso de significância, as comparações post hoc foram realizadas usando o teste de intervalo múltiplo de Duncan. Um $P \leq 0,05$ foi considerado estatisticamente significativo.

Comparações baseadas em voxel entre os grupos em mudanças longitudinais de substância branca realizando análises de medidas repetidas de covariância (ANCOVA) de diferenças de substância branca usando o modelo fatorial flexível, com grupo não treinado e treinado e tempo (pré e pós) como fatores. Em todas as análises, a variável APOE $\epsilon 4$ e o intervalo de tempo das medidas de RM entre os grupos foram inseridos como covariável com base no fato de que pode afetar as medidas metabólicas cerebrais. Os valores de pico de substância branca para cada sujeito (valores de voxel extraídos da coordenada de significância estatística máxima nas comparações de grupo com base em voxel) foram analisados. As descobertas das análises conduzidas por hipóteses, as inspeções de voxel de cada SPM foram conduzidas em regiões cerebrais restritas a priori usando a ferramenta de correção de pequeno volume (SVC). Essas máscaras anatômicas compostas foram derivadas de máscaras de região de interesse espacialmente normalizadas (ROI) disponíveis na caixa de ferramentas de Rótulo Automático Anatômico (AAL) SPM. Máscaras ROI foram utilizadas para cada hemisfério, envolvendo o lobo frontal, parietal e occipital conforme descrito nos estudos prévios (Castronovo et al., 2014; Macey et al., 2008). Máscaras anatômicas foram usadas separadamente em cada hemisfério (esquerdo e direito, respectivamente). Apenas voxels com valores acima de um limite absoluto de $P = 0,05$ entraram para análises para diferenciar substância branca de outros tecidos. Em todas as análises, as estatísticas resultantes em cada voxel foram transformadas em escore Z e as diferenças entre os grupos foram exibidas como mapas paramétricos estatísticos das interações grupo x tempo no espaço anatômico padrão, limite estabelecido no nível de significância unilateral $P < 0,005$

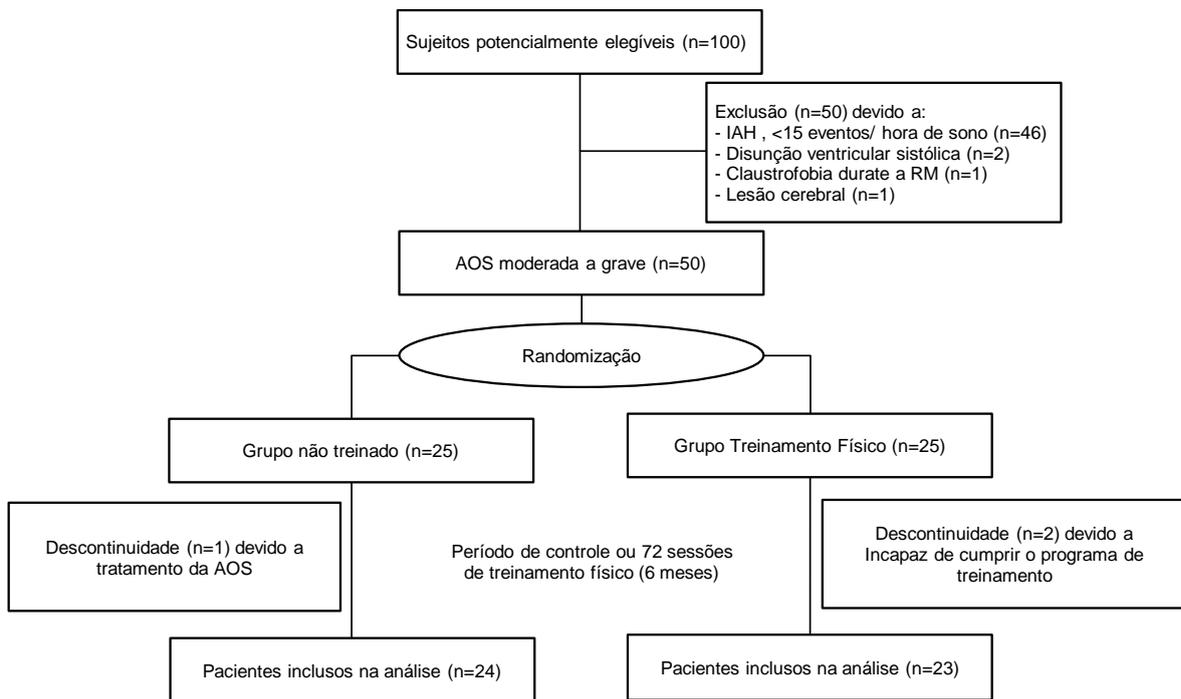
(correspondendo a um limite $Z > 2,58$). As descobertas das análises de SVC baseadas em hipóteses foram relatadas como significativas se sobrevivendo à correção de erro familiar para comparações múltiplas (PFWE $< 0,05$) sobre a respectiva região do cérebro. Apenas clusters com um mínimo de 20 voxels foram relatados. Finalmente, os mapas paramétricos estatísticos foram inspecionados novamente em uma base exploratória, para identificar achados significativos em regiões imprevisíveis em todo o cérebro.

5 Resultados

5. RESULTADOS

De um total de 100 sujeitos potencialmente elegíveis inicialmente selecionados para participar do estudo (figura 9), 50 sujeitos selecionados foram excluídos, principalmente por não apresentarem AOS moderada a grave; 2 pacientes devido à presença de disfunção ventricular sistólica assintomática; 1 paciente apresentou claustrofobia durante a coleta de dados de RM; e 1 paciente teve um infarto lacunar silencioso detectado por RM. Cinquenta pacientes com AOS moderada a grave (IAH ≥ 15 eventos/hora de sono) foram aleatoriamente designados para não treinado (n = 25) ou grupo treinado (n = 25). Considerando as evidências consistentes sugerindo que AOS moderada a grave está associada ao aumento de alterações de substância branca cerebral e alterações cognitivas (Ho et al., 2018), usamos um ponto de corte de IAH mais conservador de ≥ 15 eventos/h de sono. A Figura 1 mostra o perfil do estudo clínico randomizado incluindo a evolução dos pacientes ao longo do protocolo experimental. Um paciente do grupo não treinado iniciou o tratamento da AOS com CPAP e 2 pacientes não conseguiram manter pelo menos uma sessão de treinamento físico por semana. Portanto, a amostra final foi composta por 47 pacientes.

Figura 9 – Fluxograma de entrada de participantes no protocolo



Legenda: IAH= Índice de apneia e hipopneia; AOS = Apneia obstrutiva do sono; RM = Ressonância magnética.

A Tabela 1 mostra os parâmetros físicos e fisiológicos em pacientes com AOS submetidos a treinamento físico (n = 23) ou acompanhamento clínico sem intervenção (n = 24). Não foram observadas diferenças significativas nos dados demográficos, parâmetros clínicos, cognitivos, sonolência e sintomas de depressão e ansiedade entre os grupos no período basal. A presença de pelo menos um alelo APOE ε4 foi encontrada em 7 indivíduos no grupo não treinado e em 4 indivíduos no grupo treinado, não havendo diferenças entre os grupos ($P > 0,05$).

Tabela 1. Características basais em pacientes com apneia do sono

| | Não treinado n=24 | Treinado n=23 | P |
|--------------------------------------|----------------------|------------------|------|
| Gênero, F/M | 7/17 | 13/10 | 0,60 |
| Idade, anos | 51±6 | 53±7 | 0,29 |
| IMC, kg/m ² | 29±3 | 30±4 | 0,36 |
| Escolaridade, anos | 12(5-20) | 11(5-18) | 0,81 |
| QI estimado | 85±12 | 89±13 | 0,22 |
| Ansiedade-Beck, pontuação | 6±8 | 8±7 | 0,38 |
| Depressão-Beck, pontuação | 7±5 | 8±5 | 0,43 |
| Escala de sonolência Epworth | 13±5 | 12±6 | 0,34 |
| Hipertensos, n | 3 | 3 | |
| Parâmetros metabólicos | | | |
| Glicose, mg/dL | 100±10 | 105±9 | 0,11 |
| Colesterol Total, mg/dL | 201±42 | 204±37 | 0,13 |
| Pico de VO ₂ , ml/kg/min | 25±6 | 24±6 | 0,33 |
| Parâmetros cardiovasculares | | | |
| FEVE, % | 66±3 | 68±5 | 0,18 |
| FC, bpm | 66±9 | 68±8 | 0,30 |
| PA sistólica, mm Hg | 124±13 | 123±14 | 0,81 |
| PA diastólica, mm Hg | 79±9 | 80±7 | 0,69 |
| Parâmetros do sono | | | |
| Tempo total de sono, min | 385±49 | 360±59 | 0,12 |
| Eficiência do Sono, % | 85±7 | 82±10 | 0,14 |
| IAH, eventos/h | 41±24 | 45±29 | 0,46 |
| Desaturação O ₂ , eventos | 32±23 | 39±29 | 0,23 |
| Índice de despertares, eventos/h | 31±15 | 33±17 | 0,44 |
| Polimorfismo Apolipoproteína E | | | |
| Presença do alelo ε4, n | 7 | 4 | 0,12 |

Valores apresentados em média ± desvio padrão. QI, coeficiente de inteligência estimado; Pico VO₂ = consumo de oxigênio no pico do exercício; FEVE, fração de ejeção do ventrículo esquerdo; PA: pressão arterial; IAH = índice de apnea-hypopnea; O₂ = oxigênio.

Tabela 2. Pacientes submetidos a treinamento físico ou acompanhamento clínico

| | Pré | Pós | Delta (Δ) |
|--------------------------------------|---------------|---------------|--------------------|
| Peso, kg | | | |
| Não treinado | 82 \pm 14 | 81 \pm 16 | 0,76 \pm 2 |
| Treinado | 82 \pm 14 | 80 \pm 14 | (-),0,85 \pm 3‡ |
| Gordura Corporal, % | | | |
| Não treinado | 25 \pm 8 | 24 \pm 7 | (-),1,4 \pm 0,1 |
| Treinado | 30 \pm 7 | 27 \pm 9* | (-),2,7 \pm 4,3 |
| IMC, kg/m ² | | | |
| Não treinado | 29 \pm 3 | 29 \pm 4 | 0,14 \pm 2 |
| Treinado | 30 \pm 4 | 30 \pm 4 | (-),0,49 \pm 2 |
| FC, bpm | | | |
| Não treinado | 66 \pm 9 | 68 \pm 8 | 1 \pm 12 |
| Treinado | 67 \pm 9 | 66 \pm 7 | 2 \pm 5 |
| PA sistólica, mm Hg | | | |
| Não treinado | 124 \pm 13 | 124 \pm 14 | 2 \pm 3 |
| Treinado | 123 \pm 14 | 116 \pm 13 | (-),7 \pm 4 |
| PA diastólica, mm Hg | | | |
| Não treinado | 79 \pm 9 | 80 \pm 7 | 1 \pm 3 |
| Treinado | 79 \pm 8 | 78 \pm 6 | (-),3 \pm 2 |
| Pico de VO ₂ , ml/kg/min | | | |
| Não treinado | 25 \pm 6 | 24 \pm 6 | (-),3 \pm 6 |
| Treinado | 24 \pm 6 | 28 \pm 7*† | 4 \pm 0,3‡ |
| IAH, eventos/h | | | |
| Não treinado | 41 \pm 24 | 45 \pm 29 | 5 \pm 12 |
| Treinado | 46 \pm 29 | 39 \pm 24† | (-),5 \pm 12‡ |
| Índice de despertares, eventos/h | | | |
| Não treinado | 31 \pm 15 | 31 \pm 17 | 0,54 \pm 8 |
| Treinado | 33 \pm 17 | 26 \pm 13† | (-),7 \pm 7‡ |
| Desaturação O ₂ , eventos | | | |
| Não treinado | 209 \pm 163 | 236 \pm 184 | 55 \pm 125 |

| | | | |
|--|---------|---------|-----------|
| Treinado | 266±184 | 205±131 | (-30)±31‡ |
| Desaturação O ₂ , (posição supina), eventos/h | | | |
| Não treinado | 43±36 | 45±38* | 13±24 |
| Treinado | 46±40 | 40±31† | (-5)±5‡ |

Valores apresentados em média ± desvio padrão. IMC = índice de massa corporal; FC: frequência cardíaca; PA: pressão arterial; Pico VO₂ = consumo de oxigênio no pico do exercício; IAH = índice de apnea-hypopnea; O₂ = oxigênio. * $P \leq 0.05$ vs comparação dentro do grupo. † $P \leq 0.05$ vs Comparação entre os grupos após intervenção. ‡ $P \leq 0.05$ diferença entre os grupos nos valores de delta.

Os parâmetros físicos e fisiológicos (Tabela 2) permaneceram inalterados após o acompanhamento no grupo não treinado ($P > 0,05$ para todos os parâmetros). O grupo treinado para exercícios teve uma diminuição do peso corporal e redução significativa do percentual de gordura corporal em comparação com o grupo não treinado, respectivamente ($P < 0,05$). No grupo treinado, a FC em repouso e a PA não se alterou ($P > 0,05$). O VO₂ pico aumentou significativamente somente no grupo treinado ($P < 0,05$).

Em relação aos parâmetros do sono (Tabela 2), encontramos mudanças significativas. O índice de despertares diminuiu significativamente no grupo treinado ($P < 0,05$). A análise de delta mostrou que o IAH e eventos de dessaturação de O₂ diminuíram significativamente ($P < 0,05$) no grupo treinado, em comparação com o grupo não treinado. Por outro lado, a análise de delta mostrou que os eventos de dessaturação de O₂ durante a posição supina aumentou significativamente ($P < 0,05$) apenas no grupo não treinado.

A pontuação total do *SKT*, a memória e atenção dos subitens do *SKT* permaneceram inalterados após o período de controle em comparação com a linha de base no grupo não treinado (Tabela 3). O treinamento físico levou a uma melhora significativa na pontuação total do *SKT* ($P < 0,001$), na memória ($P < 0,05$), e atenção do *SKT* ($P < 0,05$). Análise posterior excluindo pacientes com presença do alelo APOEε4 mostrou que os resultados se mantiveram.

Tabela 3 Parâmetros cognitivos em pacientes com apneia obstrutiva do sono submetidos a treinamento físico ou acompanhamento clínico

| | Não Treinado | | Treinado | |
|------------------------------|--------------|----------|----------|----------|
| | Pré | Pós | Pré | Pós |
| <i>Parâmetros cognitivos</i> | | | | |
| MEEM | 27,0±2,9 | 27,0±1,9 | 26,5±2,3 | 27,2±2,2 |
| SKT total | 5,3±3,5 | 4,8±3,5 | 4,4±2,0 | 2,1±1,5* |
| SKT memória | 1,9±1,2 | 1,5±1,6 | 1,7±1,0 | 0,6±1* |
| SKT atenção | 3,3±3,4 | 3,3±2,9 | 2,7±1,7 | 1,5±1,3* |

Dados estão apresentados em média±SD. MEEM: Mini Exame do Estado Mental; SKT: Teste breve de performance cognitiva.

*P ≤0.05 vs comparação dentro do grupo

Os volumes totais da substância branca, da substância cinzenta, do liquor ou líquido cefalorraquidiano, e o intracraniano total (TIV) calculado pela soma de: substância branca + substância cinzenta + liquor, estão dispostos na Tabela 4, a seguir. Em relação aos parâmetros cerebrais, a substância branca global do cérebro totalizou em um volume de 559 ± 58 ml vs 549 ± 53ml no grupo não treinado e treinado, respectivamente.

Tabela 4. Dados dos volumes totais cerebrais de pacientes com AOS moderada a grave, distribuídos em grupos corrigido pelo APOE

| Variáveis | Não treinado | | Treinado | |
|--------------------|--------------|------------|------------|-----------|
| | Pré | Pós | Pré | Pós |
| Volume da SB (ml) | 559± 58 | 558 ± 59 | 549 ±53 | 545± 54 |
| Volume da SC (ml) | 616 ± 43 | 613± 44* | 596 ± 39 | 592 ±44* |
| Volume do LCR (ml) | 324 ± 64‡ | 327± 63 | 283 ± 52 | 289 ± 52‡ |
| TIV (ml) | 1500 ± 134 | 1500 ± 132 | 1431 ± 112 | 1429 ±228 |

Dados estão apresentados em média ± DP. SC – Substância cinzenta; LCR – líquido cefalorraquiano; SB – substância branca; TIV – volume intracraniano total (SB + SC + LCR). *P ≤0,05 vs comparação dentro do grupo. ‡P ≤ 0,05 vs Comparação entre os grupos.

Foi realizado comparações dos volumes totais entre os grupos por meio da ANOVA de 2 vias, e identificamos diferenças entre eles. Na sequência, foi realizado testes post-hoc pela análise de *Duncan*, e nota-se que ambos os grupos apresentam volumes menores da substância cinzenta após o período controle ou intervenção em relação ao respectivo período basal (Tabela 4). Os grupos apresentaram diferença entre grupos no valor de liquor no baseline e após período controle/intervenção.

A análise dos valores de pico de substância branca regional (valores de voxel extraídos da coordenada de significância máxima, corrigida para a substância branca do cérebro inteiro) revelou que os valores de pico de substância branca regionais aumentaram ao longo do tempo no grupo treinado quando comparado ao grupo não treinado (Tabela 5). Análises de delta mostraram que as alterações no valor do pico de substância branca regional no fascículo fronto occipital inferior esquerdo, giro frontal inferior direito foram significativamente maiores no grupo treinamento comparados com o grupo não treinado ($P < 0,05$). O giro frontal superior esquerdo tendeu a aumentar também no grupo treinado ($P > 0,05$). Os resultados permaneceram estatisticamente significativos mesmo quando a análise foi repetida, levando em consideração a influência dos pacientes com a presença do alelo APOE $\epsilon 4$.

Tabela 5. Valores máximos da substância branca regional (valores de voxel extraídos da coordenada de significância máxima, corrigida para a substância massa branca total no cérebro) levando em conta a influência do APOE 4 e intervalo de tempo entre os grupos

| Região cerebral (coordenada de pico) | Média do valor do voxel (DP) | | | | Δ Delta | | P |
|--|------------------------------|------------------|-------------------|--------------------|-----------------|----------|---------|
| | NãoTreinado | | Treinado | | Não Treinado | Treinado | |
| | Pré | Pós | Pré | Pós | | | |
| Fascículo fronto occipital inferior esquerdo (-24/8/-10) | 0,159 (0,026) | 0,159 (0,027) | 0,164 (0,021) | 0,176*† (0,026) | -0,0003 | 0,0121 | <0,01‡ |
| Giro frontal superior esquerdo (-6/14/56) | 0,182 (0,028) | 0,183 (0,032) | 0,196* (0,025) | 0,204* (0,030) | 0,0006 | 0,0086 | 0,14 |
| Giro frontal inferior direito (36/-6/-14) | 0,088 (0,013) | 0,085 (0,014) | 0,092* (0,014) | 0,095*† (0,016) | -0,0036 | 0,0027 | <0,001‡ |

Definição de abreviaturas: DP = desvio padrão

* P ≤0,05 Diferença significativa entre grupos em comparação com os valores basais;

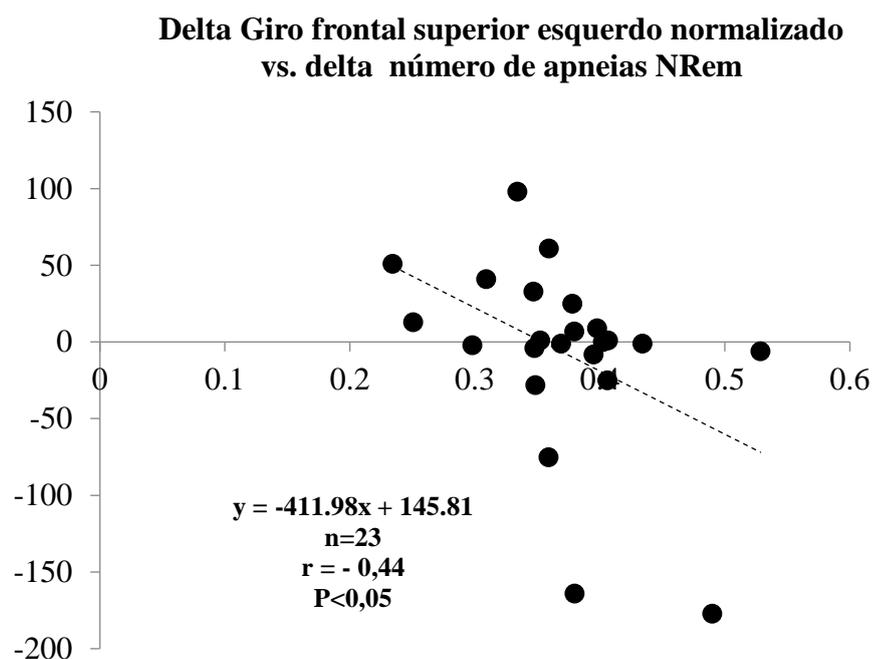
† P ≤0,05 Diferenças significativa dentro do grupo no período pós.

‡ Diferenças significativas entre deltas dos grupos não treinado e treinado (Δ mudanças).

Correlação entre substância branca regional e parâmetros do sono e parâmetros cognitivos

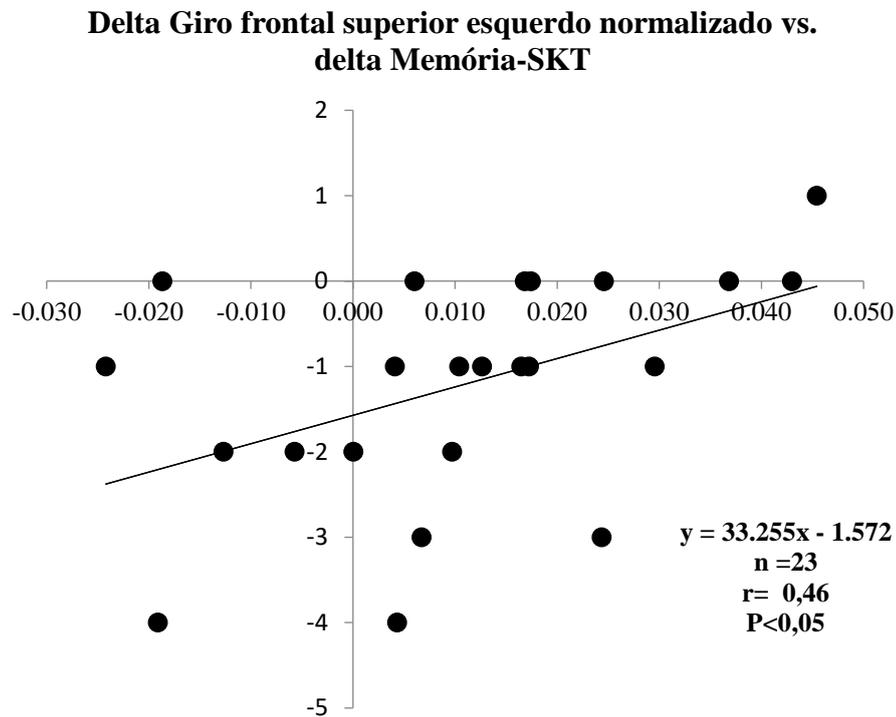
A inspeção das alterações nos valores de pico da substância branca regional revelou uma correlação inversa e significativa entre as alterações (delta) na região do Giro frontal superior esquerdo e as alterações no número de apneias no período não REM ($r = -0,44$. $P < 0,05$) no grupo treinado. Não foram detectadas correlações significativas nas alterações delta no grupo não treinado ($P > 0,05$).

Figura 10. Delta Giro frontal superior esquerdo normalizado vs. delta número de apneias NRem



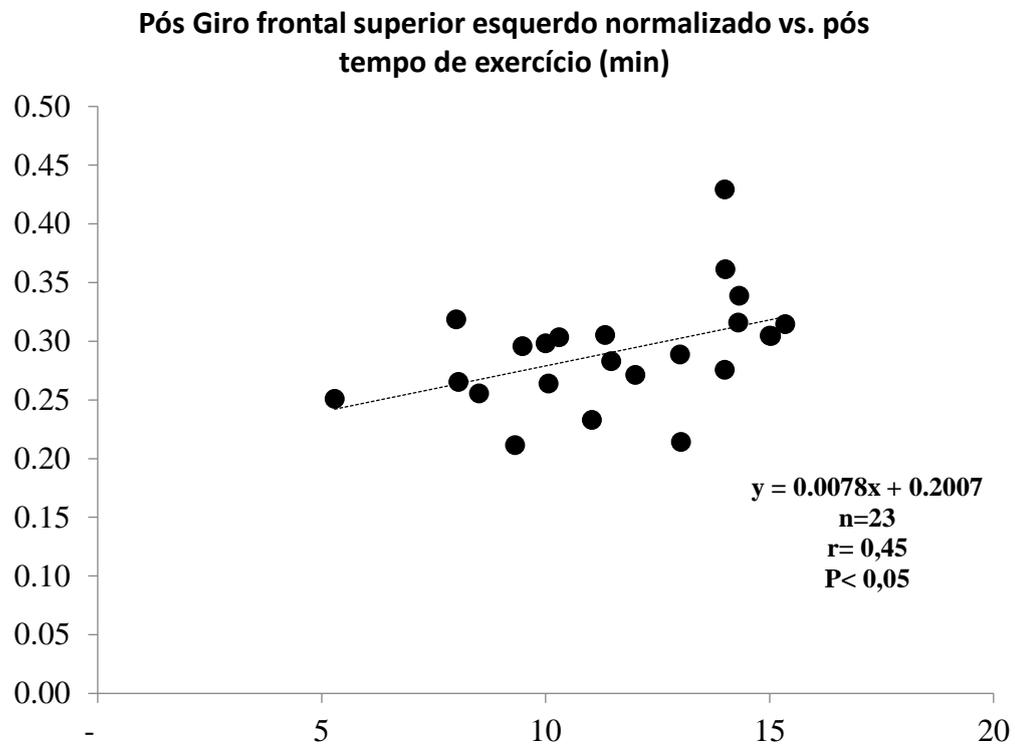
Foi encontrada uma correlação e significativa entre as alterações (delta) na região do Giro frontal superior esquerdo e as alterações nas funções cognitivas de memória do teste *SKT* ($r = 0,46$. $P < 0,05$) no grupo treinado. Não foram detectadas correlações significativas nas alterações delta no grupo não treinado ($P > 0,05$).

Figura 11 Delta Giro frontal superior esquerdo normalizado vs. delta Memória-SKT



O coeficiente de correlação entre os valores absolutos de Giro frontal superior esquerdo no período pós e tempo de exercício no teste de esforço máximo pós treinamento físico foi estatisticamente significativo ($r = 0,45$. $P < 0,05$) no grupo treinado. Não foram detectadas correlações significativas nas alterações no grupo não treinado ($P > 0,05$).

Figura 12 Pós Giro frontal superior esquerdo normalizado vs. pós tempo de exercício (min)



6 Discussão

6. DISCUSSÃO

O presente estudo mostrou efeitos benéficos do treinamento físico em pacientes com AOS. Confirmando estudos anteriores, mostramos que treinamento físico também promoveu uma diminuição leve, mas significativa, da gravidade da AOS, do índice de despertares, do índice de dessaturação de O₂, bem como uma diminuição no peso corporal (~ 1 kg), redução significativa do percentual de gordura corporal e melhora na capacidade cardiorrespiratória. A novidade deste estudo está relacionada à prevenção de alterações cerebrais estruturais ao longo do tempo em área específica do cérebro. Em contraste com o grupo não treinado que apresentou predomínio de redução de volume substância branca na região frontal, o grupo de AOS que realizou o treinamento físico demonstrou um grau significativamente maior de aumento de substância branca regional na área de interesse relacionada às funções executiva e autonômica.

A maioria dos dados de RM estrutural indica que embora mudanças regionais e microestruturais significativas sejam vistas na substância branca cerebral (Macey et al., 2008; Kumar et al., 2014), a perda significativa de volume total de substância branca não é significativamente expressa. Os resultados do presente estudo são consistentes com estes achados conforme mostra os resultados de volume total de substância branca na tabela 4. Esse fenômeno pode ser devido a fatores concomitantes com influência oposta: a perda de mielina associada à hipóxia e reperfusão com os repetitivos eventos de apneia durante o sono (Kumar et al., 2014) que pode reduzir o volume da substância branca, enquanto inchaço de espaços perivasculares (Meier-Ruge et al., 1992) pode aumentar o volume total da substância branca. Outra explicação para nossos resultados em relação ao aumento do líquido cefalorraquidiano nos pacientes com AOS ao longo do tempo pode estar relacionada a uma condição inflamatória que pode danificar diretamente o tecido cerebral prejudicando a integridade dos vasos sanguíneos, levando a um aumento em células inflamatórias no líquido cefalorraquidiano e perivascular nos espaços no cérebro.

Estudos anteriores de neuroimagem (Kim et al., 2013; Debette et al., 2010; Nishibayashi et al., 2008) documentaram anormalidades estruturais no cérebro de pacientes com AOS, incluindo reduções no volume de substância branca a nível regional e a presença de lesões na substância branca cerebral. Concentrações

reduzidas de N-acetil aspartato e colina na substância branca pré-frontal de pacientes com AOS, em comparação com controles usando espectroscopia de RM também apoia esta ideia de alterações estruturais na substância branca regional em pacientes com AOS (Alchanatis et al., 2004). Estudos experimentais com animais também mostrou uma diminuição na ramificação dendrítica e alterações nas vias dopaminérgicas no lobo frontal em um modelo de roedor de hipóxia intermitente (Kheirandish et al., 2005).

Estudo conduzido por Macey et al. (2008) revelou que a substância branca regional estava extensivamente alterada em pacientes com AOS com redução na integridade das fibras no fascículo longitudinal inferior, córtex frontal, temporal e parietal, e projeções do cerebelo, giro frontal inferior esquerdo incluindo fibras do fascículo frontal (Castronovo et al., 2014). A principal implicação clínica da prevalência de alterações cerebrais na substância branca regional está associada a risco aumentado de acidente vascular cerebral, demência e mortalidade, maior declínio cognitivo (Nishibayashi et al., 2008; Debette et al., 2010; Kim et al., 2013).

No estudo prévio (Castronovo et al., 2014), o tratamento da AOS normalizou a substância branca no grupo tratado com CPAP. No presente estudo utilizando o treinamento físico como adjuvante no tratamento da AOS em pacientes sem tratamento prévio, valores do pico de substância branca regional no fascículo fronto occipital inferior esquerdo, giro frontal inferior direito aumentaram significativamente no grupo treinamento comparados com o grupo não treinado ($P < 0,05$). O giro frontal superior esquerdo também tendeu a aumentar no grupo treinado. O aumento do volume do fascículo fronto occipital inferior esquerdo e giro frontal inferior direito podem sugerir melhor integridade das fibras, expansão da rede capilar, enquanto o declínio pode estar associado à lesão neuronal localizada com redução na integridade das fibras. A análise exploratória revelou que esse resultado não foi influenciado pela presença do alelo APOE $\epsilon 4$, que tem sido relatado como fator para aumento do risco de alterações estruturais do cérebro (Mosconi et al., 2004). A região frontal é uma área específica de interesse. Investigações anteriores indicaram que a região do lobo frontal é uma área fortemente afetada pela hipóxia intermitente (Gozal et al., 2001; Kheirandish et al., 2005). Além disso, a região frontal desempenha um papel crítico na atenção, aprendizagem, funcionamento executivo

em pacientes com AOS (Gozal, 2001; Sforza et al., 2012) e na memória de trabalho ou curta duração.

Hipóxia intermitente, estresse oxidativo, inflamação crônica, doença de pequenos vasos e isquemia local podem induzir edema cerebral e respostas celulares reativas que podem contribuir para redução da integridade das fibras neuronais em pacientes com AOS (Kumar et al., 2014). É possível que o treinamento físico contribua para redução de edema cerebral e inchaço de espaços perivasculares e as respostas reativas das células e o processo neurodegenerativo precoce.

Nosso estudo acrescenta informações importantes mostrando uma correlação significativa entre alterações (delta) na região do giro frontal superior esquerdo e as alterações no número de apneias no período não REM ($r = -0,44$, $P < 0,05$). O que é indicativo de que o aumento do volume regional da substância branca ao longo do tempo com o treinamento físico pode ser explicado parcialmente pela redução na gravidade da AOS (o IAH e eventos de dessaturação de O_2 durante o sono diminuíram significativamente no grupo treinado, em comparação com o grupo não treinado).

O treinamento físico, em especial o aeróbio pode contribuir para aumentar o fluxo sanguíneo e expansão da rede capilar contribuindo para maior integridade das fibras neuronais, visto que o coeficiente de correlação entre os valores absolutos de giro frontal superior esquerdo no período pós e tempo de exercício no teste de esforço máximo pós treinamento físico foi estatisticamente significativo ($r = 0,45$, $P < 0,05$) no grupo treinado. Prévio estudo conduzido por Lanfranchi et al. (2001) tem sugerido que a hipoxemia relacionada à AOS está associada a um aumento na vasoconstrição simpática e uma diminuição concomitante nos mecanismos de proteção vascular que, por sua vez, resulta em alterações na estrutura e função do vaso sanguíneo e redução de fluxo sanguíneo. Recentemente, demonstramos que o treinamento físico promoveu um aumento acentuado no fluxo sanguíneo do antebraço em repouso e durante o exercício de preensão manual em pacientes com AOS moderada a grave (Guerra et al. 2019). Especulamos que fatores endoteliais (por meio da liberação de substâncias vasodilatadoras) com treinamento físico melhoram as propriedades vasculares e, portanto, podem contribuir para melhorar o metabolismo cerebral. Em nosso estudo prévio, a melhora da captação de glicose

cerebral foi evidente no lobo frontal somente no grupo que participou do programa de treinamento físico supervisionado (Ueno-Pardi et al., 2022). Estas alterações mencionadas com o treinamento físico, contribuem para melhorar as funções cognitivas nos pacientes com AOS moderada a grave. No presente estudo, 72 sessões de treinamento físico levaram a uma melhora significativa nas pontuações do SKT- memória ($P < 0,05$) e atenção ($P < 0,05$)

A memória de trabalho, que alguns acreditam ser parte da memória de curto prazo, atua no momento em que a informação está sendo adquirida, retém essa informação por alguns segundos e a destina para ser guardada por períodos mais longos ou descartado. Quando alguém nos diz um número de telefone para ser discado, essa informação pode ser guardada se for um número que nos interessará no futuro ou ser prontamente descartada após o uso. O funcionamento perfeito do córtex pré-frontal é essencial para esse tipo de memória. No presente estudo, houve uma correlação significativa entre as alterações (delta) na região do giro frontal superior esquerdo e as alterações nas pontuações do SKT-memória ($r = 0,46$. $P < 0,05$) no grupo treinado. Indicando que quanto maior o delta nas pontuações do SKT-memória maior o volume do giro frontal superior esquerdo.

Os resultados das alterações cerebrais e cognitivas permaneceram estatisticamente significativos mesmo quando a análise foi repetida, levando em consideração a influência dos pacientes que tinham o alelo APOE $\epsilon 4$. No presente estudo, as áreas cerebrais e funções cognitivas que foram alteradas com o treinamento físico corroboram com os achados relacionados ao tratamento da AOS com o uso do padrão ouro. Este achado também está de acordo com a já bem estabelecida relação entre funcionamento cognitivo e integridade do córtex frontal

7 Limitações do estudo

7. LIMITAÇÕES

Nosso estudo tem pontos fortes e limitações. Em nosso estudo, os grupos de AOS não treinados e treinados em exercício foram pareados por idade, IMC, massa gorda e estilo de vida sedentário no exame inicial, descartando assim qualquer possível influência inicial de confusão de idade, obesidade e status de atividade física em nossos dados. A presença de APOE ϵ 4 polimórfica, que se mostrou associada a alterações cerebrais (Mosconi et al., 2004; Bales et al., 2007), foi semelhante em ambos os grupos e os resultados não se alteraram quando esta variável foi controlada. Em segundo lugar, todos os pacientes com AOS foram diagnosticados recentemente e nunca foram tratados para apneia do sono.

A ausência de alterações na frequência cardíaca de repouso após o treinamento físico, que se espera ocorrer em adultos jovens, pode implicar que o treinamento físico não foi eficiente. No entanto, nossos resultados estão de acordo com o estudo anterior com treinamento físico realizado em indivíduos sedentários de meia-idade (Martin et al., 1987). Além disso, nosso treinamento físico melhorou significativamente o VO₂ pico, que é um marcador inquestionável do treinamento físico. Devido às limitações para agendar a RM, o início do treinamento físico e a limitação do horário para atingir as 72 sessões de treinamento físico foram variáveis. Por outro lado, a análise das alterações cerebrais foi cuidadosamente controlada e corrigida para o intervalo de tempo entre as medidas. A análise de RM empregada no presente estudo não incluiu técnicas avançadas de ressonância magnética, como imagem por tensores de difusão (DTI) que pode fornecer informações sobre as características microestruturais dos tratos de substância branca no cérebro em parâmetros quantitativos relacionadas com alterações de mielina ou axonais. Investigações recentes de DTI em pacientes com AOS sugeriram a presença de anormalidades na integridade microestrutural da substância branca (Kumar et al., 2014; Castronovo et al., 2014). Estudos futuros de RM em grandes amostras de pacientes com AOS (incluindo medições volumétricas, avaliações quantitativas de hiperintensidades de substância branca e aquisições de DTI nos mesmos indivíduos) avaliando os efeitos do treinamento físico são necessários a fim de ampliar os resultados aqui relatados.

Neste presente estudo, a diminuição modesta da gravidade dos parâmetros do sono em pacientes com AOS pode ser explicada pelos fatores não modificáveis relacionados à morfologia craniofacial que incluem redução no tamanho mandibular e das vias respiratórias, retrognatia, desvio de septo que podem dificultar a passagem de ar pelas vias aéreas. Independente da redução do IMC, o nosso treinamento físico atenuou os efeitos deletérios da AOS com a com melhora na capacidade aeróbia, memória, atenção, e atenuação das alterações cerebrais que ocorrem ao longo do tempo na AOS. Estes resultados corroboram para redução do risco de declínio cognitivo e doenças cerebrais associadas em pacientes com AOS moderada a grave.

8 Conclusões

8. CONCLUSÕES

Em pacientes sedentários com AOS moderada a grave, o treinamento físico está associado à melhora não apenas na capacidade de exercício e gravidade da AOS, mas também aumento no valor do pico de substância branca regional em áreas frontais, além da melhora nas funções de atenção e memória.

A magnitude de alterações nos testes de memória e parâmetros do sono foi associada a alterações regionais na substância branca cerebral em área frontal após o programa de treinamento físico.

A intervenção com treinamento físico pode diminuir o risco de declínio cognitivo e alterações cerebrais sendo, portanto, um adjuvante atraente e não farmacológico no tratamento de pacientes com AOS moderada a grave.

9 Referências

9. REFERÊNCIAS

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF, the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications 2007, 1st edn. American Academy of Sleep Medicine, Westchester.

Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest.* 1995;96:1897-904.

Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S and Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328:1230-5.

Drager LF, Ueno LM, Lessa PS, Negrão CE, Lorenzi-Filho G and Krieger EM. Sleep-related changes in hemodynamic and autonomic regulation in human hypertension. *J Hypertens.* 2009;27:1655-63.

Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11:441-6.

Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in the general population: The HypnoLaus Study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-8.

Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:185-92.

Henderson LA, Woo MA, Macey PM, et al. Neural responses during Valsalva maneuvers in obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol.* 2003;94:1063-74.

Neelapu BC, Kharbanda OP, Sardana HK, Balachandran R, Sardana V. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev.* 2017;31:79-90.

Narkiewicz K, van de Borne PJ, Pesek CA, Dyken ME, Montano N, Somers VK. Selective potentiation of peripheral chemoreflex sensitivity in obstructive sleep apnea. *Circulation.* 1999;99(9):1183-89.

Medeiros C, Bruin P, Silva L, Coutinho W, Bruin V. Sleep abnormalities and memory alterations in obstructive sleep apnea. *Sleep Sci.* 2012;5(1):14-8.

Beebe DW, Groesz L, Wells C, Nichols A, McGee K. The neuropsychological effects of obstructive sleep apnea: a meta-analysis of norm-referenced and case-controlled data. *Sleep.* 2003;26:298–307.

Canessa N, Castronovo V, Cappa SF, Aloia MS, Marelli S, Falini A, Alemanno F, Ferini-Strambi L. Obstructive sleep apnea: brain structural changes and neurocognitive function before and after treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;183(10):1419-26.

Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *Plos Med.* 2009;6:e1000132.

Dewan NA, Intermittente hypoxemia and OSA: implications for comorbidities. *Chest* 2015;266-74.

Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009;373(9657):82-93.

Cosentino FI, Bosco P, Drago V, Prestianni G, Lanuzza B, Iero I, Tripodi M, Spada RS, Toscano G, Caraci F, Ferri R. The APOE ϵ 4 allele increases the risk of impaired spatial working memory in obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2008;9(8):831–39.

Fogel S, Martin N, Lafortune M, Barakat M, Debas K, Laventure S, Latreille V, Gagnon JF, Doyon J, Carrier J. NREM sleep oscillations and brain plasticity in aging, *Frontiers Neurol.* 2012,14(3):176.

Peever J, Fuller PM. The Biology of REM Sleep. *Current Biol.* 2017,27(22):R1237–48.

Heinzer, R.; Gaudreau, H.; De´cary, A.; Sforza, E.; Petit, D.; Morisson, F.; Montplaisir, J. Slow-wave activity in sleep apnea patients before and after continuous positive airway pressure treatment: contribution to daytime sleepiness. *Chest.* 2001.v119(6),1807–1813.

Goya TT, Silva RF, Guerra RS, Lima MF, Barbosa ER, Cunha PJ, Lobo DM, Buchpiguel CA, Busatto-Filho G, Negrão CE, Lorenzi-Filho G, Ueno-Pardi LM. Increased muscle sympathetic nerve activity and impaired executive performance capacity in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2016;39(1):25-33.

Li Y, Panossian L A, Zhang J, Zhu Y, Zhan G, Chou Y T, Fenik P, Bhatnagar S, Piel DA, Beck SG, Veasey S. Effects of chronic sleep fragmentation on wake-active neurons and the hypercapnic arousal response. *Sleep*. 2014;37(1):51–64.

Gosselin N, Baril AA, Osorio RS, Kaminska M, Carrier J. Obstructive sleep apnea and the risk of cognitive decline in older adults. *Am J Resp Crit Care Med*. 2019; 199 (2):142–8.

Row, BW. Intermittent hypoxia and cognitive function: implications from chronic animal models. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 2007; 618: 51–67.

Zandi PP, Anthony JC, Khachaturian AS, Stone SV, Gustafson D, Tschanz JT, Norton MC, Welsh-Bohmer KA, Breitner JC; Cache County Study Group. Cache County Study Group. Reduced risk of Alzheimer disease in users of antioxidant vitamin supplements: the Cache County Study. *Archives of Neurology*, 2004;61:82-8.

Santos GD, Nunes PV, Stella F, Brum PS, Yassuda MS, Ueno LM, Gattaz WF, Forlenza OV. Multidisciplinary rehabilitation program: effects of a multimodal intervention for patients with Alzheimer's disease and cognitive impairment without dementia. *Arch Clin Psychiatry (São Paulo)*, 2015;42:153–6.

Zhan G, Fenik P, Pratico D, Veasey SC. Inducible nitric oxide synthase in long-term intermittent hypoxia: hypersomnolence and brain injury. *American Journal Respiratory and Critical Care Medicine*, 2005;171(12):1414–20.

Ohga E, Tomita T, Wada H, Yamamoto H, Nagase T, Ouchi Y. Effects of obstructive sleep apnea on circulating icam-1, il-8, and mcp-1. *J Appl Physiol*. 2003; 94(1):179–84.

Macey PM, Kumar R, Woo Ma, Valladares EM, Yan-Go FL, Harper RM. Brain structural changes in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2008;31(7):967-77.

Beebe DW, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res*. 2002;11(1):1-16.

Ayalon L, Ancoli-Israel S, Aka AA, McKenna BS and Drummond SP. Relationship between obstructive sleep apnea severity and brain activation during a sustained attention task. *Sleep*. 2009;32:373-81.

Saunamäki T, Himanen SL, Polo O, Jehkonen M. Executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Neurol*. 2009;62(4):237-242.

Antonelli Incalzi R, Marra C, Salvigni BL, Petrone A, Gemma A, Selvaggio D, Mormile F. Does cognitive dysfunction conform to a distinctive pattern in obstructive sleep apnea syndrome? *J Sleep Res.* 2004;13(1):79-86.

Pierobon A, Giardini A, Fanfulla F, Callegari S, Majani G. A multidimensional assessment of obese patients with obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS): a study of psychological, neuropsychological and clinical relationships in a disabling multifaceted disease. *Sleep Med.* 2008;9(8):882-889.

Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. Association of sleep-disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: a systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol.* 2017;74(10):1237-1245

Olaithe M, Bucks RS. Executive dysfunction in OSA before and after treatment: a meta-analysis *Sleep.* 2013;36:1297-1305.

Sarter M, Givens B, Bruno JP. The cognitive neuroscience of sustained attention: where top-down meets bottom-up. *Brain Res Rev.* 2001;35(2):146–60.

Aiello KD, Caughey WG, Nelluri B, Sharma A, Mookadam F, Mookadam M. Effect of exercise training on sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Resp Med.* 2016; 116: 85-92.

Naëgelé B, Launois SH, Mazza S, Feuerstein C, Pépin JL, Lévy P. Which memory processes are affected in patients with obstructive sleep apnea? An evaluation of 3 types of memory. *Sleep.* 2006;29(4):533-544.

Beebe DW & Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res.* 2002;11(1):1-16.

Macey PM, Henderson LA, Macey KE, Alfer JR, Frysinger RC, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM. Brain morphology associated with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166(10):1382-7.

Joo EY, Tae WS, Han SJ, Cho JW, Hong SB. Reduced cerebral blood flow during wakefulness in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Sleep,* 2007;30(11):1515–20.

Toschi-Dias E, Trombetta IC, da Silva VJ, Maki-Nunes C, Alves MJ, Angelo LF, Cepeda FX, Martinez DG, Negrão CE, Rondon MU. Symptoms of anxiety and mood disturbance alter cardiac and peripheral autonomic control in patients with metabolic syndrome. *Eur J Appl Physiol.* 2013; 113(3): 671–9.

Castronovo V, Scifo P, Castellano A, Aloia MS, Iadanza A, Marelli S, Cappa SF, Strambi LF, Falini A. White matter integrity in obstructive sleep apnea before and after treatment. *Sleep*. 2014;37(9):1465-75.

Koo DL, Kim HR, Kim H, Seong JK, Joo EY. White matter tract-specific alterations in male patients with untreated obstructive sleep apnea are associated with worse cognitive function. *Sleep*. 2020;43(3):zsz247.

Tiller JW. Depression and anxiety. *Med J Aust*. 2013;199(S6):S286–31.

Okada I, Miyata S, Iwamoto K, Fujishiro H, Noda A, Ozaki N. Prevalence of obstructive sleep apnea as assessed by polysomnography in psychiatric patients with sleep-related problems. *Sleep Breath*. 2022;26(4):1983-91.

Duan X, Zheng M, Zhao W, Huang J, Lao L, Li H, Lu J, Chen W, Liu X, Deng H. Associations of Depression, Anxiety, and Life Events With the Risk of Obstructive Sleep Apnea Evaluated by Berlin Questionnaire. *Front Med (Lausanne)*. 2022;9:799792.

Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, Solmi M, Gaughran F, Manu P, Rosenbaum S, De Hert M, Fornaro M. The prevalence and predictors of obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord*. 2016;197:2596–67.

Mahley RW, Rall SC Jr. Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annu Rev Genomics Hum Genet*. 2000;1:507–37.

Utermann G, Langenbeck U, Beisiegel U, et al. Genetics of the apolipoprotein E system in man. *Am J Hum Genet* 32: 339-47,1980.

Martins RN, Clarnette R, Fisher C. et al. ApoE genotypes in Australia: roles in early and late onset Alzheimer's disease and Down's syndrome. *Neuroreport* 6: 1513-6,1995.

Bales KR, Verina T, Dodel R C, Du Y, Altstiel L, Bender M, Hyslop P, Johnstone EM, Little SP, Cummins DJ, Piccardo P, Ghetti B, Paul SM. Lack of apolipoprotein E dramatically reduces amyloid beta-peptide deposition. *Nature Genetics*. 1997;17(3): 263–4.

Spira AP, Blackwell T, Stone KL, Redline S, Cauley JA, Ancoli-Israel S, Yaffe K. Sleep-disordered breathing and cognition in older women. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(1):45–50.

Nikodemova M, Finn L, Mignot E, Salzieder N, Peppard PE. Association of sleep disordered breathing and cognitive deficit in APOE ϵ 4 carriers. *Sleep*,2013;36(6):873–80.

Mosconi L, Sorbi S, Nacmias B, De Cristofaro MT, Fayyaz M, Bracco L, Herholz K, Pupi A. Age and ApoE genotype interaction in Alzheimer's disease: an FDG-PET study. *Psychiatry Res*. 2004;130(2):141-51.

Kisler K, Nelson AR, Montagne A, Zlokovic BV. Cerebral blood flow regulation and neurovascular dysfunction in Alzheimer disease. *Nat Rev Neurosci*. 2017;18(7):419-434.

Mosconi L, Sorbi S, Nacmias B, De Cristofaro MR, Fayyaz M, Bagnoli S, Cellini E, Bracco L, Herholz K, Pupi A. Brain metabolic differences between sporadic and familial Alzheimer's disease. *Neurol*. 2003;61;1138–41.

McNicholas, W. T.; Bonsignore, M. R.; Bonsignore, M. R.; Management Committee of EU COST ACTION B26. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J* 2007;29(1):156–78.

Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL, Davis JM, Youngstedt SD. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep* 2011;34(12):1631-40.

Wright J, Johns R, Watt I, Melville A, Sheldon T. Health effects of obstructive sleep apnoea and the effectiveness of continuous positive airways pressure: a systematic review of the research evidence. *BMJ*. 1997;314(7084):851–1.

Simpson L, McArdle N, Eastwood PR, Ward KL, Cooper MN, Wilson AC, Hillman DR, Palmer LJ, Mukherjee S. Physical Inactivity Is Associated with Moderate-Severe Obstructive Sleep Apnea. *Journal of clinical sleep medicine JCSM: official publication of the AASM*. 2015;11(10):1091-99.

Norman JF, Von Essen SG, Fuchs RH, McElligott M. Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res Online*. 2000;3:121-9.

Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Cepeda FX, Rondon MU, Alves MJ, Fraga RF, Braga AM, Aguilar AM, Amaro AC, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Negrão CE, Trombetta IC. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea *Obesity (Silver Spring)*. 2015;23(8):1582-90.

Andrade FM, Pedrosa RP. The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol.* 2016;42(6):457-64.

Sengul YS, Ozalevli S, Oztura I, Itil O, Baklan B. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep Breath.* 2011;15(1):49-56

Giebelhaus V, Strohl KP, Lormes W, Lehmann M, Netzer N. Physical exercise as an adjunct therapy in sleep apnea – An Open Trial. *Sleep Breath.* 2000;4:173-6.

Ueno LM, Drager LF, Rodrigues AC, Rondon MU, Braga AM, Mathias W Jr, Krieger EM, Barretto AC, Middlekauff HR, Lorenzi-Filho G, Negrão CE. Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. *Sleep.* 2009;32(5):637–47.

Radák Z, Kaneko T, Tahara S, Nakamoto H, Pucsek J, Sasvári M, Nyakas C, Goto S. Regular exercise improves cognitive function and decreases oxidative damage in rat brain. *Neurochem Int.* 2001;38(1):17-23.

Tang SW, Chu E, Hui T, Helmeste D, Law C. Influence of exercise on serum brain-derived neurotrophic factor concentrations in healthy human subjects. *Neurosci Lett.* 2008;431(1):62-5.

Erickson KI, Prakash RS, Voss MW, Chaddock L, Hu L, Morris KS, White SM, Wojcicki TR, McAuley E, Kramer AF. Aerobic fitness is associated with hippocampal volume in elderly humans. *Hippocampus.* 2009;19:1030–39.

Colcombe SJ, Erickson KI, Scalf PE, Kim JS, Prakash R, McAuley E, Elavsky S, Marquez DX, Hu L, Kramer AF. Aerobic exercise training increases brain volume in aging humans. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2006;61:1166-70.

Salvatore M, Caligiuri ME, Castronovo V, Canessa N, Marelli S, Quattrone A, Quattrone A, Ferini-Strambi L. Microstructural changes in normal-appearing white matter in male sleep apnea patients are reversible after treatment: A pilot study. *J Neurosci Res.* 2021;99(10):2646-56.

Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, Waggoner AD, Flackskampf FA, Pellikka PA, Evangelista A. Recommendation for evaluation for left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr.* 2009;10:165-193.

Ueno-Pardi LM, Guerra RS, Goya TT, Silva RF, Gara EM, Lima MF, Nobre TS, Alves MJNN, Trombetta IC, Lorenzi-Filho G. Muscle Metaboreflex Control of

Sympathetic Activity in Obstructive Sleep Apnea. *Med Sci Sports Exerc.* 2017;49(7):1424-1431.

Wang HK, Fung HC, Hsu WC, Wu YR, Lin JC, Ro LS, Chang KH, Hwu FJ, Hsu Y, Huang SY, Lee-Chen GJ, Chen CM. Apolipoprotein E, angiotensin-converting enzyme and kallikrein gene polymorphisms and the risk of Alzheimer's disease and vascular dementia. *J Neural Transm.* 2006;113(10):1499-1509.

Barbosa-Silva, M. C.; Barros, A. J.; Post, C. L.; Waitzberg, D. L.; Heymsfield, S. B. Can bioelectrical impedance analysis identify malnutrition in preoperative nutrition assessment? *Nutrition*, 2003;19(5):422–426.

Chobanian, A. V.; Bakris, G. L.; Black, H. R.; Cushman, W. C.; Green, L. A.; Izzo J. L. Jr.; Jones, D. W, Materson, B. J.; Oparil, S.; Wright, J. T. Jr.; Roccella, E. J. Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure, National Heart, Lung, and Blood Institute; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. *Hypertension.* 2003;42(6):1206–52.

Guerra RS, Goya TT, Silva RF, Lima MF, Barbosa ERF, Alves MJNN, Rodrigues AG, Lorenzi-Filho G, Negrão CE, Ueno-Pardi LM. Exercise training increases metaboreflex control in patients with obstructive sleep apnea. *Med Sci Sports Exerc.* 2019;51:426-435.

Folstein MF, Folstein SE, McHugh PR. "Mini-mental state". A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *J Psychiatr Res.* 1975;12(3):189-98.

Erzigkeit H. SKT: a short cognitive performance test for assessing deficits of memory and attention. User's Manual. 23 rd ed. Erlangen, Germany: Geromed GmbH, 2001.

Wechsler, D. (1999). Wechsler Abbreviated Scale of Intelligence. The Psychological Corporation: Harcourt Brace & Company. New York, NY.

Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An Inventory for Measuring Depression. *Arch Gen Psychiatry.* 1961;4:561–71.

Beck AT, Steer RA and Garbin MG. Psychometric properties of the Beck Depression Inventory: Twenty-five years of evaluation. *Clinical Psychology Review.* 1988;8:77-100.

Beck AT, Epstein N, Brown G and Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56:893-7.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.

Good, CD; Scahill, RI; Fox, NC; Ashburner, J; Friston, KJ; Chan, D; Crum, WR; Rossor, MN; Frackowiak, RS. Automatic differentiation of anatomical patterns in the human brain: validation with studies of degenerative dementias. *Neuroimage*. 2002;17(1):29–46.

Squarzoni P, Tamashiro-Duran J, Souza Duran FL, Santos LC, Vallada HP, Menezes PR, Sczufca M, Filho GB, Alves TC. Relationship between regional brain volumes and cognitive performance in the healthy aging: an MRI study using voxel-based morphometry. *J Alzheimers Dis* 2012;31:45–58.

Schaufelberger MS, Duran FL, Lappin JM, Sczufca M, Amaro E Jr, Leite CC, de Castro CC, Murray RM, McGuire PK, Menezes PR, Busatto GF. Grey matter abnormalities in Brazilians with first-episode psychosis. *Br J Psychiatry Suppl* 2007;51:s117–22.

Schaufelberger MS, Lappin JM, Duran FL, Rosa PG, Uchida RR, Santos LC, Murray RM, McGuire PK, Sczufca M, Menezes PR, Busatto GF. Lack of progression of brain abnormalities in first-episode psychosis: a longitudinal magnetic resonance imaging study. *Psychol Med* 2011;41:1677–89.

Atlas de Talairach e Tournoux. Coplanar Stereotactic Atlas of the Human Brain. Stuttgart, Germany: Thieme; 1988.

Ashburner J, Friston KJ. Unified segmentation. *Neuroimage*. 2005;26(3):839-51.

Ashburner J. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*. 2007;38(1):95-113.

Goya TT, Ferreira-Silva R, Gara EM, Guerra RS, Barbosa ERF, Toschi-Dias E, Cunha PJ, Negrão CE, Lorenzi-Filho G, Ueno-Pardi LM. Exercise training reduces sympathetic nerve activity and improves executive performance in individuals with obstructive sleep apnea. *Clinics (Sao Paulo)*. 2021;3(76):e2786.

Dean AG, Sullivan KM, Soe MM. OpenEpi: Open Source Epidemiologic Statistics for Public Health. Versão 3.03a ed. 2015.

Ho BL, Tseng PT, Lai CL, Wu MN, Tsai MJ, Hsieh CF, Chen TY, Hsu CY. Obstructive sleep apnea and cerebral white matter change: a systematic review and meta-analysis. *J Neurol.* 2018;265(7):1643–53.

Kumar R, Pham TT, Macey PM, Woo MA, Yan-Go FL, Harper RM. Abnormal myelin and axonal integrity in recently diagnosed patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2014;37(4):723–32.

Meier-Ruge W, Ulrich J, Bruhlmann M, Meier E. Age-related white matter-atrophy in the human brain. *Ann NY Acad Sci.* 1992;673:260–69.

Kim H, Yun CH, Thomas RJ, Lee SH, Seo HS, Cho ER, Lee SK, Yoon DW, Suh S, Shin C. Obstructive sleep apnea as a risk factor for cerebral white matter change in a middle-aged and older general population. *Sleep.* 2013;36(5):709–15B.

Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2010;341:c366.

Nishibayashi M, Miyamoto M, Miyamoto T, Suzuki K, Hirata K. Correlation between severity of obstructive sleep apnea and prevalence of silent cerebrovascular lesions. *J Clin Sleep Med.* 2008;4(3):242–7.

Alchanatis M, Deligiorgis N, Zias N, Amfilochiou A, Gotsis E, Karakatsani A, Papadimitriou A. Frontal brain lobe impairment in obstructive sleep apnoea: a proton MR spectroscopy study. *Eur Respir J.* 2004;24(6):980–6.

Kheirandish L, Gozal D, Pequignot JM, Pequignot J, Ro, BW. Intermittent hypoxia during development induces long-term alterations in spatial working memory, monoamines, and dendritic branching in rat frontal cortex. *Pediatr Res.* 2005;58(3), 594–99.

Gozal D, Daniel J, Dohanich GP. Behavioral and anatomical correlates of chronic episodic hypoxia during sleep in the rat. *J Neurosci.* 2001;21,2442–50.

Sforza E, Roche F. Sleep apnea syndrome and cognition. *Front Neurol.* 2012;3(87):1–6.

Lanfranchi P, Somers VK. Obstructive sleep apnea and vascular disease. *Respir Res.* 2001;2:315–9.

Ueno-Pardi LM, Souza-Duran FL, Matheus L, Rodrigues AG, Barbosa ERF, Cunha PJ, Carneiro CG, Costa NA, Ono CR, Buchpiguel CA, Negrão CE, Lorenzi-

Filho G, Busatto-Filho G. Effects of exercise training on brain metabolism and cognitive functioning in sleep apnea. *Sci Rep.* 2022;12(1):9453.

Martin WH 3rd, Montgomery J, Snell PG, Corbett JR, Sokolov JJ, Buckey JC, Maloney DA, Blomqvist CG. Cardiovascular adaptations to intense swim training in sedentary middle-aged men and women. *Circulation.* 1987;75(2):323–30.

10. ANEXOS

Anexo A - Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa

3536/30/125



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

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

Pesquisador: CARLOS EDUARDO NEGRAO

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 94160318.0.0000.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE SAO PAULO

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 2.878.906

Apresentação do Projeto:

Em carta datada de 25 de abril de 2018, o pesquisador responsável encaminha o relatório parcial do projeto de pesquisa anterior à Plataforma Brasil. Na mesma carta, solicita a inclusão do sub-projeto intitulado "Análise da substância branca em pacientes com apneia obstrutiva do sono antes e após intervenção com o treinamento físico", como tese de Doutorado do aluno Thiago Tanaka Goya, sob a orientação da Profa. Linda Massako Ueno Pardi. Assim, solicitam a prorrogação do projeto em dois anos. Todos os dados já foram coletados no projeto anterior, principal, não necessitando de novo TCLE.

Trata-se de estudo retrospectivo com dados já coletados no projeto principal: serão utilizados os dados da polissonografia, imagem de ressonância magnética de crânio e questionários neuropsicológicos e psiquiátricos, todos já coletados no projeto principal. Nenhum dado novo será coletado neste subprojeto. O processamento das imagens da ressonância magnética por tensores de difusão e pela morfometria baseada em voxel será realizada no projeto atual.

Critérios de inclusão

- Homens, mulheres saudáveis com idade cronológica entre 40 - 65 anos;
- Sedentários (que não realizam exercício físico estruturado em uma frequência menor que 1vez/semana, por mais de 3 meses consecutivos);

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Página 01 de 05



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.878.906

- Índice de massa corporal < 40 kg/m²;
- Pressão arterial < 140/90mmHg;
- Índice de apneia e hipopneia 15 eventos por hora de sono.

Os critérios de exclusão do estudo:

- Alterações no exame de ecocardiograma (disfunção sistólica, doença cardiovascular);
- Anormalidades no teste ergoespirométrico (alterações no eletrocardiograma,
- Pressão arterial de repouso e durante o exercício que impediu a realização do treinamento físico);
- Histórico de presença de doenças pulmonares, insuficiência renal, transtornos psiquiátricos, dependência de álcool e/ou outras substâncias, tabagistas e presença de outras condições médicas gerais avaliadas por um questionário realizado por um médico do Laboratório do Sono;
- Trabalho em turno noturno;
- Não tolerar alguma avaliação prévia;
- Frequência inferior a 75 % ao programa de exercício físico;
- Passar a usar medicações durante o período controle ou intervenção;
- Não realizar as avaliações finais;
- Participação em outros programas de Treinamento Físico.
- Escolaridade < que 2 anos de estudo

O pesquisador responsável informa que o presente subprojeto está vinculado ao projeto principal que teve financiamento FAPESP (processo: 2010/15064-6). O Projeto teve financiamento FAPESP (processo: 2010/15064-6). Todos os itens necessários para a realização do subprojeto foram contemplados na outorga e já pagos.

Objetivo da Pesquisa:

1. Investigar alterações volumétricas da substância branca pela análise de VBM e da microestrutura da substância branca após o programa de treinamento físico em paciente com AOS comparado ao grupo de pacientes sem intervenção.
2. Correlacionar os testes neuropsicológicos com alterações substância branca após o programa de treinamento físico.

Hipóteses

1. O treinamento físico de 6 meses de duração protegerá o cérebro do grupo exercício contra alterações estruturais na substância branca em áreas específicas do cérebro que foram relatadas anteriormente, em comparação com pacientes não treinados com AOS.

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-010
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.878.906

| | | | | |
|--|---------------------------------|------------------------|--------------------------------------|--------|
| Outros | RelatorioCientifico2018Cadu.pdf | 07/05/2018 09:47:00 | Elaine Lagonegro Santana Martinho | Aceito |
| Outros | CartaparaComissaoCientifica.pdf | 07/05/2018 09:44:35 | Elaine Lagonegro Santana Martinho | Aceito |
| Folha de Rosto | FR_assinada_retificada.pdf | 11/04/2018 10:08:51 | Elaine Lagonegro Santana Martinho | Aceito |
| Outros | RelatorioParcial.pdf | 24/01/2018 11:26:42 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Projeto Detalhado / Brochura Investigador | PROJETOPRINCIPAL.pdf | 24/01/2018 11:03:17 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência | TCLE_Cappesq_083310.pdf | 24/01/2018 11:00:02 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Parecer Anterior | APROVACAOPROJETOCAPPESQ.jpg | 24/01/2018 10:56:59 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Outros | SubProjeto1_Doutorado.pdf | 24/01/2018 10:54:08 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Outros | Sub4APROVACAO.pdf | 24/01/2018 10:51:32 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Outros | Sub4_TCLE_Cappesq_083310.pdf | 24/01/2018 10:50:21 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Outros | SubProjeto4CarlosLisboa.pdf | 24/01/2018 10:49:42 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Outros | Sub3APROVACAO.pdf | 24/01/2018 10:48:07 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Outros | Sub3_TCLE_Cappesq_083310.pdf | 24/01/2018 10:44:30 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Outros | SubProjeto3Bruno0833_10.pdf | 24/01/2018 10:42:43 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Outros | Sub1APROVACAO.pdf | 24/01/2018 10:41:52 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Outros | Sub2_APROVACAOCappesq.pdf | 24/01/2018 10:40:02 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Outros | Sub2_TCLE_Cappesq_083310.pdf | 24/01/2018 10:38:31 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Outros | SubProjeto2_ThiagoMestrado.pdf | 24/01/2018 10:37:45 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |
| Outros | termo_de_outorga.pdf | 24/01/2018 10:31:49 | CARLOS EDUARDO NEGRAO | Aceito |

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



USP - HOSPITAL DAS
CLÍNICAS DA FACULDADE DE
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 2.878.906

Não

SAO PAULO, 06 de Setembro de 2018

Assinado por:
ALFREDO JOSE MANSUR
(Coordenador)

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO

14 / 09 / 18

fabiaco

Endereço: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 5º andar
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

1

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

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº: APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Análise da substância branca em pacientes com apneia obstrutiva do sono antes e após intervenção com o treinamento físico.

2. PESQUISADOR: Prof. Carlos Eduardo Negrão

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

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº. 019277G/SP

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

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

2ª Versão

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 2 anos

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

1. O Sr(a) está sendo convidado(a) a participar de uma pesquisa cujo objetivo é analisar o volume da substância branca no cérebro de pacientes com apneia obstrutiva do sono antes e após intervenção com o treinamento físico. Os achados desta pesquisa podem trazer benefícios para o esclarecimento dos efeitos do treinamento físico nas alterações da estrutura cerebral e sua associação com aspectos cognitivos em pacientes com apneia obstrutiva do sono. Isto possibilita uma série de intervenções precoces antes que os grandes declínios no cérebro e declínio cognitivo ocorram.

2. Descrição dos procedimentos:

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

Exame de Ressonância Magnética de Crânio: o Sr(a) passará por um aparelho posicionado na cabeça que permite observar a presença ou não de lesões, assim como a estrutura das substâncias importantes que constitui o seu cérebro.

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

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

Questionários

Todos os sujeitos da pesquisa realizarão os seguintes questionários:

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

2ª Versão

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

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

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

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

Teste Breve de Desempenho Cognitivo e quociente de inteligência. Será perguntado ao Sr(a) sobre o significado de algumas palavras e posteriormente será perguntado para indicar qual a figura que melhor indica um raciocínio lógico dentro de uma variedade de alternativas.

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

Treinamento Físico Supervisionado: O treinamento físico será realizado na Unidade de Reabilitação do Incor. O treinamento físico consistirá de 3 sessões semanais, com duração de 50 minutos no 1º mês e 60 minutos a partir do 2º mês, cada uma delas assim distribuídas: 5 minutos de alongamento; 40 minutos exercício aeróbio (esteira ergométrica), com intensidade variando entre o limiar anaeróbio e 10% abaixo do ponto de compensação respiratória (detectados à partir do teste de capacidade cardiorespiratória), que deverá ser aferida pela frequência cardíaca; 10 minutos de exercícios localizados; 5 minutos de relaxamento. O programa consistirá em 6 meses consecutivos de treinamento físico.

3. Descrição dos procedimentos rotineiros:

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

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

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

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

2ª Versão

Polissonografia: Não há riscos.

Exame de ressonância estrutural: Risco baixo.

Exame Ecocardiográfico: Não há riscos.

Eletrocardiografia: Não há riscos.

Pressão arterial: Não há riscos.

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

Treinamento Físico Supervisionado: Risco baixo.

Os exames de polissonografia, avaliação da ressonância magnética de crânio e ergoespirometria serão avaliados também após o programa de treinamento físico.

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

5. Conhecer melhor o funcionamento do nosso organismo no que se refere a apneia do sono, assim como analisar as estruturas do cérebro e aspectos cognitivos do paciente apneico. Isto possibilita analisar intervenções para minimizar os efeitos deletérios da apneia do sono no cérebro e declínio cognitivo.
6. Os indivíduos que puderem serão selecionados para realização de exercício físico por 6 meses, o que comprovadamente traz benefícios para sua saúde.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

2ª Versão

7. O senhor terá acesso, a qualquer tempo aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão e o executante da investigação é a Prof^a Linda Massako Ueno Pardi orientadora de Thiago Tanaka Goya que podem ser encontrados na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício, Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 05403-900 - São Paulo, Telefones: 2661-5043 e 2661-5099. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 2661-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br.
8. O senhor(a) terá liberdade de retirar seu consentimento a qualquer momento e de deixar de participar do estudo sem qualquer prejuízo a continuidade de seu tratamento na Instituição.
9. Os resultados de seu exame serão analisados em conjunto com outros pacientes e não serão fornecidos a ninguém, garantindo a sua privacidade.
10. O senhor(a) terá o direito de ser mantido(a) atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores.
11. No momento, não existe previsão institucional de indenização para eventuais danos a saúde do(a) senhor(a) decorrentes do estudo. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação.
12. Os dados de seus testes serão utilizados somente para esta pesquisa descrita neste termo de consentimento.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “**Análise da substância branca em pacientes com apneia obstrutiva do sono antes e após intervenção com o treinamento físico**”. Eu discuti com o Dr. Carlos Eduardo Negrão e Dra Linda Massako Ueno Pardi sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

2ª Versão

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

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____

Rubrica do pesquisador _____

2ª Versão