

Universidade Federal do Espírito Santo
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas
Laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono

**AVALIAÇÃO DO EFEITO DO TREINAMENTO FÍSICO E DA TERAPIA COM CPAP NA
VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA EM PACIENTES COM APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO**

LUÍS HENRIQUE CÊIA CIPRIANO

Dissertação de Mestrado em Ciências Fisiológicas

Vitória, junho de 2019

Luís Henrique Cêia Cipriano

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-graduação em Ciências Fisiológicas da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Orientadora: Prof^a. Dr^a. Sonia Alves Gouvea

Co-orientadora: Prof^a. Dr^a. Maria Teresa Martins Araújo

Vitória – ES

2019

Dados Internacionais de Catalogação-na-publicação (CIP)
(Biblioteca Setorial do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do
Espírito Santo, ES, Brasil)

C577a Cipriano, Luís Henrique Cêia, 1994 -
Avaliação do efeito do treinamento físico e da terapia com CPAP na
variabilidade da frequência cardíaca em pacientes com apneia obstrutiva do
sono / Luís Henrique Cêia Cipriano – 2019.
37 f. : il.

Orientador: Sônia Alves Gouvêa.
Coorientador: Maria Teresa Martins de Araújo.

Dissertação (Mestrado em Ciências Fisiológicas) – Universidade Federal
do Espírito Santo, Centro de Ciências da Saúde.

1. Fenômenos Fisiológicos Cardiovasculares. 2. Apneia Obstrutiva do
Sono. 3. Exercício. 4. Sistema Nervoso Autônomo. 5. Hipertensão.
I. Gouvêa, Sônia Alves. II. Araújo, Maria Teresa Martins de. III. Universidade
Federal do Espírito Santo. Centro de Ciências da Saúde. IV. Título.

CDU: 612

Dissertação submetida ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo como requisito para obtenção de grau de Mestre em Ciências Fisiológicas.

Aprovado em ___/___/___ por:

Prof.^a Dr.^a Sonia Alves Gouvea – Orientadora, UFES

Prof.^a Dr.^a Maria Teresa Martins de Araújo – Co-orientadora, UFES

Prof. Dr. Hélder Mauad – UFES

Prof. Dr. José Geraldo Mill – UFES

AGRADECIMENTOS

À UFES e ao CNPq, pelo apoio financeiro e estrutural que possibilitou a realização deste trabalho.

A minha mãe, por sempre me incentivar em todas as escolhas, por sempre estar presente, mesmo que longe fisicamente, pelos conselhos sempre lúcidos dados ao longo da minha vida e, principalmente, por ser meu maior exemplo.

Ao meu pai, por sempre me apoiar nas minhas escolhas, por permitir com que eu pudesse fazer a graduação e o mestrado.

Aos meus familiares, com um agradecimento especial a minha tia Cecília e ao meu tio Jackson, por terem me ajudado de várias formas ao longo desta trajetória.

A minha co-orientadora Maria Teresa, por ter me permitido entrar na área científica e no laboratório de distúrbios respiratórios do sono. Graças ao laboratório eu pude inicialmente fazer minha iniciação científica, pude apresentar trabalhos em congressos, pude ganhar o interesse pela fisiologia e isso culminou com a minha entrada no mestrado. Durante este período eu tive grandes experiências, as quais me fizeram crescer profissionalmente e pessoalmente. Portanto, obrigado, professora!

A minha orientadora Sonia, por ter me aceito no mestrado, por estar sempre presente no decurso do projeto, por ter ajudado a aprimorá-lo com contribuições objetivas, pelas reuniões sempre bem-humoradas e pelo espírito de equipe dado em todo esse tempo.

Ao meu amigo Ytalo, pessoa com quem eu partilhei momentos desde a graduação e que se estendeu no mestrado. Para além da ajuda na realização do projeto, por ter sido um exemplo de força de vontade.

O professor Mill pelos acréscimos feitos durante a qualificação que permitiram um aprimoramento do projeto. Pelos conhecimentos passados durante as matérias do mestrado, conhecimentos estes que foram inspiradores. Além disso, por permitir a

utilização do espaço, aparelhos e materiais do Laboratório e Clínica e Investigação Cardiovascular/ELSA.

A toda equipe do Laboratório de Clínica e Investigação Cardiovascular/ELSA, que sempre facilitou nossa presença e realização das avaliações, com um agradecimento especial à Adriana.

Ao NUPEM e toda a sua equipe, por sempre ajudarem e sempre serem cordiais durante o período de tratamento por meio do exercício físico. Com um agradecimento especial ao professor André, que foi quem permitiu a utilização do espaço.

A empresa CPAPs, por emprestar os aparelhos para realização do tratamento.

A Acyoman e a Soninha que ajudaram na coleta de sangue de ambos os grupos, sempre com boa vontade e bom-humor.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	16
	1.1 AOS E QUIMIORREFLEXO.....	19
	1.2 AOS E BARORREFLEXO.....	22
	1.3 AOS E RISCO CARDIOVASCULAR.....	23
	1.4 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	25
	1.4.1 AOS E VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	29
	1.5 TRATAMENTO DA AOS.....	29
	1.6 EXERCÍCIO DE AOS.....	31
	1.7 JUSTIFICATIVA.....	33
2	OBJETIVOS	34
	2,1 GERAL.....	34
	2.2 ESPECÍFICOS.....	34
3	MATERIAIS E MÉTODOS	35
	3.1 PARTICIPANTES.....	35
	3.2 CRITÉRIO DE INCLUSÃO.....	35
	3.3 CRITÉRIO DE EXCLUSÃO.....	36
	3.4 AVALIAÇÃO.....	37
	3.4.1 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA.....	37
	3.4.2 BIOIMPEDÂNCIA.....	38
	3.4.5 PRESÃO ARTERIAL E FREQUÊNCIA CARDÍACA DE REPOUSO.....	38
	3.5 INTERVENÇÃO.....	41
	3.5.1 EXERCÍCIO FÍSICO AERÓBICO.....	41
	3.5.1.1 CÁLCULO DA INTENSIDADE DO EXERCÍCIO.....	42
	3.5.2 TERAPIA COM CPAP.....	42
	3.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	44
4	RESULTADOS	45
5	DISCUSSÃO	53
6	CONCLUSÃO	60
7	REFERÊNCIAS	61

8	ANEXO I.....	70
9	ANEXO II.....	80
10	ANEXO III.....	81
11	ANEXO IV.....	82
12	ANEXO V.....	85

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

Figura 1 - Representação da obstrução e do comportamento da faringe durante a obstrução da via aérea superior na AOS.....	17
Figura 2 - Registro de um exame de polissonografia com um evento apneico.....	18
Figura 3 - Iniciação e manutenção da hipertensão e atividade simpática em situações de hipóxia crônica intermitente.....	22
Figura 4 - Esquema representativo de potenciais vias pelas quais a apneia obstrutiva do sono (AOS) pode aumentar o risco cardiovascular.....	25
Figura 5 - Tacograma com as oscilações no tempo entre os intervalos RR pelo tempo de exame.....	28
Figura 6 - Análise da VFC no domínio da frequência: após representação gráfica dos intervalos RR em relação ao tempo (tacograma)	28
Figura 7 - Fluxograma das etapas de inclusão e exclusão dos participantes.....	29
Tabela I - Valores de referências dos parâmetros da VFC e dos participantes do nosso estudo.....	45
Tabela II – Características basais do grupo Treinamento físico e grupo CPAP.....	46
Tabela III – Valores das escalas do Sono em ambos os grupos.....	47
Tabela IV - Parâmetros hemodinâmicos e da VFC de ambos os grupos.....	48
TABELA V – Valores hemodinâmicos e da VFC de participantes hipertensos e não hipertensos submetidos ao tratamento com treinamento físico.....	49
TABELA VI – Valores hemodinâmicos e de variação da FC de participantes hipertensos e não hipertensos submetidos ao tratamento com CPAP.....	50
Tabela VII - Parâmetros de composição corporal do grupo treinamento físico e CPAP.....	51
Tabela VIII - Parâmetros de composição corporal do grupo treinamento físico dividido em hipertenso e não hipertensos.....	51

Tabela IX - Parâmetros de composição corporal do grupo CPAP dividido em hipertensos	e	não
hipertensos.....		52

“Sábio é aquele que conhece os limites da própria ignorância.”

Sócrates

Resumo

Introdução: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença caracterizada por episódios de obstrução completa ou parcial da vias aéreas superiores (VAS) e a sua prevalência tem aumentado nos últimos anos. Seus principais fatores de risco são: idade, o sexo masculino e a obesidade. Além dos problemas relacionados à fragmentação do sono, a AOS pode gerar problemas relacionados ao sistema cardiovascular, devido ao seu potencial em causar hipertensão. Isso ocorre devido a alguns fatores, dentre eles a elevação do tono simpático, o estresse oxidativo, de mediadores inflamatórios, e de alterações na pressão intratorácica. Contudo, o desbalanço autonômico gerado pelo aumento da ativação do quimiorreflexo central e periférico e pela inibição barorreflexa parece ser o principal fator responsável pela elevação da pressão arterial. Dessa forma, é importante que se investigue métodos que visem melhorar a saúde cardiovascular destes indivíduos. **Objetivo:** Investigar se o treinamento físico pode aumentar a Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) e parâmetros clínicos de pacientes com AOS em comparação com o uso do CPAP. **Métodos:** Ensaio clínico aberto com 39 indivíduos com apneia moderada a grave no sono. Os indivíduos foram divididos em dois grupos recebendo terapia por exercício ou CPAP. A avaliação da VFC, pressão arterial, frequência cardíaca (FC) de repouso, composição corporal e aplicação de questionários obtidas antes e após os tratamentos. Os dados foram analisados pelo teste t de Student e pelo teste de Wilcoxon, usando o intervalo de confiança de 95% e o nível de significância de 5%. Foram usados média e desvio padrão. **Resultados:** Foi observado que os indivíduos com AOS apresentavam desbalanço autonômico pela razão LF/HF se comparado aos valores de referência ($P=0,04$, tabela 1), com redução do parâmetro HF ($P= 0,02$, tabela 1). Nas escalas do sono, houve diferença significativa apenas após a terapia com CPAP na escala de Pittsburg ($P=0,03$, tabela 3). Após 8 semanas de treinamento físico foi verificada diminuição de PAS e FCrep, redução de LF e da razão simpato-vagal LF/HF ($P<0,05$, tabela 4). No mesmo grupo também houve aumento nos componentes parassimpáticos PNN50 e HF ($P<0,05$, tabela 4). Na estratificação

dividimos do grupo TF, verificamos que houve uma melhora nos parâmetros PAS, HF(nu) e HF($p < 0,05$, tabela 5) no grupo hipertenso e uma melhora de PAS, PAD, Pnn50, LF E HF ($p < 0,05$, tabela 5) nos não hipertenso. E na comparação entre grupos, tivemos uma queda mais expressiva da PAS nos hipertensos ($p < 0,05$, tabela 5). Ambos os grupos tiveram perda de peso corporal, o grupo TF obteve esse resultado e perda de IMC mesmo com aumento de massa magra ($p < 0,05$, tabela 7). Já o grupo TC obteve perda de peso corporal por perda de MG e MME magra ($p < 0,05$, tabela 7).

Palavras-chave: Apneia Obstrutiva do Sono, Treinamento físico, CPAP, Sistema Nervoso Autônomo, Hipertensão.

Abstract

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is a disease characterized by episodes of complete or partial upper airway obstruction and its prevalence is increasing. Its main risk factors are: age, male gender and obesity. In addition to problems related to sleep fragmentation, OSA can lead to problems related to the cardiovascular system, due to its potential to cause hypertension. These problems are due to some factors such as elevated sympathetic tone, oxidative stress, inflammatory mediators and changes in intrathoracic pressure. However, the autonomic disbalance generated by increased activation of central and peripheral chemoreflex and baroreflex inhibition seems to be the main factor responsible for elevated blood pressure. Thus, it is important to investigate methods that aim to improve the cardiovascular health of these individuals. **Objective:** To investigate whether physical training can increase the Heart Rate Variability (HRV) and clinical parameters of patients with OSA compared to CPAP. **Methods:** Open clinical trial with 39 subjects with moderate to severe sleep apnea. Subjects were divided in two groups receiving either exercise therapy or CPAP. The evaluation of HRV, blood pressure, resting heart rate (HR), body composition and application of questionnaires were obtained before and after treatments. Data were analyzed by the Student t test and the Wilcoxon test, using the 95% confidence interval and significance level of 5%. Mean and standard deviation were used. **Results:** It was observed that individuals with OSA presented autonomic disbalance at the LF/HF ratio when compared to the reference values ($P = 0.04$, table 1), with a reduction in the HF parameter ($P = 0.02$, table 1). At sleep scales, there was a significant difference only after CPAP therapy on the Pittsburg scale ($P = 0.03$, table 3). After 8 weeks of physical training, a decrease in SBP and HRrest, LF reduction and LF / HF sympatho-vagal ratio were observed ($P < 0.05$, table 4). In the same group there was also an increase in the parasympathetic components PNN50 and HF ($P < 0.05$, table 4). In the stratification we divided the exercise group, we verified that there was an improvement in the parameters SBP, HF (nu) and HF ($p < 0.05$, table 5) in the hypertensive group and an improvement of SBP, PAD, Pnn50, LF AND HF ($p < 0.05$,

table 5) in non-hypertensive patients. And in comparison between groups, we had a more expressive decrease in SBP in hypertensive patients ($p < 0.05$, table 5). Both groups had body weight loss, the exercise group obtained this result and loss of BMI even with an increase in skeletal muscle mass ($p < 0.05$, table 7). The CPAP group had body weight loss due to loss of FM and SMM ($p < 0.05$, table 7).

Keywords: Sleep Obstructive Apnea, Exercise training, CPAP, Autonomic Nervous System, Hypertension.

Lista de Siglas

AOS	Apneia obstrutiva do sono
AT1	Receptor de angiotensina 2
CO	Monóxido de carbono
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
CVLM	Área caudal ventrolateral da medulla
ERO	Espécies reativas de oxigênio
FC	Frequência cardíaca
H₂S	Ácido sulfídrico
HCI	Hipóxia crônica intermitente
HF	Alta frequência
IAH	Índice de apneia e hipopneia por hora
IMC	Índice de massa corporal
LF	Baixa frequência
MG	Massa de gordura
MME	Massa de músculo esquelético
NO	Óxido nítrico
NTS	Núcleo do trato solitário
PA	Pressão arterial

PaCO₂	Pressão parcial de CO₂
PaO₂	Pressão parcial de O₂
RVLM	Região RostroVentrolateral do Bulbo
SNA	Sistema nervoso autônomo
SNS	Sistema nervoso simpático
SRAA	Sistema renina angiotensina aldosterona
TC	Terapia com CPAP
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TF	Treinamento físico
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca

1. INTRODUÇÃO

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é uma doença caracterizada por episódios de obstrução completa ou parcial da vias aéreas superiores (VAS) durante o sono, levando à fragmentação do sono, transientes de hipóxia e o microdespertar (SENARATNA, 2017) (FIGURA 1). Os ciclos de obstrução se repetem durante o sono e quanto maior a frequência e a duração dos ciclos, maior a gravidade da doença. Os sinais e sintomas da AOS são inicialmente noturnos e, posteriormente, diurnos. Os noturnos são: ronco alto e frequente, pausas respiratórias, sensação de sufocamento, engasgos e despertares, todos estes, na maioria das vezes, relatados pelo(a) parceiro(a) de quarto. As consequências diurnas são: sonolência excessiva, fadiga, alterações neurocognitivas (déficit de atenção, memória, concentração, reflexo e dificuldade de aprendizado), alterações comportamentais (mau humor matinal e irritabilidade), cefaleia matinal, diminuição da libido e impotência sexual (McARDLE, 2000)

O “padrão ouro” para diagnóstico da doença é a Polissonografia (FIGURA 2), na qual é feita o monitoramento contínuo, durante o sono, do eletroencefalograma, dos batimentos cardíacos, da saturação da hemoglobina e de diversos parâmetros respiratórios. A Polissonografia permite a quantificação da AOS fornecido pelo Índice de Apneia e Hipopneia (IAH) que consiste na frequência dos eventos apneicos hipopneicos por hora de sono. Assim, quando o IAH situa-se de 5 a 14 eventos/h, a AOS é classificada como leve; quando de 15 a 30 eventos/h, a AOS é moderada; e quando ≥ 30 eventos/h, AOS é grave (LARATTA, 2015).

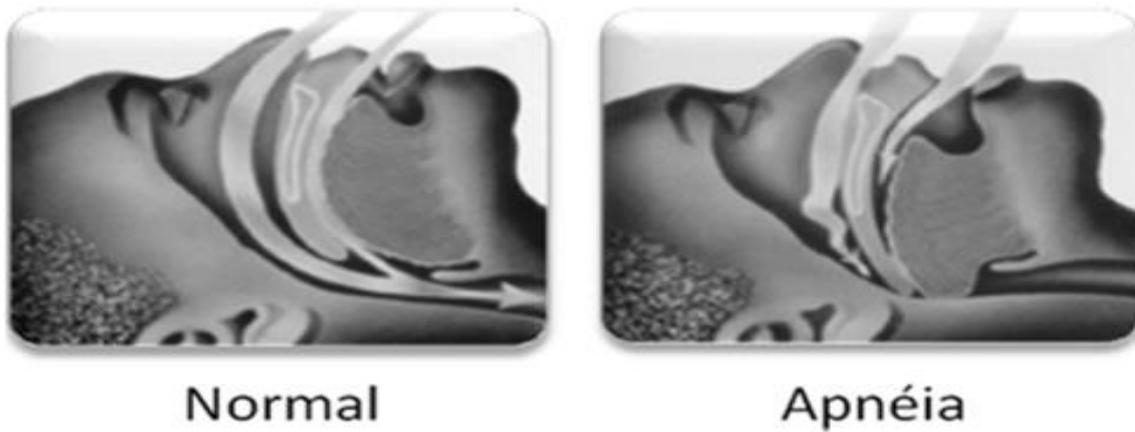


Figura 1 - Representação da obstrução e do comportamento da faringe durante a obstrução da via aérea superior na AOS. Imagem do site: www.cetrobh.com/2015/01/apneia-diagnostico-e-tratamento.

Além da Polissonografia, outros instrumentos qualitativos vêm sendo utilizados para diagnosticar e acompanhar os indivíduos com a AOS, tais como a Escala de Sonolência de Epworth e o questionário de Pittsburgh. A Escala de Sonolência de Epworth avalia a sonolência diurna (possibilidade de cochilar) em situações monótonas (JOHNS, 1991). Já o questionário de Pittsburgh avalia a qualidade do sono no último mês (BUYSSE, 1989).

Estudos mostram que os principais fatores de risco são para o aparecimento da AOS são a idade, o sexo masculino e a obesidade. Além do (IMC), outra medida antropométrica que vem sendo usada como preditora da AOS é a circunferência do pescoço com valor superior a 40 cm. As alterações craniofaciais e as alterações anatômicas das vias aéreas superiores (VAS) também são fatores que predispõem à doença (ZONATO, 2005).

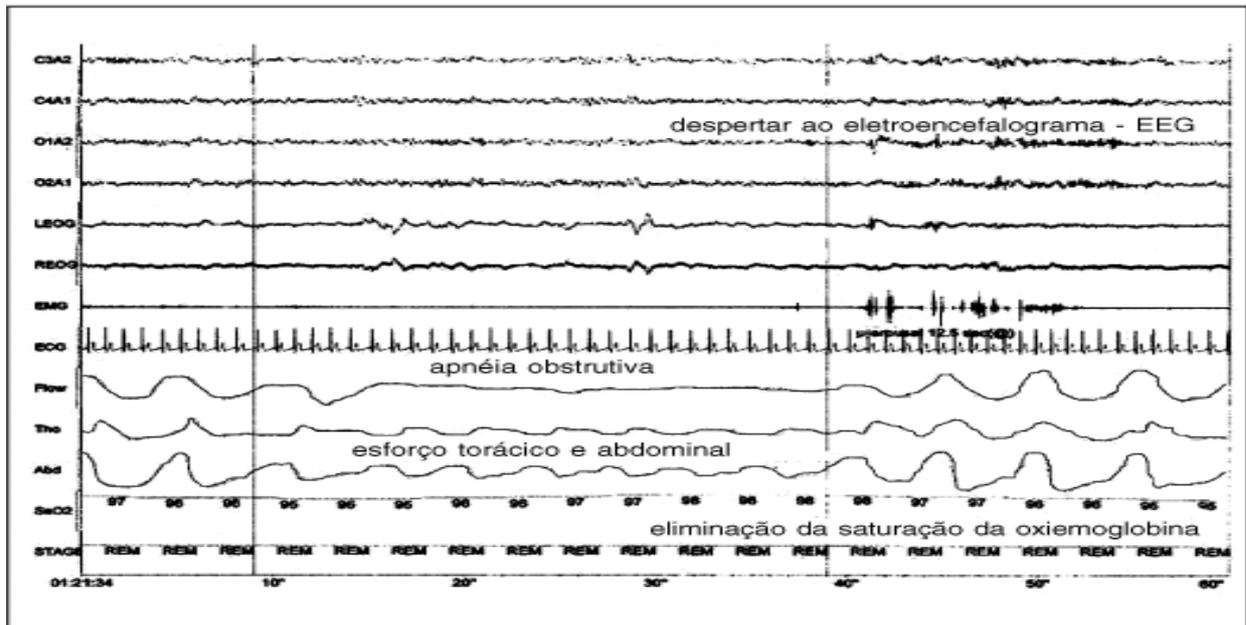


Figura 2 – Imagem com registro do exame de polissonografia evidenciando um evento apneico. Imagem representando a diminuição do fluxo de ar na via aérea, seguido de perda de saturação da hemoglobina. Contudo, ainda há esforço torácico. Imagem de MACHADO, et al :Anestesia e Apnéia Obstrutiva do Sono.

A prevalência da AOS tem aumentado consideravelmente e isso pode ser explicado pelo aumento no número de indivíduos com sobrepeso e obesidade nas últimas décadas. Dois estudos do mesmo grupo (Wisconsin Sleep Cohort Study) mostraram que houve um aumento na prevalência da AOS moderada e grave com o passar do tempo. No primeiro foi demonstrado que 9% da população, do sexo masculino, apresentava AOS. Já no segundo, realizado após 20 anos, ficou demonstrado que a prevalência aumentou para 13%, isso se deve pelo aumento da prevalência pelo aumento de sobrepeso e obesidade.

Nos indivíduos com doenças cardiovasculares tem sido estabelecida uma prevalência ainda maior de AOS. Nos hipertensos a prevalência fica entre 30-83% (PEPPARD, 2000; RUTTANAUMPAWAN, 2009); na insuficiência cardíaca congestiva entre 12-30% (DRAGER, 2009; FERRIER, 2005); na doença arterial coronariana entre 30-58% (STANCHINA,2007); e, no acidente vascular encefálico entre 43-91% (MINOGUCHI,2007).

Os mecanismos pelos quais a AOS promove maior risco cardiovascular são múltiplos e não totalmente conhecidos. As modificações na pressão intratorácica durante o sono, os microdespertares recorrentes durante o sono e a hipóxia crônica intermitente (HCI) causadas pelas obstruções parciais ou totais das VAS podem, de forma individual ou associadas, promover aumento da atividade simpática (GONZALEZ, 2004), alterações hemodinâmicas e disfunção endotelial (CINTRA, 2011). Todos estes fatores se somam à desregulação metabólica caracterizada pela resistência à insulina, intolerância à glicose e dislipidemia (WOLK,2003), culminando no aparecimento de doenças cardiovasculares. Desta forma, atualmente tem sido sugerido que a AOS pode participar da gênese das doenças cardiovasculares, principalmente a hipertensão arterial.

1.1 Apnéia Obstrutiva de Sono e o Quimiorreflexo

O sistema nervoso autônomo permite ao organismo ajustar a circulação e a ventilação para manter o aporte normal de oxigênio para os tecidos. Os quimiorreceptores periféricos e centrais monitoram as concentrações de oxigênio e gás carbônico presentes no sangue (FREET et al., 2013). Os quimiorreceptores periféricos respondem primariamente à hipóxia, enquanto que os centrais respondem à hipercapnia (FREET et al., 2013). Os quimiorreceptores periféricos localizam-se nos corpúsculos carotídeos e no arco aórtico e enviam aferências para os centros respiratórios bulbares, mais especificamente para o núcleo do trato solitário (NTS) (LUGLIANI et al., 1971). Estes são formados por células quimiossensíveis que são responsáveis por detectar variações da pressão parcial de oxigênio (PaO_2). Durante situações de hipóxia aguda, ocorre à ativação dos quimiorreceptores periféricos, o que leva a ajustes respiratórios que têm como função a restauração dos níveis normais de oxigênio.

A HCI proveniente dos episódios de obstrução repetitivos causam alterações do Sistema Nervoso Autônomo (SNA). Mediante à queda da pressão arterial de oxigênio (PaO_2) e do aumento da pressão arterial do CO_2 ($PaCO_2$), ocorre estímulo contínuo do quimiorreflexo

periférico e central que, reflexamente, aumenta a atividade simpática (GONZALEZ,2004). Na AOS, a atividade simpática aumentada tem seu gatilho disparado nos corpos carotídeos (Gonzalez,et al.,1994). Ao contrário da hipóxia, em condições de normóxia, quando a PaO₂ está adequada, ocorre produção de monóxido de carbono (CO) pela hemo-oxigenase-2 nas células do glômus e o CO suprime a produção de ácido sulfídrico (H₂S) (YUAN,2015). Contudo, durante eventos que culminam em hipóxia isto é invertido e ocorre um aumento de H₂S. Este, por sua vez, aumenta o disparo do corpo carotídeo pela inibição dos canais de potássio e aumento do influxo de cálcio (YUAN,2015; PRABHAKHAR,2014). A estimulação do corpo carotídeo durante a hipóxia resulta em sinais aferentes aumentados através do nervo glossofaríngeo para o NTS que ativa a área bulbar rostroventrolateral (RVLM) e, como resposta, há um aumento na atividade simpática (SHELL,2016). Esta sinalização tem uma função protetora em eventos hipoxêmicos, a fim de aumentar o débito cardíaco como um mecanismo de compensação para redistribuição de O₂ para os tecidos, principalmente cérebro e coração (SHELL,2016).

Entretanto, em indivíduos com AOS essa resposta protetora ocorre repetidamente e leva a aumento da atividade simpática mesmo durante a vigília. Junto a isso, a estimulação das áreas hipotalâmicas de defesa promove facilitação da resposta simpato-excitatória evocada pelo quimiorreflexo. Assim, parece existir uma interação mutuamente facilitatória entre esses dois mecanismos (reação de defesa e quimiorreflexo) (YUAN,2015).

Por meio da ativação do sistema nervoso simpático, a AOS pode ativar o sistema renina angiotensina aldosterona (SRAA), já que as células produtoras de renina no aparelho justaglomerular são ricamente inervadas por eferentes simpáticos com origem na RVLM. A ativação do SRAA cursa com aumento dos níveis circulantes de angiotensina II (AII) e aldosterona, levando ao aumento do remodelamento hipertrófico de arteríolas e retenção de sódio e água, com consequente aumento da pressão arterial. A aldosterona pode promover maior retenção salina e hídrica, inclusive em vias aéreas superiores, e o

consequente estreitamento destas, levando, por sua vez, à piora da gravidade da AOS. Assim, pode-se criar um ciclo vicioso no qual o aumento dos níveis séricos de aldosterona piora a AOS, e a piora da AOS leva ao aumento da aldosterona sérica.

A AII, além de sua ação constritora nas arteríolas, tem ação nos próprios corpos carotídeos e em núcleos centrais fundamentais na facilitação, a longo prazo, da atividade do SNS (SHELL,2016). Os corpos carotídeos produzem AII por uma via independente de renina. Peng Y et al. mostraram que a AII administrada localmente aumenta momentaneamente a descarga aferente dos corpos carotídeos e quando aplicada neste local continuamente resulta em facilitação a longo prazo (PENG Y, et al, 2011). A AII ativa a NADPH oxidase 2 (NOX 2) que produz espécies reativas de oxigênio (ROS), que por sua vez contribuem com a facilitação. Além de facilitação a nível carotídeo, a AII tem ação central em núcleos específicos do bulbo, como o órgão subfornical (SFO) e núcleo pré-óptico mediano (MnPo), que possuem receptores AT1 e facilitam o mecanismo de retroalimentação que predispõe o doente a maior risco (figura3).

A estimulação das áreas hipotalâmicas de defesa promove inibição do componente simpatoinibitório do barorreflexo, mediada pela ativação de interneurônios inibitórios no NTS (SHELL,2016). Portanto, além de maior atividade simpática, há uma inibição barorreflexa, o que predispõe à manutenção de níveis mais elevados da pressão arterial média, fato esse que também ocorre durante o exercício.

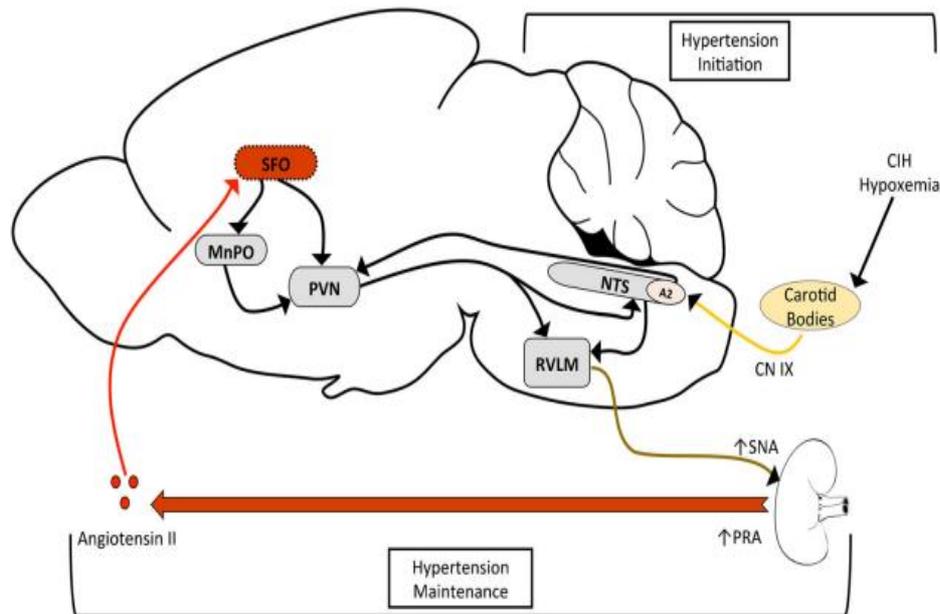


Figura 3 - Iniciação e manutenção da hipertensão e atividade simpática em situações de hipóxia crônica intermitente. Imagem do artigo de: *Neural Control of Blood Pressure in Chronic Intermittent Hypoxia*, Shell, 2016.

1.2 Apneia Obstrutiva do Sono e Barorreflexo

O barorreflexo é um dos mecanismos neurais responsáveis pelo ajuste, a curto prazo, da PA através da modulação de atividades simpática e parassimpática para o sistema cardiovascular, influenciando a FC e a resistência vascular (HUANG et al., 2010). As células barorreceptoras estão presentes no seio carotídeo e arco aórtico, funcionando, efetivamente, como receptores fásicos de tensão, respondendo, portanto, às variações instantâneas da pressão arterial. (PAPADEMETRIOU et al., 2011). As células barorreceptoras são capazes de responder ao estiramento arterial, pois possuem canais iônicos sensíveis a estímulos mecânicos, conhecidos como “degenerin/ epithelial Na^+ channels” (DEG/ENaC). Estes canais são permeáveis a cátions, permitindo o influxo de sódio e cálcio, causando a despolarização da membrana (DRUMMOND et al., 2001, PAPADEMETRIOU et al., 2011).

Com o aumento da pressão arterial, ocorre uma distensão da parede dos vasos do seio carotídeo e arco aórtico, promovendo assim a ativação dos canais DEG/ENaC e a geração de potenciais de ação. Esses impulsos nervosos são conduzidos pelos nervos

sinusal e depressor aórtico até o NTS, localizado no bulbo (PAPADEMETRIOU et al., 2011). O NTS é responsável por estimular os núcleos ambíguo e dorsal do vago, que são locais que possuem corpos celulares de neurônios pré-ganglionares parassimpáticos. Além disso, o NTS também é responsável por enviar projeções excitatórias para o bulbo ventrolateral caudal (CVLM), induzindo assim a liberação de ácido gama-aminobutírico (GABA), um neurotransmissor inibitório, no bulbo ventrolateral rostral (RVLM), o qual envia projeções para neurônios pré-ganglionares simpáticos (AVERILL AND DIZ, 2000). Desta forma, ocorre a redução da atividade simpática e aumento do tônus vagal sobre o coração e vasos sanguíneos, reduzindo dessa maneira a frequência cardíaca, o retorno venoso e a resistência periférica total, contribuindo assim para a diminuição da pressão (MICHELINI and MORRIS, 1999).

Porém, na AOS há uma diminuição do controle barorreflexo da frequência cardíaca (NARKIEWIAZ,1998; PARATI, 1997). Não está claro se a diminuição do controle desse reflexo representa uma adaptação neural ou se é secundária à diminuição da complacência arterial carotídea e aórtica que promove a adaptação dos barorreceptores arteriais na hipertensão arterial (NODA,2007; MACEFIELD, 2002). Esses achados sugerem que uma associação entre a excessiva estimulação quimiorreceptora devido à hipóxia e a disfunção barorreflexa seriam os principais mecanismos potencializadores do aumento do tônus simpático na AOS (NARKIEWIAZ,1998; PARATI, 1997).

Deste modo, os sucessivos eventos apneicos observados na AOS estimulam o quimiorreflexo que desencadeiam e mantêm a hiperatividade simpática reflexa.

1.3 Apneia Obstrutiva do Sono e Risco cardiovascular

Diversos estudos demonstram uma associação entre a AOS e um aumento do risco cardiovascular. Além dos fatores supramencionados, como aumento da atividade simpática, inibição barorreflexa e hipertensão arterial, outros fatores contribuem com o prejuízo cardiovascular dos pacientes com AOS, tais como o aumento do estresse oxidativo, inflamação, disfunção endotelial e maiores oscilações da pressão intratorácica.

Dentre as alterações fisiopatológicas da AOS, os períodos de hipóxia seguidos de reoxigenação aumentam o estresse oxidativo e a produção de espécies reativas de oxigênio (ERO), que são capazes de ativar fatores de transcrição e vias de sinalização inflamatórias dos leucócitos, plaquetas e células endoteliais (LAVIE, 2015).

O aumento do estresse oxidativo e a inflamação podem, por lesão endotelial, serem fatores que promovem disfunção endotelial, que é um comprometimento dos mecanismos homeostáticos do tônus vascular. Diversos estudos demonstraram coexistência de disfunção endotelial e AOS em inúmeros doentes (JULLIAN-DESAYES et al, 2014). Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos não se encontram completamente esclarecidos. Contudo, a hipóxia, a inflamação sistêmica e o estresse oxidativo estão relacionados à disfunção endotelial (JULLIAN-DESAYES et al, 2014; EISELE et al, 2015). Junto ao aumento dos níveis circulantes de catecolaminas e Ang II, ocorre proliferação do músculo liso vascular por ação crônica deste último hormônio.

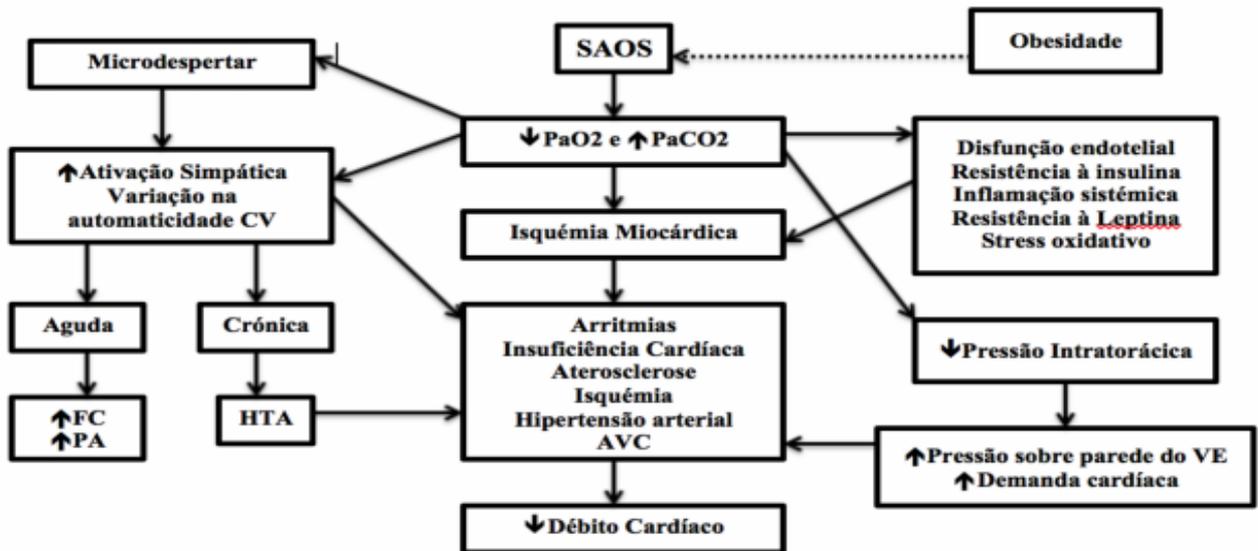


Figura 4 - Esquema representativo de potenciais vias pelas quais a apneia obstrutiva do sono (AOS) pode aumentar o risco cardiovascular. Adaptado: *Contribuição da Apnéia Obstrutiva do Sono para o Estresse Oxidativo da Obesidade*. SAOS: síndrome de Apneia obstrutiva do sono; AVC: acidente vascular cerebral; CV: cardiovascular.

Os movimentos repetidos de esforço inspiratório contra a via aérea superior colapsada, que ocorrem nos eventos de apneia, aumentam os valores negativos da pressão intratorácica. Este fenômeno acarreta consequências cardiovasculares graves, que se traduzem por aumento do gradiente de pressão transmural nos átrios, nos ventrículos e na aorta. Em última instância ocorre disfunção ventricular com conseqüente instabilidade hemodinâmica e autonômica. A AOS moderada e severa encontra-se associada a alterações na estrutura e função cardíaca, caracterizada pela dilatação auricular esquerda e disfunção biventricular (OMERS,2008; KASAI,2011) (FIGURA 4).

Portanto, torna-se importante a investigação da saúde cardiovascular desses pacientes e muitos exames vem sendo pesquisados para avaliar o risco cardiovascular, dentre eles o exame de Variabilidade da Frequência Cardíaca.

1.4 Variabilidade da Frequência Cardíaca

A Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC) mede as oscilações instantâneas e periódicas dos intervalos entre dois batimentos cardíacos consecutivos, medidos no

eletrocardiograma pela distância entre os picos de duas ondas R (intervalos R-R). Essas oscilações do intervalo R-R traduzem as variações da frequência cardíaca instantânea consecutivas que ocorrem secundariamente à respiração, estresse físico e mental, e alterações hemodinâmicas e metabólicas. Elas são moduladas, principalmente, pelo sistema nervoso autônomo, com o parassimpático diminuindo a frequência cardíaca (FC), aumentando os intervalos R-R e aumentando a VFC. O simpático aumentando, por sua vez, diminui os intervalos R-R, aumenta a FC, e diminui a VFC. Essas oscilações traduzem a influência do SNA sobre o nodo sinusal e mudanças nos padrões da VFC podem fornecer indicadores sensíveis e antecipados de comprometimento na saúde cardiovascular e geral. Baixa VFC está associada ao aumento do risco de arritmia, da morbidade e mortalidade cardiovascular. O aumento da VFC, por sua vez, é sinal de boa adaptação fisiológica, com melhor prognóstico e menor mortalidade relacionada à doença cardiovascular (VANDERLEY et al., 2009; HEFFERMANN et al., 2007, da CUNHA RIBEIRO et al., 2011).

Vários protocolos existem para obtenção da VFC, podendo ser obtida com registro eletrocardiográfico de curta duração (2 a 15 minutos) ou em registros de longa duração, como o Holter de 24 horas. Além disso, a VFC pode ser avaliada em repouso ou sob algum tipo de estresse físico ou mental, a fim de se estudar a resposta autonômica frente a estímulos.

As análises da VFC podem ser feitas em dois domínios: do tempo ou da frequência. As variáveis no domínio do tempo são provenientes das diferenças entre os ciclos adjacentes, como o RMSSD e o pNN50, demonstrando alterações de curta duração, refletindo principalmente, as alterações do sistema nervoso parassimpático. Em nosso estudo analisamos apenas o RMSSD e o pNN50, por serem variáveis mais relacionadas ao tônus vagal.

- RMSSD (raiz quadrada da média do somatório dos quadrados das diferenças entre intervalos NN adjacentes). Quanto maior o valor, maior a influência do

vago sobre os batimentos cardíacos.

$$RMSSD = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{n-1} (N_i - N_{i+1})^2}{n-1}} \quad (1)$$

- pNN50: (número de pares de intervalos NN adjacentes que diferem em mais de 50ms , dividido pelo número total de intervalos NN). O pNN50 é geralmente fornecido na forma de percentual e quanto maior o seu valor, maior a influência do vagal na frequência cardíaca.

A análise no domínio da frequência também é chamada de 'análise espectral da VFC porque determina as frequência básicas das oscilações periódicas da frequência cardíaca. A análise espectral pode ser determinada por diferentes algoritmos, como a transformada rápida de Fourier e o modelo autorregressivo. As oscilações de maior impacto ocorrem nos domínios de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF) que sofrem influência mais intensa da divisões simpática e parassimpática do SNA, respectivamente.

- LF: determinado entre 0,05 e 0,15 Hz – (ms²) dependente tanto da atividade simpática e parassimpática.
- HF: determinado entre 0,15 e 0,40 Hz – (ms²): representa atividade vagal.
- LF/ HF: É indicadora do balanço simpato-vagal.

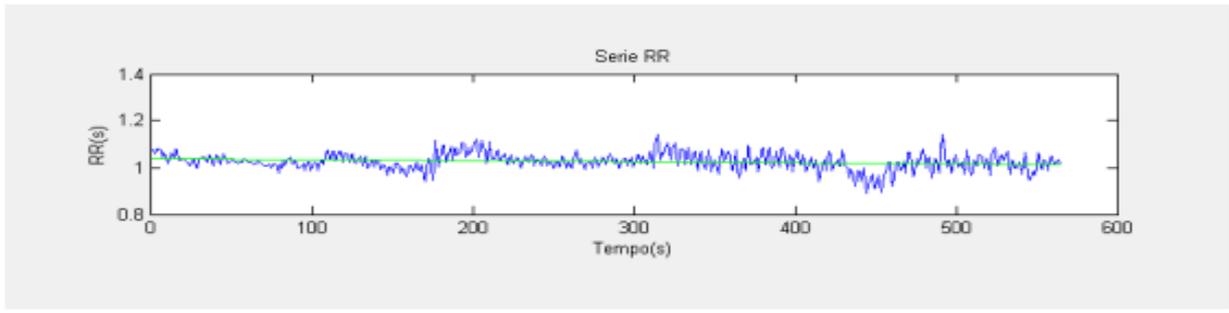


Figura 5- Tacograma com as oscilações no tempo dos intervalos RR ao longo do registro do ECG. Registro típico de um dos relatórios gerados pelo grupo.

Com o registro do tacograma (FIGURA 5) é possível fazer a decomposição dos componentes espectrais de alta, baixa e muito baixa frequência.

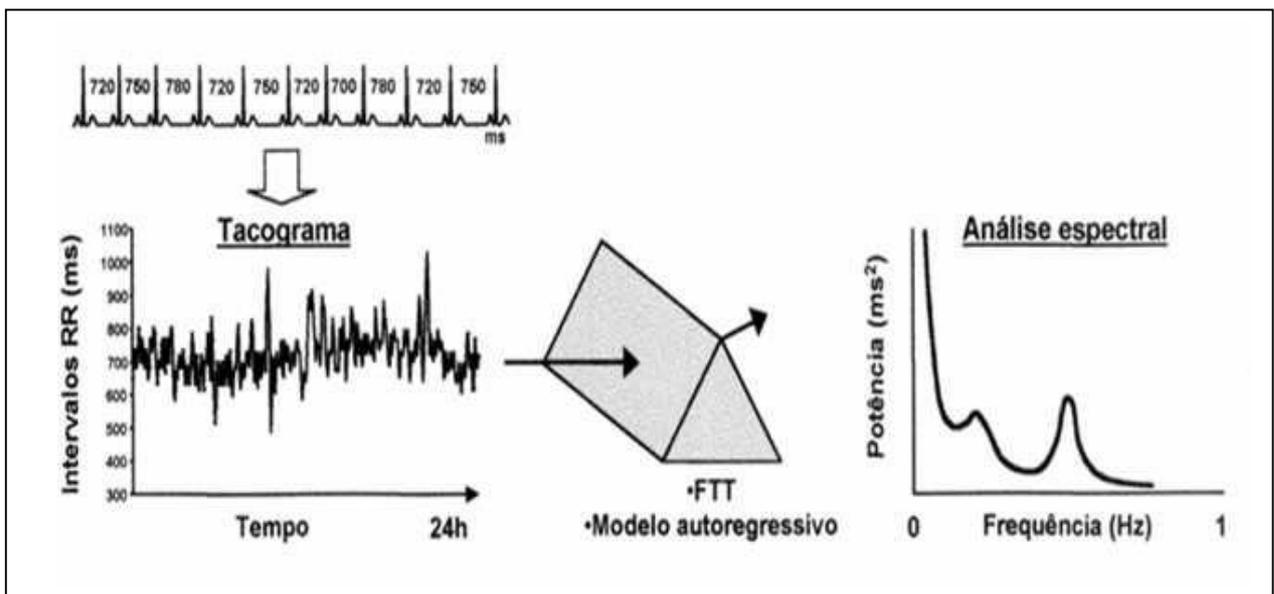


Figura 6 - Análise da VFC no domínio da frequência: após representação gráfica dos intervalos RR em relação ao tempo (tacograma), o sinal eletrocardiográfico é decomposto em seus diferentes componentes de frequência, por meio de algoritmos matemáticos, como o modelo autoregressivo. FFT = transformação rápida de Fourier (ANIS RASSI JR., 1996).

1.4.1 Apneia Obstrutiva do Sono e Variabilidade da Frequência Cardíaca

A avaliação da VFC é muito utilizada em pacientes com AOS para investigar o desbalanço autonômico, devido a sua fácil aplicação, baixo custo e por ser um indicativo bom do prognóstico de risco cardiovascular. Alguns autores chegam a defender avaliação da variabilidade durante o exame de polissonografia para auxílio no diagnóstico (SALSONE,2018). Portanto, a VFC pode fornecer informações suplementares sobre a eficácia de diferentes tratamentos da AOS, bem como auxiliar no prognóstico desses pacientes.

Evidências indicam que a privação de sono pode afetar adversamente o balanço autonômico e que há correlação entre qualidade do sono e função do SNA (VIRTANEN, et al., 2015). Estudos que avaliaram o SNA por meio da VFC mostram que pacientes com a AOS apresentam um decréscimo no componente de alta frequência (HF), tônus parassimpático, e um aumento no componente de baixa frequência (LF), tônus simpático. Esse padrão anormal parece refletir em uma predominância simpática na modulação autonômica desses pacientes (ROCHE, FRÉDÉRIC et al., 1999)

1.5 Tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono

O CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) foi introduzido por Sullivan em 1981 como tratamento para a AOS, no qual é utilizada uma máscara durante a noite na face do paciente que impele o ar com pressão positiva na via aérea, o que impede o colapso da mesma (SULLIVAN,1989). A sua utilização é efetiva em eliminar os distúrbios respiratórios por aumentar a pressão intraluminal das vias aéreas acima do ponto crítico de fechamento da orofaringe e hipofaringe. Dessa forma, os eventos apneicos diminuem significativamente, melhorando a qualidade do sono e impedindo ou diminuindo os episódios de microdespertar.

Assim como os inúmeros benefícios relacionados ao sono, o CPAP também corrige características auxiliares de AOS, incluindo hipercapnia intermitente, aumento da atividade nervosa simpática e pressão arterial, aumentos repetitivos na pressão negativa intratorácica e fragmentação do sono (MORGAN et al., 1993; SOMERS et al, 1993; VEASEY et al, 2006). Estudos têm demonstrado que o tratamento com CPAP em portadores de AOS reduz a incidência de eventos cardiovasculares fatais e não fatais em um seguimento médio de 10 anos (MARIN ET AL., 2005)

Já em relação ao uso do CPAP e melhora da VFC os resultados não são totalmente conclusivos. Algumas evidências apoiam que o uso de CPAP afeta a VFC. Estudos analisando o efeito do CPAP na VFC em cães saudáveis constataram que o CPAP aumenta significativamente o débito cardíaco, a frequência cardíaca e o LF da VFC, enquanto também demonstraram uma diminuição no componente de alta frequência da VFC (FRAZIER,2001). Outro estudo mostrou um aumento da VFC após um mês de tratamento com CPAP em pacientes com AOS e insuficiência cardíaca (USUI et al., 2011). Esse achado é interessante, pois baixa VFC é também observada em pacientes com insuficiência cardíaca (KLEIGER, ROBERT E. et al., 1987).

Contudo, um problema a ser enfrentado é a adesão e o uso adequado do equipamento, pois muitos pacientes não têm acompanhamento na utilização, ou seja, não fazem o controle correto da pressão adequada para cessação dos episódios de apneia/hipopneia durante o sono. Soma-se a isso o alto custo do aparelho.

1.6 Exercício Físico e Apneia Obstrutiva do Sono

Mais recentemente, tem-se levantado o papel do exercício físico como auxiliador no manejo da AOS, pois já se tem demonstrado ser eficiente na diminuição dos riscos cardiovasculares em diversos outros grupos de risco, principalmente hipertensos (PESCATELLO, et al. 2004; SABBAHI, et al., 2016). Todavia, faltam estudos que comprovem a diminuição do risco cardiovascular de indivíduos com AOS após o treinamento físico.

Os mecanismos pelos quais o exercício atenua a doença ainda não estão totalmente claros. Por muito tempo acreditou-se que estariam associados à redução do peso corpóreo. No entanto, estudos experimentais e clínicos demonstraram que esses benefícios ocorrem independentemente da perda de peso (AWAD, 2012; QUAN, 2007). Dentre os benefícios propostos pelo exercício físico está o aumento da resposta barorreflexa (LATERZA, 2007) que pode contrabalancear os efeitos da hiperatividade simpática (RAMCHANDRA et al, 2014) e diminuição da parassimpática. Além disso, o exercício físico aumenta o óxido nítrico (NO) circulante, fazendo com que as artérias elásticas, como a aorta e as carótidas, se tornem mais sensíveis às deformações, aumentando, portanto, o disparo dos barorreceptores. A estimulação do barorreflexo pode alterar o balanço simpato-vagal por ação inibitória de CVLM em RVLM e aumentar a atividade parassimpática por ativação do NA e núcleo motor dorsal do vago. Soma-se a isso o fato do treinamento físico poder normalizar a sensibilidade dos quimiorreceptores (MAIORANA,2003; RAMCHANDRA, 2014; NETZER,1997), ajudando a corrigir o desbalanço autonômico.

Estudos que avaliaram a atividade nervosa simpática por microneurografia em

pacientes com AOS e insuficiência cardíaca mostraram que o exercício físico pode diminuir a atividade nervosa simpática destes pacientes após um programa de treinamento com duração de quatro meses numa frequência de três vezes na semana (LINDA, 2015). Recentemente, outro estudo mostrou que os pacientes com treinamento de 12 semanas têm melhora na recuperação da FC após exercício, um parâmetro correlacionado à atividade vagal (YANG,2018). Portanto, além da diminuição simpática, o treinamento físico pode aumentar a atividade parassimpática.

Norman et al (2000) mostraram que exercícios aeróbicos associados a um programa de dieta por 6 meses melhoraram os níveis de capacidade física e de PA de repouso dos pacientes com AOS leve a moderada. Outro estudo demonstrou que 3 meses de exercício foi capaz de aumentar o VO_2 máx e o valor de carga máxima (YESIN et al, 2011). Em contrapartida, Giebelhaus et al., 1993 observaram que o desempenho cardiorrespiratório não se alterou com o programa de exercícios aeróbicos e de força nos pacientes com a forma grave da doença.

Em relação à composição corporal as opiniões na literatura são conflitantes. Enquanto alguns estudos mostraram melhora na composição corporal, outros não encontraram diferenças significantes de IMC, peso corporal e massa de gordura em indivíduos com AOS (DOBROSIELKI, 2015; OĞUZ et al, 2005; YANG, 2018). O tipo, a frequência e a duração do exercício tem grande influência nos resultados obtidos e não há consenso sobre o melhor padrão para apneicos. Além disso, ainda há poucos estudos sobre efeito do exercício na composição corporal de pacientes com AOS.

1.7 Justificativa

Tendo em vista que os indivíduos com AOS apresentam maior risco cardiovascular, e sendo as doenças cardiovasculares a principal causa de morte mundialmente, torna-se importante investigar métodos que possam contribuir com a diminuição ou eliminar os prejuízos causados pela doença. Portanto, métodos que reduzam os riscos em indivíduos apneicos se tornam uma questão importante de saúde. Além disso, os benefícios de médio e longo prazo da terapia com CPAP e do exercício aeróbio de intensidade moderada têm sido explorados nos pacientes com AOS. No entanto, se a terapia com CPAP e o exercício aeróbico de curto prazo são efetivos para reverter o desbalanço autonômico encontrado nos portadores da AOS é questão ainda a ser mais bem explorada.

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar se o treinamento físico aeróbico de intensidade moderada e o tratamento com o CPAP são capazes de reverter o desbalanceamento autonômico avaliado pela análise da VFC em pacientes com AOS de intensidade moderada a grave.

2.2 Objetivos específicos

- Verificar se o treinamento físico e o CPAP melhoram a VFC em 8 semanas;
- Analisar o efeito de ambos os tratamentos sobre a pressão arterial e a frequência cardíaca de repouso;
- Verificar o efeito de ambos os tratamentos na composição corporal;
- Verificar o efeito do exercício sobre as escalas subjetivas do sono;
- Analisar se indivíduos hipertensos obtiveram resultados da VFC melhores que os normotensos em ambos os tratamentos.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

O estudo foi um ensaio clínico aberto, baseado nas normas da Resolução Nº 466/12 e aprovado pelo CEP/CCS/UFES (CAEE: 52771615.0.0000.5060).

3.1 Participantes

A população do estudo foi constituída por professores, servidores e alunos da Universidade Federal do Espírito Santo. Foi enviado e-mail explicando os objetivos do estudo e convocando aqueles com diagnóstico prévio de AOS para participarem como voluntários. Na chamada havia a possibilidade de se estender o convite para parentes e amigos. Os requisitos para participar da primeira avaliação do projeto estar na faixa etária de 40 a 70 anos e ter recebido diagnóstico de AOS por meio do exame de Polissonografia. 98 indivíduos se inscreveram, porém, 7 não confirmaram que possuíam o exame de polissonografia e não puderam participar da avaliação, restando 91 para a avaliação inicial.

Os indivíduos que atendiam a todos os critérios de inclusão foram randomizados para dois grupos de tratamento: treinamento físico (TF) e terapia com CPAP (TC) (figura 7).

3.2 Critérios de inclusão

- I. Pacientes de ambos os sexos diagnosticados com AOS moderada e grave;
- II. Sedentários, que nos últimos seis meses não praticaram atividade física regular (> 3 dia/semana, > 30min/dia);
- III. Pacientes dentro da faixa de 30 a 70 anos.

IV. Assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE)

3.3 Critérios de exclusão

- I. Pacientes que estavam em tratamento da AOS com o CPAP;
- II. Portadores de problemas ortopédicos, visuais e neurológicos que limitariam o tratamento com exercício;
- III. Diabetes Mellitus tipo II autorreferida e não controlada;
- IV. Doença respiratória que limite a prática de exercício físico;
- V. Início do uso ou retirada de algum anti-hipertensivo no último mês;
- VI. Fumantes;
- VII. Insuficiência Renal;
- VIII. Insuficiência cardíaca.

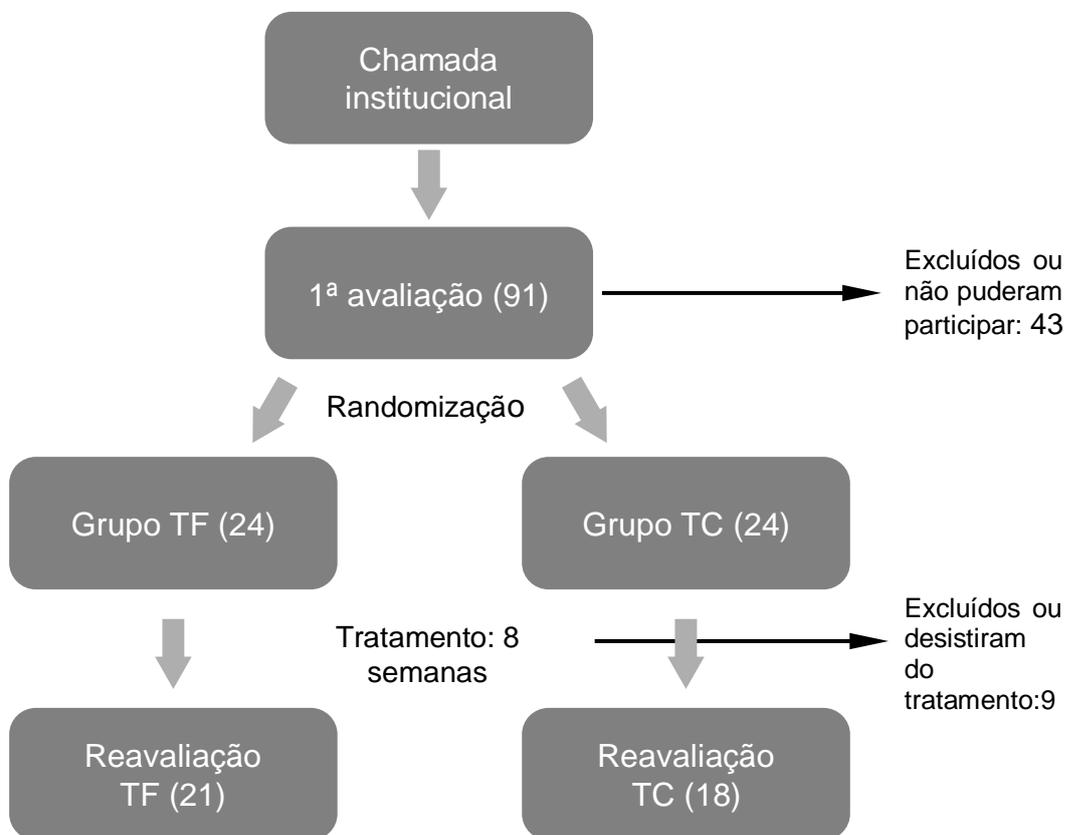
Fluxograma

Figura 7- Fluxograma das etapas de inclusão e exclusão dos participantes.

3.4 Avaliação

Após inclusão, os indivíduos foram convocados para realização de exames clínicos e laboratoriais na Clínica de Investigação Cardiovascular do Programa de Pós-Graduação em Ciências Fisiológicas. Todos os exames pré e pós-tratamento foram feitos no mesmo local e com os mesmos equipamentos em dia pré-agendado, no período da manhã.

3.4.1 Variabilidade da Frequência Cardíaca

Para obtenção da VFC foi feito registro contínuo (10 min) do eletrocardiograma em eletrocardiógrafo digital (Micromed, taxa de amostragem: 500 Hz) e software específico (Wincardio 4.4^a), que gera a série de intervalos R-R batimento-batimento (série RR bruta), a partir da derivação selecionada com maior amplitude da onda R (D2). O exame foi realizado com os pacientes em decúbito dorsal, num ambiente calmo silencioso. O examinador instruiu o participante a não dormir e a não falar durante a aplicação do exame e respirar normalmente.

A série RR bruta foi processada por um algoritmo específico que remove automaticamente os batimentos ectópicos e os artefatos de registro. Os intervalos R-R que diferiram em mais de 20% da média de todos os intervalos R-R também foram removidos. As análises no domínio do tempo incluíram a proporção dos intervalos R-R que diferiram mais do que 50ms dos intervalos adjacentes (pNN50) e a raiz quadrada da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos R-R (RMSSD). No domínio da frequência, foram obtidas a potência espectral nos domínios de muito baixa frequência (VLF, <0,04 Hz)

baixa frequência (LF), dentro do intervalo de 0,04-0,15 Hz, e de alta frequência (HF), dentro do intervalo de 0,15-0,40 Hz (DANTAS, 2012; TASK FORCE, 1996). Os valores dos índices espectrais foram apresentados também em unidades normalizadas (nu), realizada da seguinte maneira: foi dividida a energia espectral de cada componente oscilatório pela energia total do espectro menos a energia do componente de muito baixa frequência (VLF). E, por fim, foi calculada a relação LF/HF, obtida pela divisão dos componentes LF pelo HF em nu, indicando o balanço simpato-vagal (DANTAS, 2012; TASK FORCE, 1996).

3.4.2 Bioimpedância

A composição corporal foi realizada pela bioimpedância tetrapolar (Inbody® 230). Para realizar a bioimpedância era orientado ao participante que eles consumissem somente a quantidade de água a que estavam habituados. Eles foram orientados a não ingerir alimentos ou líquidos 2 h antes do teste, principalmente café, chá, chocolate, refrigerantes do tipo cola e suplementos termogênicos. Eles não puderam praticar exercício físico intenso nas últimas 24h. Eles foram instruídos a urinar pelo menos 30 min antes do exame. Os parâmetros obtidos pela bioimpedância foram o peso corporal, o índice de massa corporal (IMC), a massa de músculo esquelético (MME) e a massa de gordura (MG).

3.4.3 Pressão Arterial e Frequência Cardíaca de Repouso

A PA e a FC foram verificadas pelo esfigmomanômetro digital (Omron® HEM 705CP, Tokyo, Japan). O protocolo de aferição foi realizado adaptando os

procedimentos do protocolo de medida de pressão arterial do Laboratório e Clínica de Investigação Cardiovascular /ELSA da UFES. Para aferir a PA e a FC, o paciente permaneceu sentado por 5 min em uma cadeira confortável, com as costas relaxadas e apoiadas no encosto, sem cruzar as pernas, com o braço esquerdo no apoio (mesa) e livre de roupas na altura do braço. A bexiga precisava estar vazia, não podia ter ingerido bebida alcoólica, ter fumado ou ter se exercitado 30 minutos antes da aferição e, durante a aferição, não podia falar. Foram realizadas três aferições com intervalo de 2 minutos entre elas, a primeira delas foi descartada e o valor da PA foi obtido pela médias das duas últimas medidas.

3.4.4 Medidas antropométricas

A medida antropométrica foi mensurada considerando a altura, a circunferência cervical, a abdominal e a do quadril. Por fim, foi quantificada a relação cintura e quadril.

A circunferência cervical foi realizada com uma fita métrica inextensível posicionada ao nível da metade da cartilagem tireóide, de forma horizontal. Em mulheres a média da CC é de 34,5 cm, enquanto nos homens é de 40 cm, sendo relacionada com a gravidade da AOS (YOUNG et al., 1997).

A circunferência da cintura (CCi) foi medida com o indivíduo em jejum e com a bexiga vazia. O participante ergueu parte da vestimenta, deixando o abdome desnudo; ficou em posição ereta, com os pés juntos, os braços cruzados na frente do tórax e respirou normalmente. A medida foi realizada com uma fita métrica inextensível no ponto médio entre a crista ilíaca e a borda inferior do arco costal.

A medida da circunferência do quadril foi feita com uma fita métrica inextensível posicionada sobre o trocânter maior do fêmur e na maior proeminência das nádegas.

A partir das circunferências de cintura e quadril, foi calculada a relação cintura quadril (RCQ). Os valores da RCQ foram classificados de acordo com as referências da OMS, onde homens com valores superiores a 0,90 e mulheres superiores a 0,85, indicaram alto risco de desenvolver doenças CVs e síndrome metabólica (WORLD HEALTH ORGANIZATION, 1998).

3.4.5 Coleta de sangue

A coleta de sangue foi realizada com o indivíduo sentado em uma cadeira confortável e os braços estendidos sobre o apoio da cadeira. Antes de realizar a coleta, o avaliador higienizava as mãos antes e após o contato com o indivíduo, evitando, assim, a contaminação cruzada. A higienização foi realizada com água, sabão e álcool gel. Uma gaze umedecida com solução de álcool etílico a 70% foi utilizada para limpar o local onde foi feita a coleta de sangue venoso a vácuo. Após a coleta de sangue, a agulha utilizada no procedimento foi descartada diretamente no coletor de material perfurocortante – (Descarpack). Os 20 mL de sangue coletados em cinco tubos, sendo dois tubos sem EDTA e três tubos com EDTA. Em seguida, os cinco tubos foram centrifugados por 15 min a 3000 rotações por minutos. Após a centrifugação, o soro que estava no tubo sem EDTA e o plasma que estava no tubo com EDTA foram pipetados em microtubos de 1 mL, sendo 4 microtubos para soro e quatro microtubos para plasma, no final os microtubos foram armazenados no freezer -80° C até o momento da análise bioquímica.

3.5 Intervenção

3.5.1 Exercício físico Aeróbico

O programa de treinamento aeróbico de 8 semanas foi elaborado de acordo com as recomendações de atividade física para pacientes com hipertensão (PESCATELLO,2008) e realizado sob supervisão no Núcleo de Pesquisa e Extensão em Ciências do Movimento Corporal (NUPEM/UFES). Todos os indivíduos passaram por uma avaliação médica para liberação da prática de atividade física e o treinamento teve duração de 8 semanas com frequência de 3 vezes na semana. Cada sessão tinha duração de 1 hora, distribuída da seguinte maneira: 5 min de aquecimento com acréscimo gradativo da FC, 35 min dentro da FC alvo e 10 min de decréscimo da intensidade e retorno da FC e 10 min de descanso com o paciente sentado numa cadeira. A intensidade do exercício foi prescrita para cada indivíduo e controlada por frequencímetro para obter a resposta da FC durante a caminhada. Os Indivíduos treinaram com a intensidade dentro da faixa de 50-70% da FC de reserva, sendo 60% o alvo. Para os indivíduos em uso de beta-bloqueador, foi utilizado a faixa de 40-60%. Com intuito de evitar a fadiga, grande aumento da FC, aumento da PA e dispneia, a PA e a FC foram mensuradas de 10 em 10 min. Durante a caminhada na esteira foi utilizada a Escala Modificada de Borg (anexo V), que permite verificar a intensidade do exercício com índices subjetivos, conforme a percepção do indivíduo, proporcionando diretamente uma medida individualizada da dispneia, da fadiga ou dor no exercício. Nos 10 min estipulados para o descanso, os pacientes foram orientados a permanecerem

sentados em uma cadeira para se avaliar a velocidade da recuperação da FC e PA após exercício.

3.5.1.1 Cálculo da intensidade do exercício

Intensidade alvo = $((FC_{\text{máx}} - FC_{\text{rep}}) * 0,5 \text{ a } 0,7) + FC_{\text{rep}}$

Primeiramente foi obtido da FC máxima usando a fórmula de Karvonen (220 – idade) (KARVONEN,1957). No dia da primeira avaliação foi utilizada a FC de repouso após o participante ficar em repouso durante 5 minutos sentado, num ambiente a 22°C.

Com a FCmax e a FCrep, já era possível calcular a faixa alvo para cada participante. Para os indivíduos em uso de beta bloqueador usamos a intensidade entre 40 a 60%.

3.5.2 Terapia com CPAP

A intervenção do grupo CPAP foi iniciada com visita ao Laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono no Departamento de Ciências Fisiológicas/CCS/UFES, onde os indivíduos fizeram o treinamento para a utilização posterior do equipamento no domicílio por oito semanas. Inicialmente foram definidas as pressões de cada aparelho, com base na polissonografia de titulação que o paciente trazia na primeira consulta. No entanto, se o indivíduo não tivesse a polissonografia de titulação, o avaliador optava por utilizar a CPAP com pressão automática, porque a pressão deste aparelho é variável, aumentando ou diminuindo em relação com a intensidade do episódio de apneia a cada respiração do indivíduo. Em seguida, foram definidos os tipos de

máscaras (nasal ou intranasal) de cada indivíduo e verificado se a máscara definida estava compatível com o nível de pressão estabelecida no aparelho CPAP. Essa máscara foi adaptada à face do indivíduo e em seguida conectada ao aparelho de CPAP por meio de um tubo flexível. Os aparelhos foram ligados para verificar a ocorrência ou não de vazamento. Caso houvesse ocorrência de vazamento, a máscara foi ajustada até que o vazamento fosse interrompido. Caso houvesse percepção, por parte do paciente, de desconforto promovido pela pressão positiva do aparelho, esta era ajustada de forma gradativa utilizando um sistema de rampa, que aumenta os níveis de pressão lentamente. Ao término desse período de supervisão, ainda no laboratório, o avaliador solicitava ao indivíduo que repetisse todo o procedimento de instalação da máscara, de acionamento do aparelho e de mudanças de decúbito, como se estivesse em domicílio pronto para dormir. Ao término dessa etapa, o indivíduo era orientado em relação aos cuidados e higienização da máscara, do aparelho e à troca do filtro do aparelho. Para confirmar o uso do CPAP, os indivíduos compareciam ao Laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono a cada 15 dias com o cartão de memória do CPAP para verificação dos parâmetros de utilização do mesmo (horas de uso diária, uso acima de 4 horas por noite do CPAP, pressão percentil 95%, IAHR residual e o vazamento). Além das vindas quinzenais ao laboratório, os indivíduos foram acompanhados por via celular e e-mail.

Após as 8 semanas, ambos os grupos retornaram à Clínica de Investigação Cardiovascular para a repetição de todos os exames iniciais.

3.6 Análise estatística

Para testar a normalidade dos dados, foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk. Para as comparações das características basais entre os grupos foi utilizado o teste t *Student* para amostras independentes para as variáveis contínuas e o teste de Qui-quadrado para comparação de proporções. Para as comparações pré- e pós-tratamentos foi utilizado o teste t para amostras dependentes nos dados normais. Para a comparação das variáveis não normais foi aplicado o teste T de Wilcoxon. Testes bilaterais foram realizados usando nível de significância igual a 5% ($p < 0,05$). O programa utilizado para as análises foram *IBM SPSS Statistics20*. Os valores foram expressos como média \pm desvio padrão.

4. Resultados

Com a finalidade de se investigar se os participantes partiam de uma condição de desbalanço autonômico, utilizamos os valores de referências obtidos para adultos no Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (DANTAS, et al ,2018), conforme mostrado na tabela I.

Tabela I - Comparação dos parâmetros da VFC numa população de referência e nos participantes do nosso estudo

	População de referência (N=1252)	Participantes (N=39)	P
Pnn50 (%)	10,0 ± 12,9	6,7 ± 7,6	ns
RMSSD (ms)	30,0 ± 15,6	25,1 ± 9,6	ns
LFnu (%)	52,3 ± 20,3	61,0 ± 15,6	ns
HFnu (%)	42,9 ± 19,2	30,0 ± 11,1	ns
LF (ms ²)	487,7 ± 538,7	528,7 ± 430,5	ns
HF (ms ²)	410,8 ± 491,6	218,5 ± 146,3	0,02*
LH/HF	2,0 ± 2,4	2,7 ± 2,0	0,04*

PNN50: Porcentagem em relação ao total dos intervalos R-R que tenham diferença superior a 50ms entre cada intervalo da onda R do ECG; RMSSD: Raiz quadrada da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos R-R no registro; LFnu: Índice normalizado de baixa frequência; Hfnu: Índice normalizado de alta frequência; LF: Baixa frequência ;HF: Alta frequência; LF/HF: Razão entre baixa frequência e alta frequência; *p<0,05 diferença em relação ao grupo de referência conforme publicado em Dantas et al., 2017. *ns*, diferença não significativa.

Os dados da população de referência (Dantas et al., 2017) inclui adultos (35-74 anos), sem qualquer uso de medicação e sem presença de doenças cardiovasculares (hipertensão, doença arterial coronariana, etc), metabólicas (diabetes, obesidade), renais ou neurológicas. Observa-se que os indivíduos com AOS apresentavam desbalanço autonômico com redução do componente vagal (HF) no controle da frequência cardíaca. Os nossos participantes, portanto, partiam de um desbalanço na atividade simpatovagal, influenciada

principalmente por valores mais baixos da atividade parassimpática e não por valores aumentados da atividade simpática.

Tabela II – Características basais do grupo Treinamento Físico e grupo CPAP

	TF (n= 21)	TC (n=18)	P
Características gerais	Média ± DP	Média ± DP	
Idade (anos)	48 ± 12	53 ± 10	0,22
PAS (mmHg)	130 ± 9	131 ± 9	0,93
FC (bpm)	75 ± 9	75 ± 8	0,95
IMC (Kg/m ²)	28,1 ± 3	30,3± 6	0,08
Circ. do pescoço (cm)	35 ± 4	38 ± 5	0,12
Circ. do quadril (cm)	92 ± 11	97 ± 11	0,10
Comorbidades	n (%)	n (%)	
Hipertensão	7 (33%)	9 (50%)	0,10
Diabetes	5 (24%)	4 (22%)	0,15
Gênero	n (%)	n (%)	
Homens	11 (52 %)	10 (55%)	0,22
Mulheres	10 (48%)	8 (44%)	0,45
Gravidade da AOS	n (%)	n (%)	
Grave	6 (29%)	7 (39%)	0,56
Moderada	15 (71%)	11 (61%)	0,09
Medicação em uso	n (%)	n (%)	
Beta-bloqueador	2 (9,5%)	2 (11,1%)	0,34
BRA	3 (14,3%)	7 (38,5%)	0,08
BCC	2 (9,5%)	1 (5,5%)	0,29
Diurético	2 (9,5%)	4 (22,2%)	0,12
IECA	1 (4,7%)	1 (5,5%)	0,59
Hipoglicemiantes	3 (14,3%)	2 (11%)	0,31
Hipolipemiantes	0 (0%)	3 (17%)	0,04*
Lipidograma	Média ± DP	Média ± DP	
HDL	53 ± 8	44 ± 11	0,04 *
LDL	155 ± 27	128 ± 32	0,07
Colesterol total	208 ± 27	172 ± 37	0,01 *

PAS:pressão arterial sistólica; FC: frequência cardíaca; IMC: índice de massa corporal; BRA: *Bloqueador do receptor de angiotensina*; BCC, bloqueador do canal de cálcio; IECA, inibidor da enzima conversora de angiotensina; HDL: lipoproteína de alta densidade; LDL, lipoproteína de baixa densidade; *, p<0,05.

de se analisar se eles eram homogêneos. Como ficou evidenciado na tabela 2 não houve diferença significativa quanto às características basais dos grupos.

A diferença se deu nos níveis de colesterol, tendo o grupo TC menores níveis destes. Contudo, neste mesmo grupo havia dois participantes que utilizavam hipolipemiantes, enquanto no TF nenhum utilizava.

Embora os indivíduos recrutados apresentassem formas moderadas a graves de AOS, a maioria tinha AOS moderada. Vale ressaltar que as doenças secundárias mais prevalentes observadas neste estudo foram formas controladas de hipertensão e diabetes.

Tabela III – Valores das escalas do Sono em ambos os grupos

	TF (N=21)			TC (N=18)			Δ
	Antes	Após	P	Antes	Após	P	P
Epworth	12,7 \pm 2,3	10,0 \pm 2,3	ns	10,7 \pm 4,3	8,6 \pm 3,4	ns	ns
Pittsburg	11,3 \pm 2,2	9,9 \pm 2,1	ns	11,0 \pm 3,1	6,2 \pm 3,0	0,03*	0,00**

*: $P < 0,05$; **: $p < 0,01$; ns: não significativa; Δ : Diferenças entre grupos

Os efeitos dos tratamentos foram comparados pela aplicação de questionários e construção das escalas de Epworth e Pittsburg. Houve diferença significativa apenas após a terapia com CPAP na escala de qualidade do sono de Pittsburg, não havendo diferenças na escala de sonolência de Epworth (TABELA 3).

Tabela IV - Parâmetros hemodinâmicos e da VFC de ambos nos grupos antes e após os tratamentos

	TF (N=21)			TC (N=18)			Δ P
	Antes	Após	P	Antes	Após	P	
FCrep (bpm)	75,9 ± 9,1	72,5 ± 11,0	0,03*	75,5 ± 13,5	77,0 ± 10,3	ns	ns
PAS (mmHg)	131,0 ± 16,0	120,0 ± 12,7	0,01*	131,0 ± 5,6	126,0 ± 7,5	ns	0,02*
PAD (mmHg)	79,1 ± 9,3	72,0 ± 6,7	ns	80,2 ± 9,6	78,8 ± 9,8	ns	ns
RMSSD (ms)	22,6 ± 8,5	27,7 ± 14,8	ns	26,5 ± 13,2	29,5 ± 14,7	ns	ns
pNN50 (%)	5,4 ± 3,4	9,4 ± 3,2	0,04*	8,0 ± 8,4	8,3 ± 10,8	ns	0,03*
LF (nu)	62,5 ± 14,7	59,6 ± 13,5	ns	59,5 ± 13,5	61,4 ± 16,4	ns	ns
HF (nu)	25,5 ± 10,3	37,5 ± 11,6	ns	32,3 ± 11,9	33,4 ± 12,3	ns	ns
LF (ms ²)	490,6 ± 285,4	359,7 ± 209,0	0,03*	505,6 ± 506,0	484,2 ± 500,0	ns	0,04*
HF (ms ²)	187,0 ± 103,0	340,4 ± 229,1	0,02*	251,8 ± 160,0	383,4 ± 209,7	0,04*	0,00**
LF/HF	2,9 ± 1,7	2,0 ± 1,3	0,04*	2,5 ± 2,1	3,0 ± 2,6	ns	ns

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FCrep: frequência cardíaca de repouso; RMSSD: Raiz quadrada da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos R-R no registro; PNN50: Porcentagem em relação ao total dos intervalos R-R que tenham diferença superior a 50ms entre cada intervalo da onda R do ECG; LFnu: Índice normalizado de baixa frequência; Hfnu: Índice normalizado de alta frequência; LF: Baixa frequência; HF: Alta frequência; LF/HF: Razão entre baixa frequência e alta frequência; FC: Frequência cardíaca PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; Δ: Diferenças entre grupos; DP: Desvio padrão; *: p<0,05; ns, diferença não

A tabela 4 mostra diminuição dos parâmetros hemodinâmicos (PAS e FC), redução do parâmetro simpático LF e da razão simpato-vagal LF/HF (P<0,05, tabela 4) após 8 semanas de treinamento físico. No mesmo grupo também houve aumento nos componentes parassimpáticos (PNN50 e HF) (P<0,05, tabela 4). No grupo CPAP, por sua vez, foi encontrado aumento no componente parassimpático HF (P<0,05, tabela 4). Na comparação entre

grupos houve diferença na PAS, nos parâmetros PNN50, HF e LF ($P < 0,05$, tabela 4), indicando melhora mais expressiva no grupo TF.

TABELA V – Valores hemodinâmicos e da VFC de participantes hipertensos e não hipertensos submetidos ao tratamento com treinamento físico

Grupo TF	Hipertensos (N=7)			Não hipertensos (N=14)			Δ P
	Antes TF	Após TF	P	Antes TF	Após TF	P	
FC (bpm)	74,9 ± 18,2	75,3 ± 20,0	ns	76,4 ± 9,7	72,6 ± 11,3	Ns	ns
PAS (mmHg)	145,4 ± 17,5	128,3 ± 28,4	0,01*	123,7 ± 16,4	116,8 ± 9,7	0,05	0,02*
PAD (mmHg)	85,1 ± 13,9	78,4 ± 14,2	ns	77,7 ± 8,9	70,5 ± 5,6	0,01*	ns
RMSSD (ms)	26,1 ± 17,5	25,2 ± 9,5	ns	22,8 ± 11,6	29,4 ± 20,8	Ns	ns
Pnn50 (%)	9,3 ± 18,1	5,0 ± 5,7	ns	5,7 ± 5,9	12,8 ± 18,2	0,01**	ns
LF (nu)	69,6 ± 21,6	60,3 ± 12,4	ns	59,8 ± 20,4	59,7 ± 16,5	Ns	ns
HF (nu)	23,8 ± 15,7	35,1 ± 17,6	0,04*	30,2 ± 11,5	36,6 ± 13,3	Ns	ns
LF (ms ²)	736,4 ± 438,5	404,0 ± 287,3	ns	474,7 ± 265,5	367,5 ± 248,1	0,04*	ns
HF (ms ²)	203,8 ± 136,2	289,5 ± 95,7	0,04*	183,5 ± 69,4	366,3 ± 277,9	0,01*	ns
LF/HF	3,7 ± 2,8	2,1 ± 2,1	ns	2,5 ± 2,0	2,1 ± 1,2	Ns	ns

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca RMSSD: Raiz quadrada da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos R-R no registro; PNN50: Porcentagem em relação ao total dos intervalos R-R que tenham diferença superior a 50ms entre cada intervalo da onda R do ECG; LFnu: Índice normalizado de baixa frequência; HFnu: Índice normalizado de alta frequência; LF: Baixa frequência; HF: Alta frequência; LF/HF: Razão entre baixa frequência e alta frequência; FC: Frequência cardíaca PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; Δ : Diferenças entre grupos; DP: Desvio padrão; *: $p < 0,05$; ns, diferença não significativa.

A fim de verificar se os hipertensos obtiveram melhoras mais significativas que os não hipertensos, dividimos o grupo TF. Verificamos que houve uma melhora nos parâmetros PAS, HF(nu) e HF no grupo hipertenso e uma melhora de PAS, PAD, Pnn50, LF E HF nos não hipertenso. E na comparação entre grupos, tivemos uma queda mais expressiva da PAS nos hipertensos (TABELA 5).

TABELA VI – Valores hemodinâmicos e de variabilidade da FC de participantes hipertensos e não hipertensos submetidos ao tratamento com CPAP

Grupo TC	Hipertensos (N=9)			Não hipertensos (N=9)			Δ P
	Antes TF	Após TF	P	Antes TF	Após TF	P	
FCrep (bpm)	75,1 ± 10,2	75,7 ± 7,3	ns	78,7 ± 8,2	75,3 ± 7,6	ns	ns
PAS (mmHg)	132,4 ± 8,4	132,1 ± 6,4	ns	128,5 ± 10,7	122,8 ± 12,5	ns	ns
PAD (mmHg)	81,8 ± 6,5	83,5 ± 7,5	ns	79,3 ± 4,3	78,8 ± 8,0	ns	ns
RMSSD (ms)	25,2 ± 10,3	28,5 ± 20,4	ns	27,2 ± 8	24,4 ± 8,5	ns	ns
pNN50 (%)	7,6 ± 11,0	6,9 ± 7,5	ns	7,8 ± 8,4	5,6 ± 5,6	ns	ns
LF (nu)	59,8 ± 16,7	59,5 ± 19,3	ns	56,7 ± 9,1	65,4 ± 22,2	ns	ns
HF (nu)	33,7 ± 16,2	34,6 ± 12,5	ns	33,7 ± 8,5	30,4 ± 12,8	ns	ns
LF (ms ²)	518,2 ± 569,7	413,4 ± 250,7	ns	456,3 ± 184,4	500,2 ± 385,7	ns	ns
HF (ms ²)	226,1 ± 157,5	474,3 ± 740,4	ns	283,2 ± 230,6	201,2 ± 144,5	ns	ns
LF/HF	3,0 ± 3,2	2,5 ± 2,1	ns	1,9 ± 1,0	3,8 ± 3,2	ns	ns

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FCrep: frequência cardíaca de repouso; RMSSD: Raiz quadrada da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos R-R no registro; PNN50: Porcentagem em relação ao total dos intervalos R-R que tenham diferença superior a 50ms entre cada intervalo da onda R do ECG; LFnu: Índice normalizado de baixa frequência; Hfnu: Índice normalizado de alta frequência; LF: Baixa frequência; HF: Alta frequência; LF/HF: Razão entre baixa frequência e alta frequência; FC: Frequência cardíaca; PAS: Pressão arterial sistólica; PAD: Pressão arterial diastólica; Δ: Diferenças entre grupos; DP: Desvio padrão; *: p < 0,05; ns, diferença não significativa.

Na estratificação do grupo CPAP em hipertensos x não hipertensos, não verificamos nenhuma alteração significativa nos valores de FC, PA e nos componentes da VFC (tabela 6).

Tabela VII - Parâmetros de composição corporal do grupo treinamento físico e CPAP

	TF (N=21)			TC (N=18)			Δ
	Antes	Após	P	Antes	Após	Antes	
IMC	27,9 ± 3,4	27,6 ± 3,3	0,01*	30,8 ± 6,2	30,8 ± 6,3	ns	ns
PESO C.	77,2 ± 11,0	76,3 ± 11,2	0,02*	84,9 ± 15,0	82,9 ± 15,4	0,04*	ns
MME	29,7 ± 6,2	30,4 ± 6,4	ns	31,8 ± 7,2	31,0 ± 6,6	ns	ns
MG	24,3 ± 6,2	22,4 ± 6,8	0,00**	28,5 ± 12,2	28,0 ± 13,1	ns	0,03*

IMC: Índice de massa corporal; PESO C.: peso corporal MME: Massa de músculo esquelético; MG: Massa de gordura; Δ: Diferenças entre grupos; DP: Desvio padrão; *: $p < 0,05$; ns: não significante

Na tabela 7, vimos que ambos os grupos tiveram perda de peso corporal, o grupo TF obteve esse resultado e perda de IMC mesmo tendo ganhado massa magra, portanto essa perda se deu por perda significativa de gordura. Já o grupo TC obteve perda de peso corporal por perda de MG e MME (TABELA 7). É importante deixar claro que essa mudança não tem relevância categórica.

Tabela VIII - Parâmetros de composição corporal do grupo treinamento físico dividido em hipertensos e não hipertensos

Grupo TF	Hipertensos (N=7)			Não hipertenso (N=14)			Δ
	Antes	Após	P	Antes	Após	p	
IMC	28,4 ± 3,0	27,8 ± 3,0	0,01*	27,6 ± 3,7	27,3 ± 3,5	ns	ns
PESO C.	81,9 ± 9,3	80,6 ± 9,2	0,00*	74,9 ± 12,2	74,2 ± 12,2	ns	ns
MME	33,1 ± 6,5	33,2 ± 6,3	ns	28,3 ± 5,6	28,9 ± 6,4	ns	ns
MG	23,5 ± 6,9	21,8 ± 6,7	0,00*	24,7 ± 6,1	22,8 ± 5,6	0,02*	ns

IMC: Índice de massa corporal; PESO C.: peso corporal MME: Massa de músculo esquelético; MG: Massa de gordura; Δ: Diferenças entre grupos; DP: Desvio padrão; *: $p < 0,05$; ns: não significante

Na estratificação do grupo TF em hipertensos e não hipertensos, os hipertensos tiveram melhora no IMC, no peso e na MG. Já nos não hipertensos, houve melhora apenas na MG (TABELA 8). É importante deixar claro que essa mudança não tem relevância categórica.

Tabela IX - Parâmetros de composição corporal do grupo CPAP dividido em hipertensos e não hipertensos

GRUPO TC	Hipertensos (N=9)			Não hipertensos (N=9)			Δ
	Antes	Após	p	Antes	Após	P	
IMC	31,6 ± 7,5	32,4 ± 7,4	ns	27,9 ± 4,3	27,5 ± 4,5	0,02*	ns
PESO C.	88,4 ± 18,5	87,5 ± 17,0	ns	77,8 ± 10,0	74,3 ± 9,6	ns	ns
MME	33,8 ± 7,8	32,7 ± 7,8	ns	30,2 ± 6,5	29,6 ± 6,5	ns	ns
MG	28,8 ± 15	30,0 ± 14,5	ns	23,7 ± 8,4	21,5 ± 9,2	ns	ns

IMC: Índice de massa corporal; PESO C.: peso corporal MME: Massa de músculo esquelético; MG: Massa de gordura; Δ: Diferenças entre grupos; DP: Desvio padrão; *: $p < 0,05$; ns: não significante

Na estratificação do grupo TC em hipertensos e não hipertensos, apenas nos não hipertensos no IMC. Contudo, esses valores não foram importantes a ponto de mudar esses indivíduos de categoria de IMC (TABELA 9).

5. DISCUSSÃO

O primeiro achado do nosso estudo foi que os indivíduos com AOS realmente possuem um desbalanço autonômico. Quando comparamos os valores médios dos 39 participantes do nosso estudo com os valores de referência (DANTAS et al., 2017), vimos que os resultados dos indivíduos estudados é maior na razão simpato-vagal LF/HF (TABELA 1). Contudo, o mais interessante é que o valor aumentado da razão se deu por baixo valor no componente parassimpático HF, e não por aumento no componente simpático LF. É importante ressaltar que usamos para a comparação a mesma faixa etária média. Além disso, o nosso estudo foi realizado com o mesmo protocolo do estudo com os valores de referência (DANTAS, et al.,2018).

Na comparação dos valores basais de ambos os grupos, verificamos que ambos os grupos são homogêneos, não havendo diferença nas características iniciais (idade, IMC, PAS, FC, medidas antropométricas e fármacos utilizados), isso é importante pois tornam os grupos comparáveis (TABELA 2).

Nossos resultados revelaram que o treinamento físico de oito semanas não foi eficaz na redução da sonolência e na percepção da qualidade do sono (tabela 3). Achados semelhantes já foram relatados por outros autores (JOKIC et al., 1999; SENGUL et al, 2009). Contudo, como já esperado, o uso de CPAP melhorou a qualidade do sono desses pacientes com apenas 8 semanas de terapia (TABELA 3).

Outro achado importante foi a queda da FC de repouso no grupo TF. Esperávamos uma diminuição desse parâmetro, pois este resultado indica que o treinamento foi efetivo, uma vez que a diminuição da FC de repouso é uma

adaptação verificada de indivíduos que passam por treinamento aeróbico (FURLAN, 1993) (TABELA 4).

Os mecanismos que regulam o controle autonômico são alterados em pacientes com apneia. Assim como em outros estudos que avaliam o SNA pela VFC (ROCHE, FRÉDÉRIC et al., 1999), nossos resultados mostraram que os valores da razão LF/HF estão aumentados nos apneicos, contudo o tratamento com CPAP nasal a curto prazo (8 semanas) melhorou o parâmetro vagal (HF) da VFC (TABELA 4).

Outro estudo neste mesmo período de tratamento, encontrou um resultado oposto, ou seja, diminuição do tônus vagal (CHRYSOSTOMAKIS, 2006). Controvérsias semelhantes nos parâmetros da VFC foram relatadas em pacientes com AOS tratados por CPAP no período de um mês (GULA,2003; KUFOY, 2012; NELESEN, 2001). Em um deles, os valores de LF e HF não mostraram diferenças entre os pacientes com apnéia moderada e grave nos primeiros dias de tratamento com CPAP (Gula,2003). Em outro estudo, após 11 dias de tratamento com CPAP, a relação LF/HF foi menor em repouso pela manhã do que aqueles valores observados após uma e três noites de tratamento, bem como os valores basais antes do tratamento com CPAP, incluindo aumento do HF a partir do terceiro dia (NELESEN, 2001).

Por outro lado, outros estudos avaliaram o impacto do tratamento com CPAP nasal a longo prazo na atividade autonômica cardíaca (SHIINA,2010; GILMAN et al, 2008) e concluíram que após três meses de tratamento com CPAP, os valores de LF/HF, VLF, LF e LFnu foram diminuídos, enquanto o HFnu aumentou durante a noite em pacientes com AOS moderada a grave, portanto houve uma diminuição do tônus simpático e aumento no tônus vagal.

Embora numerosos estudos revelem que o predomínio vagal do equilíbrio simpato-vagal cardíaco é induzido pelo tratamento com CPAP, esses resultados ainda são controversos, mostrando-se mais eficazes após três meses de tratamento em pacientes com apnéia grave (HEDNER,1996; LIMPHANUDOM, 2007).

O estudo de Marin (2005) investigou VFC após o uso do CPAP e resultados benéficos também foram verificados. Porém, este ensaio foi com o uso da terapia por 6 meses e, além disso, ele não encontrou resultados em parâmetros importantes como a razão simpato-vagal e os componentes do domínio da frequência.

Apesar de alguns parâmetros mostrarem uma tendência à melhora no nosso grupo CPAP, o tempo de terapia parece ser maior daquele utilizado por nós. E mesmo o CPAP diminuindo ou cessando os eventos apneicos, ele parece não reverter o quadro de facilitação das vias simpáticas já instaurada.

Os efeitos benéficos do tratamento com CPAP sobre o SNA parecem ser atribuídos quando a terapia é usada à longo prazo, com mais de 3 meses(HEDNER,1996; LIMPHANUDOM, 2007). Portanto, 8 semanas de tratamento ainda não foram suficientes para melhorar a VFC de forma significativa nesses indivíduos (TABELA 4).

Por outro lado, o impacto do treinamento físico de curta duração trouxe influência mais favorável sobre o equilíbrio simpato-vagal cardíaco do que a terapia com CPAP em pacientes com AOS moderada a grave. Segundo nossos achados houve aumento da HF, enquanto os valores de LF e LF / HF foram reduzidos. Esses resultados indicam que as flutuações simpato-vagais

cardíacas melhoraram com o aumento do tônus vagal e com a redução do tônus simpático já em 8 semanas de tratamento (TABELA 4).

Os estudos que avaliam a ação do exercício sobre o SNA em pacientes com apneia mostraram que o treinamento pode aumentar a atividade parassimpática, analisada pela recuperação da frequência cardíaca após exercício e pode diminuir as catecolaminas circulantes com 12 semanas de treinamento, assim como a atividade do nervo simpático (YANG, 2018; USUI, 2005). Nossos resultados mostram que indivíduos apneicos que praticarem exercício nas primeiras 8 semanas podem obter benefícios no controle autonômico do coração, com aumento nos componentes parassimpáticos PNN50, HF, diminuição do simpático LF e diminuição no balanço simpato-vagal LF/HF, bem como expressiva queda do valor de PAS.

O mecanismo pelo qual o exercício melhora a ação do SNA não está bem estabelecido. Uma das hipóteses prováveis seria um maior controle barorreflexo desses pacientes, inferido pelo aumento da VFC, pela diminuição da FC de repouso e da PAS. O exercício tem a capacidade de aumentar a biodisponibilidade de óxido nítrico (MAIORANA, 2003) e o controle barorreflexo (RAMCHANDRA, 2014), este controle se dá com sinais aferentes ao NTS que quando excitado projeta informações a duas regiões adjacentes: o núcleo motor dorsal do vago (DVM) e ao núcleo ambíguo (NA), ao mesmo tempo também, que excita a região do bulbo ventro lateral caudal (CVLM), e esta, que trabalha inibindo os neurônios pré-motores simpáticos do bulbo ventro lateral rostral (RVLM), reduzindo-se assim o tônus simpático ao coração e aos vasos (Irigoyen, Krieger e Colombo, 2005). Esse aumento da atividade barorreflexa

explica nosso achado de diminuição da FC de repouso, da PAS e aumento da VFC.

Outro resultado que contribui para essa hipótese foi verificado por meio da estratificação do grupo TF em hipertensos x não hipertensos (TABELA 5). Sabe-se que os indivíduos hipertensos tem controle barorreflexo menor devido á adaptação do barorreceptor, mesmo em uso de medicação. Nossos resultados mostraram uma melhora mais expressiva na PAS dos indivíduos hipertensos treinados. Assim sendo, estes indivíduos puderam se beneficiar ainda mais da prática de atividade física de intensidade moderada.

A perda de peso verificada nos nossos participantes poderia ser um fator que contribui para esse achado de queda da PA no grupo TF, contudo uma revisão com metanálise mostrou que para a perda de 1 Kg de massa corporal, há uma redução de 1 mmHg na PAS e PAD (NETER,2003). Este mesmo estudo relatou que indivíduos hipertensos que perdem peso e estão sob uso de medicação antihipertensiva podem ter esse efeito mais expressivo (5 mmHg para cada 1Kg) (MULROW,1998). Contudo, estes valores são bem abaixo do encontrado por nós, (tabela 5) com redução de 10 mmHg na média e perda de 1 kg, tendo, portanto o efeito do exercício na queda de PA.

Com a finalidade de se investigar se houve alguma diferença na PA e na VFC do grupo TC dividido em hipertenso e não hipertenso, fizemos a comparação desses dois subgrupos, contudo, não houve diferença em ambos os subgrupos que fizeram a terapia com o CPAP.

Ambos os grupos obtiveram melhora na perda de peso corporal, sendo a queda de peso corporal mais pronunciada no grupo CPAP (tabela 7). Contudo, como já esperado, isso ocorreu devido ao fato de o treinamento físico atenuar

essa perda de peso pelo ganho de massa muscular. Portanto a perda de peso se deu unicamente por queda na massa de gordura. Enquanto isso, no grupo CPAP a perda de peso foi atribuída à perda de massa de gordura e de massa magra. Os achados de melhora na composição corporal são importantes tendo em vista que muitas conseqüências da AOS se dão por aumento do ganho de peso corporal. O aumento está relacionado a gravidade da doença, bem como com as conseqüências verificadas nesses indivíduos.

É possível que a perda de peso em ambos os grupos tenha afetado positivamente outros achados. Primeiro pela associação entre perda de peso e melhora no IAH, segundo porque a perda de gordura abdominal visceral diminui fatores pró-inflamatórios, que quando liberados podem levar à depressão da atividade do SNC e do controle neuromuscular das vias aéreas superiores. Por isso, suspeitamos que melhorias na gravidade da AOS podem estar ligadas aos padrões de perda de peso regional (IFTIKHAR Imran H. et al., 2015). Contudo, nosso método não têm sensibilidade para detectar mudanças específicas no compartimento visceral abdominal. Além disso, também não houve avaliação do IAH após as intervenções.

É provável que a terapia combinada de CPAP e exercício possa acarretar em efeitos somatórios, o que poderia melhorar ainda mais parâmetros clínicos destes pacientes. O CPAP com uma ação direta no sono, diminuindo os arousals, a fragmentação do sono, melhorando a qualidade do sono, pelo fato de reduzir o IAH. E o exercício ajudando na melhora da composição corporal e do equilíbrio autonômico. Essa combinação deve ser mais investigada em estudos futuros.

A VFC tem tido um valor prognóstico em potenciais eventos cardiovasculares futuros e isso deve ser considerado ao avaliar pacientes com AOS e hipertensão. Mais estudos com este método devem ser realizados a fim de avaliar terapias complementares ao CPAP.

Estes resultados indicam que o tratamento a curto prazo da AOS com exercício aeróbico tem um impacto favorável na VFC e na pressão arterial, mesmo que não interfira nos resultados subjetivos de sono e sonolência (tabela 3 e 4). No entanto, a maioria dos estudos, de acordo com a nossa equipe, fornece evidências de que o tratamento com CPAP melhora os resultados relatados pelos pacientes, como a sonolência e a qualidade de vida.

Certas limitações ao presente estudo devem ser consideradas. Primeiro, os resultados também são limitados pelo tamanho de nossos grupos. Mais estudos com uma amostra maior devem ser feitos a fim de se investigar o efeito do treinamento físico e do CPAP sobre o sistema cardiovascular de indivíduos com AOS. Segundo, os indivíduos não passaram por uma avaliação de polissonografia após os tratamentos a fim de se verificar se os efeitos não foram secundários a melhora no sono.

Outra questão a ser investigada são as vias exatas pelas quais o exercício pode melhorar a VFC desses indivíduos com dosagem de ang II, NO, barocurva.

6 CONCLUSÃO

Nosso estudo concluiu que o treinamento físico por 8 semanas melhora o controle autonômico cardíaco, diminuiu a PAS e a FC de repouso de forma mais expressiva que o uso do CPAP, sendo essa melhora mais pronunciada em pacientes hipertensos quando comparados aos não hipertensos. Além disso, houve melhora na composição corporal no grupo TF.

Estudos futuros devem investigar as vias envolvidas nessa melhora do controle autonômico cardíaco, bem como os efeitos de ambos os tratamentos por períodos mais longos. Além disso, a terapia combinada pode ser uma alternativa que pode melhorar a qualidade de vida desses pacientes.

7 REFERÊNCIAS

AWAD KM, Malhotra A, Barnet JH, Quan SF, Peppard PE. Exercise is associated with a reduced incidence of sleep-disordered breathing. *Am J Med.* 2012;125(5):485-90.

BERTAGNOLLI, Mariane et al. Exercise training reduces sympathetic modulation on cardiovascular system and cardiac oxidative stress in spontaneously hypertensive rats. *American journal of hypertension*, v. 21, n. 11, p. 1188-1193, 2008.

BONSIGNORE, Marisa R. et al. Baroreflex control of heart rate during sleep in severe obstructive sleep apnoea: effects of acute CPAP. *European Respiratory Journal*, v. 27, n. 1, p. 128-135, 2006.

BUYSSE, Daniel J. et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry research*, v. 28, n. 2, p. 193-213, 1989.

CADE R, Mars D, Wagemaker H, et al. Effect aerobic exercise training on patients with systemic arterial hypertension. *Am J Med.* 1984;77:785-790.

CAMPOS-RODRIGUEZ F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med* 2012;156:115-122.

CHRYSOSTOMAKIS SI, Simantirakis EN, Schiza SE, Karalis IK, Klapsinos NC, Sifakas NM, Vardas PE: Continuous positive airway pressure therapy lowers vagal tone in patients with obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Hellenic J Cardiol* 2006, 47:13–20.

CINTRA, Fátima Dumas et al. Perfil cardiovascular em pacientes com apneia obstrutiva do sono. *Arq Bras Cardiol*, v. 96, n. 4, p. 293-9, 2011.

DANTAS, E. M., Kemp, A. H., Andreão, R. V., da Silva, V. J. D., Brunoni, A. R., Hoshi, R. A., ... & Mill, J. G. (2018). Reference values for short-term

resting-state heart rate variability in healthy adults: Results from the Brazilian Longitudinal Study of Adult Health—ELSA-Brasil study. *Psychophysiology*, 55(6), e13052.

DANTAS, E.M. et al. Spectral analysis of heart rate variability with the autoregressive method: What model order to choose? *Computers in Biology and Medicine*, Elmsford, v.42, p.164-170, 2012.

DOBROSIELSKI, Devon A. et al. Effects of exercise and weight loss in older adults with obstructive sleep apnea. *Medicine and science in sports and exercise*, v. 47, n. 1, p. 20, 2015.

DRAGER, L. F. et al. Additive effects of obstructive sleep apnea and hypertension on early markers of carotid atherosclerosis. *Hypertension*, v. 53, n. 1, p. 64-9, Jan 2009.

FERRIER, K. et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest*, v. 128, n. 4, p. 2116-22, Oct 2005.

FRAZIER SK, Moser DK, Stone KS. Heart rate variability and hemodynamic alterations in canines with normal cardiac function during exposure to pressure support, continuous positive airway pressure, and a combination of pressure support and continuous positive airway pressure. *Biol Res Nurs*. 2001;2(3):167-74.

FURLAN, Raffaello et al. Early and late effects of exercise and athletic training on neural mechanisms controlling heart rate. *Cardiovascular research*, v. 27, n. 3, p. 482-488, 1993.

GILMAN, Matthew P. et al. Continuous positive airway pressure increases heart rate variability in heart failure patients with obstructive sleep apnoea. *Clinical Science*, v. 114, n. 3, p. 243-249, 2008.

GOLDSMITH, Rochelle L.; BLOOMFIELD, Daniel M.; ROSENWINKEL, Eric T. Exercise and autonomic function. *Coronary artery disease*, v. 11, n. 2, p. 129-135, 2000.

GONZALEZ C, et al. Carotid body chemoreceptors: from natural stimuli to sensory discharges. *Physiol Rev*. 1994;74(4):829–898.

GOTTLIEB, D. J., Punjabi, N. M., Mehra, R., Patel, S. R., Quan, S. F., Babineau, D. C., ...& Bhatt, D. L. (2014). CPAP versus oxygen in obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine*, 370(24), 2276-2285.

GUILLEMINAULT, C., STOOHS, R., CLERK, A., et al. A cause of daytime sleepiness: the upper airway resistance syndrome. *Chest*, v.104, n.3, p.781-7, 1993.

GULA LJ, Krahn AD, Skanes A, Ferguson KA, George C, Yee R, Klein GJ: Heart rate variability in obstructive sleep apnea: a prospective study and frequency domain analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 2003, 8:144–149.

HEDNER, J., Darpo, B., Ejnell, H., Carlson, J., &Caidahl, K. (1995). Reduction in sympathetic activity after long-term CPAP treatment in sleep apnoea: cardiovascular implications. *European Respiratory Journal*, 8(2), 222-229.

IFTIKHAR, Imran H. et al. Meta-analyses of the association of sleep apnea with insulin resistance, and the effects of CPAP on HOMA-IR, adiponectin, and visceral adipose fat. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 11, n. 04, p. 475-485, 2015.

IRIGOYEN, M.C.; Krieger, E.M.; Colombo C.F.M. Controle fisiológico da pressão arterial pelo sistema nervoso. *Revista Brasileira de Hipertensão*. Vol. 8. 2005. p.6-10. 16-

IZDEBSKA E, Izdebski J, Cybulska I, et al. Moderate exercise training reduces arterial chemoreceptor reflex drive in mild hypertension. *J PhysiolPharmacol*. 2006;57:93-102.

JOHNS, Murray W. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *sleep*, v. 14, n. 6, p. 540-545, 1991.

KARVONEN, Martti J. The effects of training on heart rate: a longitudinal study. *Ann Med Exp Biol Fenn*, v. 35, p. 307-315, 1957.

KASAI T, Bradley TD. Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol*. 2011;57(2):119–27.

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

KRIEGER EM. Aortic diastolic caliber changes as determinant for complete aortic baroreceptor resetting. *Fed Proc*. 1987; 46 (1): 41-5. 31.

KRIEGER, E.M.; Brum, P.C.; Negrão, C.E.; State-of-the-Art Lecture: Influence of Exercise Training on Neurogenic Control of Blood Pressure in Spontaneously Hypertensive Rats. *Hypertension*. Vol. 34. 1999. p.720-723.

KUFOY E, Palma JA, Lopez J, Alegre M, Urrestarazu E, Artieda J, Iriarte J: Changes in the heart rate variability in patients with obstructive sleep apnea and its response to acute CPAP treatment. *PLoS One* 2012, 7:e33769.

LANFRANCHI, P.A.; Somers, V.K.; Arterial baroreflex function and cardiovascular variability: interactions and implications. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. Vol. 283. 2002. p.R815–R826.

LARATTA CR, Ayas NT, Povitz M, Pendharkar SR (2017) Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *CMAJ* 189(48): E1481–E1488.

LATERZA MC, Matos LD, Trombetta IC, et al. Exercise training restores baroreflex sensitivity in never-treated hypertensive patients. *Hypertension*. 2007;49(6):1298-306.

LAVIE L. Obstructive sleep apnoea syndrome e an oxidative stress disorder. ***Sleep Med Rev***, v.7, p.35-51, 2003.

LEE, C. H. et al. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest*, v. 135, n. 6, p. 1488, Jun2009.

LIMPHANUDOM P, Chierakul N, Pinyopattarakul N, Nana A, NarumanC, Tangchityongsiva S, Wattanapa WB, Jenwitheesak A: Recovery of heart rate variability in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea after 6-month continuous positive airway pressure treatment. *J Med Assoc Thai* 2007, 90:1530–1535.

MACEFIELD VG, Elam M. Prolonged surges of baroreflex-resistant muscle sympathetic drive during periodic breathing. *Clin Auton Res*. 2002; 12 (3): 165-9. 30.

MAIORANA, A., O'driscoll, G., Taylor, R., & Green, D. (2003). Exercise and the nitric oxide vasodilator system. *Sports Medicine*, 33(14), 1013-1035.

MARIN JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53. doi: 10.1016/S0140-6736(05)71141-7.

McARDLE et al. Partners of patients with sleep apnoea/hypopnoea syndrome: effect of CPAP treatment on sleep quality and quality of life. *British Medical Journal*. Australia, 21 sep. 2000.

MINOGUCHI, K. et al. Silent brain infarction and platelet activation in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, v. 175, n. 6, p. 612-7, Mar 2007.

MULROW, C. D., Chiquette, E., Angel, L., Cornell, J., Summerbell, C. D., Anagnostelis, B. B., ... & Grimm, R. (1998). Dieting to reduce body weight for controlling hypertension in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4).

NARKIEWICZ K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension*. 1998;32(6):1039–43.

NELESEN RA, Yu H, Ziegler MG, Mills PJ, Clausen JL, Dimsdale JE: Continuous positive airway pressure normalizes cardiac autonomic and hemodynamic responses to a laboratory stressor in apneic patients. *Chest* 2001, 119:1092–1101.

NETER, J. E., Stam, B. E., Kok, F. J., Grobbee, D. E., & Geleijnse, J. M. (2003). Influence of weight reduction on blood pressure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Hypertension*, 42(5), 878-884.

NODA A, Nakata S, Koike Y, Miyata S, Kitaichi K, Nishizawa T, et al. Continuous positive airway pressure improves daytime baroreflex sensitivity and nitric oxide production in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome. *Hypertens Res*. 2007; 30 (8): 669-76.

NORMAN, J. F., VON ESSEN, S. G., FUCHS, R. H., et al. Exercise training effect on obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Res*, v.3, p.121-29, 2000.

ÖĞRETMENOĞLU, Oğuz et al. Body fat composition: a predictive factor for obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*, v. 115, n. 8, p. 1493-1498, 2005.

SOMERS VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: An American heart association/american college of cardiology foundation scientific statement from the American heart association council for high blood pressure research professional education committee, council on clinical cardiology, stroke council, and council on cardiovascular nursing in collaboration with the national heart, lung, and blood institute national center on sleep disorders research (national institutes of health). *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686–717.

PARATI G, Di Rienzo M, Bonsignore MR, Insalaco G, Marrone O, Castiglioni P, et al. Autonomic cardiac regulation in obstructive sleep apnea syndrome: evidence from spontaneous baroreflex analysis during sleep. *J Hypertens*. 1997;15(12):1621–6.

PEPPARD, P. E. et al. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.*, n.342, v.19, p.1378-84, May2000.

PESCATELLO, Linda S. et al. Exercise and hypertension. *Medicine & Science in Sports & Exercise*, v. 36, n. 3, p. 533-553, 2004.

PRABHAKHAR NR, Joyner MJ. Tasting arterial blood: what do the carotid chemoreceptors sense? *Front Physiol.* 2014;5:524.

QUAN SF, O'Connor GT, Quan JS, Redline S, Resnick HE, Shahar E, et al. Association of physical activity with sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 2007;11(3):149-57.

RAMCHANDRA, R., Hood, S. G., & May, C. N. (2014). Central nitric oxide decreases cardiac sympathetic drive and improves baroreflex control of heart failure in ovine heart failure. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology.*

ROCHE, Frédéric et al. Screening of obstructive sleep apnea syndrome by heart rate variability analysis. *Circulation*, v. 100, n. 13, p. 1411-1415, 1999.

RUTTANAUMPAWAN, P. et al. Association between refractory hypertension and obstructive sleep apnea. *J Hypertens*, v. 27, n. 7, p. 1439-45, Jul 2009.

SABBAHI, Ahmad et al. Exercise and hypertension: uncovering the mechanisms of vascular control. *Progress in cardiovascular diseases*, v. 59, n. 3, p. 226-234, 2016.

SALSONE, Maria et al. Cardiac parasympathetic index identifies subjects with adult obstructive sleep apnea: A simultaneous polysomnographic-heart rate variability study. *PloS one*, v. 13, n. 3, p. e0193879, 2018.

SCHWARTZ AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1991;144(3 Pt 1):494-8. http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/144.3_Pt_1.494.

SENARATNA, C. V., Perret, J. L., Lodge, C. J., Lowe, A. J., Campbell, B. E., MATHESON, M. C., ... & Dharmage, S. C. (2017). Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. *Sleep medicine reviews*, 34, 70-81.

SENGUL, YesimSalik et al. The effect of exercise on obstructive sleep apnea: a randomized and controlled trial. *Sleep and Breathing*, v. 15, n. 1, p. 49-56, 2011.

SHELL, Brent, Katelynn Faulk, and J. Thomas Cunningham. "Neural control of blood pressure in chronic intermittent hypoxia." *Current hypertension reports* 18.3 (2016)

SHIINA, Kazuki et al. Effects of CPAP therapy on the sympathovagal balance and arterial stiffness in obstructive sleep apnea. *Respiratory medicine*, v. 104, n. 6, p. 911-916, 2010.

STANCHINA, M. L. et al. The impact of cardiac resynchronization therapy on obstructive sleep apnea in heart failure patients: a pilot study. *Chest*, v.132, n. 2, p. 433-9, Aug 2007.

SULLIVAN, C. E., et al. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*, Australia, v. 8225, n. 1, p. 862-5, Apr 1981.

TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. *European Heart Journal*, London, v.17, p. 354-381, 1996.

USUI, K., Bradley, T. D., Spaak, J., Ryan, C. M., Kubo, T., Kaneko, Y., & Floras, J. S. (2005). Inhibition of awake sympathetic nerve activity of heart failure patients with obstructive sleep apnea by nocturnal continuous positive airway pressure. *Journal of the American College of Cardiology*, 45(12), 2008-2011.

VEASEY, S. C., Guilleminault, C., Strohl, K. P., Sanders, M. H., Ballard, R. D., & Magalang, U. J. (2006). Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the Medical Therapy for Obstructive Sleep Apnea Task Force of the

Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*, 29(8), 1036-1044.

VIRTANEN, Irina et al. Cardiac autonomic changes after 40 hours of total sleep deprivation in women. *Sleep medicine*, v. 16, n. 2, p. 250-257, 2015.

WOLK, Robert; SHAMSUZZAMAN, Abu SM; SOMERS, Virend K. Obesity, sleep apnea, and hypertension. *Hypertension*, v. 42, n. 6, p. 1067-1074, 2003.

XAVIER NETO J, Moreira ED, Krieger EM. Viscoelastic mechanisms of aortic baroreceptor resetting to hemorrhagic hypotension and to hypertension. *Am J Physiol (Heart and CircPhysiol)*. 1996; 271 (40): 1407-15.

YANG, H., Liu, Y., Zheng, H., Liu, G., & Mei, A. (2018). Effects of 12 weeks of regular aerobic exercises on autonomic nervous system in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Sleep and Breathing*, 22(4), 1189-1195.

YOUNG, Terry et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*, v. 31, n. 8, p. 1071-1078, 2008.

YUAN G, et al. Protein kinase G-regulated production of H₂S governs oxygen sensing. *Sci Signal*. 2015;8(373):ra37.

ZENG, Wei-Zheng et al. PIEZOs mediate neuronal sensing of blood pressure and the baroreceptor reflex. *Science*, v. 362, n. 6413, p. 464-467, 2018.

ZHANG, J., VEASEY, S. Making sense of oxidative stress in obstructive sleep apnea: mediator or distracter? *Front Neur*, n.3, p.179-85, 2012.

ZIEGLER, M. G., Mills, P. J., Lored, J. S., Ancoli-Israel, S., & Dimsdale, J. E. (2001). Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*, 120(3), 887-893.

ZONATO, Adriane I. et al. Head and neck physical examination: comparison between nonapneic and obstructive sleep apnea patients. *The Laryngoscope*, v. 115, n. 6, p. 1030-1034, 2005.

Anexo I

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado(a) como voluntário(a) a participar da pesquisa: **“Avaliação de biomarcadores para risco cardiovascular na Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono em diferentes tratamentos: uso de pressão positiva contínua na via aérea e exercício aeróbico”** sob a responsabilidade da Professora Dra. Maria Teresa Martins de Araújo.

LEIA COM ATENÇÃO

Você está sendo convidado(a) a fazer parte voluntariamente deste estudo. Antes de dar seu consentimento como participante, por favor, leia o que está escrito a seguir e peça qualquer esclarecimento que julgar necessário para o seu entendimento.

JUSTIFICATIVA

A apneia causa queda do oxigênio e, essa queda pode promover efeitos de estresse oxidativo, inflamatório, metabólico e hormonal no organismo tendo como consequência doenças cardiovasculares. O uso do CPAP, bem como a prática de atividade física aeróbia, ambas controlam a liberação de moléculas pro-hipertensivas mediadas pela elevação do estresse oxidativo, processo inflamatório, metabólico e hormonal. Associado ao CPAP, outros instrumentos complementam a avaliação comportamental da SAOS por meio da abordagem dos sintomas de sonolência diurna excessiva e da qualidade de sono. Entretanto, o uso de CPAP e da prática de exercício físico aeróbio na promoção da resposta antiinflamatória sistêmica e hormonal, em curto período de tempo, tanto em homens como em mulheres com SAOS ainda não é bem discutido no meio científico. Assim sendo, este estudo verificará os componentes de controle hormonal e metabólico pela avaliação sanguínea, bem como acompanhará a composição corporal, verificando o IMC, a circunferência abdominal e a cervical dos participantes com SAOS antes e após as intervenções. Na expectativa de avaliar como as abordagens clínicas impactarão na qualidade de vida e de sono dos participantes aplicar-se-á a Escala de Sonolência de Epworth (ESE), o Índice de Qualidade de Sono de

Pittsburg(PSQI), o Sleep Apnea Quality of Life Index (SAQLI) e o questionário Short Form-36 (SF36).

OBJETIVO DA PESQUISA

Avaliar o risco cardiovascular em participantes diagnosticados com SAOS, por meio dos níveis hormonais e metabólicos sanguíneos após a prática de exercício aeróbico, o uso do CPAP e na associação do uso de CPAP e prática de exercício aeróbico no período de oito meses.

PROCEDIMENTOS QUE SERÃO REALIZADOS DURANTE O ESTUDO

Os participantes com diagnóstico polissonográfico de apneia obstrutiva (SAOS) comparecerão ao Laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono, onde serão aplicados os instrumentos: a ESE para avaliar a sonolência durante o dia, o PSQI e o SAQL para avaliar o comportamento do sono e influência dele nas atividades de vida e o SF36 para verificar como está a qualidade de vida. Em seguida, os participantes serão submetidos à análise de composição corporal, será pesado e medido em balança de precisão, será verificada a PA, a FC. Para essas medidas algumas instruções prévias serão necessárias tais como: evitar a hiperhidratação ou hipohidratação nas 2 horas que precedem o teste; consumir a quantidade de água que está habituado; não ingerir alimentos ou líquidos 2h antes do teste; ter-se absterido da prática de exercício físico intenso nas últimas 24h e urinar pelo menos 30min antes da medida; manter-se pelo menos 8-10min em repouso absoluto em posição supina antes de se efetuar a medida; não consumir cafeína antes da avaliação, principalmente café, chá, chocolate, refrigerantes do tipo cola e suplementos termogênicos; remover adornos (brincos, piercings, colares) na hora do exame. Ao término dessas medidas será coletado 22 ml de sangue para dosagem de fatores hormonais e metabólicos. A coleta será realizada por profissional de saúde devidamente treinado e capacitado. Isto poderá trazer algum desconforto por causa da picada da agulha, sendo que é muito pequeno o risco de ocorrência de trauma. Os materiais utilizados serão descartáveis, não havendo risco de contaminação. O sangue coletado será processado e armazenado no -80°C, ou seja, congelado, para posterior análise. Concordando com este estudo você estará autorizando que estas amostras sejam armazenadas por um período de

05 anos, podendo ser solicitada prorrogação deste prazo, para serem utilizadas em investigações futuras. Toda nova pesquisa a ser realizada utilizando estas amostras deverá ser submetida à nova aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa. O procedimento com o aparelho de CPAP será realizado da seguinte maneira: após a verificação se a máscara indicada (nasal, oronasal ou intranasal) está compatível com o nível de pressão estabelecida para o aparelho de CPAP, esta será adaptada à face do participante e conectada ao aparelho de CPAP por meio de um tubo flexível. O aparelho será ligado e será verificada a ocorrência ou não de vazamentos. Caso ocorra a sensação de desconforto em relação à pressão positiva do aparelho, a mesma será ajustada de forma gradativa para que o participante se acostume lentamente com os diferentes níveis de pressão. Caso haja ocorrência de vazamento, serão realizados ajustes na máscara e/ou na fixação da mesma até que o mesmo seja interrompido. Ao término dessa etapa, será entregue um panfleto com as orientações por escrito discriminando à sequência do passo a passo a ser realizado em domicílio, cuidados e higienização da máscara e do aparelho e a troca do filtro do aparelho. Nesse panfleto constarão os contatos telefônicos dos profissionais do laboratório caso o participante ainda apresente alguma dificuldade no uso do aparelho em seu domicílio. Para verificar os parâmetros de utilização do CPAP (horas de uso diária e o uso acima de 4 horas por noite do CPAP), serão agendados encontros semanais e/ou quinzenais com os participantes por um período de dois meses. Antecedendo a execução do exercício físico aeróbio, o participante será avaliado por um cardiologista para avaliar e liberar a atividade física sendo esta estipulada com uma duração de 50 minutos, sendo distribuídos da seguinte maneira: 10 minutos de aquecimento, 30 minutos de caminhada na esteira e 10 minutos de relaxamento. A intensidade da caminhada na esteira será prescrita para cada participante e controlada por frequencímetro para obter a resposta da FC durante a caminhada. Os participantes treinarão com a intensidade moderada dentro da faixa de 50 -70 % da Frequência Cardíaca de reserva. Com intuito de evitar os riscos que poderão advir da prática do exercício físico aeróbico tais como: fadiga, aumento exagerado da frequência cardíaca e da pressão arterial a PA e a FC serão mensuradas de 5 em 5 minutos. Para verificar a percepção do participante de fatores como desconforto respiratório ou falta de ar, cansaço

e dor muscular durante a caminhada na esteira, a Escala Modificada de Borg será usada. Nos 10 minutos estipulados para o descanso, os participantes serão orientados a permanecerem sentados em uma cadeira com intuito de se avaliar o pós-exercício por meio da aferição da PA e da FC. Cada participante realizará o treinamento três vezes por semana durante dois meses. Assim sendo, nos oito meses do estudo o participante passará pelas seguintes etapas: 1- avaliação pré-treinamento; 2- prática de exercício aeróbio isolado 3 vezes na semana durante dois meses; 3- reavaliação; 4- uso do CPAP isolado diariamente acima de 4h/noite de uso durante dois meses; 5- reavaliação; 6- manutenção do uso do CPAP associado a prática de exercício aeróbio 3 vezes na semana durante dois meses; 7- reavaliação. Em todos os procedimentos de avaliação e intervenção os participantes serão acompanhados por equipe especializada e, caso haja qualquer imprevisto na execução do projeto, esta equipe estará preparada para assisti-lo.

DURAÇÃO E LOCAL DA PESQUISA

A pesquisa terá duração de oito meses. Os participantes serão previamente agendados pelo Laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono para comparecerem ao Laboratório e realizarem as avaliações, a adaptação ou verificação da adaptação do CPAP e a coleta de sangue que serão realizados no mesmo dia. Para a prática de atividade física aeróbica o participante deverá comparecer ao NUPEM três vezes na semana durante dois meses. Durante o uso do CPAP por dois meses, o participante deverá comparecer ao Laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono mediante agendamento semanal ou quinzenal para ser acompanhado, ler o cartão do aparelho, realizar orientações e, intervenções que se fizerem necessárias para obtenção de melhor adesão ao aparelho. Durante a associação das duas intervenções que transcorrerá em mais dois meses o participante deverá comparecer novamente ao NUPEM três vezes na semana, e, o acompanhamento da adesão ao CPAP se fará mediante agendamento semanal ou quinzenal. Ao final de cada intervenção será agendado o dia para realização das avaliações e a coleta de sangue no Laboratório de Distúrbios Respiratórios do Sono que serão simultâneas a uma visita já agendada para acompanhamento do CPAP.

RISCOS E DESCONFORTOS

1- Durante a coleta de sangue poderá ocorrer:

Incômodo mínimo devido a perfuração da veia; Hematoma (mancha roxa) no braço, caso não se faça a compressão adequada; Possibilidade de pequeno sangramento no local da punção após a retirada da agulha e a não compressão imediata do local; Ligeiro mal-estar, caso o participante tenha medo de agulhas. Esses riscos são improváveis de ocorrer, pois a equipe é especializada para coletar o sangue e tomar todas as medidas preventivas, mas caso ocorram, o participante será imediatamente atendido pelos profissionais do setor para as devidas providências de atendimento imediato. É importante informar que em qualquer momento do estudo, o participante poderá se negar a coletar amostra de sangue, por qualquer motivo que seja.

2 - Durante toda a realização do exercício físico poderá ocorrer:

Cansaço muscular nas pernas principalmente, pela caminhada programada; Desconforto respiratório ou pequena falta de ar durante o tempo do exercício, cansaço muscular, aumento exagerado da frequência cardíaca e da pressão arterial. Esses riscos serão contornados pela verificação de falta de ar a cada cinco minutos por meio da Escala modificada de Borg, bem como serão medidas a pressão arterial, a frequência cardíaca e a frequência respiratória para acompanhamento se o desconforto é normal ou não. Caso sejam verificadas anormalidades dos dados vitais, o exercício físico será interrompido e o participante será atendido pelos profissionais do setor.

3 - Durante adaptação e uso do CPAP poderá ocorrer:

Nariz entupido ou nariz escorrendo, ou ainda secreta no nariz e na boca causadas pelo fluxo de ar seco do aparelho; Irritação dos olhos quando ocorrer vazamento de ar pela máscara; Desconforto na região próxima da máscara quando esta não ficou bem posicionada; Incômodo com o fluxo de ar emitido pelo CPAP causado pelo nível de pressão estipulado no exame de polissonografia de titulação. Esses possíveis riscos serão contornados ou atenuados pelo uso de dispositivo de umidificação que pode ser acoplado ao aparelho de CPAP, instilação de soro fisiológico nas narinas antecedendo o uso do CPAP, umidificação do ambiente (quarto) com recipiente com água ou umidificadores de ambiente, onde será utilizado o aparelho. Mesmo sendo

verificado o tamanho ideal da máscara para cada participante, com o tempo de uso algumas máscaras as tiras de fixação podem afrouxar, a almofada da máscara pode perder sua consistência e, isso gera vazamento de ar, causando irritação dos olhos. A substituição destes itens que se desgastaram é a solução para este risco. O incômodo com o fluxo de ar emitido pode ser contornado aumentando o tempo da rampa do aparelho para que haja o aumento da pressão seja gradativo e, o participante vai se adaptando lentamente.

4 - Durante aplicação dos questionários poderá ocorrer:

Dificuldades na interpretação de algumas perguntas; Constrangimento com alguma dessas perguntas.

Nestes casos o avaliador irá modificar a abordagem da questão para que a mesma seja compreendida e, para evitar constrangimento em respondê-la.

5 – Durante a avaliação antropométrica poderá ocorrer:

Constrangimento pela exposição da área do abdome para verificar a circunferência abdominal; Constrangimento pela verificação do peso corporal. Caso o avaliador perceba que o participante ficará constrangido com essa intervenção, a avaliação poderá ser realizada sobre a roupa e, o pesquisador descontará um centímetro na medida e sobre o constrangimento do conhecimento do peso, este poderá ser omitido no momento da avaliação.

BENEFÍCIOS ESPERADOS

Diretos

1- Com o uso do CPAP:

O participante terá momentos no Laboratório para que seja realizada a adaptação correta do aparelho de pressão positiva, ou seja, do CPAP, onde será instalada a máscara de forma adequada para evitar incômodos e vazamentos, além de ser verificada se esta é a ideal para a face do participante. Os encontros frequentes para as orientações e para verificações sobre o uso diário do CPAP e, do tempo de uso superior a 4h/noite serão agendados. Com o uso adequado e frequente do aparelho de CPAP o participante obterá redução e/ou abolição das apneias/hipopneias e,

consequentemente dos seus efeitos anatomofuncionais (inflamação da via aérea, redução dos roncos) e sistêmicos (queda do oxigênio no sangue e aumento do dióxido de carbono). Estes últimos efeitos reduzirão o estresse oxidativo e o processo inflamatório atenuando os efeitos maléficos sobre o sistema cardiovascular.

2- Com a prática de atividade física aeróbia:

A prática de exercício físico modulará a atividade nervosa, reduzindo níveis de substâncias sanguíneas que contribuem para aumentar a pressão arterial. Por meio do exercício com intensidade moderada e praticado de forma regular haverá como com o CPAP redução do estresse oxidativo e do processo inflamatório com atenuação dos efeitos maléficos sobre o sistema cardiovascular. Além dos benefícios clínicos sistêmicos proporcionados pelo exercício físico, os participantes com SAOS submetidos a um programa regular de exercícios, predominantemente aeróbicos, poderão controlar o peso corporal, e melhorar a qualidade de vida e de sono.

3- Com o uso do CPAP e a prática de exercícios aeróbicos:

Os participantes que praticarem exercício físico e usarem o CPAP ao mesmo tempo reduzirão a gravidade da SAOS pela redução da apneia e da sonolência diurna, assim como aumentará a eficiência do sono, haverá melhora do descenso noturno, redução do processo inflamatório e oxidativo e, da resistência à insulina e, também haverá aumento dos níveis dos hormônios sexuais, em especial, da testosterona. Todos esses fatores serão essenciais para a diminuição dos riscos cardiovasculares.

Indiretos

O participante melhorará a sonolência diurna excessiva, fadiga diurna, dores de cabeça matinais, alterações comportamentais e cognitivas, com menores chances de envolvimento em acidentes automobilísticos e de trabalho, melhor desempenho nos estudos, no trabalho, nas relações familiares e sociais, melhora na fixação e manutenção da atenção e da memória, melhora da capacidade de planejamento estratégico; melhora da coordenação motora fina; melhora das disfunções sexuais; e, com o aumento do tempo de uso e de horas/noite do CPAP, haverá melhora na qualidade do sono.

O participante também terá a possibilidade de melhorar sua qualidade de vida devido à prática de exercício físico, melhora em suas atividades de vida diária, já que estará mais disposto. O exercício físico ainda melhorará a interação social, a autoestima, pelo fato de poder perder peso, a satisfação do participante pelo fato de ele estar liberando endorfinas e, predominantemente diminuirá os fatores de risco para doenças cardiovasculares.

GARANTIA DE RECUSA EM PARTICIPAR DA PESQUISA E/OU RETIRADA DE CONSENTIMENTO

A participação neste estudo é totalmente voluntária. Se você não desejar participar, isto não lhe causará qualquer situação desconfortável ou prejuízo na forma como você recebe o seu tratamento. Além disto, você poderá a qualquer momento durante a pesquisa retirar o seu consentimento e sair do estudo sem também qualquer prejuízo. E caso os pesquisadores participantes do estudo e o Comitê de Ética julguem necessário suspender sua participação na pesquisa, isso será realizado, mesmo sem o seu consentimento, levando sempre em consideração o seu bem-estar e a sua segurança.

GARANTIA DE MANUTENÇÃO DO SIGILO E PRIVACIDADE

Você terá a garantia do sigilo que assegura a sua privacidade em relação ao fato de que os dados obtidos na pesquisa são confidenciais. Os resultados do estudo serão publicados na forma de artigos científicos, independente se estes forem satisfatórios ou insatisfatórios e, a sua identidade permanecerá anônima. É permitido a você o acesso aos seus dados e aos documentos médicos obtidos com o estudo. Serão cumpridas as regulamentações da Resolução CSN 466/12.

NOTIFICAÇÃO, CUSTO E COMPENSAÇÃO

Todos os exames realizados nas avaliações e a prática de atividade física não acarretarão em nenhum custo financeiro para você. A sua participação no estudo não lhe causará nenhum dano, pois as avaliações utilizadas são empregadas em exames clínicos de rotina, os questionários utilizados já foram e são utilizados com frequência em estudos científicos e, as amostras sanguíneas serão utilizadas apenas para fins de investigação. Qualquer

material que não seja imediatamente utilizado permanecerá armazenado. Você tem o direito de saber, a qualquer momento, sobre os resultados de exames realizados em sua amostra, tendo ou não aplicabilidade clínica. Não haverá nenhuma compensação ou pagamento pelo preenchimento do questionário, fornecimento da amostra biológica e durante a atividade física.

ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS

Em caso de dúvidas sobre a pesquisa ou para relatar algum problema, o(a) Sr.(a) pode contatar a pesquisadora Professora Dra. Maria Teresa Martins Araújo telefone 3335-7550 ou no Departamento de Ciências Fisiológicas, Universidade Federal do Espírito Santo (UFES), Av. Marechal Campus, 1468, Maruípe, Vitória, ES, CEP: 29.040-090, Brasil. O(A) Sr.(a) também pode contatar o Comitê de Ética em Pesquisa do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal do Espírito Santo (CEP/CCS/UFES) através do telefone (27) 3335-7211, e-mail cep.ufes@hotmail.com ou correio: Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos, Prédio Administrativo do CCS, Av. Marechal Campos, 1468, Maruípe, CEP 29.040-090, Vitória - ES, Brasil. O CEP/CCS/UFES tem a função de analisar projetos de pesquisa visando à proteção dos participantes dentro de padrões éticos nacionais e internacionais.

Declaro que fui verbalmente informado(a) e esclarecido(a) sobre o presente documento, entendendo todos os termos acima expostos, e que voluntariamente aceito participar deste estudo. Também declaro ter recebido uma via deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, de igual teor, assinada pelo(a) pesquisador(a) principal ou seu representante, rubricada em todas as páginas.

Vitória, ____/____/____

Participante da pesquisa/Responsável legal

Na qualidade de pesquisador responsável pela pesquisa eu, Professora Dra. Maria Teresa Martins de Araújo, declaro ter cumprido as exigências do (s)

item(s) IV.3 e IV.4 (se pertinente), da Resolução CNS 466/12, a qual estabelece diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos.

Pesquisadora

ANEXO II

Grupo TF

	Hipertenso (7)			Não Hipertenso(14)			Δ
	Pré (média \pm DP)	Pós (média \pm DP)	P	Pré (média \pm DP)	Pós (média \pm DP)	P	P
Epworth	12,1 \pm 4,3	8,7 \pm 2,2	0,03*	12,5 \pm 2,7	11,3 \pm 2,5	Ns	Ns
Pittsburg	10,7 \pm 2,7	9,2 \pm 2,4	Ns	11,3 \pm 2,1	10,4 \pm 2,1	Ns	Ns

Grupo CPAP

	Hipertenso (9)			Não Hipertenso (9)			Δ
	Pré (média \pm DP)	Pós (média \pm DP)	P	Pré (média \pm DP)	Pós (média \pm DP)	P	P
Epworth	10,5 \pm 5,1	7,5 \pm 3,5	Ns	11,1 \pm 3,5	10,0 \pm 4,2	Ns	Ns
Pittsburg	10,5 \pm 3,2	7,2 \pm 3,3	Ns	11,4 \pm 3,0	5,3 \pm 2,8	0,00**	*

ANEXO III**ESCALA DE SONOLÊNCIA DIURNA DE EPWORTH (ESS-BR)****Nome:****Data:****Idade:****Sexo:**

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansada, nas seguintes situações?

Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam.

Escolha o número mais apropriado para responder cada questão:

- 0 - Nunca cochilaria
- 1 - Pequena probabilidade de cochilar
- 2 - Probabilidade média de cochilar
- 3 - Grande probabilidade de cochilar

	0	1	2	3
1-Sentado e lendo				
2-Assistindo TV				
3-Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)				
4-Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro (a)				
5-Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível.				
6-Sentado conversando com alguém				
7-Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool				
8-Em um carro parado no trânsito por alguns minutos				
Total:				

ANEXO IV**ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURGH****Instruções:**

- 1) As questões a seguir são referentes aos hábitos de sono apenas durante o mês passado.
- 2) Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado.
- 3) Por favor, responda a todas as questões.

1) Durante o mês passado, à que horas você foi deitar à noite na maioria das vezes?

HORÁRIO DE DEITAR: _____:_____

2) Durante o mês passado, quanto tempo (minutos) você demorou para pegar no sono, na maioria das vezes?

QUANTOS MINUTOS DEMOROU PARA PEGAR NO SONO: _____

3) Durante o mês passado, a que horas você acordou de manhã, na maioria das vezes?

HORÁRIO DE ACORDAR: _____:_____

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)

HORAS DE SONO POR NOITE: _____

Para cada uma das questões seguinte escolha uma única resposta, que você ache mais correta.

Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, quantas vezes você teve problemas para dormir por causa de:

a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

c) Levantar-se para ir ao banheiro

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

d) Ter dificuldade para respirar

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

e) Tossir ou roncar muito alto

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

f) Sentir muito frio

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

g) Sentir muito calor

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

i) Sentir dores

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

j) Outra

razão:

Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão durante o mês passado?

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

6) Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?

Muito boa ruim

Boa muito ruim

7) Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

Qual(is)?

8) Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?

nenhuma vez menos de uma vez por semana

uma ou duas vezes por semana três vezes por semana ou mais

9) Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?

Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo

indisposição e falta de entusiasmo pequenas

Indisposição e falta de entusiasmo moderadas

muita indisposição e falta de entusiasmo

Comentários do entrevistado (se houver):

10) Você cochila? Não Sim

Comentários do entrevistado (se houver): Vendo televisão.

Caso Sim –Você cochila intencionalmente, ou seja, pôr que quer?

Não Sim

Comentários do entrevistado (se houver):

11) Para você, cochilar é

Um prazer Uma necessidade Outro – qual?

Comentários do entrevistado (se houver):

Pontuação do componente:

1: _____; 2: _____; 3: _____; 4: _____; 5: _____; 6: _____; 7: _____

ANEXO V

ESCALA MODIFICADA DE BORG

0	Nenhuma
0,5	Muito, muito leve
1	Muito leve
2	Leve
3	Moderada
4	Pouco intensa
5	Intensa
6	
7	Muito intensa
8	
9	Muito, muito intensa
10	Máxima