

CAMILA FURTADO RIZZI

**INFLUÊNCIA DO GÊNERO E DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA NA
CAPACIDADE FUNCIONAL DE PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo - Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Doutor em Ciências pelo programa de pós-graduação em Cardiologia.

São Paulo

2009

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

CAMILA FURTADO RIZZI

**INFLUÊNCIA DO GÊNERO E DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA NA
CAPACIDADE FUNCIONAL DE PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Tese apresentada à Universidade Federal de São Paulo – Escola Paulista de Medicina, para obtenção do Título de Doutor em Ciências pelo programa de pós-graduação em Cardiologia.

Orientador:

Prof. Dra. Fátima Dumas Cintra

Co-orientador:

Prof. Dra. Dalva Poyares

São Paulo

2009

Rizzi, Camila Furtado

Influência do gênero e do índice de massa corpórea na capacidade funcional em pacientes com apneia obstrutiva do sono

/ Camila Furtado Rizzi. – São Paulo, 2009.

xvii, 123f.

Tese (Doutorado) – Universidade Federal de São Paulo. Escola Paulista de Medicina. Programa de Pós-graduação em Cardiologia.

Título em inglês: The influence of gender and body max index in functional capacity in OSA patients.

1. Apneia obstrutiva do sono / 2. Capacidade funcional / 3. Consumo de oxigênio / 4. Resposta cardiovascular.

UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO PAULO
ESCOLA PAULISTA DE MEDICINA

CHEFE DO DEPARTAMENTO DE MEDICINA
Prof. Dr. Angelo Amato Vincenzo de Paola

COORDENADOR DO CURSO DE PÓS-GRADUAÇÃO
Prof. Dr. Valdir Ambrósio Moisés

CAMILA FURTADO RIZZI

**INFLUÊNCIA DO GÊNERO E DO ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA NA
CAPACIDADE FUNCIONAL DE PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Presidente da banca:

Profa. Dra. Fátima Dumas Cintra

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Japy Angelini Oliveira Filho

Prof. Dra. Luciana Diniz Nagem Janot de Matos

Prof. Dra. Marcia Regina Pinho Makdisse

Prof. Dra. Sonia Maria Guimarães Pereira Togeiro Moura

Dedicatória

Aos meus queridos pais: **Paulo e Eunice**,

Perdoe-me a ausência, mas saibam que apesar da distância vocês sempre estão em meus pensamentos e coração. Essa jornada não seria possível sem o apoio, incentivo, paciência e compreensão de vocês. Obrigada por tudo, principalmente pelo amor incondicional e as lições de caráter, respeito e afeto ao próximo.

Ao meu irmão, cunhada e sobrinha: **Marcelo, Juliana e Mariana**

Obrigada pelo apoio, incentivo, amizade e ensinamentos ao longo desses anos. Mari, ainda tão pequena e já tão importante em nossas vidas.

Aos meus **Pacientes**,

Sem vocês esse trabalho não seria possível, cuja compreensão e paciência foram fundamentais para esse projeto. Obrigada por despertarem o constante interesse em pesquisar.

Aos meus **Professores** da **Escola Superior de Medicina da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM** e da **Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP/EPM**,

Meu sonho de “Escola Paulista de Medicina” só foi possível pelo ensino de vocês.

Agradecimentos

A Deus, por sempre iluminar meus caminhos.

Aos meus familiares, que mesmo longe e ausente nos encontros de família, apoiaram e torceram por mim.

As Profas. Dras. Cristiane Pulz e Solange Guinzalini por confiarem e permitirem meu ingresso na Disciplina de Cardiologia.

A minha orientadora Profa. Dra. Fátima Dumas Cintra, que sempre incentivou e valorizou meu trabalho. Sua paciência, dedicação e amizade foram imprescindíveis para a realização desse trabalho. Foi uma honra tê-la como orientadora.

A minha co-orientadora Profa. Dra. Dalva Poyares, por compartilhar seus conhecimentos e me despertar o interesse na Medicina do Sono. Um exemplo de docente a ser seguido.

Aos Profs. Drs. Sergio Tufik e Ângelo de Paola pela oportunidade e incentivo ao longo da jornada.

As grandes amigas Thais Risso e Renata Vicente. Não somente amigas, mas confidentes e companheiras de estudo, de aprendizado e de vida. Sem vocês essa etapa seria certamente mais difícil.

Aos pós-graduandos e amigos do Projeto ERA: Barbara Munaro, Daisy Macedo, Daniele Cardoso, Edgar Lira, Elisângela Trevisan, Lais Rios, Larissa Brailowisky, Luciane Mello-Fujita e Wercules Oliveira. Participantes e talentos ativos desse projeto.

Ao Prof. Dr. Marco Túlio de Mello e aos funcionários do Centro de Estudo em Psicobiologia e Exercício/CEPE, em especial, Barbara Martins, Cleide Castro, Flávia Bregalante e Luciane Marzochi que me possibilitaram usar as dependências do laboratório e sempre estiveram dispostos a me ajudar de qualquer forma e em qualquer momento, a fim de permitir a coleta de dados.

Aos médicos, funcionários e pacientes do setor de Distrofia Neuromuscular do Instituto do Sono, em especial ao Dr. Gustavo A. Moreira e Dra. Marcia Pradella-Hallinan, que sempre apoiaram meus estudos.

A todos os professores e pesquisadores das Disciplinas de Medicina do Sono e da Cardiologia, que foram incentivos constantes para a busca de novos conhecimentos. Em especial a Silvério Garbuio, constante fonte de ajuda e aprendizado.

Aos meus especiais amigos de São Paulo: Deborah M. Henriques, Geórgia Espínola, Lais Rios, Luciano Guedes, Natalia Bacellar, Rafael Loduca e Thaís Teles; a todos da Escola Paulista de Medicina e a aqueles feitos pelas oportunidades da vida (não há espaço suficiente para descrevê-los). Essa jornada sempre foi apoiada por vocês. Obrigada pela presença constante e por permitirem meus dias e noites “insônicas”. A Leandro Menezes: obrigada pelo apoio e amizade.

Às minhas amigas de Vitória (ES): Beatriz Pimentel, Deborah Mameri, Giovana Giacomini, Halyka Vasconcellos, Ingrid Rebello e Monike Barbosa. Mesmo longe acreditaram e me incentivaram nos momentos difíceis, sempre me apoiando com belas palavras.

À Wilson Ziolli: parceiro, amigo e confidente. Não importa o tempo, mas a importância de cada momento. Obrigada pela dedicação e compreensão.

E mais uma Vez, aos voluntários, que nos momentos difíceis se fizeram presentes e aceitaram participar desse estudo. Meu sincero obrigado.

“Se as coisas são inatingíveis, ora!
Não é motivo para não querê-las
Que triste os caminhos se não fora
A mágica presença das estrelas”.

Mario Quintana, 1951.

Sumário

Dedicatória	v
Agradecimentos	vi
Listas	xiii
Resumo	xviii
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 Objetivos	3
1.1.1 Estudo 1	3
1.1.2 Estudo 2	3
2 REVISÃO DE LITERATURA	5
2.1 Sono normal	6
2.2 Apneia Obstrutiva do Sono	8
2.3 Fisiopatologia	9
2.4 Epidemiologia	12
2.4.1 Influência da idade e do sexo na distribuição da doença	12
2.4.2 Relação entre obesidade e AOS.....	14
2.5 Quadro clínico	15
2.6 Estudo objetivo do sono: Polissonografia.....	16
2.7 Tratamento da AOS	19
2.8 Efeitos cardiovasculares agudos da AOS	21
2.9 Efeitos cardiovasculares crônicos da AOS	23
2.9.1 Alteração do sistema nervoso autônomo	24
2.9.2 Hipertensão arterial sistêmica	25
2.9.3 Doença arterial coronariana	26

2.9.4 Acidente vascular cerebral	26
2.9.5 Alteração estrutural cardíaca e Insuficiência cardíaca.....	27
2.9.6 Arritmias cardíacas	28
2.9.7 Capacidade Funcional	27
2.10 Técnicas de avaliação da Capacidade Funcional	29
2.10.1 Teste de exercício cardiopulmonar	31
2.10.2 Fatores que influenciam o TECP	36
2.11 AOS e capacidade funcional	38
3 METODOLOGIA	41
3.1 População	42
3.2 Delineamento do estudo	43
3.3 Polissonografia basal	44
3.4 Avaliação laboratorial	46
3.5 Avaliação clínica	46
3.6 Ecocardiograma bidimensional com doppler	47
3.7 Espirometria	47
3.8 Teste de exercício cardiopulmonar	48
3.9 Análise estatística	50
4 RESULTADOS	51
4.1 Estudo 1: Influência do gênero na capacidade funcional de pacientes com AOS	52
4.2 Estudo 2: Influência da AOS na capacidade funcional em indivíduos magros	58
5 DISCUSSÃO	69
5.1 Estudo 1: Influência do gênero na capacidade funcional de pacientes com AOS (ANEXO 5)	70
5.2 Estudo 2: Influência da AOS na capacidade funcional em indivíduos magros (ANEXO 6)	72

6 CONCLUSÕES	77
7 Implicações clínicas	80
8 ANEXOS	81
9 REFERÊNCIAS	105
Abstract	

LISTAS DE FIGURAS E GRÁFICOS

Figura 1: Seguimentos suscetíveis ao colapso e obstrução

Figura 2: Corte sagital da via aérea

Figura 3: Prevalência de IAH > 15 eventos/h a cada aumento de 5 anos na idade

Figura 4: Associação entre a obesidade e a AOS

Figura 5: Traçado de polissonografia noturna

Figura 6: Tipos de máscara para uso de CPAP

Figura 7: Consequências cardiovasculares agudas da AOS

Figura 8: Atividade neural simpática em indivíduos normais e com AOS durante a vigília

Figura 9: Monitorização durante polissonografia

Figura 10: Monitorização durante o TECP

Figura 11: Equipamentos para realização do TECP

Gráfico 1: Correlação entre VO_2 de pico e IAH em homens e mulheres com AOS

Gráfico 2: Comportamento da frequência cardíaca durante o exercício

Gráfico 3: Comportamento da pressão arterial sistólica durante o exercício

Gráfico 4: Comportamento da pressão arterial sistólica durante o exercício

LISTAS DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Estudos com a prevalência da AOS

Quadro 2: Contraindicações gerais, relativas e de lato risco para realização do TECP

Quadro 3: Vantagens relativas dos ergômetros utilizados no TECP

Tabela 1: Características basais em homens e mulheres com AOS

Tabela 2: Características cardiopulmonares basais em homens e mulheres com AOS

Tabela 3: Variáveis metabólicas ao pico do esforço em homens e mulheres com AOS

Tabela 4: Variáveis ventilatória e perceptivas ao pico do esforço em homens e mulheres com AOS

Tabela 5: Variáveis cardiovasculares ao pico do esforço em homens e mulheres com AOS

Tabela 6: Variáveis cardiovasculares durante o esforço em homens e mulheres com AOS

Tabela 7: Características basais de pacientes com AOS e controles magros

Tabela 8: Características cardiopulmonares basais de pacientes com AOS e controles magros

Tabela 9: Parâmetros polissonográficos de pacientes com AOS e controles magros

Tabela 10: Amostra sanguínea de pacientes com AOS e controles magros

Tabela 11: Variáveis metabólicas ao pico do esforço de pacientes com AOS e controles magros

Tabela 12: Variáveis ventilatória e perceptivas ao pico do esforço de pacientes com AOS e controles magros

Tabela 13: Variáveis cardiovasculares ao pico do esforço de pacientes com AOS e controles magros

Tabela 14: Correlações entre as variáveis polissonográficas e cardiopulmonares de pacientes com AOS e controles magros

LISTAS DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

bpm	Batimentos por minuto
AIO	Aparelho intraoral
AOS	Apnéia obstrutiva do sono
AVC	Acidente vascular cerebral
cm	Centímetro
CPAP	<i>Continous positive airway pressure</i>
CVF	Capacidade vital forçada
CO ₂	Dióxido de carbono
DAC	Doença arterial coronariana
dl	Decilitro
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	Eletrocardiograma
ECO	Ecocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
EOG	Eletrooculograma
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção de ventrículo esquerdo
h	Horas
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
Hg	Mercúrio
Hz	Hertz
IAH	Índice de apneia-hipopneia
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva

IMC	Índice de massa corporal
Kg	Quilo
LA	Limiar anaeróbio
m	Metros
mg	Miligrama
min	Minuto
ml	Mililitros
mm	Milimetro
mmol	Milimol
L	Litro
NREM	<i>Non rapid eye movement</i>
NYHA	<i>New York Heart Association</i>
O ₂	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
FeCO ₂	Fração expiratória final de dióxido de carbono
FetO ₂	Fração expiratória final de oxigênio
PuO ₂	Pulso de oxigênio
R	Coeficiente de troca gasosa respiratória
REM	<i>Rapid eye movement</i>
RV	Reserva ventilatória
s	Segundo
SAOS	Síndrome da apnéia obstrutiva do sono
SNA	Sistema nervoso autônomo
SpO ₂	Saturação periférica de oxihemoglobina

TECP	Teste de exercício cardiopulmonar
UNIFESP	Universidade Federal de São Paulo
VCO_2	Produção de dióxido de carbono
VE	Volume minuto
VEF_1	Volume expiratório final no primeiro segundo
VE/VCO_2	Equivalente ventilatório para dióxido de carbono
VE/VO_2	Equivalente ventilatório para oxigênio
VO_2	Consumo de oxigênio
VVM	Ventilação voluntária máxima
W	Watts

RESUMO

Objetivo: Os estudos que avaliaram a capacidade ao exercício em pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) mostraram resultados conflitantes, em parte devido à dificuldade de controlar todos os fatores confundidores. Assim, os objetivos desse estudo foram: avaliar a capacidade funcional de homens e mulheres com AOS e analisar o impacto do distúrbio nas variáveis antropométricas, laboratoriais e da resposta ao exercício em indivíduos magros.

Métodos: Pacientes com AOS e controles foram selecionados do banco de dados do Instituto do Sono da UNIFESP. Avaliação clínica, laboratorial, espirometria, ecocardiograma com doppler e teste de exercício cardiopulmonar máximo, sintoma limitado, foram realizados. Para diagnóstico da AOS foi considerado um índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 5 eventos/hora.

Resultados: Homens com AOS apresentaram maiores níveis de consumo de oxigênio (VO_2), produção de gás carbônico (VCO_2), pulso de oxigênio (PuO_2), frequência cardíaca (FC) e pressão arterial sistólica (PAS) ao pico do exercício quando comparados com o sexo feminino. Nas mulheres com AOS, houve uma correlação negativa entre o VO_2 e o IAH. Não houve diferença significativa na capacidade funcional entre pacientes eutróficos com AOS e controles pareados, evidenciado pelos mesmos valores de VO_2 , limiar anaeróbio (LA) e coeficiente de troca gasosa (R) no esforço máximo. Pacientes magros com AOS apresentaram aumento da glicemia sanguínea e maior circunferência cervical. O mesmo comportamento da FC, PAS e da pressão arterial diastólica (PAD) durante o esforço foi observado entre os diferentes gêneros, e entre pacientes e controles magros.

Conclusões: A AOS parece atuar de forma distinta na capacidade funcional. Em mulheres houve correlação da gravidade do distúrbio com o VO_2 , ao passo que não houve influência no desempenho físico em pacientes eutróficos. Assim, estudos avaliando o desempenho ao esforço de uma população com AOS devem considerar de forma distinta os gêneros e a influência do índice de massa corpórea.

1 INTRODUÇÃO

Os primeiros relatos de pacientes com Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) foram há mais de 2000 anos. Em 360 a.C, Dionísio, déspota de Heracléia na Ásia Menor, já apresentava sonolência e dificuldade para despertar. Sua respiração era laboriosa e ruidosa durante o sono. Na época, o tratamento prescrito constituiu de agulhas finas e longas que deveriam ser introduzidas até atingir um local onde causassem dor e despertar, devolvendo-lhe a respiração. No início do século XIX o cirurgião inglês, William Wadd, relatou que indivíduos obesos sucumbiam asfixiados por sua própria gordura, além de apresentarem excessiva sonolência e policitemia, com os sintomas desaparecendo após perda de peso¹.

Em 1836, o escritor inglês Charles Dickens publicou o *Diário Póstumo do Clube Pickwick*, no qual descrevia Joe, menino gordo com persistente sonolência que muito se assemelha aos pacientes com AOS. Após 50 anos, Lamacq e Caton descreveram casos de pacientes com sonolência relacionada à obstrução das vias aéreas superiores durante o sono e conseqüente sufocação. Entretanto, somente em 1918, Sir William Osler usou pela primeira vez o termo *pickwickiano*, referindo-se aos indivíduos obesos e hipersonolentos, que lembravam o garoto Joe da obra de Charles Dickens².

Em 1965, neurologistas franceses decidiram estudar pacientes *pickwickianos* durante o sono por meio de polígrafos. Foram observados despertares repetidos acompanhados de parada respiratória, e proposto que a sonolência seria decorrente desses fatores¹. No ano de 1973, Guilleminault et al descreveram a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) como é reconhecida atualmente³.

Desde então, vários tratamentos foram propostos para a AOS. A traqueostomia foi utilizada e resultou em cessação das paradas respiratórias durante o traçado polissonográfico e em melhora das alterações hemodinâmicas e da hipoxemia conseqüentes ao evento de apneia⁴. Em 1981, a ventilação mecânica não invasiva com

pressão positiva contínua nas vias aéreas foi proposta⁵. Atualmente, o CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*) é o tratamento mais indicado com melhora da cognição, das funções diárias, da sonolência diurna, das doenças cardiovasculares associadas e na diminuição da morbimortalidade⁶⁻⁸.

Por outro lado, a associação entre AOS e obesidade é muito frequente. A obesidade é considerada o grande fator confundidor nesses estudos clínicos e sua prevalência vem aumentando nos últimos anos⁹. Dessa forma é de se esperar um aumento concomitante na prevalência de AOS. Portanto, a determinação dos mecanismos envolvidos nas conseqüências cardiovasculares e o esclarecimento da relação entre AOS, obesidade e doença cardíaca poderia auxiliar na estratificação e prevenção cardiovascular sendo o maior desafio da comunidade científica na atualidade.

1.1 Objetivos

1.1.1 Estudo 1:

Avaliar a capacidade funcional e cardiovascular durante o exercício em homens e mulheres com AOS.

1.1.2 Estudo 2:

1. Avaliar o impacto da AOS na capacidade funcional de indivíduos magros.

-
2. Avaliar as diferenças clínicas, laboratoriais e da resposta hemodinâmica ao esforço em pacientes com AOS e controles magros.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Sono normal

Atualmente, o sono é considerado um estado ativo e complexo, composto de vários estágios que se alternam durante a noite. O sono humano é dividido em sono com ausência dos movimentos rápidos dos olhos – *Non-eye rapid movement* (NREM), que é formado pelos estágios 1, 2, 3 e 4; e em sono com movimentos rápidos dos olhos – *Rapid eye movement* (REM), de acordo com os padrões bioelétricos observados durante o registro do eletroencefalograma (EEG), do eletrooculograma (EOG) e do eletromiograma (EMG)¹⁰.

Durante o sono normal, os estágios NREM duram de 45 a 85 minutos, enquanto que a fase REM dura de 5 a 45 minutos. Geralmente o primeiro sono REM persiste por pouco tempo, podendo atingir ao fim da noite 20 a 30 minutos. Cada noite de sono apresenta de 4 a 5 ciclos de sono NREM e REM¹¹.

Segundo a classificação internacional, os seguintes estágios podem ser observados durante a noite de sono¹¹:

- Vigília: é caracterizada pela presença de ondas de baixa amplitude ao EEG, com onda beta quando de olhos abertos (frequência maior que 16 Hz) ou onda alfa de frequência de 8 a 12 Hz (de olhos fechados). Pode haver presença de movimentos oculares e atividade tônica ao EMG.
- Estágio 1 (2 a 5% do tempo de sono): há diminuição do ritmo alfa com aparecimento de ondas teta de baixa amplitude e frequência de 2 a 7 Hz. Há presença de movimentos oculares lentos e diminuição da atividade muscular.
- Estágio 2 (45 a 55% do tempo de sono): é caracterizado pela presença de fusos do sono de média amplitude e frequência de 12 a 16 Hz, e aparecimento de

complexos K de amplitude maior que 75 microvolts. Não é comum o aparecimento de movimentos oculares e há diminuição da amplitude de potencial da atividade muscular.

- Estágio 3 (3 a 8% do tempo de sono): definido pela presença de ondas delta de alta amplitude e baixa frequência (2 Hz) em 20 a 50% do traçado.
- Estágio 4 (10 a 15% do tempo de sono): presença de ondas delta em mais de 50% do traçado. Junto com o estágio 3 forma o sono profundo ou estágios de ondas lentas.
- Sono REM (20 a 25% do tempo de sono): caracterizado pela presença de EEG dessincronizado, com aparecimento de ondas em “dente-de-serra”. Há presença de movimentos oculares rápidos associados a atonia muscular, podendo apresentar abalos musculares esporádicos.

Recentemente uma nova proposta para a classificação dos estágios do sono foi publicada¹². Na nova sugestão o estágio de vigília recebeu a denominação de estágio W (*Wakefulness*), ao passo que os estágios 1 e 2 receberam o nome de N1 (NREM 1) e N2 (NREM 2), respectivamente. O novo estágio N3 (NREM 3) representa o sono de ondas lentas e substituiu os antigos estágios 3 e 4 da nomenclatura de Rechtschaffen e Kales¹¹. A partir do novo manual padrão o estágio REM passou a ser chamado de estágio R.

Os diferentes estágios de sono alteram o padrão da respiração. Durante o sono NREM há uma diminuição de 13 a 15% da ventilação minuto secundário a diminuição da atividade muscular e do estímulo cortical. Ao passo que, durante a atonia do sono REM, a resistência aérea é ainda maior, o que também ajuda a produzir padrões irregulares da respiração¹³.

A regulação autonômica durante o sono NREM e REM é distinta. Em indivíduos saudáveis a atividade simpática, as pressões arteriais sistólica (PAS) e diastólica (PAD) e a frequência cardíaca (FC) são progressivamente reduzidas com os estágios profundos do sono (da vigília para o sono REM). A presença de atividade muscular, como o despertar, é associada ao aumento de atividade simpática e da pressão arterial¹².

2.2 Apneia obstrutiva do sono

De acordo com a Sociedade Americana de Medicina do Sono, a AOS é a obstrução completa ou parcial repetitiva da via aérea que pode resultar na dessaturação de oxihemoglobina e despertar do sono. Quando do tipo obstrutiva, está relacionada ao aumento do esforço muscular inspiratório durante toda a redução do fluxo. Os eventos precisam preencher os seguintes critérios^{14,15}:

1. Apneia: cessão completa do fluxo aéreo de duração mínima de 10 segundos.
2. Hipopneia: diminuição do fluxo aéreo $\geq 50\%$, por pelo menos 10 segundos, associado à queda da saturação de $O_2 > 3\%$ ou despertar.
3. Hipopneia - definição alternativa: queda do fluxo de ar $\geq 30\%$, de duração mínima de 10 segundos, associado a dessaturação de $O_2 \geq 4\%$.

O novo manual padrão determina a apneia como a diminuição do fluxo aéreo maior que 90% por pelo menos 10 segundos¹². O evento de hipopneia é a obstrução parcial com redução do fluxo aéreo maior ou igual a 50% com a mesma duração

associada à queda da saturação de oxihemoglobina maior ou igual a 4%, ou com diminuição da saturação maior ou igual a 3% e despertar¹².

A presença de um ou mais sintomas, como: sonolência diurna excessiva, engasgos noturnos, sono agitado, despertar para a vigília e fadiga diurna associados à presença de apneia/hipopneia maiores que 5 por hora de sono caracterizam a SAOS¹⁴.

A classificação da AOS é baseada em sua gravidade e está relacionada aos eventos respiratórios anormais a cada hora de sono, denominado índice de apneia hipopneia (IAH), e pode ser apresentada como¹⁴:

- Leve: 5 a 15 eventos/h
- Moderada: 15 a 30 eventos/h
- Grave: maior que 30 eventos/h

2.3 Fisiopatologia

A AOS deve-se ao colapso da orofaringe, principalmente na região posterior da língua, úvula e palato. O músculo genioglosso parece ter participação importante na resistência da faringe ou em prevenir a sua oclusão^{16,17}, conforme a figura 1.

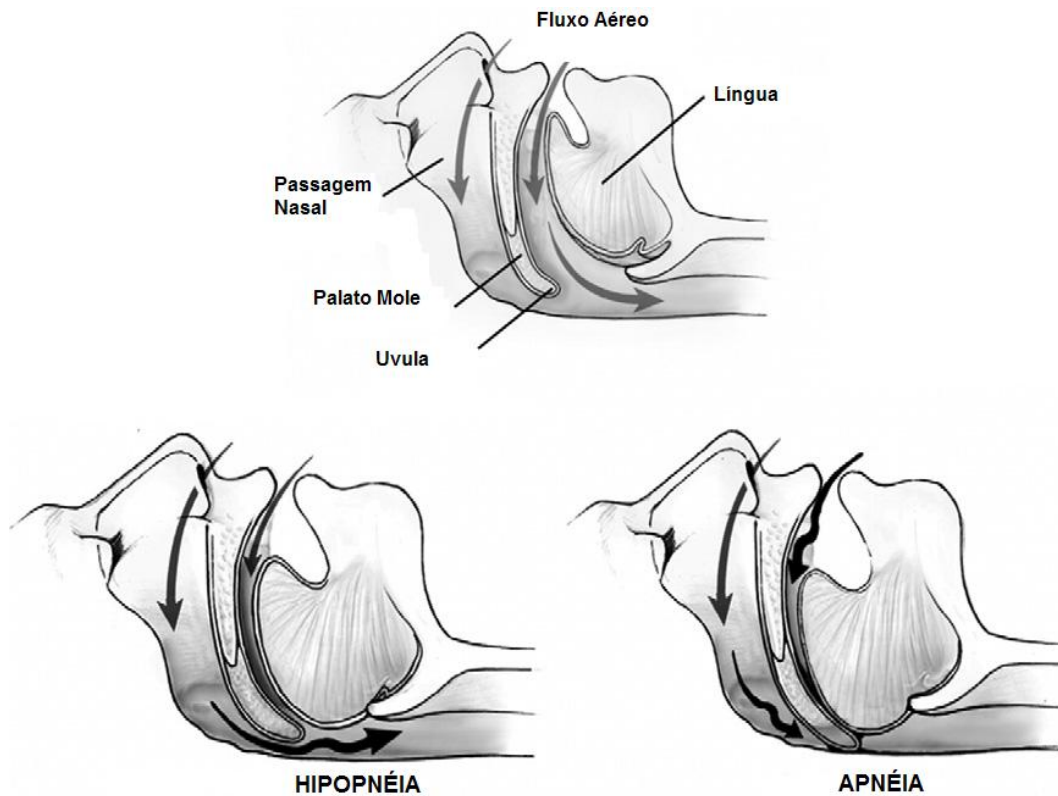


Figura 1: Seguimentos mais suscetíveis ao colapso e obstrução parcial (Hipopnéia) e total (Apnéia) na via aérea (Somers VK et al. JACC 2008;52(8):686-717.)¹⁶

Alterações anatômicas e o aumento da pressão intraluminal negativa sobre a via aérea (gerada pelo músculo diafragma) exercem forças importantes para o colapso da orofaringe. Por sua vez, outros dois fatores contrapõem essas forças: (1) atividade dos músculos dilatadores da faringe (genioglosso) e (2) volumes pulmonares (figura 2)¹⁸.

Durante a vigília, mecanotoceptores localizados na laringe respondem reflexamente à pressão negativa com consequente aumento da atividade dos músculos dilatadores da faringe^{19,20}. Outro fator que pode aumentar essa atividade são estímulos provocados pela hipercapnia ou hipoxemia²¹, que respondem através do aumento do volume corrente por meio da tração longitudinal na traquéia e laringe, permitindo assim, a permeabilidade da via aérea¹⁷.

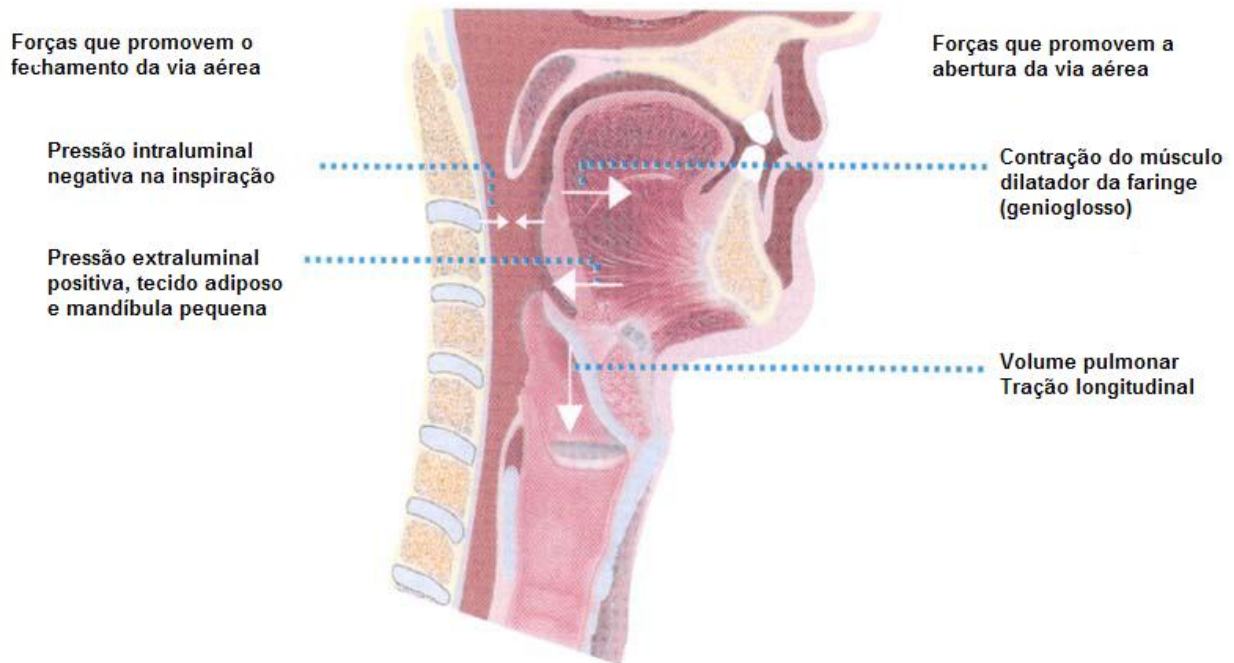


Figura 2: Corte sagital da via aérea mostrando as variáveis que promovem o colapso e abertura da via aérea (White DP. Am J Respir Crit Care Med 2005;172:1363-1370.)¹⁸

Entretanto, durante o sono, a atividade reflexa dos músculos da faringe é diminuída ou abolida, o que ocasiona a redução ou o completo fechamento da faringe. Resultantes da apneia ou hipopneia, a hipóxia e a hipercapnia estimulam o centro ventilatório neural que provoca um despertar do sono e aumento da pressão intratorácica negativa, o que alivia o evento respiratório no sono¹⁶. Parece ainda que o músculo tensor do palato, de ação tônica e capaz de controlar a abertura e fechamento da faringe, tem sua atividade diminuída com a profundidade do sono, propiciando ainda mais a ocorrência das apneias¹⁹.

Na AOS, o aspecto anatômico e a deficiência da musculatura lisa da faringe são os principais fatores para sua ocorrência. A mandíbula em retroposição, o osso hióideo inferiorizado, o aumento no volume da língua, a diminuição da faringe e a obesidade com deposição de gordura perifaringeal são fortes indicadores de apneia²².

2.4 Epidemiologia

Dados epidemiológicos relatam uma prevalência de aproximadamente 3 a 7% nos homens, e 2 a 5% nas mulheres. A prevalência da doença nos Estados Unidos da América, Europa, Austrália e Ásia não são muito diferentes sugerindo que a AOS é comum em muitos países (quadro 1)²².

Quadro 1: Estudos com a prevalência da AOS (Modificado de: Punjabi NM. Proc Am Thorac Soc 2008;5:136-143.)²²

País	Amostra (n)	Prevalência	
		Homens	Mulheres
Estados Unidos	602	4,09%	2,09%
Estados Unidos	1741	3,9%	1,2%
Austrália	485	3,1%	-
Índia	250	7,5%	4,5%
China	258	4,1%	2,1%
Coréia	457	4,5%	2,3%

2.4.1 Influência da idade e do sexo na distribuição da doença

A ocorrência de AOS aumenta com a idade²³ (figura 3). Os homens apresentam maior vulnerabilidade a AOS em relação às mulheres. Para cada 5 a 8 indivíduos do

sexo masculino, uma mulher tem a doença, sendo que a maior prevalência no sexo masculino ocorre entre 45 a 64 anos²².

Ao avaliarem-se indivíduos entre 65 e 95 anos, observou-se a presença de IAH superior a 10 em 70% dos homens e em 56% das mulheres²⁴. A influência do gênero masculino parece ser 2,7 vezes maior para a ocorrência de IAH \geq 15 eventos/h²⁵. Diferenças anatômicas e de viabilidade da via aérea podem explicar a maior ocorrência do distúrbio nos homens²².

Estudos no sexo feminino demonstraram que a ocorrência da AOS é semelhante entre as mulheres na pré-menopausa e menopausa tratada (0,5 e 0,6%, respectivamente), entretanto naquelas que não receberam tratamento, a chance em se desenvolver o distúrbio é 2,7 vezes maior, sugerindo um possível efeito protetor da reposição hormonal²⁶.

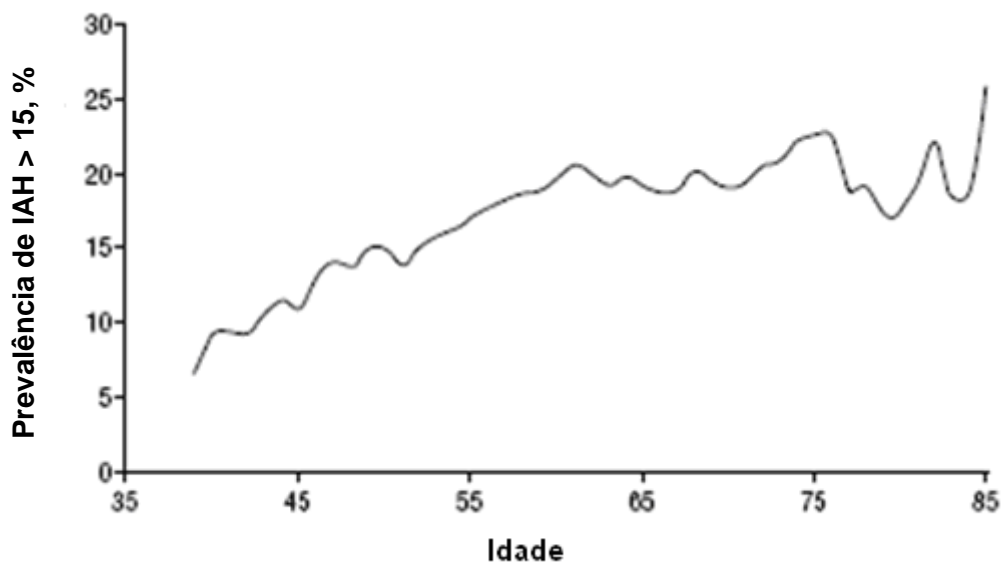


Figura 3: Prevalência, em porcentagem, de IAH maior que 15 eventos/h a cada 5 anos na idade (Young, T et al. Arch Intern Med 2002;162:893-900.)²³

2.4.2 Relação entre obesidade e AOS

A obesidade é uma doença crônica e epidêmica em todo mundo. A Organização Mundial de Saúde (OMS) estima que há 1 bilhão de adultos com sobrepeso e pelo menos 300 milhões são clinicamente obesos. A obesidade é a maior causadora de doenças crônicas com sérios efeitos sociais e psicológicos que afetam qualquer idade e condição socioeconômica²⁷. Além de sua importante associação com doenças cardíacas²⁸, estudos epidemiológicos mostraram que elevado índice de massa corpórea (IMC) é importante fator de risco para a AOS²². À medida que o IMC aumenta, há aumento na gravidade da doença em indivíduos com idade entre 30 e 69 anos. O IMC maior que 25 Kg/m² esteve presente em 41% das pessoas com diagnóstico de AOS leve a moderada, enquanto que nos casos moderados a graves a presença foi de 58%²⁹.

O ganho de peso aumenta em 6 vezes o risco de desenvolver o distúrbio nas formas moderada e grave. De mesma forma, a perda de peso em 10% reduz o IAH em 26%³⁰. Polissonografias realizadas após uma média de 17,7 ± 10,0 meses de cirurgia para redução de peso mostraram melhora do IAH, da arquitetura do sono, com aumentos dos estágios 3, 4 e REM, e da sonolência diurna³¹.

Portanto, é bem estabelecido que a obesidade leva ao aparecimento de AOS. Entretanto, a AOS também pode favorecer o aparecimento da obesidade. Sonolência e fadiga diurna acarretam diminuição do metabolismo energético e da capacidade funcional^{32,33}. A falta de motivação, de atividade física diária e depressão, podem facilitar a ocorrência de obesidade (figura 4).

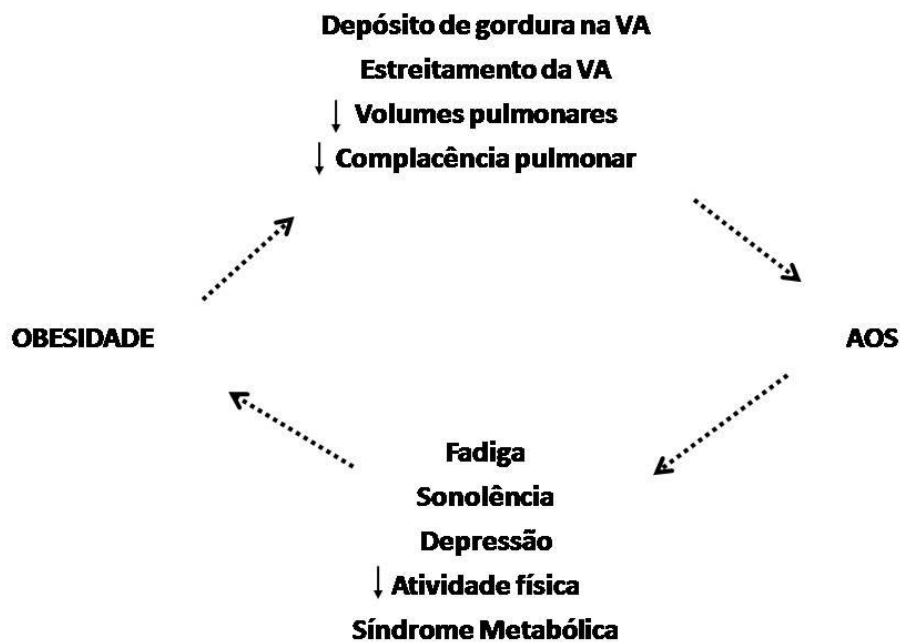


Figura 4: Associação entre a obesidade e a AOS

2.5 Quadro Clínico

Indivíduos com o distúrbio apresentam sintomas noturnos e/ou diurnos. Entre os noturnos o ronco é a queixa mais comum e sua presença pode sugerir o diagnóstico de AOS. Intensifica-se com o consumo de álcool e aumento de peso, sendo presente em 35-45% dos homens e em 15-28% das mulheres na população geral. É relatado pelos parceiros dos pacientes³⁴.

Os engasgos, sono agitado, despertares e fragmentação do sono podem estar associados aos roncos³⁵. A fragmentação do sono, decorrente dos eventos apneicos e despertares, ocasiona excessiva sonolência diurna, observada em quase 50% dos

indivíduos que apresentam AOS³⁶. A fragmentação induz mudança de hábitos, como cochilos durante o dia e consumo excessivo de bebidas ricas em cafeína. Há relatos de maior suscetibilidade a acidentes automobilísticos³⁷. A escala de *Epworth* é o questionário utilizado para avaliar o grau de sonolência diurna e é dependente da percepção individual de como o sono pode afetar diversas situações de rotina³⁸.

A sonolência diurna também é forte causadora de distúrbios cognitivos, depressão, piora da qualidade de vida e fadiga^{34,39}. Disfunção erétil e cefaléia matutina são eventos comuns nesses pacientes e estão relacionados à hipoxemia noturna^{37,40}.

2.6 Estudo objetivo do sono: Polissonografia

A polissonografia é o exame padrão ouro para o diagnóstico de AOS. Envolve a avaliação do EEG, EOG, EMG, fluxo aéreo, esforço torácico, posição corporal, roncos, eletrocardiograma (ECG) e da saturação periférica de oxihemoglobina (SpO₂). A apneia obstrutiva distingue-se da apneia de origem central pela presença de esforço toracoabdominal durante a diminuição ou ausência de fluxo respiratório⁴¹.

A dessaturação de oxigênio é comum com os eventos de apneia, entretanto, podem estar ausentes após as hipopneias ou em eventos em que há aumento da resistência de vias aéreas. Também podem ser mínimas em indivíduos não-obesos⁴¹. Isoladamente pode não fornecer dados suficientes para a determinação da gravidade e frequência da apneia¹⁴. As cintas torácicas e abdominais permitem observar os

movimentos respiratórios. O termistor e a cânula oral permitem a avaliação do fluxo aéreo e a diferenciação entre eventos de apneia e hipopneia⁴².

Os eventos respiratórios ocorrem tanto no sono NREM como no REM e são acentuados na posição supina^{41,43}. O consumo de álcool e de anestésicos pode influenciar a variação do IA^H⁴⁴. A figura 5 representa um típico evento de apneia obstrutiva do sono com queda da saturação de oxihemoglobina. Os registros da cinta torácoabdominal demonstram o esforço respiratório acompanhado por diminuição do fluxo aéreo. É interessante salientar que o canal DII do ECG demonstra uma bradiarritmia imediatamente após o evento.

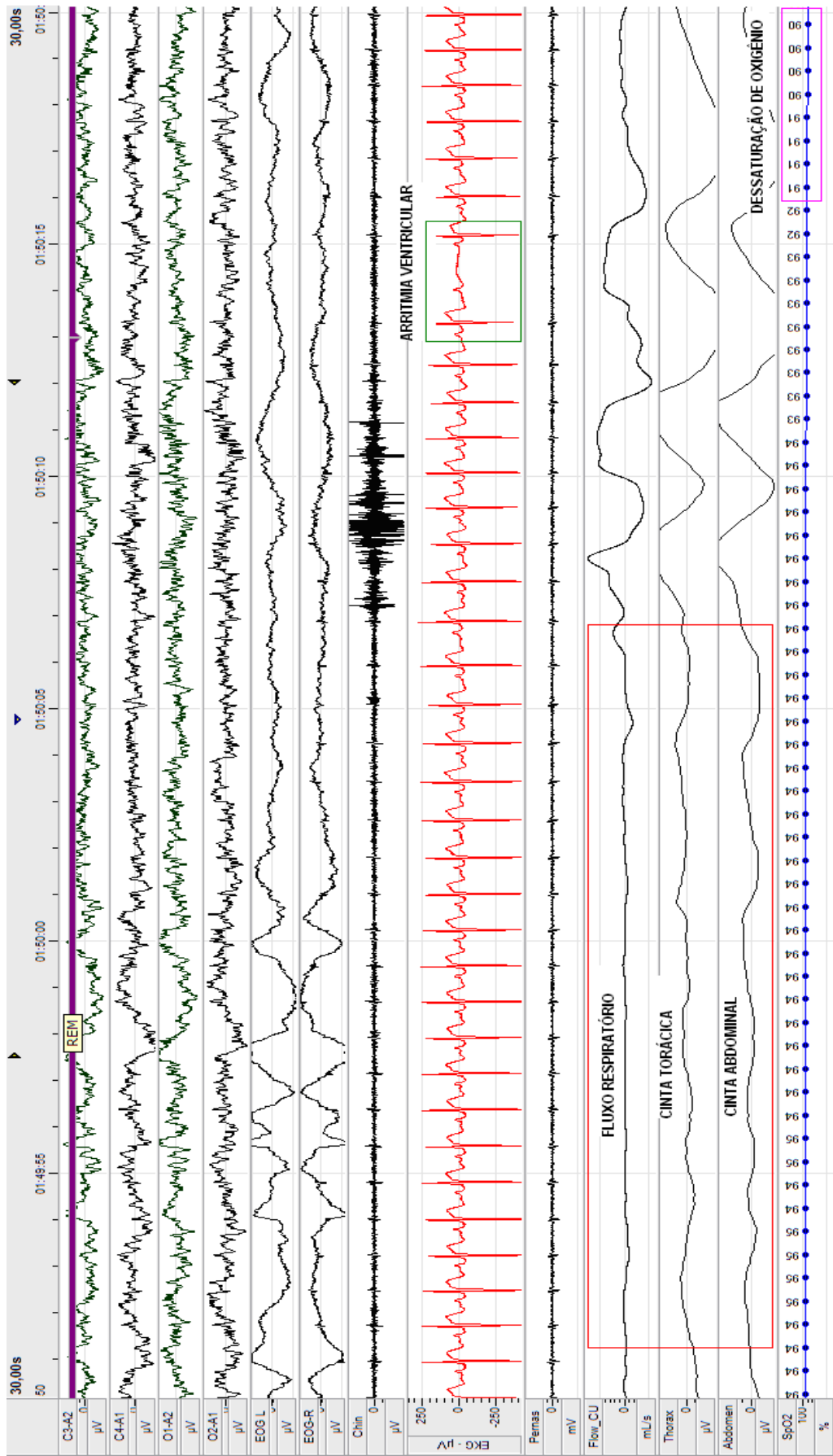


Figura 5: Traçado de polissonografia noturna mostrando evento de apneia com queda da saturação. Canais: EMG de queixo e pernas; EEG (C3/A2, C4/A1, O1A2, O2/A1); EOG de olhos direito e esquerdo; eletrodo de queixo; derivação DII do ECG; fluxo respiratório; esforço respiratório da caixa torácica e abdômen; saturação periférica de oxigênio.

2.7 Tratamento da AOS

O tratamento para a AOS pode ser dividido em 4 categorias: tratamento comportamental, cirurgia da via aérea superior, aparelho intraoral (AIO) e CPAP noturno⁴⁶⁻⁵¹. O tratamento comportamental é constituído por medidas visando a perda de peso. Evitar consumo de medicamentos sedativos e álcool também é recomendado. Essa forma de tratamento pode ser associada a outras abordagens⁴⁵.

O tratamento cirúrgico compreende: procedimentos relacionados ao aumento do tamanho da via aérea (uvulopalatofaringeoplastia, uvulopalatoplastia assistida por laser e avanço mandibular)⁴⁶, e cirurgia para a redução de peso (cirurgia bariátrica)⁴⁷. As cirurgias que visam a melhora da abertura da via aérea são indicadas quando a polissonografia demonstra IAH maior que 5 eventos/h com dessaturação importante de oxigênio, história de roncos, cefalometria que mostre deformidade esquelética facial, falta de adesão ou impossibilidade do tratamento com ventilação mecânica não invasiva. São indicativos de mau prognóstico pós-cirúrgico os pacientes com IAH > 38 eventos/h e IMC > 28 kg/m², associados a roncos⁴⁶.

A cirurgia bariátrica também é indicada e representa uma terapêutica alternativa em pacientes com AOS e obesidade mórbida, pois permite rápida perda de peso e diminuição dos eventos obstrutivos⁴⁸. Estima-se que a incidência da AOS diminuiu em 85,7% naqueles que se submeteram a cirurgia, além de promover melhora nas comorbidades associadas como diabetes, hiperlipidemia e HAS⁴⁷.

O AIO é uma opção de tratamento não-invasivo que promove o aumento da via aérea. Atualmente, existem dois grupos de aparelhos: os dispositivos de retenção lingual e os aparelhos de avanço mandibular. Os retentores linguais possuem um

compartimento que seguram a língua anteriormente por sucção, sendo úteis nos casos de ronco primário e apneia leve, com boa eficácia quando associados a terapia comportamental. Os aparelhos avanço mandibular posicionam a mandíbula anteriormente, com o objetivo de aumentar o espaço entre a língua e a parede posterior da orofaringe a fim de desobstruir a passagem de ar^{46,49}.

O CPAP parece ser o tratamento mais efetivo para pacientes com AOS^{50,51}. O horímetro, dispositivo presente em alguns modelos de CPAP, permite uma medida objetiva da adesão ao tratamento. E a adesão ao aparelho será a responsável pela melhora na fragmentação do sono, normalização do IAH, melhora da sonolência diurna com consequente satisfação do paciente ao tratamento⁴⁶.

Alguns fatores são responsáveis para a adesão ao tratamento com CPAP, entre elas: (1) a educação prévia sobre a doença e terapêutica; (2) uso de máscara adequada que não permita vazamentos de ar e previna lesões na pele, o que deixa o uso mais confortável; e (3) uso de umidificadores de ar, principalmente em condições de baixa temperatura e umidade relativa do ar⁴⁶.

Existem vários modelos de máscaras que podem ser escolhidos de acordo com as características faciais e preferências do paciente. As máscaras disponíveis no mercado são: nasal, intranasal, facial e face total (figura 6).



Figura 6: Tipos de máscaras para uso de CPAP

2.8 Efeitos cardiovasculares agudos da AOS

As alterações hemodinâmicas e a atividade autonômica cardiovascular variam entre os eventos de apneia e a ventilação. Há três chaves fisiopatológicas para essas alterações: aumento da pressão intratorácica negativa, hipoxemia e despertares⁵² (figura 7).

O aumento da pressão intratorácica negativa, provocado pelo esforço inspiratório inefetivo contra uma via aérea fechada, acarreta diminuição do volume

sistólico, secundária as alterações na pré-carga de ventrículo direito e pós-carga do esquerdo⁵².

Os episódios de hipoxemia decorrentes dos eventos de apneia ou hipopneia ativam os quimiorreceptores, com conseqüente aumento da atividade simpática^{53,54} e aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco, da resistência vascular periférica e da pressão arterial sistêmica⁵⁵.

O despertar isoladamente após a apneia ou hipopneia também é capaz de estimular o sistema nervoso simpático, com conseqüente efeito aditivo na PA e FC⁵². Diferentes estímulos para a produção de despertar cortical (com ou sem ativação do EEG ou EMG) provocam alterações das pressões arteriais. Há também uma tendência a aumentos da pressão arterial (PA) durante o sono NREM com maiores estímulos de despertar (aumento da frequência do EEG e EMG por mais de 10 segundos)⁵⁶.

É importante salientar que a hipoxemia e os despertares ocorrem simultaneamente e podem contribuir em longo prazo para o dano cardiovascular observado nesse grupo de pacientes⁵⁷. Os mecanismos responsáveis pelas alterações cardiovasculares crônicas em pacientes com AOS não estão totalmente esclarecidos, todavia, as evidências sugerem um processo multifatorial. A via final dessas alterações é sistêmica e está associada ao aumento da mortalidade cardiovascular nesse grupo de pacientes.

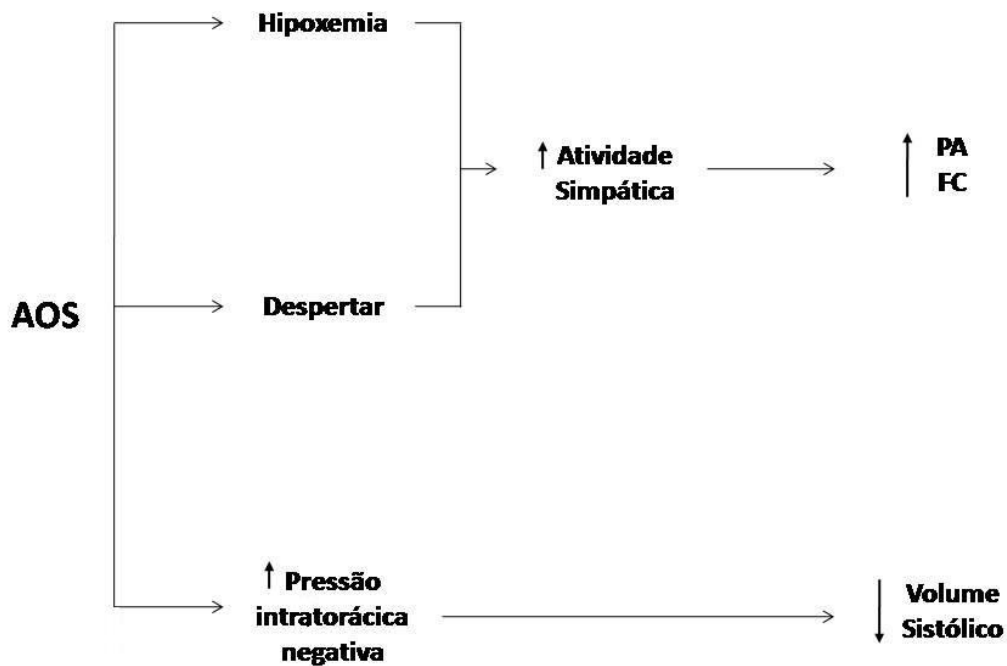


Figura 7: Esquema das consequências cardiovasculares agudas da AOS

2.9 Efeitos cardiovasculares crônicos da AOS

Como visto, a AOS leva a alterações cardiovasculares temporárias que podem em longo prazo, perpetuar as anormalidades. As principais consequências cardiovasculares são: alteração do sistema nervoso autônomo (SNA), hipertensão arterial sistêmica (HAS), arritmias cardíacas, doença arterial coronariana (DAC), acidente vascular cerebral (AVC) e insuficiência cardíaca.

2.9.1 Alterações no Sistema Nervoso Autônomo

As alterações na FC e PA, observadas na AOS durante o sono, são provavelmente secundárias às alterações no sistema nervoso autônomo durante cada evento apnéico⁵⁸. Essas alterações devem-se, principalmente, pela hipoxemia e mudanças ventilatórias determinadas pela hipóxia/hipercapnia. Durante esses eventos, observa-se um progressivo aumento na atividade simpática, atingindo o seu pico máximo ao término da apneia, seguido por uma acentuada diminuição durante a recuperação^{59,60}.

A avaliação do SNA, por meio da análise da variabilidade da FC, mostrou que pacientes portadores de AOS apresentam um aumento do componente de baixa frequência (tônus simpático) e diminuição do componente de alta frequência (tônus parassimpático), demonstrando uma predominância simpática na modulação da AOS⁶¹. A avaliação autonômica, utilizando a atividade nervosa simpática, apresenta resultados semelhantes. Sommers et al comprovaram por meio de microneurografia que a atividade simpática permanece aumentada na vigília (figura 8)⁶². Essas alterações podem justificar o desenvolvimento de HAS diurna em indivíduos com eventos respiratórios noturnos⁶³.

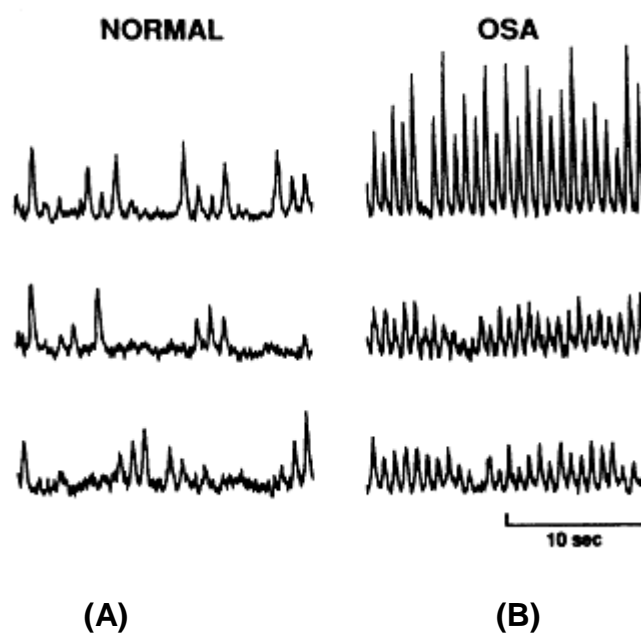


Figura 8: Atividade neural simpática em indivíduos normais (A) e com AOS (B) durante vigília, mostrando aumento nos níveis de atividade na AOS quando acordados (Somers VK et al. J Clin Invest 1995;96(4):1897-1904.)⁶²

2.9.2 Hipertensão arterial sistêmica

Existem fortes evidências epidemiológicas de associação entre AOS e HAS. A AOS é um fator de risco independente para HAS⁶³⁻⁶⁶. A prevalência da HAS entre portadores da AOS varia de 40% a 90% e, de forma inversa, a prevalência da AOS entre indivíduos com HAS é de 22% a 62%⁶⁷. O *Wisconsin Sleep Cohort Study* demonstrou, após 4 anos de acompanhamento, a associação entre a AOS e HAS, independente da idade, sexo, tabagismo, uso de álcool, IMC, dentre outros⁶⁵.

Hla KM e colaboradores analisaram a relação entre os distúrbios respiratórios do sono e a atenuação do descenso noturno da PA nesse grupo de pacientes. Foram analisados 328 adultos por meio da monitorização ambulatorial da pressão arterial

(MAPA) durante 7,2 anos. Foi observada uma dose-resposta entre o desenvolvimento de ausência de descenso noturno da pressão arterial sistólica e severidade do distúrbio respiratório do sono⁶⁸.

2.9.3 Doença arterial coronariana

Análises do *Sleep Heart Health Study* mostraram que a AOS é fator de risco para DAC, entretanto essa associação foi modesta⁶⁹. Em apneicos sem presença prévia de DAC foram observadas alterações significativas do segmento ST, sugestivas de isquemia miocárdica^{70,71}. Indivíduos que apresentavam história de angina noturna, dessaturação importante no sono e AOS severa, a depressão do segmento ST foi frequente⁷².

A AOS pode contribuir para a DAC por vários mecanismos. A HAS sustentada, a produção de substâncias vasoativas como a endotelina, e a ativação de fatores inflamatórios e pró-coagulantes contribuem para o desenvolvimento e progressão da doença isquêmica⁵².

2.9.4 Acidente vascular cerebral

A relação AOS e AVC ainda é desconhecida uma vez que a população de risco para essa doença é similar à população de risco para AOS. Devido à relação entre

AOS e doenças cardiovasculares, como HAS e DAC, possivelmente a presença de AOS pode contribuir para o AVC.

Dyken e colaboradores avaliaram pacientes com AVC prévio e observaram que 77% dos homens e 64% das mulheres apresentavam distúrbios respiratórios do sono⁷³. O *Wisconsin Sleep Heart Cohort* concluiu que indivíduos com IAH \geq 20 eventos/h tiveram maior probabilidade para desenvolver AVC, mesmo após ajustes para fatores confundidores (idade, gênero, IMC, uso de álcool, HAS, tabagismo e diabetes). Os mecanismos pelos quais a AOS pode favorecer ao AVC incluem hipertensão arterial sistêmica, aumento da agregação plaquetária, hipercoagulabilidade sanguínea e disfunção endotelial⁷⁴.

2.9.5 Alteração estrutural cardíaca e Insuficiência cardíaca

Estudos epidemiológicos indicam associação entre AOS e insuficiência cardíaca congestiva (ICC)^{69,75-79}. Shahar et al mostraram que a presença de IAH \geq que 11 eventos/h foi associado a uma probabilidade de 2,38 a mais ($p= 0,002$) para a ocorrência de ICC, independente de outros fatores de risco⁶⁹. Javaheri et al demonstraram que em 81 pacientes com ICC, 11% apresentavam AOS⁷⁵. Em pacientes com falência ventricular direita, os distúrbios respiratórios do sono estiveram presentes em 55% dos 20 pacientes analisados⁷⁶.

Estudos realizados no Instituto do Sono de São Paulo analisaram a dinâmica atrial esquerda, por meio de ecocardiografia (ECO) de 3 dimensões, em pacientes com AOS sem outros fatores confundidores (obesidade, gênero e HAS). Os principais

achados foram o aumento do volume de esvaziamento ativo e da função de AE, decorrentes da alteração da função diastólica do ventrículo esquerdo^{77,78}.

2.9.6 Arritmias Cardíacas

Distúrbios noturnos do ritmo cardíaco têm sido descritos em pacientes com AOS, incluindo bradiarritmias, bloqueios átrio-ventriculares e arritmias ventriculares⁸⁰.

O estudo *Sleep Heart Health* comparou a prevalência de arritmias noturnas em pacientes com IAH ≥ 30 eventos/h e controles pareados para idade, sexo, etnia/raça e IMC⁸¹. Foi observado que pacientes com distúrbios respiratórios do sono grave apresentaram maior ocorrência de fibrilação atrial, taquicardia ventricular não sustentada e ectopias ventriculares. Hoffstein e Mateika também demonstraram a associação entre arritmias cardíacas e AOS, independente da presença de roncos, mas altamente associada ao AIH e a hipoxemia noturna⁸².

2.9.7 Capacidade Funcional

O prejuízo na capacidade funcional secundária a AOS ainda não está totalmente esclarecida e será discutido no tópico 2.11.

2.10 Técnicas de avaliação da Capacidade Funcional

Os testes de exercício têm sido amplamente usados na prática clínica por permitir que os estresses cardiovascular, respiratório e metabólico promovam uma melhor avaliação da capacidade funcional, causando um impacto positivo nas decisões e condutas médicas. Algumas modalidades são usadas na prática clínica, entre elas destacam-se: o teste de caminhada de 6 minutos, teste graduado da caminhada (*shuttle walk test*) e teste de exercício cardiopulmonar (TECP) ou ergoespirométrico.

O teste de caminhada de 6 minutos é uma forma simples e prática de avaliação em que o indivíduo tem que caminhar o máximo de distância possível por 6 minutos. Ele pode ser realizado em um espaço fechado que tenha pelo menos um corredor de 30 metros, no qual a pressão arterial, FC, SpO₂ e as percepções de cansaço e falta de ar (escala de BORG) são avaliadas⁸³. É um exame de baixo custo, de execução simples, seguro e bem tolerado pela maioria dos pacientes uma vez que reflete uma atividade diária comum⁸⁴. O teste tem sido utilizado para avaliação de resposta à intervenção terapêutica em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁸⁴ e para estratificar risco de mortalidade⁸⁵. Alguns estudos também demonstraram boa correlação da distância caminhada com o consumo de oxigênio (VO₂) obtido no TECP^{85,86}. Apesar de sua grande utilização, o teste de caminhada de 6 minutos apresenta limitações importantes. Além de não avaliar o VO₂, ele não permite avaliação objetiva dos sistemas envolvidos no exercício. Além disso, sua execução é rigidamente padronizada e o resultado é dependente da colaboração, motivação e nível de encorajamento do paciente e do terapeuta que aplica o exame^{83,84}.

O teste graduado da caminhada é similar ao de 6 minutos, porém com o uso de um sinal de áudio que estimula a caminhada do paciente. Ele foi criado por Singh et al em 1992, para uma avaliação mais apurada de pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC)⁸⁷, e posteriormente tornou-se amplamente usado em pacientes com ICC⁸⁸ ou em uso de Marca-passo cardíaco⁸⁹. O teste é realizado em um corredor plano delimitado por cones a uma distância de 10 metros. A velocidade da caminhada é controlada por um estímulo auditivo e o exame é composto de 12 estágios. A avaliação cardiorespiratória é similar ao do teste de caminhada de 6 minutos⁸⁷. O esforço preconizado é parecido ao de um teste máximo sintoma-limitado, como o incremental de esteira, e há indícios de melhor correlação com o VO_2 quando comparado ao teste de caminhada de 6 minutos. Apesar de ser um exame que impõe um esforço quase máximo, não há avaliação contínua do ECG, apresentando um maior risco aos pacientes^{83,84}.

O TECP provê uma avaliação global, apurada e eficaz da resposta ao exercício envolvendo os sistemas pulmonar, cardiovascular, metabólico, neurofisiológico e esquelético. É uma forma de avaliação que permite o estudo das respostas submáximas e de pico do esforço. Apesar de seu alto custo, ele permite uma determinação objetiva do VO_2 , assim como avaliar os mecanismos que limitam o exercício, a contribuição dos diferentes sistemas no esforço e diagnosticar as causas de intolerância ao exercício⁹⁰. O VO_2 medido no pico do esforço é considerado o melhor e mais fiel índice de avaliação da capacidade funcional, e tem demonstrado forte correlação com prognóstico de insuficiência cardíaca crônica^{83,91}.

2.10.1 Teste de exercício cardiopulmonar

Apesar de ser considerado um procedimento seguro, há relatos de infarto agudo do miocárdio e morte durante o exame. Dessa forma é aconselhado que ele seja acompanhado por um médico e técnico experiente e em laboratório equipado com recursos para emergência (como desfibriladores e medicações) em caso de complicações⁹². A sala para realização do exame deve ter espaço suficiente para os equipamentos, maca, aparelhos de primeiros socorros e que permita ao paciente e técnico circularem livremente. A temperatura deve permanecer entre 18 e 22°C, e a umidade menor que 60%⁹³.

Os pacientes devem ser notificados a permanecerem em jejum de pelo menos 3 horas e não realizar atividade física por 12 horas antes do procedimento. Uma breve anamnese e exame físico devem ser feitos a fim de determinar alguma contraindicação ou sinais clínicos. A medicação deve ser anotada, por sua interferência no resultado do exame (como os beta-bloqueadores). O procedimento deve ser previamente esclarecido e as contraindicações avaliadas (quadro 2)^{81,94}.

Quadro 2: Contraindicações gerais e relativas, e condições de alto risco para realização do TECP⁹⁴.

<i>Gerais</i>	<i>Relativas</i>	<i>Condições de Alto Risco</i>
Embolia pulmonar	Dor torácica aguda	Infarto não complicado
Enfermidade aguda, febril ou grave	Estenose ou Insuficiência valvar moderada/grave	Angina instável estabilizada
Limitação física ou psicológica	Taquiarritmias, bradiarritmias e arritmias ventriculares complexas	Dor torácica aguda após seriamento de ECG e enzimas cardíacas
Intoxicação medicamentosa	Distúrbio hidroeletrólíticos e metabólicos	Lesão conhecida ou tratada de tronco coronariano esquerdo ou equivalente
	Afecções não cardíacas que podem ser afetadas pelo exame	Arritmias ventriculares complexas ou com repercussões sob controle
		Síncope motivada por bloqueio átrio-ventricular
		Presença de desfibrilador implantável
		Insuficiência cardíaca classe III NYHA
		Lesões valvares estenóticas graves ou insuficiências graves
		Hipertensão pulmonar
		Cardiomiopatia hipertrófica
		Insuficiência respiratória, renal ou hepática

Os equipamentos básicos necessários para a realização do teste incluem ECG, monitorização de pressão arterial, ergômetro e analisador de gases respirados^{96,96}. Dois modelos de ergômetros são mais comumente usados no TECP: bicicleta e esteira. A escolha de um ergômetro leva em consideração a experiência individual e necessidades práticas e clínicas de cada laboratório⁹⁷. Vale ressaltar que o VO₂ máximo atingindo na bicicleta é 5 a 11% menor que na esteira⁸³. O quadro 3 relata as vantagens relativas de cada ergômetro.

Quadro 3: Vantagens relativas dos ergômetros utilizados no TECP (Neder JA, Nery LE. Fisiologia clínica do exercício. Teoria e prática. 1 ed. São Paulo, 2003)⁹⁷

* +++ importância crítica, += importância secundária		
Características	Bicicleta	Esteira
VO ₂ pico maior		+
Maior estresse cardiovascular e respiratório		++
Familiaridade com o tipo de exercício		++
Quantificação exata da potência	++	
Segurança	++	
Menos artefatos e melhor qualidade dos sinais	++	
Facilidade na obtenção de amostras sanguíneas	+	
Maior compactação e menos ruído	+	
Menor custo	+	

As respostas ao TECP são obtidas com dois tipos de imposição da carga de trabalho: (1) protocolo incremental, com aumento progressivo da carga, e (2) de carga constante, cuja carga é mantida estável por tempo pré-determinado. Os protocolos incrementais são úteis para definir a tolerância máxima ao exercício e seus possíveis fatores limitantes, estimar de forma não-invasiva o limiar ventilatório, selecionar candidatos a intervenções e avaliar respostas máximas e submáximas após intervenções. Os testes de carga constante estabelecem precisamente as demandas metabólicas para uma dada carga, e possibilitam também a avaliação de resposta pós-intervenção ou treinamento⁹⁷.

O avanço tecnológico permite melhor precisão e reprodutibilidade da análise de gases, entretanto, é necessária a calibração constante do aparelho para a correta interpretação dos resultados⁸³.

As variáveis observadas durante o teste podem ser divididas em 4 categorias^{90,94}:

- Metabólicas:
 - Consumo de oxigênio ($\dot{V}O_2$): é o oxigênio extraído do ar inspirado em um dado período de tempo; é dependente do volume sistólico e da extração de oxigênio (O_2) pelos tecidos. É o principal índice determinante da capacidade funcional.
 - Produto de dióxido de carbono ($\dot{V}CO_2$): é o volume de gás carbônico (CO_2) adicionado ao ar inspirado em um dado período de tempo; depende da intensidade do exercício, do valor de lactato produzido no esforço, e do incremento de carga. É importante para a detecção do limiar anaeróbio.

-
- Razão de troca gasosa/Coeficiente respiratório (R): razão entre a liberação de CO_2 e a captação de O_2 ; tradicionalmente utilizado como indicador de exercício máximo ($R > 1,15$ ou $1,20$).
 - Limiar Anaeróbio (LA): marca o início do acúmulo sustentado de lactato no sangue acima dos valores de repouso; em sedentários corresponde a 50-60% do VO_2 máximo.

 - Cardiovasculares:
 - FC, PAS, PAD, ECG: o aumento da resposta cronotrópica com o exercício e, secundariamente, do volume de ejeção sistólico desencadeia importantes modificações no ECG; a monitorização hemodinâmica complementa o exame e evita maiores riscos durante a realização do exame.
 - Pulso de oxigênio (PuO_2): é o volume de O_2 extraído pelo metabolismo periférico a cada batimento cardíaco; é um dado estimativo do volume sistólico durante o exercício.

 - Respiratórios
 - Volume minuto expirado (VE): volume de ar exalado a cada minuto cujo intuito é manter o equilíbrio ácido-básico.
 - Reserva Ventilatória (RV): é a relação entre a demanda ventilatória e a capacidade ventilatória.
 - Equivalentes Ventilatórios (VE/VO_2 e VE/VCO_2): é a taxa entre a ventilação e a captação e liberação de O_2 e CO_2 ; útil para determinação não-invasiva do LA.

-
- Pressões expiratórias finais de O₂ e CO₂ (PetO₂ e PetCO₂): constituem os valores da pressão parcial dos gases respiratórios na porção final da expiração; em indivíduos saudáveis indica fielmente a pressão alveolar média de O₂ e CO₂ e pode ser influenciada pelo padrão ventilatório e pelos equivalentes.

 - Sintomáticos
 - Dispnéia, fadiga de membros inferiores, síncope e dor torácica.

2.10.2 Fatores que influenciam o TECP

O VO₂ ao pico do esforço é considerado o principal índice de desempenho físico, porém alguns fatores podem influenciar sua resposta, tais como sexo, idade, nível de atividade física, obesidade, doenças cardiorespiratórias, protocolo e ergômetro utilizados durante o exame.

As diferenças hormonais e morfofisiológicas encontradas em homens e mulheres podem justificar as diferenças na tolerância ao esforço^{92,98,99}. O estrogênio parece causar aumento de retenção hídrica com conseqüente elevação do volume sanguíneo, piorando a troca gasosa⁹⁸. Ao passo que a progesterona (que pode estar elevada na fase ovulatória do ciclo menstrual) provoca hiperventilação⁹⁹. Além disso, mulheres apresentam maior depósito de gordura, menor massa muscular e menor nível de hemoglobina que podem causar desvantagens ao desempenho físico⁹⁹. Por outro lado, os homens apresentam maior tamanho e número de alvéolos, facilitando a troca gasosa e ventilação durante o esforço^{92,98,99}.

Com o avançar da idade há diminuição do recolhimento elástico alveolar, capacidade vital e da difusão gasosa, permitindo hipoxemia arterial quando o VO_2 atinge níveis entre 40 e 60 ml/Kg/min⁹⁸. A idade ainda provoca diminuição de massa muscular, levando a menores níveis de VO_2 ao pico do esforço após os 30 anos, enquanto que aos 60 anos, o valor médio em homens é 3/4 do que era aos 20 anos⁹².

Após 3 semanas sem atividade física, o decréscimo no VO_2 pode ser de até 25% em indivíduos do sexo masculino jovens. O tipo de exercício também influencia na resposta do VO_2 . Homens jovens com atividade física moderada apresentam VO_2 máximo em torno de 12 METS, ao passo que os praticam atividades de alto desempenho podem ter VO_2 de até 18-24 METS (60-85 ml/Kg/min)⁹².

O aumento do tecido adiposo requer alto custo de energia para manter a atividade física. Desse modo, os obesos geralmente não conseguem sustentar o mesmo nível de exercício em relação às pessoas magras⁹⁰. O VO_2 corrigido para peso corporal é muito menor em obesos e eles parecem atingir níveis submáximos de exercício, refletindo baixa capacidade funcional¹⁰⁰. Além disso, o baixo LA demonstra que obesos têm baixa eficiência cardiopulmonar¹⁰¹. O padrão respiratório é caracterizado pelo aumento da frequência respiratória e diminuição de volume corrente, e isso pode representar uma tentativa de minimizar o trabalho da respiração em função da sobrecarga provocada pelo tecido adiposo¹⁰².

Doenças como ICC e DPOC também podem alterar as respostas ao TECP. Na ICC, o aumento do VO_2 não acompanha o aumento de carga de esforço, além disso, o PuO_2 é baixo, caracterizando limitação ventricular sistólica e menor captação de O_2 tecidual¹⁰². Um dado importante é que o VO_2 foi preditor de mortalidade e de indicação de transplante cardíaco^{91,102-104}. Doentes com DPOC moderada a grave apresentam intolerância ao esforço com baixos níveis de VO_2 e de carga de trabalho ao pico do

exercício, entretanto, os mais leves podem apresentar níveis normais de VO_2 ⁹⁰. Parece que a depleção muscular, descondicionamento, hipoxemia e hiperinsuflação dinâmica decorrentes da doença causam alterações no VO_2 , ventilação pulmonar, PuO_2 e LA ¹⁰⁵⁻¹⁰⁷.

2.11 AOS e capacidade funcional

O uso do TECP para avaliação de pacientes com AOS tem sido crescente nos últimos anos, entretanto, apresentam resultados conflitantes¹⁰⁸⁻¹¹⁶.

Alguns estudos mostram uma diminuição na capacidade ao exercício em pacientes com AOS, demonstrado por menores níveis de VO_2 ao pico do esforço^{108-110,112}. Lin et al avaliaram 20 pacientes sobrepesos e obesos com AOS sendo observada uma redução do VO_2 e da carga de trabalho ao pico do exercício¹⁰⁸. Przybylowski et al relatam que a severidade da doença foi associada a menor capacidade funcional¹¹⁶. Hargens et al não evidenciaram diferenças no VO_2 entre apneicos e controles sobrepesos. Entretanto, foi visto que controles magros obtiveram maior VO_2 em intensidades submáximas e ao pico do esforço em relação aos apneicos ($p < 0,02$) e controles sobrepesos ($p < 0,05$)¹¹¹. A influência da AOS em obesos mórbidos também foi avaliada¹¹⁰. Os indivíduos com o distúrbio apresentaram menor VO_2 de pico em relação aos controles obesos mórbidos (17,6 ml/Kg/min e 21,1 ml/Kg/min, respectivamente; $p < 0,001$)¹¹⁰.

Por outro lado, outros estudos não sustentam a ideia de que a apneia reduz a capacidade funcional. Alónso-Fernandez e colaboradores avaliaram 31 pacientes com

AOS moderada a severa e 15 controles, sem diferenças significativas na carga de trabalho e no VO_2 máximo¹¹⁴. Além disso, Kaleth et al observaram que em indivíduos de meia idade e sobrepesos com e sem AOS, o coeficiente de troca gasosa e consumo de O_2 foram similares¹¹⁵.

A AOS altera a resposta cardiovascular durante o exercício. Há relato de lentidão na recuperação da FC pós-esforço em apneicos sobrepesos e obesos¹¹¹. Resultados semelhantes foram vistos no estudo de Vanhecke et al em obesos mórbidos com e sem o distúrbio, no qual a porcentagem de aumento na FC e o retorno para valores basais foram menores nos apneicos¹¹⁰. Parece que pacientes com AOS de meia idade têm tendência para uma menor FC média no LA¹¹⁵, ao passo que a severidade da doença favorece o seu aumento no pico do exercício¹¹⁶. A resposta pressórica durante o esforço em indivíduos apneicos também foi avaliada. A PAS e a PAD estão aumentadas no repouso e no pico do esforço^{109,110,115} e a fase de recuperação é caracterizada por maior lentidão de retorno aos valores basais^{109,119,113,115}. É importante mencionar que as alterações nas respostas pressóricas e cronotrópicas foram relacionadas com a gravidade da doença^{111,116}.

Estudos mostraram efeito do tratamento com CPAP na melhora da capacidade funcional^{114,117,118}. Houve relatos de aumento no VO_2 máximo, LA, PuO_2 , carga de trabalho e na FC de recuperação após 2¹¹⁷ e 8¹¹⁸ meses de intervenção. Em contraste, Alonso-Fernández et al observaram que 3 meses de uso de CPAP não resultou em aumento do VO_2 ao pico do esforço porém melhorou o desempenho ventricular esquerdo¹¹⁴.

Os divergentes dados apresentados podem ser em parte explicados pelas dificuldades em controlar todos os fatores que podem influenciar os resultados do

TECP. Dessa forma, o papel da AOS na capacidade funcional mantém-se sob investigação.

3 CASUÍSTICA

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da Universidade Federal de São Paulo - UNIFESP (anexo 1) e todos os participantes assinaram o termo de consentimento (anexo 2).

3.1 População

Estudo 1: Influência do gênero na capacidade funcional de pacientes com AOS

Foram selecionados, entre março e abril de 2006, indivíduos de ambos os gêneros e com idade entre 35 e 65 anos do banco de dados do Instituto do Sono da UNIFESP. AOS foi definida como IAH \geq 5 eventos/h de sono, por meio da polissonografia.

Foram incluídos indivíduos sedentários, capazes de realizar o TECP, com ausência de hospitalização recente ou troca de medicação. Os critérios de exclusão foram: IMC \geq 40 Kg/m², doenças pulmonares e renais, HAS descontrolada, gravidez, tratamento para AOS e contra-indicações ao teste cardiopulmonar de acordo com a SBC⁹⁴.

Estudo 2: Influência da AOS na capacidade funcional em indivíduos magros

Foram selecionados, entre março de 2006 e fevereiro de 2008, indivíduos com AOS e controles, de ambos os gêneros e com idade entre 35 e 65 anos do banco de dados do Instituto do Sono.

Os critérios de inclusão foram: IMC < 25 Kg/m², sedentários, capazes de realizar o TECP, ausência de hospitalização recente ou mudança de medicação. Foi considerado o mesmo critério de exclusão do estudo 1. O grupo controle foi pareado para sexo e idade.

3.2. Delineamento do estudo

A rotina de avaliação aplicada aos participantes incluiu os seguintes procedimentos:

– **Primeiro passo:**

Contato com os pacientes com AOS e controles que realizaram polissonografia nos últimos 6 meses. Agendamento da rotina.

– **Segundo passo:**

8:00 - Chegada ao Instituto do Sono em jejum. Recebimento do crachá de identificação do estudo e ficha cadastral (Anexo 3). Apresentação e assinatura do termo de consentimento.

- **Terceiro passo:**

8:30 - Coleta de sangue seguido do oferecimento do café da manhã.

- **Quarto passo:**

9:15 – Avaliação Clínica. Solicitação dos exames complementares.

- **Quinto passo:**

10:00 - Realização do ECO de duas dimensões, espirometria, ECG de 12 canais e TECP, caso não exista contraindicação.

- **Sexto passo:**

13:30 - Fornecimento de número de telefone para contato. Agradecimento pela participação e encaminhamento para o almoço e agendamento de retorno para entrega dos resultados.

3.3 Polissonografia Basal

As polissonografias noturnas foram feitas usando um sistema digital de 17 canais (EMBLA, Medicare Medical Devices). As seguintes variáveis foram monitoradas: EEG de 4 canais (C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), EOG de 2 canais (LOC-A2, ROC-A1), EMG de 2 canais (submentoniano e músculo tibial anterior), ECG de 1 canal (DII), roncos e posição corporal. O fluxo aéreo foi monitorado por meio de termistor e transdutor de pressão. Cintas torácicas e abdominais foram usadas para a monitorização dos esforços respiratórios; a SpO₂ e o pulso cardíaco foram registrados com oximetria de pulso (Ohmeda 3700, GE Healthcare, Finlândia) – Figura 9.

As polissonografias foram realizadas e estagiadas por um técnico seguindo as diretrizes para estudos de sono¹¹ e revisadas por médico especialista em medicina do sono. O critério de despertar foi definido pela Associação Americana de Desordens do Sono¹¹⁹, e os eventos respiratórios pelos critérios da Força Tarefa da Academia Americana de Medicina do Sono¹⁴. Um IAH ≥ 5 eventos/h foi considerado para diagnóstico de AOS.



Figura 9: Monitorização durante a polissonografia

3.4 Avaliação laboratorial

Para determinação dos parâmetros hematológicos, as amostras foram colhidas em tubos com EDTA. Os tubos para análise de glicemia apresentavam cloreto de sódio, ao passo que os que dosavam os parâmetros bioquímicos (uréia, creatinina, sódio e potássio) consistiam de tubos com ausência de anticoagulantes.

A hemoglobina foi processada por meio da leitura de colorimetria e os leucócitos com o método citoquímico isovolumétrico (ADVIA 120, Siemens, Deerfield, IL, EUA). Das variáveis bioquímicas: a ureia foi avaliada por meio do método enzimático de urease; a creatinina pelo método colorimétrico segundo os princípios de Jaffé; o sódio e potássio usando o método de eletrodo íon-sensível – ISI (ADVIA 1650, Siemens, Deerfield, IL, EUA).

3.5 Avaliação Clínica

Todos os participantes foram examinados por um cardiologista. Exame físico com ausculta cardíaca e respiratória, e avaliação antropométrica tais como peso, altura e circunferências foram realizadas (anexo 3). As pressões arteriais foram medidas segundo as diretrizes para HAS da Sociedade Brasileira de Cardiologia¹²⁰. Os pacientes posteriormente eram encaminhados as avaliações seguintes com atenção às comorbidades associadas.

3.6 Ecocardiograma Bidimensional com doppler

Todos os participantes foram submetidos à análise ecocardiográfica bidimensional, dos fluxos cardíacos com o emprego do Doppler convencional, segundo as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia¹²¹, em equipamento comercialmente disponível (iE330, Philips Electronics, Netherlands) previamente ao TECP. Os parâmetros ecocardiográficos estudados foram: diâmetro diastólico final do ventrículo esquerdo (DDVE), diâmetro sistólico final do ventrículo esquerdo (DSVE) e fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) pelo método de Simpson. Os exames foram realizados por um médico que desconhecia a condição do paciente.

3.7 Espirometria

Os testes de função pulmonar foram realizados usando um sistema computadorizado (Pony FX, Cosmed[®], Roma, Itália), seguindo os procedimentos recomendados pela Sociedade Americana de Tórax¹²² a fim de excluir doença pulmonar. O sistema foi calibrado uma vez ao dia com seringa de 3 litros. Todas as medidas foram realizadas na posição sentada. O volume expiratório final no primeiro segundo (VEF₁), a capacidade vital forçada (CVF) e a relação VEF₁/CVF foram mensuradas. Para interpretação dos dados obtidos os resultados deveriam ter pelo menos 3 curvas aceitáveis.

A manobra de ventilação voluntária máxima (VVM) foi realizada para o cálculo da reserva ventilatória segundo a seguinte fórmula:

$$RV, \% = 1 - (VE/VVM) \times 100$$

Para o teste, o indivíduo foi estimulado a respirar tão rapidamente e profundamente quanto possível. A VVM foi determinada a partir de pelo menos três manobras aceitáveis, e o melhor teste foi aquele que demonstrou o maior valor. Não foi utilizado broncodilatador durante a espirometria.

3.8 Teste de exercício cardiopulmonar

Os participantes submeteram-se a teste sintoma-limitado em esteira ergométrica (ErgoPC13, Micromed[®], Brasília, Brasil) em sala silenciosa, com temperatura em torno de 22°C e com recursos para ressuscitação cardíaca (figuras 10 e 11). O analisador de gases respiratórios (Vista CPX, Vacumed[®], Ventura, EUA) foi calibrado previamente ao teste. Foi utilizado protocolo de rampa individualizado para sexo e idade. O ECG de 12 canais, a oximetria de pulso (modelo 9500, Nonin[®], Plymouth, EUA) e pressão arterial não-invasiva foram avaliadas. Todos os participantes foram aconselhados a não consumirem bebidas cafeinadas e cigarros antes do exame.

Os parâmetros ventilatórios foram mensurados por meio de máscara facial, respiração a respiração, e os dados avaliados incluíam: VO_2 , VCO_2 , PuO_2 , R, equivalentes metabólicos, frações expiradas de O_2 e CO_2 e VE. O LA foi determinado pelo método de equivalentes ventilatórios⁹⁰. Escala modificada de BORG (anexo 4)

para dispneia e fadiga de membros inferiores foi questionada antes e após o esforço máximo.

A PA foi medida nos seguintes momentos: basal, a cada três minutos de teste, ao pico e na recuperação (1^o, 2^o, 4^o, 6^o minutos). A medida da FC foi realizada no mesmo período. O ECG foi monitorizado continuamente a fim de avaliar presenças de arritmias ou alterações dos segmentos ST. O TECP foi interrompido nas seguintes situações: PAD > 120 mmHg em sujeitos normotensos ou > 140 mmHg nos hipertensos; PAS > 260 mmHg; queda sustentada da PAS; dor torácica, síncope ou pré-síncope; alterações eletrocardiográficas consistentes com isquemias, arritmias ventriculares complexas ou atriais sustentadas, ou no caso de bloqueio atrioventricular de 2^o ou 3^o grau.

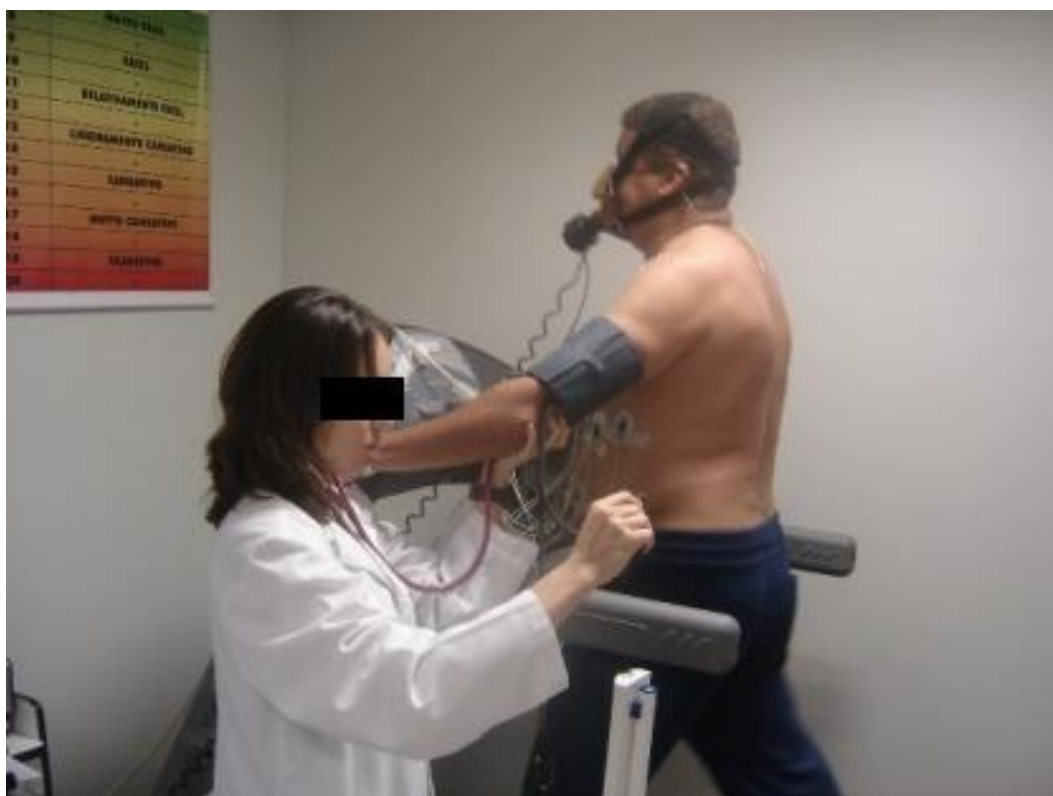


Figura 10: Monitorização durante o TECP



Figura 11: Equipamentos para realização do TECP

3.9 Análise Estatística

Os dados foram tabulados no programa *Statistica* (versão 6.1, Statsoft Inc, Tulsa, OK, EUA). As características das populações são mostradas em média e desvio-padrão. A hipótese de normalidade dos dados foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Para análise dos grupos com AOS e controles utilizou-se ANOVA de uma via e Qui-quadrado. ANOVA de medidas repetidas foi feita para apreciação do comportamento da FC, PAS e PAD durante o TECP. Correlação de Pearson foi usada para as correlações entre as variáveis polissonográficas e as ergoespirométricas. Valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

4 RESULTADOS

4.1 Estudo 1: Influência do gênero na capacidade funcional de pacientes com AOS (ANEXO 5)

Foram selecionados 68 pacientes. Seis foram excluídos: 4 devido a HAS descontrolada, 1 devido a doença musculoesquelética e 1 obeso mórbido. Um total de sessenta e dois participantes (32 homens) finalizaram o protocolo e foram avaliados.

Não houve diferenças estatísticas nas características antropométricas (tabela 1) e cardiopulmonares (tabela 2) basais entre homens e mulheres com AOS. A idade média de homens e mulheres com AOS foram $57,2 \pm 10,9$ anos e $60,5 \pm 7,4$ anos, respectivamente; $p = \text{NS}$

Tabela 1: Características basais em homens e mulheres com AOS

Características	Homens (N=32)	Mulheres (N=30)	p
Idade, anos	$57,2 \pm 10,9$	$60,5 \pm 7,4$	NS
IMC, Kg/m ²	$27,8 \pm 4,2$	$28,4 \pm 6,3$	NS
IAH, eventos/h	$32,5 \pm 23,6$	$33,9 \pm 27,6$	NS
Escala de Epworth	$10,3 \pm 4,8$	$8,7 \pm 6,0$	NS
BORG modificado para dispnéia	$0,2 \pm 0,6$	$0,6 \pm 1,5$	NS
BORG modificado para fadiga de MMII	$0,2 \pm 0,9$	$0,9 \pm 1,5$	NS
Hipertensos, %	46,9	66,7	NS
Diabetes, %	12,5	10,0	NS

ANOVA, $p < 0,05$

Tabela 2: Características cardiopulmonares basais em homens e mulheres com AOS

Características	Homens (N= 32)	Mulheres (N= 30)	p
PAS, mmHg	126,0 ± 14,8	121,7 ± 1,6	NS
PAD, mmHg	79,4 ± 10,1	78,8 ± 9,4	NS
FEVE, %	70,2 ± 4,9	70,1 ± 5,6	NS
VEF ₁ , %	98,8 ± 22,4	110,0 ± 25,3	NS
CVF, %	101,5 ± 18,8	110,2 ± 18,3	NS

ANOVA, p < 0,05

Os parâmetros do TECP ao pico de esforço estão apresentados nas tabela 3, 4 e 5. Os homens apresentaram maior VO₂ absoluto (2,60 ± 0,8 L/min e 1,65 ± 0,7 L/min; p < 0,01), porcentagem do VO₂ predito (116,6 ± 27,7 e 91,3 ± 28,7; p < 0,01), VCO₂ (34,3 ± 12,3 L/min e 22,5 ± 5,5 L/min; p < 0,01), FC (157 ± 24 bpm e 141 ± 20 bpm; p < 0,01), PAS (193,8 ± 22,4 mmHg e 173,2 ± 22,8 mmHg; p < 0,01) e PuO₂ (16,5 ± 4,3 ml/bpm e 11,0 ± 3,1 ml/bpm; p < 0,01) quando comparados as mulheres, respectivamente. Não houve diferença estatística na SpO₂, escala de BORG para dispneia e fadiga de membros inferiores e na PAD ao esforço máximo.

Tabela 3: Variáveis metabólicas ao pico do esforço em homens e mulheres com AOS

Características	Homens (N= 32)	Mulheres (N= 30)	p
VO ₂ , L/min	2,6 ± 0,8	1,6 ± 0,7	< 0,01
VO ₂ , ml/Kg/min	33,3 ± 10,2	23,3 ± 7,0	< 0,01
VO ₂ , % previsto	116,6 ± 27,7	91,3 ± 28,7	< 0,01
VCO ₂ , ml/Kg/min	34,3 ± 12,3	22,6 ± 5,5	< 0,01

ANOVA, p < 0,05

Tabela 4: Variáveis ventilatórias e perceptivas ao pico do esforço em homens e mulheres com AOS

Características	Homens (N= 32)	Mulheres (N= 30)	p
SpO ₂ , %	94,0 ± 3,0	95,1 ± 2,4	NS
BORG modificado para dispnéia	4,3 ± 2,6	5,3 ± 2,7	NS
BORG modificado para fadiga em MMII	4,5 ± 2,5	5,1 ± 3,1	NS

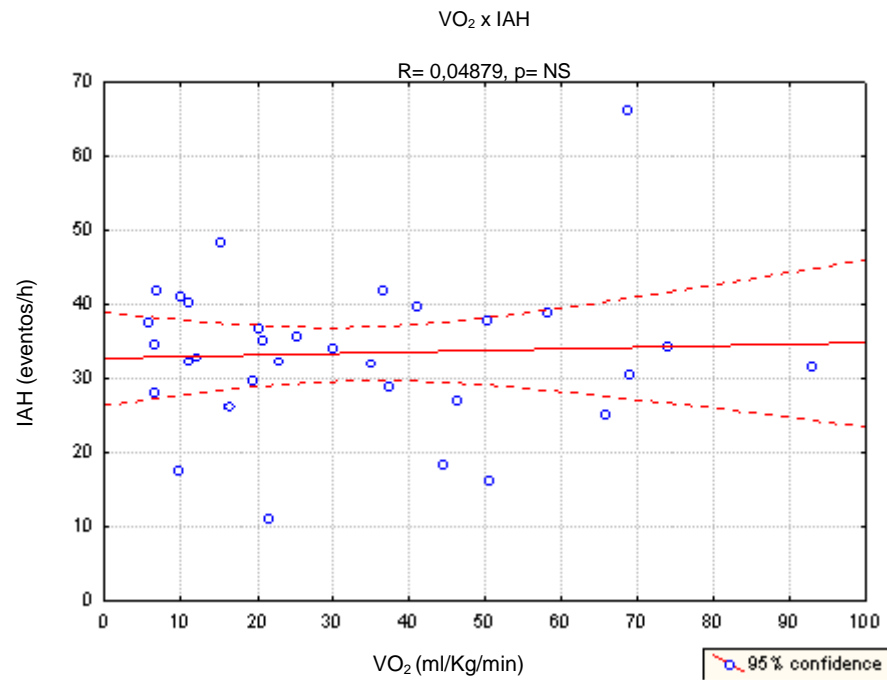
ANOVA, p < 0,05

Tabela 5: Variáveis cardiovasculares ao pico do esforço em homens e mulheres com AOS

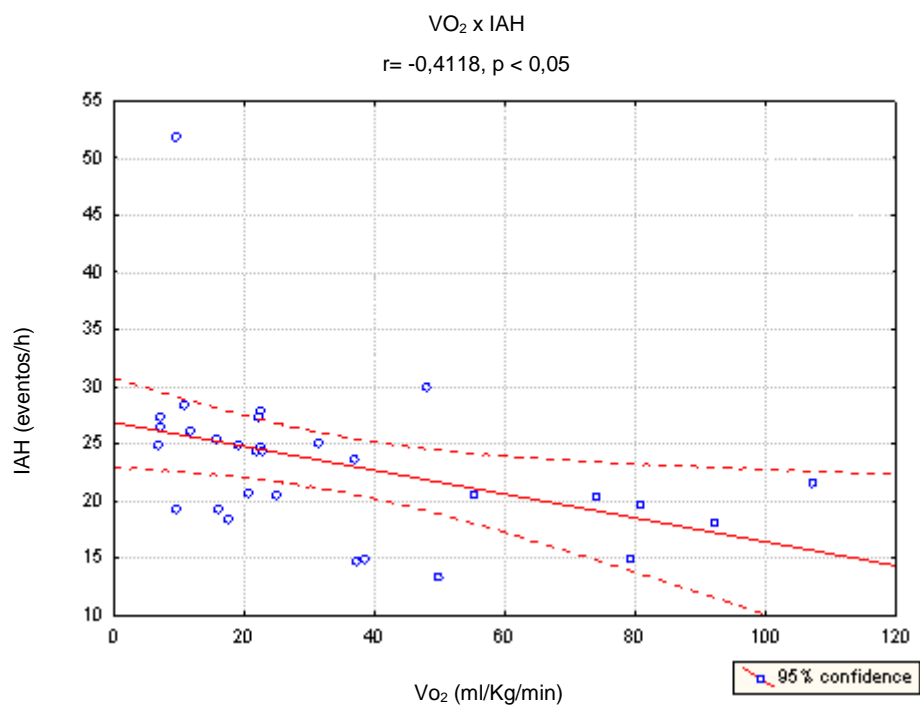
Características	Homens (N= 32)	Mulheres (N= 30)	p
PAS, mmHg	193,8 ± 22,4	173,2 ± 22,8	< 0,01
PAD, mmHg	80,8 ± 10,3	81,3 ± 14,6	NS
FC, bpm	157,0 ± 23,0	141,0 ± 20,0	< 0,01
PuO ₂ , ml/bpm	16,5 ± 4,3	11,0 ± 3,1	< 0,01

ANOVA, p < 0,05

Nas mulheres, foi observada uma correlação negativa entre a gravidade da doença, definida pelo IAH, e a capacidade funcional avaliada por meio do VO₂ de pico (r= -0,4; p < 0,05) [Gráfico 1]. Nos homens não houve correlação (r= 0,04; p= NS)

Gráfico 1: Correlação entre VO₂ de pico e IAH em homens e mulheres

Homens



Mulheres

O comportamento da PAS, PAD e da FC no 1º, 2º e 4º minutos de recuperação, entre homens e mulheres, não apresentou diferença estatística quando comparado com os valores de pico (tabela 6).

Tabela 6: Parâmetros cardiovasculares ao esforço em homens e mulheres com AOS*

Fase do Esforço	Homens (N= 32)			Mulheres (N= 30)		
	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)	PAS (mmHg)	PAD (mmHg)	FC (bpm)
Pico	193,8 ± 22,4	80,8 ± 10,3	157,0 ± 23,0	173,2 ± 22,8	81,3 ± 14,6	142,0 ± 20,0
1 min rec	181,3 ± 21,5	78,6 ± 9,7	123,0 ± 24,0	161,3 ± 24,3	79,0 ± 11,0	114,0 ± 17,0
2 min rec	162,3 ± 21,9	78,1 ± 9,3	116,0 ± 19,0	144,3 ± 24,0	77,0 ± 10,2	107,0 ± 16,0
4 min rec	141,7 ± 20,6	77,2 ± 8,1	104,0 ± 18,0	127,0 ± 21,2	76,7 ± 10,0	95,0 ± 15,0
6 min rec	128,0 ± 18,8	76,6 ± 7,9	100,0 ± 19,0	119,8 ± 18,4	75,7 ± 10,4	91,0 ± 16,0

ANOVA de medidas repetidas, $p < 0,05$; *Não significante.

4.2 Estudo 2: Influência da AOS na capacidade funcional em indivíduos magros (ANEXO 6)

Foram selecionados 182 pacientes do banco de dados do Instituto do Sono, 27 eram magros (14,83%). O grupo controle foi formado por sujeitos com IMC < 25 Kg/m² pareados para gênero e idade.

As características basais da população são apresentadas na tabela 7. O grupo de pacientes apneicos apresentou idade média de $52,9 \pm 7,9$ anos, sendo 10 do sexo masculino. A idade média do grupo controle foi de $52,8 \pm 8,1$. A circunferência cervical foi maior nos apneicos magros em relação aos controles magros ($33,7 \pm 3,5$ cm, $31,4 \pm 2,8$ cm, respectivamente; $p= 0,01$).

Não houve diferença significativa nos parâmetros cardiopulmonares basais entre os grupos (tabela 8). A fração de ejeção foi similar entre pacientes magros com AOS e controles ($65,6 \pm 4,3\%$ e $65,1 \pm 4,5\%$, respectivamente; $p= 0,6$).

Tabela 7: Características basais de pacientes com AOS e controles magros

Características	Controles (N= 27)	AOS (N= 27)	p
Idade, anos	52,8 ± 8,1	52,9 ± 7,9	0,9
Gênero masculino (%)	10 (37,0)	10 (37,0)	1,0
IMC, Kg/m ²	22,6 ± 1,6	23,1 ± 1,6	0,3
Circunferência cervical, cm	31,4 ± 2,8	33,7 ± 3,5	0,01
Circunferência de cintura, cm	80,5 ± 5,4	81,7 ± 7,2	0,5
Circunferência de quadril, cm	92,3 ± 3,9	94,4 ± 5,0	0,1
Hipertensos, %	11,1	19,2	0,4
Diabetes, %	3,7	7,4	0,6

ANOVA, p < 0,05.

Tabela 8: Características cardiopulmonares basais de pacientes com AOS e controles magros

Características	Controles (N= 27)	AOS (N= 27)	p
PAS, mmHg	123,3 ± 15,2	120,5 ± 16,7	0,5
PAD, mmHg	79,9 ± 11,4	77,7 ± 10,1	0,5
FC, bpm	74,0 ± 10,7	73,2 ± 12,3	0,8
FEVE, %	65,6 ± 4,3	65,1 ± 4,5	0,6
VEF ₁ /CVF, %	99,3 ± 6,8	99,7 ± 6,4	0,8
VEF ₁ , %	101,4 ± 17,4	109,0 ± 21,4	0,2
CVF, %	102,6 ± 15,2	107,2 ± 31,9	0,5
SpO ₂ , %	95,8 ± 8,5	97,6 ± 1,3	0,4

ANOVA, p < 0,05.

Os parâmetros polissonográficos dos grupos são apresentados na tabela 9. Como esperado, houve diferença estatística no IAH (15,4 ± 9,2 eventos/h e 3,1 ± 1,1 eventos/h; p < 0,01), índice de despertar (14,7 ± 8,2 eventos/h e 9,1 ± 4,3 eventos/h; p < 0,01), saturação mínima de oxigênio (87,2 ± 3,5 % e 91,1 ± 3,3 %; p < 0,01) e na saturação média de oxigênio (93,0 ± 2,5 % e 95,1 ± 2,4 %; p < 0,01) quando o grupo com AOS eutróficos foi comparado aos controles eutróficos, respectivamente.

Tabela 9: Parâmetros polissonográficos de pacientes com AOS e controles magros

Características	Controles (N= 27)	AOS (N= 27)	p
IAH, eventos/h	3,1 ± 1,1	15,4 ± 9,2	< 0,01
Tempo total de sono, min	342,9 ± 54,6	367,2 ± 60,5	0,1
Estágio 1, %	4,2 ± 3,0	5,2 ± 3,7	0,3
Estágio 2, %	54,3 ± 9,2	55,2 ± 8,8	0,7
Estágios 3 e 4, %	22,3 ± 8,5	18,7 ± 8,3	0,1
REM, %	25,6 ± 4,4	26,0 ± 5,6	0,8
Índice de despertares, eventos/h	9,1 ± 4,3	14,7 ± 8,2	< 0,01
Eficiência do sono, %	79,6 ± 9,4	81,7 ± 10,3	0,5
SpO ₂ mínima, %	91,1 ± 3,3	87,2 ± 3,5	< 0,01
SpO ₂ média, %	95,1 ± 2,4	93,0 ± 2,5	< 0,01
Latência para sono, min	25,5 ± 25,9	18,9 ± 14,8	0,3
Latência para REM, min	89,0 ± 46,3	109,1 ± 80,5	0,3

ANOVA, p < 0,05.

A glicemia foi maior nos apneicos em relação aos controles (115,1 ± 50,1 mg/dl e 94,23 ± 9,81 mg/dl; p= 0,04). Não houve diferença na hemoglobina, leucócitos, plaquetas, creatinina, ureia, sódio e potássio (tabela 10).

Tabela 10: Amostra sanguínea de pacientes com AOS e controles magros

Características	Controles (N= 27)	AOS (N= 27)	p
Hemoglobina, g/dl	14,9 ± 1,2	15,1 ± 1,5	0,7
Leucócitos, x10 ³ /mm ³	6,0 ± 1,8	6,6 ± 2,2	0,3
Plaquetas, x10 ³ /mm ³	245,9 ± 51,9	258,4 ± 54,1	0,4
Creatinina, mg/dl	0,8 ± 0,1	0,8 ± 0,1	0,9
Uréia, mg/dl	31,1 ± 7,7	31,1 ± 7,6	0,8
Sódio, mmol/L	141,5 ± 2,4	140,9 ± 2,5	0,4
Potássio, mmol/L	4,2 ± 0,3	4,0 ± 0,4	0,2
Glicemia, mg/dl	94,2 ± 9,8	115,1 ± 50,1	0,04

ANOVA, p < 0,05.

Os dados do TECP ao pico do exercício são demonstrados nas tabelas 11, 12 e 13. Não houve diferenças na capacidade funcional em pacientes com AOS e controles magros, considerando o VO₂ (28,4 ± 10,0 ml/Kg/min e 28,6 ± 8,0 ml/Kg/min; p= 0,9), R (1,0 ± 0,08 e 1,0 ± 0,1; p= 0.1) e LA (27,6 ± 7,7 ml/Kg/min e 24,6 ± 5,9 ml/Kg/min; p= 0.2), respectivamente.

Tabela 11: Parâmetros metabólicos ao pico do esforço de pacientes com AOS e controles magros

Características	Controles (N= 27)	AOS (N= 27)	p
VO ₂ , L/min	1,7 ± 0,6	1,7 ± 0,7	0,9
VO ₂ , ml/Kg/min	28,6 ± 8,0	28,4 ± 10,0	0,3
VO ₂ , % previsto	117,7 ± 47,0	122,0 ± 75,0	0,8
VCO ₂ , ml/Kg/min	29,8 ± 8,2	27,3 ± 11,4	0,8
Razão de troca gasosa	1,0 ± 0,1	1,0 ± 0,08	0,1
LA, ml/Kg/min	24,6 ± 5,9	27,6 ± 7,7	0,2

ANOVA, p < 0,05.

Tabela 12: Parâmetros ventilatórios e perceptivos ao pico do esforço de pacientes com AOS e controles magros

Características	Controles (N= 27)	AOS (N= 27)	p
VE/VO ₂	28,1 ± 6,1	26,5 ± 3,6	0,2
VE/VCO ₂	27,0 ± 4,3	26,4 ± 2,7	0,6
FeO ₂ , %	17,0 ± 1,3	17,0 ± 0,4	0,8
FeCO ₂ , %	3,8 ± 0,5	3,9 ± 0,4	0,9
Ventilação minuto, L/min	66,7 ± 26,0	61,8 ± 26,4	0,5
Reserva ventilatória, %	50,1 ± 21,9	40,7 ± 16,7	0,9
SpO ₂ , %	95,8 ± 8,5	97,6 ± 1,3	0,4
BORG modificado para dispnéia	5,3 ± 2,3	5,0 ± 2,6	0,7
BORG modificado para MMII	4,0 ± 2,6	5,3 ± 2,6	0,08

ANOVA, p < 0,05.

Tabela 13: Parâmetros cardiovasculares ao pico do esforço de pacientes com AOS e controles magros

Características	Controles (N= 27)	AOS (N= 27)	p
PAS, mmHg	172,4 ± 23,0	170,5 ± 25,8	0,8
PAD, mmHg	85,9 ± 14,0	81,8 ± 10,3	0,2
FC, bpm	162,2 ± 16,8	156,3 ± 12,3	0,2
FC, % predito	96,8 ± 8,57	93,5 ± 8,5	0,8
PuO ₂ , ml/bpm	11,0 ± 3,8	11,2 ± 3,9	0,2

ANOVA, p < 0,05.

As variáveis hemodinâmicas durante o TECP, incluindo FC (gráfico 2), PAS (gráfico 3) e PAD (gráfico 4) exibiram comportamentos similares nos dois grupos.

Gráfico 2: Comportamento da frequência cardíaca durante o exercício

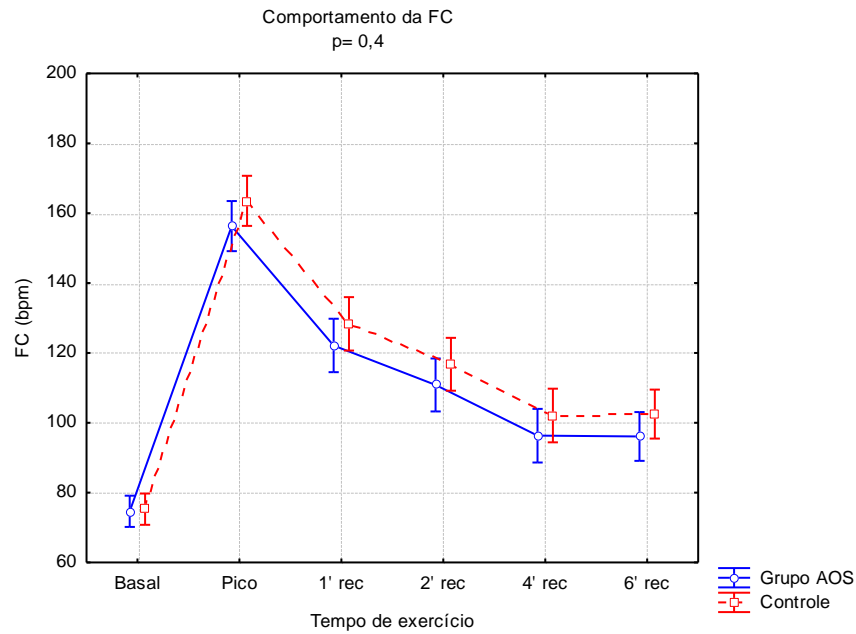
ANOVA de medidas repetidas; $p < 0,05$

Gráfico 3: Comportamento da pressão arterial sistólica durante o exercício

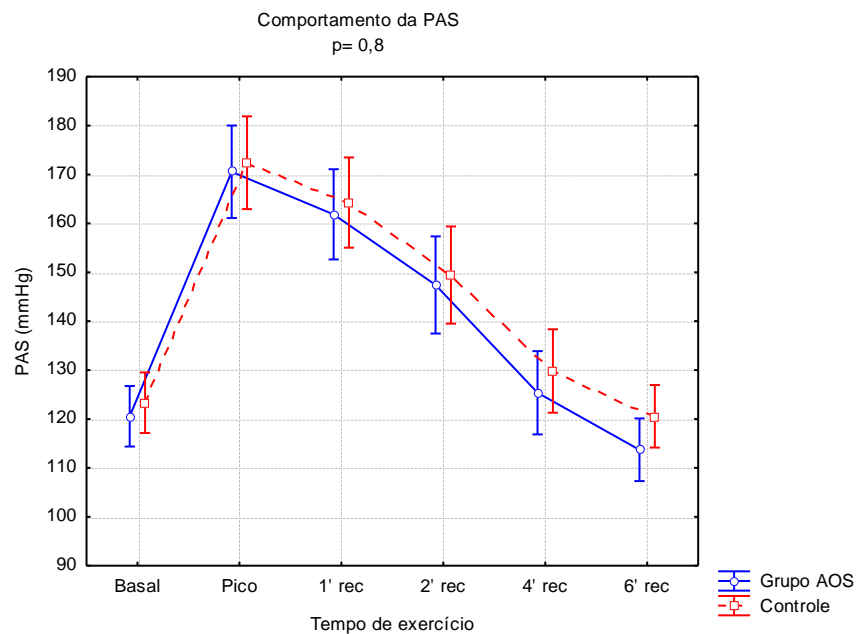
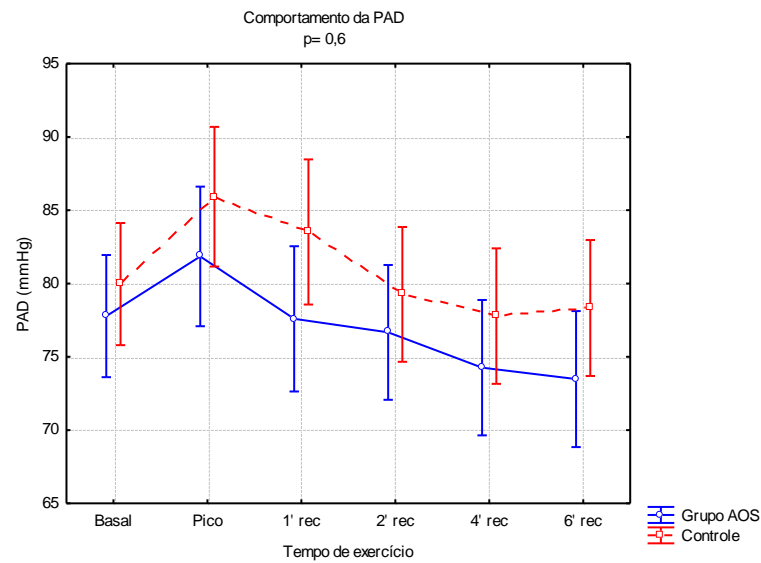
ANOVA de medidas repetidas; $p < 0,05$

Gráfico 4: Comportamento da pressão arterial diastólica durante o exercício



Não houve correlações significantes entre as variáveis polissonográficas e as ergoespirométricas em indivíduos magros com AOS e controles (Tabela 14).

Tabela 14: Correlação entre as variáveis polissonográficas e ergoespiométricas*

Características	r	p
IAH e VO ₂ (ml/Kg/min)	- 0.05	NS
IAH e R	0.1	NS
IAH e LA	0.1	NS
Índice de despertar e VO ₂ (ml/Kg/min)	0.2	NS
Índice de despertar e R	- 0.04	NS
Índice de despertar e LA	0.3	NS
SpO ₂ mínima e VO ₂ (ml/Kg/min)	0.2	NS
SpO ₂ mínima e R	0.3	NS
SpO ₂ mínima e LA	0.1	NS

Correlação de Pearson, p < 0,05; * Não significativa

5 DISCUSSÃO

5.1 Estudo 1: Influência do gênero na capacidade funcional de pacientes com AOS

Nesse estudo foi analisada a capacidade funcional de homens e mulheres com AOS e o principal achado foi a associação entre a gravidade do distúrbio e o VO_2 em mulheres, o que não foi observado nos homens. Esse dado sugere que a apneia exerce um impacto diferente na capacidade funcional em homens e mulheres.

De fato, outros fatores parecem se comportar de forma distinta entre os gêneros. Para a mesma gravidade da AOS, pacientes do sexo feminino são mais suscetíveis a terem latência para sono aumentada, depressão e hipotireodismo¹²³. Menor quantidade de despertar foi observada nas mulheres após os eventos de apneia¹²⁴. Além disso, no gênero feminino é mais comum o distúrbio na forma leve. As apneias ocorrem predominantemente na fase NREM no sexo feminino, ao passo que nos homens os eventos acontecem no estágio REM e são dependentes da posição corporal durante o sono¹²⁵.

A anatomia é outro fator que pode contribuir para as diferenças entre os gêneros¹²⁶⁻¹²⁹. Os homens apresentam uma maior facilidade ao colapso da via aérea em relação a mulheres com o mesmo IMC^{126,127}, em função do menor maxilar e da maior propensão à queda da laringe¹²⁸. Há evidência de que as mulheres apresentam maior atividade do músculo dilatador da faringe, o que não é visto em homens¹²⁹.

Por outro lado, o gênero pode influenciar o desempenho ao exercício independente da AOS. Em relação aos homens, as mulheres apresentam menor concentração de hemoglobina, fluxo sanguíneo e volume sistólico, o que interfere no transporte de oxigênio aos tecidos, situação que se intensifica durante o esforço e

prejudica o desempenho físico. Além desses fatores, a menor massa muscular e o aumento de depósito de gordura corporal também predisõem a menor capacidade funcional observada no sexo feminino⁹⁹.

A influência da gravidade da AOS na capacidade funcional foi estudada por Przybylowski et al¹¹⁶. Os autores demonstraram que somente pacientes com AOS grave apresentaram limitação cardiopulmonar ao esforço¹¹⁶. Hargens et al observaram que homens jovens, com sobrepeso e AOS apresentam o mesmo VO_2 que controles similares, entretanto, o distúrbio causou alterações na resposta cronotrópica pós-esforço, refletida por uma FC atenuada até o quinto minuto de recuperação¹¹¹.

É importante ressaltar que a maioria dos pacientes selecionados nesses estudos eram homens, provavelmente devido à alta incidência da doença no sexo masculino. Assim, os resultados discordantes devem-se em parte, a grande diferença no número de homens e mulheres envolvidos nessas pesquisas.

O mecanismo envolvido na relação entre o VO_2 e o IAH nas mulheres portadores da AOS e não nos homens possivelmente é multifatorial, entretanto a influência hormonal pode ter uma participação importante. Mulheres em pré-menopausa têm menor IAH e circunferência cervical, enquanto que as em menopausa apresentam maior propensão a desenvolver AOS grave¹³⁰. O estado pós-menopausa parece contribuir em 2,5 vezes a mais para o risco de distúrbios respiratórios do sono, sendo que a terapia hormonal diminui sua ocorrência^{26,131}. Dessa forma, a progesterona parece ter um efeito “protetor” na AOS em mulheres jovens. O hormônio também exerce efeitos na respiração⁹⁸. Em decorrência do estímulo hipoxêmico e hipercápnico, a progesterona estimula o *drive* respiratório neural e pode alterar a resposta ventilatória ao esforço⁹⁸, contribuindo assim, para um melhor desempenho

físico. Entretanto, a amostra desse estudo foi composta por mulheres com idade média de $60,5 \pm 7,4$ anos, provavelmente no período sem esse efeito “protetor”.

Em conclusão, a AOS influencia a capacidade funcional de forma distinta entre os gêneros, o que foi demonstrado pela relação negativa entre o IAH e o VO_2 nas mulheres.

5.2 Estudo 2: Influência da AOS na capacidade funcional em indivíduos magros

Esse estudo foi o primeiro a avaliar a capacidade funcional em pacientes com AOS e magros. Dados controversos têm sido publicados a respeito do impacto da AOS na capacidade ao exercício, e isto pode ser parcialmente explicado pela influência das diferentes populações, principalmente em relação ao IMC. Assim, um grupo de indivíduos magros pode ser a melhor abordagem para avaliar a influência da apneia na capacidade funcional. O maior achado desse estudo foi a demonstração do mesmo desempenho ao esforço independente da presença de AOS.

Estudos prévios relataram um baixo VO_2 em pacientes com AOS. Vanhecke et al mostraram que em apneicos obesos mórbidos, o valor médio do VO_2 foi menor quando comparados aos não apneicos com similar IMC e nível de atividade física. Também foi visto uma correlação negativa entre o VO_2 e o IAH ($r = -0,4$; $p < 0,01$)¹¹⁰. Lin et al relataram um resultado anormal ao TECP com baixo VO_2 , carga de exercício, LA e PuO_2 em apneicos com sobrepeso e obeso quando comparados com controles similares¹⁰⁸. O mesmo foi observado no estudo de Ozturk et al, no qual pacientes com AOS moderada a grave e IMC em torno de $30,7 \pm 4,6$ Kg/m² apresentaram VO_2 de pico

menor que 80% do previsto¹¹². Não obstante, Tryfon et al observaram que em altas pressões arteriais diastólicas, obesos com AOS atingiram menor VO_2 ao pico do esforço¹⁰⁹. Apesar dos estudos concluírem que a AOS acarreta prejuízo da capacidade funcional, observa-se que a população estudada é composta de indivíduos com sobrepeso e obeso.

A influência de alto IMC na capacidade funcional já foi bem avaliada. Gallagher et al observaram que o VO_2 em obesos mórbidos foi comparável aos de pacientes com ICC classes II-IV ($17,8 \pm 3,6$ ml/Kg/min e $16,5 \pm 5,6$ ml/Kg/min, consecutivamente; $p = 0,14$) e menor que os controles magros ($21,3 \pm 8,2$ ml/Kg/min; $p < 0.007$). Também foi demonstrada uma diminuição no VO_2 ao passo que o IMC aumenta¹³². Salvadori et al demonstraram que o consumo de O_2 no LA é diminuído e atingido em cargas significativamente menores em indivíduos obesos. Além disso, a obesidade promoveu um estresse adicional durante o exercício, resultado direto da grande demanda metabólica requerida pelo excesso de peso¹⁰¹. O custo energético adicional é decorrente da associação entre a diminuída complacência (em função da compressão diafragmática pela massa abdominal) e o aumento da resistência pulmonar, sendo mais evidente em elevadas intensidades de exercício. Dessa forma, não somente as questões anatômicas presentes nos obesos podem prejudicar o desempenho ao esforço, como também uma disfunção ventilatória¹³³.

Devido à forte influência da obesidade na determinação do VO_2 , o presente estudo selecionou exclusivamente indivíduos eutróficos, pareados para idade e sexo, de forma a avaliar uma população homogênea e isenta dos conhecidos fatores confundidores presentes nos estudos anteriores. Nesse estudo não houve diferença estatística na capacidade funcional entre pacientes com AOS e controles, de acordo com VO_2 ao pico do esforço ($28,4 \pm 10,0$ ml/Kg/min e $28,6 \pm 8,0$ ml/Kg/min; $p = 0,9$), R

($1,0 \pm 0,08$ e $1,0 \pm 0,1$; $p = 0,1$) e LA ($27,6 \pm 7,7$ ml/Kg/min e $24,6 \pm 5,9$ ml/Kg/min; $p = 0,2$).

Outros estudos também não propuseram alterações na capacidade funcional em pacientes com AOS quando comparados com controles. Kaleth et al não observaram diferenças ao pico do exercício em apneicos de meia idade com sobrepeso e controles, quando consideraram o VO_2 ($21,9 \pm 0,8$ ml/Kg/min e $21,9 \pm 1,6$ ml/Kg/min; $p > 0,05$) e o R ($1,13 \pm 0,07$ e $1,16 \pm 0,06$; $p > 0,05$)¹¹⁵. Alonso-Fernández et al relataram respostas semelhantes ao esforço entre 31 pacientes com AOS moderada a severa e 16 controles pareados, por meio da mensuração da carga de exercício (112 ± 16 W e 113 ± 23 W; $p = 0,85$) e VO_2 ($24,99 \pm 6,81$ ml/Kg/min e $25,32 \pm 7,62$ ml/Kg/min; $p = 0,89$)¹¹⁴. Hargens et al observaram VO_2 semelhante durante o esforço em apneicos e controles com sobrepeso, entretanto, os indivíduos com peso normal apresentaram maior VO_2 em intensidades submáximas quando comparados aos pacientes com sobrepeso ($33,2 \pm 6,2$ ml/Kg/min e $27,1 \pm 4,5$ ml/Kg/min; $p < 0,02$) e controles com sobrepeso ($33,2 \pm 6,2$ ml/Kg/min, $28,0 \pm 5,8$ ml/Kg/min; $p < 0,05$)¹¹¹.

O gênero é outro fator que pode influenciar a capacidade funcional. Os homens com AOS apresentam maior VO_2 de pico, porcentagem do VO_2 e PuO_2 comparados as mulheres que apresentam a doença, como observado no estudo 1. Para excluir a influência do gênero nos resultados, esse estudo foi pareado para essa variável. Embora os pacientes com AOS tenham participado consecutivamente desse estudo, foi observado a predominância do gênero feminino na amostra, o que poderia constituir uma limitação do estudo. Provavelmente esse fato ocorreu em função do critério de inclusão de $IMC < 25\text{Kg/m}^2$.

A influência do sedentarismo, obesidade, doenças cardiovasculares, dispneia, anormalidades da respiração, gênero e outros fatores ainda não totalmente

esclarecidos podem justificar os resultados conflitantes da literatura. Além disso, possivelmente quando um grupo que já apresenta prejuízo na capacidade ao esforço é estudado (como os obesos), o impacto da AOS pode ser superestimado, e consequências cardiovasculares adicionais da obesidade tais como HAS, arritmias cardíacas e síndrome metabólica¹³⁴⁻¹³⁶, podem contribuir para a diminuição da capacidade funcional.

Os mecanismos metabólicos nos quais se baseiam a resposta ao exercício não estão bem estabelecidos. Alguns estudos sugerem que alterações no metabolismo oxidativo e glicolítico decorrentes da hipoxemia são presentes na AOS e podem limitar o exercício^{113,137}. Nossos resultados demonstram que os doentes magros com AOS apresentam glicemia sanguínea alterada quando comparados com controles magros ($116,1 \pm 50,1$ mg/dl e $94,2 \pm 9,8$ mg/dl; $p = 0,04$) corroborando essa hipótese. Além disso, a população com AOS exibiu maior circunferência cervical que os não apneicos ($33,7 \pm 3,5$ cm e $31,4 \pm 2,84$ cm; $p = 0,01$), enfatizando a importância anatômica para o desenvolvimento da AOS.

Os pacientes com AOS deste estudo são caracterizados, em sua maioria, pela presença da doença em grau leve a moderado, o que pode ser considerado uma limitação do estudo, uma vez que estados mais graves não são observados em pessoas magras e não foram analisados. Entretanto, quando outras consequências cardiovasculares da AOS foram estudadas, o impacto cardiovascular mesmo nos graus leve a moderada foi relatado. Como exemplo, HAS é descrita em apneia leve comparados a controles, e na AOS moderada em relação a leve⁶⁶. Assim, seria de se esperar uma resposta semelhante na capacidade ao esforço.

Em conclusão, não há alteração na capacidade funcional em indivíduos com AOS e IMC < 25 Kg/m² e possivelmente a obesidade participa na diminuída capacidade

ao exercício observada em pacientes com AOS. Alteração na glicemia sanguínea e maior circunferência cervical são as características dos apneicos magros.

6 CONCLUSÕES

Foi observado que:

1. Em mulheres com AOS, há correlação entre a gravidade do distúrbio e a capacidade funcional.
2. Homens com AOS apresentam maiores valores de VO_2 , VCO_2 , PAS, PAD e FC ao pico do esforço.
3. A AOS não influencia a capacidade funcional em pacientes com $IMC < 25 \text{ Kg/m}^2$ quando comparados com controles similares.
4. Maior circunferência cervical e aumento da glicemia são característicos de pacientes magros com AOS.
5. Não houve alteração do comportamento hemodinâmico durante o exercício em indivíduos eutróficos com AOS.

7 IMPLICAÇÕES CLÍNICAS

- O tratamento da obesidade deve ser parte integrante da abordagem de pacientes com AOS e prejuízo da capacidade funcional, pois, é provável que a obesidade participe ativamente das consequências cardiovasculares observados nesse grupo de indivíduos durante o esforço.
- Estudos avaliando o desempenho ao esforço de uma população com AOS devem considerar de forma distinta homens e mulheres, uma vez que o impacto da doença é diferente entre os gêneros.
- Outros estudos são necessários para melhor investigar a relação entre AOS, obesidade e capacidade funcional, uma vez que essa interação pode ser mais deletéria ao sistema cardiovascular, especialmente em mulheres.
- Em pacientes com AOS e magros, o aumento da circunferência cervical e da glicemia sanguínea pode contribuir para a investigação clínica do distúrbio.

8 ANEXOS

Anexo 1: Aprovação do comitê de ética da UNIFESP



Universidade Federal de São Paulo
Escola Paulista de Medicina

Comitê de Ética em Pesquisa
Hospital São Paulo

São Paulo, 10 de novembro de 2006
CEP 1396/06

Ilmo(a). Sr(a).
Pesquisador(a) CAMILA FURTADO RIZZI
Co-Investigadores: Thais Teles Rizzo, Cristiane Pulz, Fátima Dumas Cintra, Dalva Poyares, Angelo Amato Vicenzo de Paola (orientador)
Disciplina/Departamento: Cardiologia/Medicina da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo
Patrocinador: FAPESP.

PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA INSTITUCIONAL

Ref: Projeto de pesquisa intitulado: "Influência do peso na capacidade funcional de indivíduos com SAHOS".

CARACTERÍSTICA PRINCIPAL DO ESTUDO: intervenção diagnóstica.
RISCOS ADICIONAIS PARA O PACIENTE: risco mínimo, desconforto mínimo, sem procedimento invasivo.
OBJETIVOS: Verificar a influência da Síndrome da apnéia/hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS) na capacidade funcional em pacientes obesos e não-obesos.
RESUMO: Serão selecionados 1000 pacientes portadores de síndrome da apnéia obstrutiva do sono e controles do Estudo ERA - Estratificação de Risco Cardiovascular na Doença Obstrutiva do Sono (CEP 1546/05), com diagnóstico confirmado pela polissonografia. Será realizado contato com os pacientes recém diagnosticados com SAHOS durante o último ano. Após avaliação médica, serão realizadas provas de função pulmonar (espirometria) e teste de exercício cardiopulmonar (ergoespirométrico).
FUNDAMENTOS E RACIONAL: Estudo visando avaliar a influência do peso na capacidade funcional de indivíduos com SAHOS.
MATERIAL E MÉTODO: O estudo selecionará pacientes que participaram de um outro estudo aprovado pelo CEP. Descreve os procedimentos que serão realizados.
TCLE: adequado.
DETALHAMENTO FINANCEIRO: FAPESP.
CRONOGRAMA: 24 meses.
OBJETIVO ACADÊMICO: doutorado.
ENTREGA DE RELATÓRIOS PARCIAIS AO CEP PREVISTOS PARA: 5/11/2007 e 30/10/2008.

O Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo/Hospital São Paulo **ANALISOU** e **APROVOU** o projeto de pesquisa referenciado.

1. Comunicar toda e qualquer alteração do projeto e termo de consentimento livre e esclarecido. Nestas circunstâncias a inclusão de pacientes deve ser temporariamente interrompida até a resposta do Comitê, após análise das mudanças propostas.
2. Comunicar imediatamente ao Comitê qualquer evento adverso ocorrido durante o desenvolvimento do estudo.
3. Os dados individuais de todas as etapas da pesquisa devem ser mantidos em local seguro por 5 anos para possível auditoria dos órgãos competentes.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Osmar Medina Pestana
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa da
Universidade Federal de São Paulo/ Hospital São Paulo

ANEXO 2:**TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

1- Título do Projeto:

“Influência do gênero e do índice de massa corpórea na capacidade funcional de indivíduos com Apnéia Obstrutiva do Sono e Controles”.

2 - Desenho do estudo e objetivo:

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar a capacidade funcional de indivíduos portadores de AOS e Controles.

3 - Descrição dos procedimentos que serão realizados:

Os pacientes serão submetidos a uma avaliação clínica com cardiologista. Posteriormente serão submetidos à prova de função pulmonar e teste ergoespirométrico.

4 - Relação dos procedimentos rotineiros e como são realizados:

A prova de função pulmonar é a realizada através de um espirômetro, solicitando ao paciente esforço expiratório máximo. O teste ergoespirométrico é realizado com o paciente caminhando em esteira, seguindo protocolo de incremento de inclinação e velocidade. O eletrocardiograma é registrado durante o esforço físico, bem como os gases expirados.

5 - Descrição dos desconfortos e riscos esperados:

O desconforto para a realização dos exames é leve e o risco esperado é mínimo.

6 - Benefícios para o participante.

Não há benefício direto para o participante

7 - Garantia de acesso.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é Camila Furtado Rizzi, que pode ser encontrada na Avenida Onze de Junho, No. 911, apto 1212, telefone: 3729-5049. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Botucatu, 572 – 1º andar- cj 14, 5571-1062, FAX: 5539-7162.

8 - É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

9 - Direito de confidencialidade - As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente;

10 - Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

11 - Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

12 - Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem

direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

13 - Existe o compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo: Influência do índice de massa corpórea na Capacidade Funcional de Indivíduos com Síndrome da Apnéia- hipopnéia Obstrutiva do Sono.

Eu discuti com a Fisioterapeuta Camila Furtado Rizzi sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário.

Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data

Assinatura da testemunha

Data

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

(Somente para o responsável do projeto)

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

Assinatura do responsável pelo estudo

Data

Anexo 3: Ficha de avaliação

ANAMNESE

Identificação:

Nome:.....

Idade:.....Sexo:.....

Endereço:.....

Telefone:.....telefone:.....

Data de nascimento:...../...../.....

História Clínica:

.....

Informações médicas:

1. HAS ()

2. DM ()

3. DPOC ()

4. Insuficiência Renal Crônica ()

Interrogatório sobre diversos aparelhos e sistemas:

5. Tabagismo ()

6. Sedentarismo ()

7. História familiar MCS ()

7. História familiar IAM ()

8. Síncope ()

9. Reposição hormonal ()

10. Alcoolismo ()

11. Uso de drogas ()

Uso de medicamentos:

.....

Inventário sobre atividades diárias

1- Falta ao trabalho: () Sim () Não

Número de faltas:.....

Causa: () relacionada a AOS

() não relacionada a AOS.

Inventário sobre frequência de acidentes:

1- Relato de acidente doméstico no último ano : () Sim () Não

2- Frequência: ()

3- Relato de acidente automobilístico no último ano : () Sim () Não

4- Frequência: ()

5- Relato de acidente de trabalho no último ano : () Sim () Não

6- Frequência: ()

Escala de sonolência de Epworth:.....

EXAME FÍSICO

GERAL:

PESO:.....Altura:.....IMC:.....

PAS:.....PAD:.....FC basal:.....

Circunferência pescoço:.....

Circunferência abdominal:.....

Circunferência do quadril:.....

ESPECÍFICO:

Ausculta
cardíaca:.....

Ausculta
pulmonar:.....

Pulsos
periféricos:.....

Pulso
carotídeo:.....

EXAMES COMPLEMENTARES

ECG (número:.....)

PRi:.....ms SÂQRS:..... BDPI: ()
 QRS.....ms BRD: ()
 QTi.....ms BDAS: ()
 QTc.....ms BRE: ()
 Laudo:.....

ECOCARDIOGRAMA (número:.....)

AE:.....DDVE:.....DSVE:.....
 Septo:.....PPVE:.....DVD:.....
 FE:.....
 Alteração segmentar: () sim () não. Qual parede?.....
 Valvulopatia: () sim () não. Qual alteração?..... Qual
 gradiente?.....
 Alteração Aórtica: ()sim () não. Qual alteração?.....

POLISSONOGRAFIA

1-Índice de eventos respiratórios por hora de sono incluindo apnéias, hipopnéias e
 limitação de fluxo associada a despertar breve.....
 2-Índice de despertares breves
 3-Saturação basal:.....4-Saturação média:.....5-Saturação mínima:.....
 6-Tempo de registro abaixo de 90%:.....7-Tempo total de sono:.....
 8-Estágios 1:.....9-Estágio 2:.....10-Estágio 3:.....11-Estágio 4:.....
 12-Sono NREM:..... 13-Sono REM:.....
 14-Eficiência do sono:.....
 15-Índice de movimentos periódicos de membros inferiores sono:.....

ESPIROMETRIA

CVF(L):.....CVF(%):..... VEF1(L):.....
 VEF1(%):.....CVF/ VEF1(%):..... VVM(L):.....
 Laudo:.....

ACHADOS LABORATORIAIS

Hemoglobina:.....Leucograma:..... Plaquetas;.....
 Ureia:.....Creatinina:..... Sódio:.....
 Potássio:Glicemia:.....

TESTE DE EXERCÍCIO CARDIOPULMONAR

Teste Ergoespirométrico	Positivo	Negativo	Inconclusivo
--------------------------------	----------	----------	--------------

Tipo de Teste	Máximo	Submáximo	Ineficaz	Sintoma Limitado
----------------------	--------	-----------	----------	------------------

Arritmia Cardíaca	Sim	Não	Qual?
--------------------------	-----	-----	-------

Motivo da Interrupção do Teste	
Fadiga ou Dor MMII	Exaustão
FC Máxima	Arritmia
PAS Elevada	PAD Elevada
Dispnéia	Tontura
Dor Precordial	Alteração de Segmento ST

	Basal	Pico	1' Rec	2' Rec	4' Rec	6' Rec
PAS						
PAD						
FC						

SpO₂						
Borg Disp						
Borg MI						

VO₂ Pico (ml/kg/min)	
VO₂ Pico (l/min)	
VO₂ Pico (met)	
VCO₂ Pico (ml/kg/min)	
VCO₂ Pico (l/min)	
VE / VO₂	
VE / VCO₂	
FeO₂	
FeCO₂	
R	
VE Pico	
Reserva Ventilatória	
Limiar Ventilatório I	
Limiar Ventilatório II	
Duplo Produto	
Pulso de O₂	

Anexo 4

ESCALA MODIFICADA DE BORG

0	NADA
0,5	MUITO, MUITO LEVE
1	MUITO LEVE
2	LEVE
3	MODERADO
4	POUCO CANSATIVO
5	CANSATIVO
6	MUITO CANSATIVO
7	
8	MUITO, MUITO CANSATIVO
9	
10	EXAUSTIVO

ANEXO 5: Artigo – Estudo 1



Sleep Medicine 10 (2009) 368–373

SLEEP
MEDICINE

www.elsevier.com/locate/sleep

Original Article

Cardiorespiratory response to exercise in men and women with obstructive sleep apnea

Fatima Cintra *, Dalva Poyares, Camila F. Rizzi, Thais T. Risso, Robert Skomro, Emilio Montuori, Luciane Mello-Fujita, Angelo de Paola, Sergio Tufik

Universidade Federal de São Paulo, Psychobiology Department, R Marselhesa, 500, Sao Paulo, Brazil

Received 17 August 2007; received in revised form 18 April 2008; accepted 26 April 2008
Available online 15 August 2008

Abstract

Background: OSA severity has been associated with self-reported lack of exercise. Most of the research has been done with men recruited from sleep clinics. There is limited data on the exercise performance of women with OSA. Therefore, the aim of this study was to assess exercise performance in a prospective, consecutive sample of men and women with OSA to compare their cardiorespiratory parameters, arterial blood pressure and heart rate responses during and after exercise.

Methods: Sixty-two subjects (32 men) completed the protocol. Men had a higher peak VO_2 , percent predicted peak VO_2 , VCO_2 , heart rate, systolic BP, and oxygen pulse than women.

Results: There were no differences between men and women for peak oxygen saturation, peak Borg scales for dyspnea and leg fatigue and diastolic BP. A significant negative correlation was found between severity of OSA as measured by AHI, and peak VO_2 ($r = -0.4$) in women, but not in men.

Conclusion: Men with OSA have higher peak VO_2 and higher peak exercise heart rate than women with OSA; they also have higher end-exercise systolic BP than women and higher SBP during recovery from exercise; although this difference is not significant when adjusted for peak systolic BP. In men with OSA, there is no correlation between peak VO_2 and AHI, but there is a significant correlation between these variables in women. Heart rate and blood pressure behaved similarly during exercise in both groups.

© 2008 Elsevier B.V. All rights reserved.

Keywords: Blood pressure; Heart rate; Oxygen consumption; Obstructive sleep apnea; Exercise performance; Cardiovascular response

1. Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is a common condition caused by an intermittent collapse of the upper airway during sleep that results in repetitive hypoxemia and nighttime arousals, poor sleep quality, and excessive daytime somnolence. OSA has been named a risk factor for a number of cardiovascular conditions, such as arterial hypertension [1,2], congestive heart failure [3], and stroke [4], and has been associated with increased cardiovascular mortality [5]. Physical exercise poses signif-

icant stress for the cardiovascular and pulmonary system and often leads to early diagnosis of cardiovascular (CV) abnormalities, such as coronary artery disease or cardiac arrhythmias [6–8].

OSA severity has been associated with self-reported lack of exercise, independent of body habitus, after adjusting for body mass index (BMI) [9]. OSA subjects are frequently overweight and often complain of fatigue and exercise intolerance, yet it is not clear whether OSA impairs exercise performance. A significant decrease in peak oxygen consumption was noted in patients with moderate to severe OSA in some studies [10–12], while, in others, the exercise performance of OSA subjects was normal [13,14]. Most of the research has been done with

* Corresponding author. Tel.: +55 11 41534904.

E-mail address: fatimacintra@interair.com.br (F. Cintra).

men recruited from sleep clinics. There are limited data on the exercise performance of women with OSA or on cardiovascular response to exercise for men and women with OSA.

The aim of this study was to assess exercise performance in a prospective, consecutive sample of men and women with OSA to compare cardiorespiratory parameters, blood pressure, and heart rate responses during and after exercise.

2. Methods

2.1. Subjects

Patients eligible were those subjected to polysomnography at the Sleep Institute Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP) due to clinical suspicion of OSA with an apnea hypopnea index (AHI) > 5. A total of 108 patients with AHI > 5 were consecutively selected in March and April 2006, and 68 of them agreed to participate. Subjects were included if they were over 18 years old, sedentary, capable of performing a treadmill test, and reported no recent hospitalization or change in medication. Exclusion criteria included BMI > 40, chronic pulmonary disease based on the spirometric classification defined as FEV₁/FVC under 0.7, history of bronchial asthma, smoking, New York Heart Association class III or IV heart failure, unstable angina, valvular heart disease, life-threatening arrhythmia, atrial fibrillation, left bundle branch block, uncontrolled hypertension, renal disease, and neuromuscular conditions.

All subjects were asked to abstain from caffeinated beverages and to come to the Sleep Clinic at 8:00 AM for a physical examination by a staff cardiologist prior to assessment from the following: the Epworth sleepiness scale (ESS), a 12-lead ECG, spirometry, a symptom-limited maximum cardiorespiratory exercise study (CPET) on a treadmill, and an echocardiogram. The study was approved by UNIFESP's Ethics Committee, and all subjects signed an informed consent form.

2.2. Polysomnography

Overnight polysomnography was performed using an EMBLA digital system[®] (17 channels, Medicare Medical Devices). The following variables were monitored: electroencephalogram (EEG) (four channels: C3-A2, C4-A1, O1-A2, and O2-A1), electrooculogram (two channels: LOC-A2 and ROC-A1), electromyogram (two channels: submental and anterior tibialis muscles), electrocardiogram (one channel), snoring, and body position. Airflow was monitored using a thermocouple and pressure transducer. Chest and abdominal piezosensors monitored respiratory effort. Arterial oxygen saturation (SaO₂) and pulse were recorded with a pulse

oximeter (Nonin[®], model 9500, Plymouth, USA). All polysomnograms were performed and scored by an experienced sleep technician following guidelines for sleep studies [15] and reviewed by a sleep medicine physician. Arousals were defined using criteria from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association [16], and respiratory events were rated using the American Academy of Sleep Medicine Task Force criteria [17]. An apnea was defined as a decrease in airflow of at least 80% for 10 s or more, and hypopnea was defined as a decrease in airflow of at least 50% for 10 s or more. An apnea–hypopnea index (AHI) > 5 was considered diagnostic for OSA.

2.3. Spirometry

Lung function testing was performed with a computerized spirometer, i.e., a KoKo spirometer[®] (Pulmonary Data Service Instrumentation, Inc., Louisville, KY, USA), following the procedures recommended by the American Thoracic Society [18] to exclude pulmonary disease. The lung function system was calibrated with a 3 L syringe at different flow rates at least once daily. All spirometric measurements were performed in a sitting position. Forced expiratory volume in 1 s (FEV₁), forced vital capacity (FVC), and FEV₁/FVC ratio were measured in each subject, recorded in absolute values and percent predicted. All measurements were performed by technicians experienced in lung function testing. Bronchodilators were not administered during the spirometry.

2.4. Cardiopulmonary exercise test

All patients fasted for two hours before the cardiopulmonary exercise test (CPET). Subjects underwent a maximum, symptom-limited CPET on a treadmill (ErgoPC13, Micromed[®], Brasilia, Brazil) in a quiet air-conditioned room with an average temperature of 21 °C and full resuscitation facilities. During the tests, subjects were monitored with a 12-lead ECG by pulse oximetry (Nonin[®], model 9500, Plymouth, USA), a non-invasive brachial artery blood pressure sphygmomanometer and breath-by-breath measurement of respiratory parameters: oxygen consumption (VO₂), carbon dioxide production (VCO₂), minute ventilation (VE), respiratory rate (RR), and tidal volume (V_T) through a mask (Vista CPX[®], Vacumed, Ventura, CA, USA). After calibration, CPET was performed on a treadmill with a ramp protocol taking into account age and sex of the subject [19]. Each test was supervised by an experienced cardiologist, nurse, and physiotherapist.

Arterial blood pressure was measured at baseline, every 3 min during exercise and at 1, 2, 4, and 6 min during recovery. Modified Borg scales were obtained at rest and at peak exercise for dyspnea and leg fatigue [20].

Continuous ECG recording was performed during the test and continued for 6 min of recovery. The CPET was stopped by the attending physician if diastolic blood pressure (BP) became greater than 120 mmHg in normotensive subjects, if diastolic BP became greater than 140 mmHg in hypertensive subjects, if systolic BP became greater than 260 mmHg, if there was a sustained decrease in systolic BP, if clinical symptoms of chest pain, syncope or near-syncope occurred, or if ECG changes consistent with ischemia, complex ventricular arrhythmia, sustained atrial arrhythmia, or 2nd or 3rd degree AV block occurred.

2.5. Echocardiography

All subjects underwent conventional echocardiography (iE33[®], Philips Electronics, The Netherlands) before the CPET. End-diastolic and end-systolic diameters were measured from the short-axis views at the level of the tips of the mitral valve leaflets, and ejection fraction was derived from these measurements. All echocardiograms were analyzed by an experienced cardiologist staff member blinded to the exercise data.

2.6. Statistical analysis

Subject characteristics are presented as means and standard deviations. Shapiro–Wilk normality tests were performed for all baseline demographic characteristics. Peak exercise and recovery data were compared using ANOVA. Correlation analysis was performed using Pearson correlation coefficients. *p* Values of 0.05 or less were considered significant. The statistical analysis was performed using Statistics 8.0 software.

3. Results

Sixty-two subjects (32 men) completed the protocol. Six subjects were excluded: four because of poorly controlled hypertension, one because of musculoskeletal disease, and one because of morbid obesity. Their baseline characteristics are presented in Table 1. There were no differences between men and women in age, BMI, ESS, AHI, and resting systolic and diastolic BP. Spirometry variables [FEV₁ (L) and FVC (L)] differed in men and women, but not from the predicted percentage as expected. The ejection fraction of the left ventricle and the pulmonary artery pressure were normal (<35 mmHg) in all subjects. No cardiac arrhythmia or ischemia during the CPET was observed.

Peak exercise variables are presented in Table 2. Men had a higher peak VO₂, percent predicted peak VO₂, VCO₂, heart rate, systolic BP, and oxygen pulse than women. There were no differences between men and women for peak oxygen saturation, for peak Borg scales for dyspnea and leg fatigue, or for diastolic BP. A signif-

Table 1
Baseline characteristics of sample, showing means and standard deviations

Variable	Men (N = 32)	Women (N = 30)	<i>p</i>
Age (years)	57.2 ± 10.9	60.5 ± 7.4	NS
BMI (kg/m ²)	27.8 ± 4.2	28.4 ± 6.3	NS
AHI	32.5 ± 23.6	33.9 ± 27.6	NS
ESS	10.3 ± 4.8	8.7 ± 6.0	NS
Systolic BP (mmHg)	126.0 ± 14.8	121.7 ± 14.6	NS
Diastolic BP (mmHg)	79.4 ± 10.1	78.8 ± 9.4	NS
Hypertension (%)	46.9	66.7	NS
Diabetes (%)	12.5	10.0	NS
Ejection fraction (%)	70.2 ± 4.9	70.1 ± 5.6	NS
FEV ₁ (L)	3.1 ± 0.8	2.5 ± 0.6	<i>p</i> = 0.008
FEV ₁ (%)	98.8 ± 22.4	110.0 ± 25.3	NS
FVC (L)	4.11 ± 0.9	3.42 ± 1.2	<i>p</i> = 0.02
FVC (%)	101.5 ± 18.8	110.2 ± 18.3	NS

ANOVA.

NS, non-significant.

Table 2
Subjects' peak exercise data showing mean values and standard deviations

	Men (N = 32)	Women (N = 30)	<i>p</i>
Peak VO ₂ (L/min)	2.60 ± 0.8	1.65 ± 0.7	<0.0001
Peak VO ₂ (ml/kg/min) (%)	33.3 ± 10.2	23.3 ± 7.0	<0.0001
predicted)	(116.6 ± 27.7)	(91.3 ± 28.7)	<0.0001
Peak VCO ₂ (L/min)	34.3 ± 12.3	22.6 ± 5.5	<0.0001
Peak SaO ₂ (%)	94.0 ± 3.0	95.1 ± 2.4	NS
Peak heart rate (bpm)	157 ± 23	141 ± 20	0.007
(% predicted)			
Peak systolic BP (mmHg)	193.8 ± 22.4	173.2 ± 22.8	<0.0001
Peak diastolic BP (mmHg)	80.8 ± 10.3	81.3 ± 14.6	NS
O ₂ pulse (ml min ⁻¹ beat ⁻¹)	16.5 ± 4.3	11.0 ± 3.1	<0.0001
Resting Borg dyspnea	0.2 ± 0.6	0.6 ± 1.52	NS
Resting Borg leg fatigue	0.2 ± 0.9	0.9 ± 1.5	NS
Peak Borg dyspnea	4.3 ± 2.6	5.3 ± 2.7	NS
Peak Borg leg fatigue	4.5 ± 2.6	5.1 ± 3.1	NS

ANOVA.

NS, non-significant.

icant negative correlation was found between severity of OSA as measured by AHI and peak VO₂ ($r = -0.4$) in women but not in men, (Fig. 1). We also found differences between men and women in systolic BP after 1, 2, and 4 min of recovery, but this did not reach significance when correction was made for systolic BP at maximum exercise. Diastolic BP and heart rate (Fig. 2) did not change significantly during recovery when corrected for peak exercise values (Table 3).

4. Discussion

We analyzed cardiopulmonary exercise behavior in men and women with OSA. The main finding of this study was an association between exercise performance and AHI in women but not in men in the absence of heart or lung disease. This finding suggests a gender difference in exercise performance in patients with OSA.

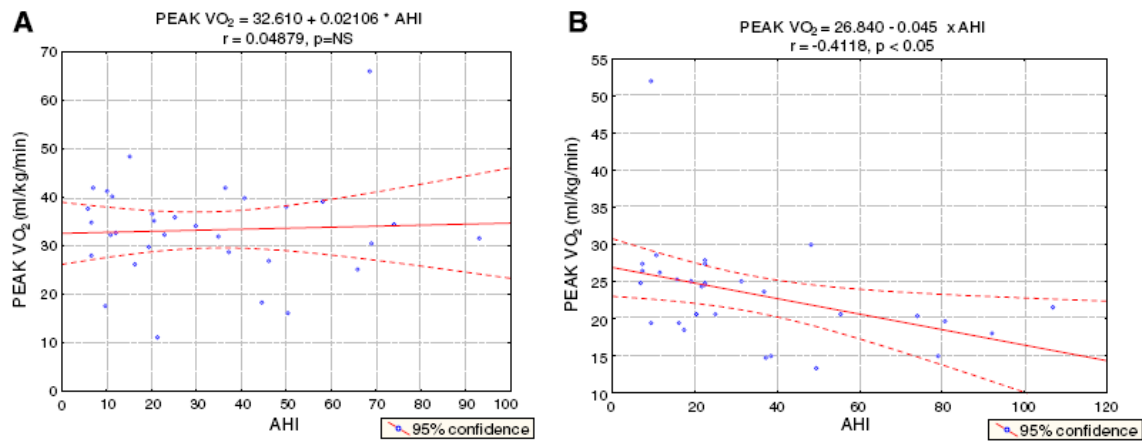


Fig. 1. Correlation between Peak VO₂ and AHI in males (A) and females (B).

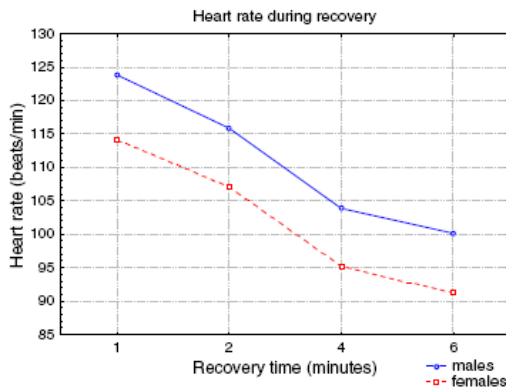


Fig. 2. Heart rate during recovery in men and women with OSA.

OSA is a recognized risk factor for certain cardiovascular disorders, such as arterial hypertension [2,1], heart failure [21], cardiac arrhythmias [22,23], metabolic syndrome [24], and stroke [25]. Therefore, the relationship between OSA and exercise performance has been of interest in recent years. Results from clinical studies suggest that subjects with OSA have a lower VO₂ peak, VO₂ peak/kg, and work peak than control groups and that they show abnormal CPET results [11]. Furthermore,

OSA patients with normal resting left ventricular systolic function and no hypertension had worse cardiac response to exercise than healthy subjects [26]. Duchna et al. [14], however, examined ventilatory efficiency in OSA patients during exercise, before and after treatment with CPAP, and found that OSA was not associated with disturbed ventilatory efficiency during exercise and that long-term CPAP therapy did not change ventilatory efficiency. In contrast, Przybylowski et al. [13] demonstrated that OSA patients were not limited when exercising. It is important to note that the majority of subjects selected for these studies were male, probably due to the high male prevalence of OSA.

Gender differences in exercise performance are likely multifactorial: previous studies have demonstrated lower muscle mass and lower maximum aerobic power in women, and gender differences in pulmonary structure and in ventilatory responses to exercise. Jordan et al. [27] demonstrated that men have a more positive pharyngeal critical closing pressure and that they experience more severe OSA than women matched for body mass index. Pillar et al. [28] concluded that normal men are more vulnerable to load-induced hypoventilation than women due to increased upper airway collapse, which could not be explained by differences in dilator muscle

Table 3
Cardiovascular parameters during recovery in men and women with OSA

Recovery time (min)	Men			Women		
	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HR (bpm)	SBP (mmHg)	DBP (mmHg)	HR (bpm)
Peak exercise	193.8 ± 22.4	80.8 ± 10.3	157 ± 23	173.2 ± 22.8	81.3 ± 14.6	142 ± 20
1	181.3 ± 21.5	78.6 ± 9.7	123 ± 24	161.3 ± 24.3	79.0 ± 11.0	114 ± 17
2	162.3 ± 21.9	78.1 ± 9.3	116 ± 19	144.3 ± 24.0	77.0 ± 10.2	107 ± 16
4	141.7 ± 20.6	77.2 ± 8.1	104 ± 18	127.0 ± 21.2	76.7 ± 10.0	95 ± 15
6	128.0 ± 18.8	76.6 ± 7.9	100 ± 19	119.8 ± 18.4	75.7 ± 10.4	91 ± 16

ANCOVA.

Peak exercise values as covariate.

All non-significant.

activation. These findings imply that there is a fundamental cross-gender difference in the upper airway anatomy and/or tissue characteristics, which may suggest a possible anatomic factor to explain our finding. In fact, it has been demonstrated that an exercise-mediated adaptation is related to the recruitment of the upper airway stabilizer muscles [29], and an upper airway obstruction had a marked influence on maximum exercise capacity due to hypoventilation [30]. In upper airway obstruction, however, the relationship between the degree of obstruction and exercise limitation indices is not well established.

In addition, gender differences in fat metabolism during exercise have also been demonstrated [31]. Finally, though it is possible that the differences in exercise performance may be related to fatigue and deconditioning, our subjects were all sedentary. Shepertycky et al. [32] showed differences in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome; women were more likely than men with the same degree of OSA to be treated for depression, have insomnia, and have hypothyroidism. There is still considerable controversy about the exact role each of these factors plays in the gender difference in exercise performance. Our study did not attempt to elucidate the exact mechanism of this difference. Future studies should evaluate the role of different levels of daily physical activity and other potential factors that may account for the gender difference.

In the present study, men with OSA demonstrated higher peak exercise heart rates than women with OSA. They also demonstrated higher end-exercise systolic BP and higher recovery from exercise systolic BP; although this difference was not significant when adjusted for peak systolic BP.

Despite the fact that sedentarism was part of inclusion criteria, the difference in daily physical activity between men and women was not assessed in the present study and should be considered a limitation since the cardiorespiratory parameters could be made similar if both groups were trained to the same level. The absence of a control group and the use of $\dot{V}O_2$ (a non-specific cardiorespiratory parameter) to assess exercise performance should be considered as additional limitations for which future studies may correct.

In conclusion, heart rate and blood pressure behaved similarly during exercise in both groups. No correlation was found between peak $\dot{V}O_2$ and AHI in men with OSA, but a significant correlation was found between these variables in women, suggesting that OSA causes a greater impact in women than men. More studies are needed to elucidate the mechanisms involved in these differences.

References

- [1] Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283(14):1829–36.
- [2] Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378–84.
- [3] Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):19–25.
- [4] Dzewias R, Humpert M, Hopmann B, Kloska S, Ludemann P, Ritter M, et al. Increased prevalence of sleep apnea in patients with recurring ischemic stroke compared with first stroke victims. *J Neurol* 2005;252(11):1394–8.
- [5] Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AGN. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnea—hypopnea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet* 2005;365:1046–53.
- [6] Cavell RM. The exercise treadmill test for diagnosis and prognosis of coronary artery disease. *J La State Med Soc*. 1995;147(5):197–201.
- [7] Haraphongse M, Senaratne M, Steljes A, Kappagoda T, Rossall RE. Incremental value of the exercise treadmill test in determining the extent of coronary artery disease: a discriminant function analysis. *Clin Invest Med* 1985;8(3):214–21.
- [8] Antunes E, Galrinho A, Ferreira R, Catarino C, Serra J, de Oliveira M, et al. Functional significance of premature ventricular complex morphology evaluated during treadmill exercise stress test in patients with coronary artery disease. *Rev Port Cardiol* 1992;11(11):923–6.
- [9] Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep* 2004;27(3):480–4.
- [10] Guillermo LQ, Gal TJ, Mair EA. Does obstructive sleep apnea affect aerobic fitness? *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2006;115(10):715–20.
- [11] Lin CC, Hsieh WY, Chou CS, Liaw SF. Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol* 2006;150(1):27–34.
- [12] Schlosser BM, Walther JW, Rasche K, Bauer TT, Orth M, de Zeeuw J, et al. Improvement of cardiopulmonary exercise capacity in patients with obstructive sleep apnea syndrome under CPAP therapy. *Med Klin (Munich)* 2006;101(2):107–13.
- [13] Przybylowski T, Bielicki P, Kumor M, Hildebrand K, Maskey-Warzechowska M, Wiwala J, et al. Influence of nasal continuous positive airway pressure on response to exercise in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumonol Alergol Pol* 2006;74(1):39–44.
- [14] Duchna HW, Hauptmeier B, Orth M, Schultze-Werninghaus G, Schäfer. Daytime ventilatory efficiency in obstructive sleep apnea syndrome – influence of CPAP-therapy. *Pneumologie* 2007 [Epub ahead of print].
- [15] Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, technique and scoring system for sleep stages of human sleep. Los Angeles, CA: Los Angeles Brain Information Service, Brain Information Institute; 1968.
- [16] EEG arousals: scoring rules and examples. A preliminary report from Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;15:173–84.
- [17] Sleep-Related Breathing Disorders in Adults: Recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22: 667–89.
- [18] Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107–36.
- [19] Barbosa e Silva O, Filho DCS. Uma nova proposta para orientar a velocidade de inclinação no protocolo em rampa na esteira ergométrica. *Arq Bras Cardiol* 2003;81(1):42–7.

- [20] Borg G. Ratings of perceived exertion and heart rates during short-term cycle exercise and their use in a new cycling strength test. *Int J Sports Med* 1982;3(3):153–8.
- [21] Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure: types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154–9.
- [22] Miller WP. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances in the sleep apnea syndrome. Prevalence and significance. *Am J Med* 1982;73:317–21.
- [23] Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmias and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490–4.
- [24] Alam I, Lewis K, Stephens JW, et al. Obesity, metabolic syndrome and sleep apnoea: all pro-inflammatory states. *Obes Rev* 2007;8(2):119–27.
- [25] Bassetti CL. Sleep and stroke. *Semin Neurol* 2005;25(1):19–32.
- [26] Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, Mediano O, Pino JM, Martínez I, et al. Obstructive sleep apnoea–hypoapnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J* 2006;27(2):207–15.
- [27] Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, Schory K, Dover L, MacDonald M, et al. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 2005;99(5):2020–7.
- [28] Pillar G, Malhotra A, Fogel R, Beauregard J, Schnall R, White DP. Airway mechanics and ventilation in response to resistive loading during sleep: influence of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162(5):1627–32.
- [29] Vincent HK, Shanely RA, Stewart DJ, Demirel HA, Hamilton KL, Ray AD, et al. Adaptation of upper airway muscles to chronic endurance exercise. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(3):287–93.
- [30] Melissant CF, Lammers JW, Demedts M. Relationship between external resistances, lung function changes and maximal exercise capacity. *Eur Respir J* 1998;11(6):1369–75.
- [31] Venables MC, Achten J, Jeukendrup AE. Determinants of fat oxidation during exercise in healthy men and women: a cross-sectional study. *J Appl Physiol* 2005;98(1):160–7.
- [32] Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005;28(3):309–14.



Exercise Capacity and Obstructive Sleep Apnea in Lean Subjects

Camila F. Rizzi, PT; Fátima Cintra, MD, PhD; Thais Risso, PT; Cristiane Pulz, PhD; Sergio Tufik, MD, PhD; Ângelo de Paola, MD, PhD; and Dalva Poyares, MD, PhD

Background: Conflicting data regarding exercise capacity and obstructive sleep apnea (OSA) have been published, which may be partially explained by the difficulty of controlling all of the confounding factors. The aim of this study is to evaluate the exercise, anthropometric, and blood parameters in lean, sedentary patients with OSA compared with controls.

Methods: Fifty-four lean subjects (patients with OSA) were selected. The control group was matched for age and gender. All subjects underwent polysomnography, anthropometric measures, a cardiorespiratory exercise test, two-dimensional transthoracic echocardiography, and spirometry.

Results: The mean age was 52.9 ± 7.9 years in subjects with OSA and 52.8 ± 8.1 years in controls ($P = .95$). The cervical circumference was greater in the lean OSA group when compared with the controls (33.7 ± 3.5 cm vs 31.4 ± 2.8 cm; $P = .01$). There were statistical differences in the apnea-hypopnea index, minimal oxygen saturation, and mean oxygen saturation in the lean patients with OSA. Glycemia was higher in the lean OSA group (115.1 ± 50.1 mg/dL vs 94.2 ± 9.8 mg/dL; $P = .04$). There were no differences between groups in the peak oxygen consumption (Vo_2), anaerobic threshold (AT), respiratory exchange ratio (RER), BP, and heart rate.

Conclusion: High glycemia and cervical circumference enlargement are the main characteristics of lean patients with OSA. Exercise performance is similar between groups, considering the peak Vo_2 , AT, and RER. These results suggest that OSA does not impair functional capacity in lean subjects and that obesity probably participates in the diminished cardiopulmonary capacity observed in patients with OSA.

Trial registration: www.clinicaltrials.gov; Identifier: NCT00768625 CHEST 2010; 137(■):1-6

Abbreviations: AHI = apnea-hypopnea index; AT = anaerobic threshold; CPET = cardiopulmonary exercise test; OSA = obstructive sleep apnea; RER = respiratory exchange rate; SaO_2 = arterial oxygen saturation; VCO_2 = carbon dioxide production; Vo_2 = oxygen consumption

4]

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by repetitive episodes of partial or complete airway obstruction that result in fragmented sleep, hypersomnolence, and often hypoxemia and hypercapnia.¹

Manuscript received May 19, 2009; revision accepted August 20, 2009.

Affiliations: From the Cardiology Discipline, Medicine Department (Mss Rizzi and Risso, Drs Cintra, Pulz, and de Paola), and the Sleep Medicine and Biology Discipline, Psychobiology Department (Mss Rizzi and Risso, Drs Cintra, Tufik, and Poyares), Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brazil.

1] **Funding/Support:** This study was supported by FAPESP/AFIP.
2] **Correspondence to:** Fatima Cintra, MD, PhD; e-mail address: fatimacintra@interair.com.br

3] © 2010 American College of Chest Physicians. Reproduction of this article is prohibited without written permission from the American College of Chest Physicians (www.chestjournal.org/site/misc/reprints.xhtml).

DOI: 10.1378/chest.09-1201

OSA is associated with cardiovascular consequences, such as hypertension,^{2,4} cardiac arrhythmia,^{5,6} heart failure,^{2,7} and metabolic syndrome.⁸ Recently, data also associated OSA with increased cardiovascular mortality.^{9,10} Moreover, these patients usually have poor exercise capacity.^{11,12}

Obesity is a prevalent condition frequently associated with OSA^{4,13} that could also impair cardiovascular fitness^{14,15} and is considered the major confounding factor in the literature. Besides obesity, the presence of comorbidities, including systolic dysfunction,¹⁶ respiratory disease,^{17,18} and sedentarism, could also negatively affect the cardiovascular response to exercise. Conflicting data regarding exercise capacity and OSA^{11,12,19,20} have been published in the literature, which may be partially explained by the difficulty of

controlling all of the confounding factors. Thus, the role of functional capacity in OSA remains under investigation. The aim of this study is to evaluate the exercise, anthropometric, and blood parameters in lean, sedentary patients with OSA compared with controls in the absence of cardiac and respiratory disease.

MATERIALS AND METHODS

Study Population

Patients who had been subjected to an overnight full polysomnography were selected consecutively from the Sleep Clinic of the Universidade Federal de São Paulo database. Subjects were included if they were more than 35 years old, sedentary (exercise activity less than 3 days per week for at least 30 min), capable of performing a treadmill test, and reported no recent hospitalization or change of medication. The exclusion criteria were a BMI > 25 kg/m², pulmonary disease, or New York Heart Association class III or IV heart failure, unstable angina, valvular heart disease, life-threatening arrhythmia, atrial fibrillation, left bundle branch block, uncontrolled hypertension, renal disease, neuromuscular conditions, pregnancy, and receiving treatment of OSA. An apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 5 was considered diagnostic for OSA. The control group was formed by those with AHI < 5 and was matched for age and gender.

All subjects were asked to abstain from caffeinated beverages and smoking, to have an 8-h fasting period, and to come to the Sleep Clinic at 8:00 AM for blood sample withdrawal for hemogram, creatinine, urea, and glycemia measures and a physical examination by a staff cardiologist prior to the assessment of the Epworth Sleepiness Scale and anthropometric parameters, such as weight, height, and neck, waist, and hip circumferences. A 12-lead ECG, a symptom-limited maximum cardiopulmonary exercise test (CPET) on a treadmill, two-dimensional transthoracic echocardiogram, and spirometry were also performed. Two patients were taking atenolol 50 mg/d (one patient with OSA and 1 control subject). The medication was gradually changed to enalapril 20 to 40 mg/d 3 days before the test. The β -blocker was reintroduced after test completion.

The study was approved by the Universidade Federal de São Paulo Ethics Committee, and all subjects signed an informed consent form.

Polysomnography

The overnight polysomnography was performed using an EM-BLA digital system (17 channels; Medicare Medical Devices). The following variables were monitored: EEG (four channels: C3-A2, C4-A1, O1-A2, O2-A1), electrooculogram (two channels: LOC-A2, ROC-A1), electromyogram (two channels: submental and anterior tibialis muscles), ECG (one channel), snoring, and body position. Airflow was monitored using a thermocouple and a pressure transducer. Chest and abdominal piezo-sensors monitored the respiratory effort. Arterial oxygen saturation (SaO₂) and pulse were recorded with a pulse oximeter (model 9500; Nonin; Plymouth, MN). All polysomnographies were performed and scored by an experienced sleep technician following guidelines for sleep studies²¹ and reviewed by a sleep medicine physician. Arousals were defined using criteria from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association,²² and respiratory events were rated using the American Academy of

Sleep Medicine Task Force criteria.²³ An apnea was defined as a decrease in airflow of at least 80% for 10 s or more and hypopnea was defined as a decrease in airflow of at least 50% for 10 s or more. An AHI ≥ 5 was considered diagnostic for OSA.

Cardiopulmonary Exercise Test

All patients fasted for 2 h before the CPET. The subjects underwent a maximum, symptom-limited CPET on a treadmill (ErgoPC13; Micromed; Brasilia, Brazil) in a quiet air-conditioned room with an average temperature of 21°C and full resuscitation facilities. During the tests, the subjects were monitored with a 12-lead ECG, a pulse oximeter (model 9500; Nonin), a noninvasive brachial artery blood pressure sphygmomanometer, and breath-by-breath measurement of respiratory parameters, including oxygen consumption (V_{O₂}), carbon dioxide production (V_{CO₂}), pulse oxygen, respiratory exchange rate (RER), metabolic equivalents, oxygen and carbon dioxide expiratory fractions, minute ventilation, and ventilatory reserve through a mask (Vista CPX; Vacumed; Ventura, CA). A modified Borg scale for dyspnea and leg fatigue was analyzed. After calibration, the CPET was performed on a treadmill with a ramp protocol taking into account the age and the gender of the subject.²⁴ The anaerobic threshold (AT) was determined by the V-slope and ventilatory equivalents methods.²⁵

The arterial blood pressure was measured at baseline, every 3 min during exercise, and at recovery (6 min). A continuous ECG recording was performed during the test and continued for 6 min of the recovery. The CPET was stopped by the attending physician when the diastolic BP was > 120 mm Hg in normotensive subjects or > 140 mm Hg in hypertensive subjects, when the systolic BP was > 260 mm Hg, if there was a sustained decrease in the systolic BP, or if there were clinical symptoms of chest pain, syncope or near-syncope, ECG changes consistent with ischemia, complex ventricular arrhythmia, sustained atrial arrhythmia, or a second- or third-degree atrioventricular block.

Echocardiography

All subjects underwent two-dimensional transthoracic ECG (iE330; Philips Electronics; Netherlands) before the CPET. The end-diastolic and end-systolic left ventricle diameters were measured from the short-axis views, and the ejection fraction was derived from these measurements. The left atrial anterior-posterior diameter was measured at the end of ventricular systole. All echocardiograms were analyzed by experienced cardiologist staff blinded to the exercise data.

Spirometry

Lung function testing was performed with a computerized spirometer (KoKo spirometer; Pulmonary Data Service Instrumentation, Inc.; Louisville, KY) following the procedures and predicted values recommended by the American Thoracic Society²⁶ to exclude pulmonary disease. The lung function system was calibrated with a 3-L syringe at different flow rates at least once daily. All spirometric measurements were performed in a sitting position. The FEV₁, the FVC, and the FEV₁/FVC ratio were measured in each subject and recorded in absolute values and percent predicted. All measurements were performed by experienced lung function testing technicians.

Statistical Analyses

The subject characteristics are presented as means and standard deviations. Shapiro-Wilk normality tests were performed for

all baseline demographic characteristics. The patient and control groups were compared using one-way ANOVA and χ^2 . A repeated measures ANOVA was used to analyze the heart rate and blood pressure behaviors during the test. *P* values of .05 or less were considered significant.

The statistical analyses were performed using Statistic 6.1 (Tulsa, OK).

RESULTS

Among 182 patients with OSA selected from the Sleep Clinic database between March 2006 and February 2008, 27 (14.8%) were lean. The control group was composed of subjects with a BMI < 25 kg/m² matched for age and gender.

The baseline characteristics of the population are presented in Table 1. There was no difference in mean age (52.9 ± 7.9 y vs 52.8 ± 8.1 y; *P* = .9) between lean patients with OSA and lean controls, respectively. The cervical circumference was greater in the OSA lean group when compared with the lean controls (33.7 ± 3.5 cm vs 31.4 ± 2.8 cm; *P* = .01). The polysomnographic parameters of both groups are presented in Table 2. As expected, there were statistical differences in the AHI (15.4 ± 9.2 events/h vs 3.1 ± 1.1 events/h; *P* < .01), arousal index (14.7 ± 8.2 events/h vs 9.1 ± 4.3 events/h; *P* < .01), lowest oxygen saturation (87.2 ± 3.5% vs 91.1 ± 3.3%; *P* < .01) and mean oxygen saturation (93.0 ± 2.5% vs 95.1 ± 2.4%; *P* < .01) when the lean OSA group was compared with the lean control group, respectively.

Glycemia was also different between the lean patients with OSA and the lean control subjects (115.1 ± 50.1 mg/dL vs 94.2 ± 9.8 mg/dL, respec-

Table 2—Polysomnographic Parameters in the Lean OSA Group and the Lean Control Group

Characteristics	OSA Group (n = 27)	Control Group (n = 27)	<i>P</i> Value
AHI, events/h	15.4 ± 9.2	3.1 ± 1.1	< .01
Total sleep time, min	367.2 ± 60.5	342.9 ± 54.6	.1
Stage 1, %	5.2 ± 3.7	4.2 ± 3.1	.3
Stage 2, %	55.2 ± 8.9	54.3 ± 9.2	.7
Stage 3 and 4, %	18.7 ± 8.3	22.3 ± 8.5	.1
REM, %	26.0 ± 5.6	25.6 ± 4.4	.8
Arousal index, events/h	14.7 ± 8.2	9.1 ± 4.3	< .01
Sleep efficiency, %	81.7 ± 10.3	79.6 ± 9.4	.5
Lowest Sao ₂ , %	87.2 ± 3.5	91.1 ± 3.3	< .01
Mean Sao ₂ , %	93.0 ± 2.5	95.1 ± 2.4	< .01
Sleep latency, min	18.9 ± 14.8	25.5 ± 25.9	.3
REM latency, min	109.1 ± 80.5	89.0 ± 46.3	.3

AHI = apnea-hypopnea index; REM = rapid eye movement sleep. See Table 1 for expansion of other abbreviations.

tively; *P* = .04) (Table 3). The peak exercise data are demonstrated in Table 4. There were no differences in functional capacity in the OSA lean group and the lean controls, considering the VO₂ (28.4 ± 10.0 mL/kg/min vs 28.6 ± 8.1 mL/kg/min; *P* = .9), RER (1.0 ± 0.08 vs 1.1 ± 0.1; *P* = .1), and AT (27.7 ± 7.7 mL/kg/min vs 24.6 ± 5.9 mL/kg/min; *P* = .2). Hemodynamic parameters, including the heart rate (Fig 1), systolic (Fig 2), and diastolic BP (Fig 3), exhibited similar behaviors between the groups during the CPET.

DISCUSSION

To our knowledge, this study is the first analyzing functional capacity in lean patients with OSA. Controversial data have been published regarding the impact of OSA on exercise capacity, partially explained by the influence of different BMI populations. Thus, lean subjects could be the best study group to address this issue. The main finding of this study is the absence of an exercise capacity impairment when considering VO₂, RER, and AT in patients with OSA.

Previous studies showed that oxygen consumption is diminished in patients with OSA. Vanhecke et al²⁷

Table 1—Baseline Characteristics of the Lean Obstructive Sleep Apnea Group and the Lean Control Group

Characteristics	OSA Group (n = 27)	Control Group (n = 27)	<i>P</i> Value
Age, y	52.9 ± 7.9	52.8 ± 8.1	.9
Gender, male, n (%)	10 (37.0)	10 (37.0)	1.00
BMI, kg/m ²	23.1 ± 1.6	22.7 ± 1.7	.3
Neck circumference, cm	33.7 ± 3.5	31.4 ± 2.8	.01
Waist circumference, cm	81.7 ± 7.3	80.5 ± 5.4	.5
Hip circumference, cm	94.5 ± 5.0	92.4 ± 3.9	.1
Epworth sleepiness scale	8.7 ± 5.2	8.0 ± 4.6	.6
Ejection fraction, %	65.1 ± 4.5	65.4 ± 4.3	.6
Systolic BP, mm Hg	120.5 ± 16.7	123.3 ± 15.2	.5
Diastolic BP, mm Hg	77.7 ± 10.1	79.9 ± 11.4	.5
Heart rate, bpm	73.2 ± 12.3	74.0 ± 10.7	.8
Sao ₂ , %	97.6 ± 1.3	95.8 ± 8.5	.4
FEV ₁ /FVC, %	99.7 ± 6.4	99.3 ± 6.8	.8
FEV ₁ , %	109.0 ± 21.4	101.4 ± 17.4	.2
FVC, %	107.2 ± 31.9	102.6 ± 15.2	.5
Hypertension, %	19.2	11.1	.4
Diabetes, %	7.4	3.7	.6

OSA = obstructive sleep apnea; Sao₂ = arterial oxygen saturation.

Table 3—Blood Samples in the Lean OSA Group and the Lean Control Group

Characteristics	OSA Group (n = 27)	Control Group (n = 27)	<i>P</i> Value
Hemoglobin, g/dL	15.1 ± 1.5	14.9 ± 1.2	.7
Leukocytes, × 10 ⁹ /μL	6.6 ± 2.2	6.1 ± 1.8	.3
Creatinine, mg/dL	0.8 ± 0.1	0.8 ± 0.1	.9
Urea, mg/dL	31.1 ± 7.6	31.1 ± 7.7	.8
Sodium, mmol/L	140.9 ± 2.5	141.5 ± 2.4	.4
Potassium, mmol/L	4.1 ± 0.4	4.2 ± 0.3	.2
Glycemia, mg/dL	115.1 ± 50.1	94.2 ± 9.8	.04

See Table 1 for expansion of abbreviation.

Table 4—Peak Exercise Data in the Lean OSA Group and the Lean Control Group

Characteristics	OSA Group (n = 27)	Control Group (n = 27)	P Value
VO ₂ , mL/kg/min	28.4 ± 10.0	28.6 ± 8.1	.9
VO ₂ , L/min	1.7 ± 0.7	1.7 ± 0.6	.9
Percentage of predicted VO ₂	122.0 ± 75.0	117.7 ± 47.0	.8
VCO ₂ , mL/kg/min	27.3 ± 11.4	29.8 ± 8.2	.8
Respiratory exchange ratio	1.0 ± 0.1	1.0 ± 0.1	.1
Anaerobic threshold, mL/kg/min	27.7 ± 7.7	24.6 ± 5.9	.2
O ₂ pulse, mL/bpm	11.2 ± 3.9	11.0 ± 3.8	.8
VE/VO ₂	26.6 ± 3.6	28.1 ± 6.1	.2
VE/VCO ₂	26.4 ± 2.7	27.0 ± 4.3	.6
Minute ventilation, L/min	61.8 ± 26.4	66.7 ± 26.06	.5
Ventilatory reserve, %	40.7 ± 16.7	50.1 ± 21.9	.9
SaO ₂ , %	97.6 ± 1.3	95.8 ± 8.5	.4
Modified Borg dyspnea	5.1 ± 2.6	5.3 ± 2.3	.7
Modified Borg leg fatigue	5.3 ± 2.6	4.0 ± 2.6	.08
Systolic BP, mm Hg	170.5 ± 25.8	172.4 ± 23.1	.8
Diastolic BP, mm Hg	81.8 ± 10.4	85.9 ± 14.0	.2
Heart rate, bpm	156.3 ± 12.3	162.2 ± 16.9	.2
Percentage of predicted heart rate	93.5 ± 8.5	96.8 ± 8.7	.2

VO₂ = carbon dioxide production; VE = expired volume per unit time; VO₂ = oxygen consumption. See Table 1 for expansion of other abbreviations.

showed that in morbidly obese patients with OSA, the mean VO₂ was lower when compared with non-apneic subjects with similar BMI and levels of exercise (17.6 mL/kg/min vs 21.1 mL/kg/min, respectively; $P < .001$). Also, a negative correlation between VO₂ max and AHI was demonstrated ($r = -0.4$; $P < .1$). Lin et al¹¹ also report an abnormal CPET result, as reflected by a low VO₂ peak (1.69 ± 0.21 L/min vs 2.34 ± 0.20 L/min; $P < .05$), work peak (119.90 ± 14.90 W vs 154.85 ± 14.10 W; $P < .05$), anaerobic threshold (0.84 ± 0.10 L/min vs 1.26 ± 0.09 L/min; $P < .05$), and oxygen pulse (9.40 ± 1.81 mL/beat vs 12.61 ± 1.37 mL/beat; $P < .05$), in overweight

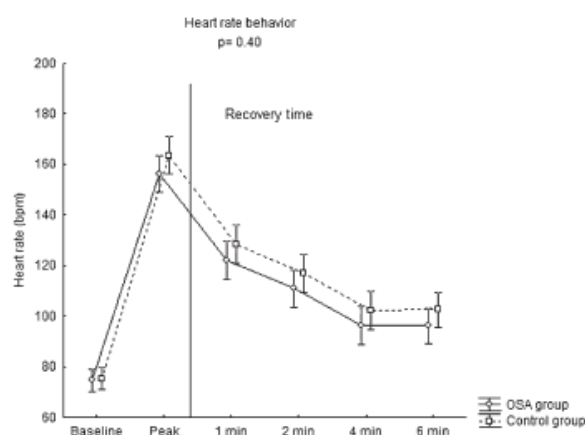


FIGURE 1. Heart rate behavior during exercise. OSA = obstructive sleep apnea.

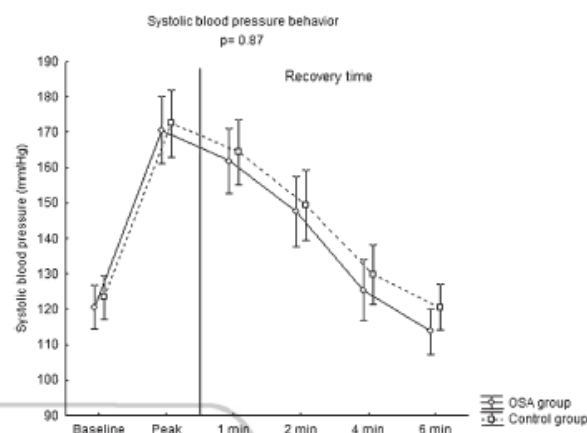


FIGURE 2. Systolic BP behavior during exercise. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

and obese patients with OSA when compared with overweight and obese controls. Moreover, Tryfon et al²⁸ demonstrated that patients with OSA reached a diastolic blood pressure of 110 mm Hg at lower VO₂ compared with normal subjects (1,881.5 ± 703.4 mL/min vs 1,972.3 ± 108.6 mL/min, respectively; $P = .045$). Ozturk et al²⁰ analyzed 19 patients with moderate to severe OSA with a BMI = 30.7 ± 4.6 kg/m² and showed that 14 patients developed abnormal VO₂ responses (defined by a peak VO₂ less than 80% of the predicted value), concluding that patients with OSA had an impaired exercise capacity. Possible reasons for a reduced capacity in OSA are multifactorial and represent an association between sedentarism, obesity, cardiovascular diseases, dyspnea, abnormalities of respiration, and other unknown mechanisms. All studies together suggest that the association between OSA and obesity could be more deleterious to the cardiovascular system than OSA alone in a lean subject.

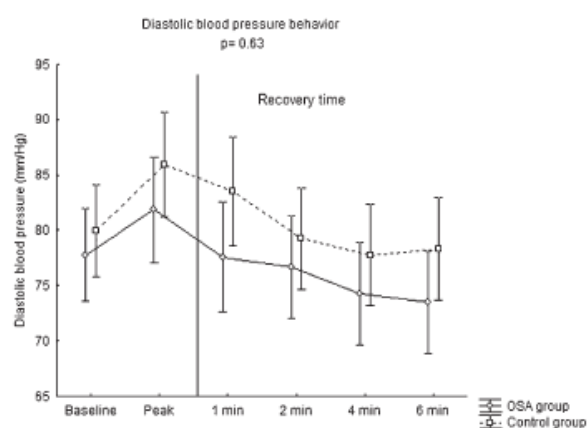


FIGURE 3. Diastolic BP behavior during exercise. See Figure 1 legend for expansion of abbreviation.

The influence of a high BMI on functional capacity during exercise has already been studied. Gallagher et al²⁹ observed that the $\dot{V}O_2$ in morbidly obese subjects was comparable to patients with New York Heart Association class III-IV heart failure (17.8 ± 3.6 mL/kg/min vs 16.5 ± 5.6 mL/kg/min; $P = .14$) and lower than in control subjects (21.3 ± 8.2 mL/kg/min; $P < .007$). An increase in the $\dot{V}O_2$ peak was also demonstrated with decreases in BMI. Salvadori et al³⁰ found that the $\dot{V}O_2$ at the anaerobic threshold was diminished and reached at a significantly lower work rate in obese subjects. Thus, when a group that already has exercise dysfunction was studied, the impact of OSA could be overestimated, and additional cardiovascular consequences, such as hypertension, cardiac arrhythmia, and metabolic syndrome, could contribute to impairment of the functional capacity.

In contrast, our results support Kaleth et al,³¹ who found no differences at the exercise peak between the overweight, middle-aged patients with OSA and the middle-aged controls when considering $\dot{V}O_2$ (21.9 ± 0.8 mL/kg/min vs 21.9 ± 1.6 mL/kg/min, respectively; $P > .05$) and RER (1.13 ± 0.07 vs 1.16 ± 0.06 , respectively; $P > .05$). Alonso-Fernández et al¹⁹ also reported no differences in the peak exercise capacity between 31 patients with moderate to severe OSA and 15 matched controls, as measured by achievement of a similar work peak rate (112 ± 16 W vs 113 ± 23 W, respectively; $P = .85$) and $\dot{V}O_2$ (24.99 ± 6.81 mL/kg/min vs 25.32 ± 7.62 mL/kg/min; $P = .89$).

Gender also influences functional capacity. Cintra et al³² found that male patients with OSA had a higher peak $\dot{V}O_2$ (33.3 ± 10.2 mL/kg/min vs 23.3 ± 7.0 mL/kg/min; $P < .001$), % predicted peak $\dot{V}O_2$ ($116. \pm 27.7$ vs 91.3 ± 28.7 ; $P < .0001$), and oxygen pulse (16.5 ± 4.3 mL/beat vs 11.0 ± 3.1 mL/beat; $P < .001$) compared with female patients with OSA. A significant negative correlation was found between the severity of OSA, as measured by the AHI, and functional capacity, measured by peak $\dot{V}O_2$ ($r = -0.4$; $P < .05$), in women, but not in men. We included a similar number of female subjects in both groups to blunt this effect. Although patients with OSA were consecutively assigned to participate of this study, we observed a predominance of inclusion of female gender, which would not be expected, because OSA is more frequent among men.¹ This finding would be probably due to the inclusion criteria of BMI < 25 kg/m² or because women were more sedentary in our sample. The majority of dropout active subjects were men. The metabolic mechanisms underlying exercise responses are not well understood. Some studies have suggested that abnormal glycolytic and oxidative metabolisms due to hypoxemia are presented in OSA and can limit exercise.^{33,34} Our results showed an abnormal glyce-

mia even in lean patients with OSA when compared with non-OSA controls (115.1 ± 50.1 mg/dL vs 94.2 ± 9.8 mg/dL, respectively; $P = .04$). Sleep fragmentation is another potential factor that could affect the cardiovascular system. As expected, our results show a higher arousal index in patients with OSA compared with controls (14.7 ± 8.2 vs 9.1 ± 4.3 , respectively; $P < .01$). Oliver et al³⁵ reported a decrease treadmill endurance performance in sleep deprivation subjects. Azboy and Kaygisizk³⁶ suggested that one night of sleep deprivation may reduce exercise performance by decreasing exercise minute ventilation and time to exhaustion. However, the majority of studies addressing this issue used sleep deprivation protocol and the role of sleep fragmentation on exercise capacity remains under investigation.

The OSA population exhibited a larger cervical circumference when compared with the non-OSA group (33.7 ± 3.5 cm vs 31.4 ± 2.8 , respectively; $P = .01$) with a similar BMI, suggesting the influence of anatomic aspects in OSA development. Moreover, our population was characterized by a high prevalence of mild and moderate OSA, because severe disease is not common in the lean population. Thus, the results of this study cannot be applied to the general population with OSA because we did not evaluate the consequences of severe OSA.

In conclusion, high glycemia and cervical circumference enlargement are the main characteristics of lean patients with OSA. Exercise performance is similar between lean patients with OSA and lean non-subjects with OSA considering the peak $\dot{V}O_2$, AT, and RER. These results suggest that OSA does not impair functional capacity in lean subjects and that obesity probably participates in the diminished cardiopulmonary capacity observed in patients with OSA.

ACKNOWLEDGMENTS

Author contributions: ■■■■

Financial/nonfinancial disclosures: The authors have reported to *CHEST* that no potential conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

REFERENCES

1. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-1235.
2. Leung RST, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(12):2147-2165.
3. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283(14):1829-1836.
4. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-1384.

5. Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest*. 1994;106(2):466-471.
6. Koehler U, Becker HF, Grimm W, Heitmann J, Peter JH, Schäfer H. Relations among hypoxemia, sleep stage, and bradycardia during obstructive sleep apnea. *Am Heart J*. 2000;139(1 pt 1):142-148.
7. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998;97(21):2154-2159.
8. Jean-Louis G, Zizi F, Clark LT, Brown CD, McFarlane SL. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(3):261-272.
9. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep*. 2008;31(8):1079-1085.
10. Young T, Finn L, Peppard PE, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-1078.
11. Lin CC, Hsieh WY, Chou CS, Liaw SF. Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Physiol Neurobiol*. 2006;150(1):27-34.
12. Przybyłowski T, Bielicki P, Kumor M, et al. Exercise capacity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol*. 2007;58(pt 2)(suppl 5):563-574.
13. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005;165(20):2408-2413.
14. Serés L, López-Ayerbe J, Coll R, et al. [Cardiopulmonary function and exercise capacity in patients with morbid obesity]. *Rev Esp Cardiol*. 2003;56(6):594-600.
15. Davies CTM, Godfrey S, Light M, Sargeant AJ, Zeidifard E. Cardiopulmonary responses to exercise in obese girls and young women. *J Appl Physiol*. 1975;38(3):373-376.
16. Corrà U, Mezzani A, Bosimini E, Giannuzzi P. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in chronic heart failure: a prognosticating algorithm for the individual patient. *Chest*. 2004;126(3):942-950.
17. Eisner MD, Blanc PD, Yelin EH, et al. COPD as a systemic disease: impact on physical functional limitations. *Am J Med*. 2008;121(9):789-796.
18. Eisner MD, Iribarren C, Yelin EH, et al. Pulmonary function and the risk of functional limitation in chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Epidemiol*. 2008;167(9):1090-1101.
19. Alonso-Fernández A, García-Río F, Arias MA, et al. Obstructive sleep apnoea-hypoapnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J*. 2006;27(2):207-215.
20. Ozturk L, Metin G, Cuhadaroglu C, et al. Cardiopulmonary responses to exercise in moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Tuberkuloz ve Toraks Dergisi*. 2005;53(1):10-18.
21. Rechtschaffen A, Kales A. *A Manual of Standardized Terminology, Technique and Scoring System for Sleep Stages of Human Sleep*. Los Angeles, CA: Los Angeles Brain Information Service, Brain Information Institute; 1968.
22. EEG arousals: scoring rules and examples: a preliminary report from the Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1992;15(2):173-184.
23. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. *Sleep*. 1999;22(5):667-689.
24. Barbosa e Silva O, Sobral Filho DC. A new proposal to guide velocity and inclination in the ramp protocol for the treadmill ergometer. *Arq Bras Cardiol*. 2003;81(1):42-47.
25. American Thoracic Society. ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167(2):211-277.
26. American Thoracic Society. Standardization of spirometry, 1994 update. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152(3):1107-1136.
27. Vanhecke TE, Franklin BA, Zalesin KC, et al. Cardiorespiratory fitness and obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese patients. *Chest*. 2008;134(3):539-545.
28. Tryfon S, Staņopoulos I, Dascalopoulou E, Argyropoulou P, Bouros D, Mavrofridis E. Sleep apnea syndrome and diastolic blood pressure elevation during exercise. *Respiration*. 2004;71(5):499-504.
29. Gallagher MJ, Franklin BA, Ehrman JK, et al. Comparative impact of morbid obesity vs heart failure on cardiorespiratory fitness. *Chest*. 2005;127(6):2197-2203.
30. Salvadori A, Fanari P, Mazza P, Agosti R, Longhini E. Work capacity and cardiopulmonary adaptation of the obese subject during exercise testing. *Chest*. 1992;101(3):674-679.
31. Kaleth AS, Chittenden TW, Hawkins BJ, et al. Unique cardiopulmonary exercise test responses in overweight middle-aged adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2007;8(2):160-168.
32. Cintra F, Poyares D, Rizzi CF, et al. Cardiorespiratory response to exercise in men and women with obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2009;10(3):368-373.
33. Vanuxem D, Badier M, Guillot C, Delpierre S, Jahjah F, Vanuxem P. Impairment of muscle energy metabolism in patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med*. 1997;91(9):551-557.
34. Bonanni E, Pasquali L, Manca ML, et al. Lactate production and catecholamine profile during aerobic exercise in normotensive OSAS patients. *Sleep Med*. 2004;5(2):137-145.
35. Oliver SJ, Costa RJ, Laing SJ, et al. One night of sleep deprivation decreases treadmill endurance performance. *Eur J Appl Physiol*. 2009.
36. Azboy O, Kaygisiz Z. Effects of sleep deprivation on cardiorespiratory functions of the runners and volleyball players during rest and exercise. *Acta Physiol Hung*. 2009;96(1):29-36.

9 REFERÊNCIAS

-
- 1 Martinez D. Histórico. In: Martinez D. Prática da medicina do sono. 1a ed. São Paulo: Fundo editorial BYK; 1999. p.175-177
 - 2 Guilleminault C. Obstructive sleep apnea. The clinical syndrome and historical perspective. *Med Clin North Am* 1985;69(6):1187-1203.
 - 3 Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973;181(102):856-858.
 - 4 Motta J, Guilleminault C, Schroeder JS, Dement WC. Tracheostomy and hemodynamic changes in sleep-induced apnea. *Ann Intern Med* 1978;89(4):454-458.
 - 5 Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet* 1981;1(8225):862-865.
 - 6 Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of CPAP therapy on daytime function in patients with mild sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1997;52:114–119.
 - 7 McNicholas WT. Cardiovascular outcomes of CPAP therapy in obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2007;293:R1666–R1670.
 - 8 Santamaria J, Iranzo A, Montserrat JM, de Pablo J. Persistent sleepiness in CPAP treated obstructive sleep apnea patients: Evaluation and treatment. *Sleep Med Rev* 2007;11:195–207.
 - 9 World Health Organization. Fact sheets. Obesity and overweight. What are overweight and obesity [texto da internet]. Gênova: WHO. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/en/index.html>

-
- 10 Da Silva R. Introdução ao estagiamento do sono humano. *Braz J Epilepsy Clin Neurophysiol* 1996;3:187-199.
 - 11 Rechtschaffen A, Kales A. A manual of standardized terminology, technique and scoring system for sleep stages of human sleep. Los Angeles Brain Information Service, Brain Information Institute, Los Angeles, CA. 1968.
 - 12 Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and association events. Rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL. 2007.
 - 13 Roehrs T. Sleep Physiology and Pathophysiology. *Clin Cornerstone* 2000;2:1-15.
 - 14 Sleep-related breathing disorders in adults: Recommendations for Syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999;22(5):667-689.
 - 15 Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The New Aasm Criteria for Scoring Hypopneas: Impact on the Apnea Hypopnea Index. *Sleep* 2009;32(2):150-157.
 - 16 Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, Daniels S, Floras JS, Hunt CE, Olson LJ, Pickering TG, Russell R, Woo M, Young T. Sleep apnea and cardiovascular disease. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(8):686-717.
 - 17 Remmers JE, deGroot WJ, Sauerland EK, Anch AM. Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. *J Appl Physiol* 1978;44:931-938.
 - 18 White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1363-1370.

-
- 19 Fogel RB, Trinder J, Malhotra A, Stanchina M, Schory KE, White DP. Within-breath control of genioglossal activation in humans: effects of sleep-wake state. *J Physiol* 2003;550:899-910.
- 20 Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;168:522-530.
- 21 Fogel RB, Malhotra A, White DP. Sleep – 2: Pathophysiology of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Thorax* 2004;59:159-163.
- 22 Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-143.
- 23 Young T, Shahar E, Nieto J, Redline S, Newman A, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults. *Arch Intern Med* 2002;162: 893-900.
- 24 Young T, Peppard E, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea – A population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:1217-1239.
- 25 Tishler PV, Larkin EK, Scluchter MD, Redline S. Incidence of sleep-disordered breathing in an urban adult population. *JAMA* 2003;289(17):2230-2237.
- 26 Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Have TT, Rein J, Bella-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women – Effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163:608-613.

-
- 27 World Health Organization. Global strategy on diet, physical activity and health. Obesity and overweight [texto da internet]. Gênova: WHO. Disponível em: <http://www.who.int/dietphysicalactivity/publications/facts/obesity/en/>
- 28 Poirier P, Giles TD, Bray GA, Hong Y, Stern JS, Pi-Sunyer FX, Eckel RH; American Heart Association; Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation, and effect of weight loss: an update of the 1997 American Heart Association Scientific Statement on Obesity and Heart Disease from the Obesity Committee of the Council on Nutrition, Physical Activity, and Metabolism. *Circulation* 2006;113(6):898-918.
- 29 Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005;99:1592-1599.
- 30 Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284(23):3015-3021.
- 31 Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE. Polysomnography before and after weight loss in obese patients with severe sleep apnea. *Int J Obes* 2005;29(9):1048-54.
- 32 Aguiard RN, Riedel BW, Lichstein KL, Grieve FG, Johnson CT, Noe SL. Daytime functioning in obstructive sleep apnea patients: exercise tolerance, subjective fatigue, and sleepiness. *Appl Psychophysiol Biofeedback* 1998;23(4):207-217.
- 33 Basta M, Lin HM, Pejovic S, Sarrigiannidis A, Bixler E, Vgontzas AN. Lack of regular exercise, depression, and degree of apnea are predictors of excessive daytime sleepiness in patients with sleep apnea: sex differences. *J Clin Sleep Med* 2008;4(1):19-25.

-
- 34 Bano K, Kryger MH. Sleep apnea: Clinical investigations in humans. *Sleep Med* 2007;8:400-426.
- 35 Mattei A, Tabbia G, Baldi S. Diagnosis of sleep apnea. *Minerva Med* 2004;95:213-231.
- 36 Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-1235.
- 37 Skomro RP, Kryger MH. Clinical presentations of obstructive sleep apnea syndrome. *Prog Cardio Dis* 1999;41(5):331-340.
- 38 Miletin MS, Hanly PJ. Measurement properties of the Epworth sleepiness scale. *Sleep Med* 2003;4:195-199.
- 39 Chervin RD. Sleepiness, fatigue, tiredness, and lack of energy in obstructive sleep apnea. *Chest* 2000;118(2):372-379.
- 40 Gonçalves MA, Guilleminault C, Ramos E, Palha A, Paiva T. Erectile dysfunction, obstructive sleep apnea syndrome and nasal CPAP treatment. *Sleep Medicine* 2005;6:333–339.
- 41 McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:154-160.
- 42 Redline S, Budhiraja R, Kapur V, Marcus CL, Mateika JH, Mehra R, Pathasarthy S, Somers VK, Strohl KP, Sulit LG, Gozal D, Wise M, Quan SF. The scoring of respiratory events in sleep: Reliability and validity. *J Clin Sleep Med* 2007;3(2):169-200.
- 43 George CFP. Diagnostic techniques in obstructive sleep apnea. *Prog Cardio Dis* 1999;41(5):355-366.

-
- 44 Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J* 1995;8:1161–1178.
- 45 Henderson JH, Strollo PJ. Medical management of obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 1999;4(5):377-386.
- 46 Sociedade Brasileira de Sono, Sociedade Brasileira de Rinologia, Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia. I Consenso em ronco e apnéia do sono. São Paulo; 2000. Disponível em: <http://www.sbsono.com.br>
- 47 Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric Surgery - A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA* 2004;292(14):1724-1737.
- 48 Fritscher LG, Mottin CC, Canani S, Chatkin JM. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obes Surg* 2007;17(1):95-9.
- 49 Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath* 2007;11:1-22.
- 50 Campos-Rodriguez F, Perez-Ronchel J, Grilo-Reina A, Lima-Alvarez J, Benitez MA, Almeida-Gonzalez C. Long-term effect of continuous positive airway pressure on BP in patients with hypertension and sleep apnea. *Chest* 2007;132:1847-1852.
- 51 Darkova Z, Petrasoya D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest* 2008;134:686–692.
- 52 Leung RS, Bradley TD. Sleep apnea and cardiovascular disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:2147-2165.

-
- 53 Somers VK, Mark AL, Zavala DC et al. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989;67:2101–2106.
- 54 Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998;98:1071–1077.
- 55 Serebrovskaya TV, Manukhina EB, Smith ML, Downey HF, Mallet RT. Intermittent hypoxia: cause of or therapy for systemic hypertension? *Exp Biol Med* 2008;233(6):627-50.
- 56 Davies RJO, Beet PJ, Roberts SJ, Ali NJ, Stradling JR. Arterial blood pressure responses to graded transient arousal from sleep in normal humans. *J Appl Physiol* 1993;3(74):1123–1130.
- 57 Perry JC, D'Almeida V, Souza FG, Schoorlemmer GH, Colombari E, Tufik S. Consequences of subchronic and chronic exposure to intermittent hypoxia and sleep deprivation on cardiovascular risk factors in rats. *Respir Physiol Neurobiol.* 2007;156(3):250-258.
- 58 Coy TV, Dimsdale JE, Ancoli-Israel S, Clausen J. Sleep apnoea and sympathetic nervous system activity. *J Sleep Res* 1996;5:42-50.
- 59 Morgan BJ, Carbtree DC, Palta M, Skatrud J. Combine hypoxia and hypercapnia evokes long-lasting sympathetic activation in humans. *J Appl Physiol.* 1995; 79(1):205-213.
- 60 Smith ML, Neidermaier ON, Hardy SM, Decker MJ, Strohl KP. Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. *J Auton Nerv Syst* 1996;56:184-90.
- 61 Blasi AJ, Valladares E, Juarez R, Baydur A, Khoo MCK. Determinants of heart rate variability in obstructive sleep apnea síndrome during wakefulness and sleep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2005;288:H1103-H1112.

-
- 62 Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest* 1995;96:1897-1904.
- 63 Singh JP, Larson MG, Tsuji H, Evans JC, O'Donnell CJ, Levy D. Reduced heart rate variability and new-onset hypertension. Insights into pathogenesis of hypertension: The Framingham Heart Study. *Hypertension* 1998;32:293-297.
- 64 Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-1752.
- 65 Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000;284(23):3015-3021.
- 66 Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *JAMA* 2000;283:1829-1836.
- 67 Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnea syndrome as a risk for hypertension: populational study. *BMJ* 2000;320:479-482.
- 68 Hla KM, Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Stubbs M. Longitudinal association of sleep-disordered breathing and nondipping of nocturnal blood pressure in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 2008;31(6):795-800.
- 69 Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(1):19-25.

-
- 70 Shamsuzzaman ASM, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea. Implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 2003;290:1906-1914.
- 71 Lüthje L, Andreas S. Obstructive sleep apnea and coronary artery disease. *Sleep Med Rev* 2008;12:19-31.
- 72 Franklin KA, Nilsson JB, Sahlin C, Naslund U. Sleep apnea and nocturnal angina. *LANCET* 1995;345:1085-1087.
- 73 Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman B. Investigating the relationship between stroke and sleep apnea. *Stroke* 1996;27:401-407.
- 74 Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley D. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med* 2005;172:1447-1451.
- 75 Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. *Circulation* 1998;97:2154-2159.
- 76 Chan J, Sanderson J, Chan W, Lai C, Choy D, Ho A. Prevalence of sleep-disordered breathing in diastolic heart failure. *Chest* 1997;111:1488-1493.
- 77 Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, Cintra FD, Vieira M, Ponchirolli A, de Paola A, Tufik S, Poyares D. Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2008;21(12):1355-1361.
- 78 Oliveira W, Campos O, Cintra F, Matos LN, Vieira ML, Rollim B, Fujita L, Tufik S, Poyares D. Impact of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Left Atrial

Volume and Function in Patients with Obstructive Sleep Apnea Assessed by Real-Time Three-Dimensional Echocardiography. *Heart* 2009. Epub 2009 Jul 29.

79 Bradley D, Floras JS. Sleep apnea and heart failure. Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107:1671-1678.

80 Guilleminault C, Connolly SJ, Winkle RA. Cardiac arrhythmia and conduction disturbances during sleep in 400 patients with sleep apnea syndrome. *Am J Cardiol* 1983;52:490-494.

81 Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173(8):910-916.

82 Hoffstein V, Mateika S. Cardiac arrhythmias, snoring, and sleep apnea. *Chest* 1994;106:466-471.

83 Weismann IM, Zeballos RJ. Clinical exercise testing. *Clin Chest Med* 2001;22:679-698.

84 American Thoracic Society. ATS Statement: Guidelines for the Six-minute Walk Test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:111-117.

85 Miyamoto S, Nagaya N, Satoh T, Kyotani S, Sakamaki F, Fujita M, Nakanishi N, Miyatake K. Clinical correlates and prognostic significance of Six-minute walk test in patients with primary pulmonary hypertension. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:487-492.

-
- 86 Zugck C, Krüger C, Dürr S, Gerber SH, Haunstetter A, Hornig K, Kübler W, Haass M. Is the 6-minute walk test a reliable substitute for peak oxygen uptake in patients with dilated cardiomyopathy? *Eur Heart J* 2000;21:540-549.
- 87 Singh SJ, Morgan MD, Scott S, Walters D, Hardman AE. Development of a shuttle walking test for a disability in patients with chronic airways obstruction. *Thorax* 1992;47:1019-1024.
- 88 Morales FJ, Martinez A, Méndez A, Agarrado A, Ortega F, Fernández-Guerra J, Montemayor T, Burgos J. Shuttle versus six-minute walk test in the prediction of outcome in chronic heart failure. *Int J Cardiol* 2000;76:101-105.
- 89 Payne GE, Skehan JD. Shuttle walking test: a new approach for evaluating patients with pacemakers. *Heart* 1996;75:414-418.
- 90 ATS/ACCP statement on cardiopulmonary exercise testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167(2):211-277.
- 91 Myers J, Gullestad L, Vagelos R, Do D, Bellin D, Ross H, Fowler MB. Cardiopulmonary exercise testing and prognosis in severe heart failure: 14 mL/kg/min revisited. *Am Heart J* 2000;139:78-84.
- 92 Fletcher GF, Froelicher VF, Hartley LH, Haskell WL, Pollock ML. Exercise standards. A statement for health professionals from the American Heart Association. *Circulation* 1990;82:2286-2322.
- 93 Lear SA, Brozic A, Myers JN, Ignaszewski A. Exercise Stress Testing - An Overview of Current Guidelines. *Sports Med* 1999;27:285-312.
- 94 Sociedade Brasileira de Cardiologia. II Diretrizes da Sociedade Brasileira de Cardiologia sobre Teste ergométrico. *Arq Bras Cardiol* 2002;78(2):1-18.

-
- 95 Pina IL, Balady GJ, Hanson P, Labovitz AJ, Madonna DW, Myers J. Guidelines for clinical exercise testing laboratories. A statement for healthcare professionals from the Committee on Exercise and Cardiac Rehabilitation, American Heart Association. *Circulation* 1995;91:912-921.
- 96 Sociedade Brasileira de Cardiologia. Diretriz de Técnicas e Equipamentos para Realização de Exames em Ergometria e Ergoespirometria. *Arq Bras Cardiol* 2003;80(4):457-464.
- 97 Neder JA, Nery L. Fisiologia clínica do exercício. Teoria e prática. 1 ed. São Paulo, 2003.
- 98 Harms CA. Does gender affect pulmonary function and exercise capacity? *Respir Physiol Neurobiol* 2006;156:137-146.
- 99 Shephard RJ. Exercise and training in women, Part II: Influence of menstrual cycle and pregnancy. *Can J Appl Physiol* 2000; 25: 35-54.
- 100 Serés L, López-Ayerbe J, Coll R, Rodríguez O, Manresa JM, Marrugat J, Alastrue A, Formiguera X, Valle V. Cardiopulmonary function and exercise capacity in patients with morbid obesity. *Rev Esp Cardiol* 2003;56:594-600.
- 101 Salvadori A, Fanari P, Mazza P, Agosti R, Longhini E. Work capacity and cardiopulmonary adaptation of the obese subject during exercise testing. *Chest* 1992;101:674-679.
- 102 Lavie CJ, Milani RV, Mehra MR. Peak exercise oxygen pulse and prognosis in chronic heart failure. *Am J Cardiol* 2004;93:588–593.
- 103 Stelken AM, Younis LT, Jennison SH, Miller DD, Miller LW, Shaw LJ, Kargl D, Chaitman BR. Prognostic value of cardiopulmonary exercise testing using percent

-
- achieved of predicted peak oxygen uptake for patients with ischemic and dilated cardiomyopathy. *J Am Coll Cardiol* 1996;27:345-352.
- 104 Cohen-Solal A, Barnier P, Pessione F, Seknadji P, Dogeart D, Laperche T, Gourgon R. Comparison of the long term prognostic value of peak exercise oxygen pulse and peak oxygen uptake in patients with chronic heart failure. *Heart* 1997;78:572-576.
- 105 Baarends EM, Schols AM, Mostert R, Wouters EF. Peak exercise response in relation to tissue depletion in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Eur Respir J* 1997;10(12):2807-2813.
- 106 Myers J. Applications of cardiopulmonary exercise testing in management of cardiovascular and pulmonary disease. *Int J Sports Med* 2005;26:S49-S55.
- 107 Dempsey JA. Exercise carbon dioxide retention in chronic obstructive pulmonary disease. A case for ventilation/perfusion mismatch combined with hyperinflation. *Am J Crit Care Med* 2002;166:634-634.
- 108 Lin CC, Hsieh WY, Chou CS, Shwu-Fang L. Cardiopulmonary exercise testing in obstructive sleep apnea syndrome. *Respir Physiol & Neurobiol* 2006;150:27-34.
- 109 Tryfon S, Stanopoulos I, Dascalopoulou E, Argyropoulou P, Bouros D, Mavrofridis E. Sleep apnea syndrome and diastolic blood pressure elevation during exercise. *Respiration* 2004;71:499-504.
- 110 Vanhecke TE, Franklin BA, Zalesin KC, Sangal RB, deJong AT, Agrawal V, McCullough PA. Cardiorespiratory fitness and obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese patients. *Chest* 2008;134:539-545.

-
- 111 Hargens TA, Guill SG, Zedalis D, Gregg JM, Nickols-Richardson SM, Herbert WG. Attenuated heart rate recovery following exercise testing in overweight young men with untreated obstructive sleep apnea. *Sleep* 2008;31(1):104-110.
- 112 Ozturk L, Metin G, Cuhadaroglu C, Utkuasavas A, Tutluoglu B. Cardiopulmonary responses to exercise in moderate-to-severe obstructive sleep apnea. *Tuberkuloz ve Toraks Dergisi* 2005;53(1):10-18.
- 113 Vanuxem D, Badier M, Guillot C, Delpierre S, Jahjah F, Vanuxem P. Impairment of muscle energy metabolism in patients with sleep apnoea syndrome. *Respir Med* 1997;91:551-557.
- 114 Alonso-Fernández A, García-Rio F, Arias MA, Mediano O, Pino JM, Martínez I, Villamor J. Obstructive sleep apnoea-hipoapnoea syndrome reversibly depresses cardiac response to exercise. *Eur Heart J* 2006;27:207-215.
- 115 Kaleth AS, Chittenden TW, Hawkins BJ, Hargens TA, Guill SG, Zedalis D, Gregg JM, Hebert WG. Unique cardiopulmonary exercise test responses in overweight middle-aged adults with obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 2007;8(2):160-168.
- 116 Przybylowski T, Bielicki P, Kumor M, Hildebrand K, Maskey-Warzechowska M, Korczynski P, Chazan R. Exercise capacity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Physiol Pharmacol* 2007;58(5):563-574.
- 117 Lin CC, Lin CK, Wu KM, Chou CS. Effect of Treatment by Nasal CPAP on cardiopulmonary exercise test in obstructive sleep apnea syndrome. *Lung* 2004;182:199-212.
- 118 Maeder MT, Ammann P, Münzer T, Schoch OD, Korte W, Hürny C, Myers J, Rickli H. Continuous positive airway pressure improves exercise capacity and heart rate recovery in obstructive sleep apnea. *Int J Cardiol* 2009;132:75-83.

-
- 119 EEG arousals: scoring rules and examples. A preliminary report from Sleep Disorders Atlas Task Force of the American Sleep Disorders Association. *Sleep* 1992;15:173-184.
- 120 Sociedade Brasileira de Cardiologia-SBC; Sociedade Brasileira de Hipertensão-SBH; Sociedade Brasileira de Nefrologia-SBN. V Diretrizes brasileiras para hipertensão arterial. *Arq Bras Cardiol* 2007;89(3):e24-e79.
- 121 Douglas PS, Khandheria B, Stainback RF, Weissman NJ, Brindis RG, Patel MR, et al. ACCF/AHA/ACEP/ASNC/SCAI/SCCT/SCMR 2007 appropriateness criteria for transthoracic and transesophageal echocardiography: a report of the American College of Cardiology Foundation Quality Strategic Directions Committee Appropriateness Criteria Working Group, American Society of Echocardiography, American College of Emergency Physicians, American Society of Nuclear Cardiology, Society for Cardiovascular Angiography and Interventions, Society of Cardiovascular Computed Tomography, and the Society for Cardiovascular Magnetic Resonance endorsed by the American College of Chest Physicians and the Society of Critical Care Medicine. *J Am Coll Cardiol* 2007;50:187-204.
- 122 Standardization of spirometry, 1994 update. American Thoracic Society. *Am J Crit Care Med* 1995;152(3):1107-1136.
- 123 Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between men and women in the clinical presentation of patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2005;28(3):309-314.
- 124 Valencia-Flores M, Bliwise DL, Guilleminault C, Rhoads NP, Clerk A. Gender differences in sleep architecture in sleep apnoea syndrome. *J Sleep Res* 1992;1:51-53.

-
- 125 O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161:1465-1472.
- 126 Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev* 2003;7(5):377-389.
- 127 Pillar G, Malhotra A, Fogel R, Beauregard J, Schnall R, White DP. Airway mechanics and ventilation in response to resistive loading during sleep: influence of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 200;162(5):16-27-1632.
- 128 Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev* 2008; 12:481-496.
- 129 Popovic RM, White DP. Influence of gender on waking genioglossal electromyogram and upper airway resistance. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(2):725-731.
- 130 Dancey DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Hoffstein V. Impact of menopause on the prevalence and severity of sleep apnea. *Chest* 2001;120:151-155.
- 131 Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 2003;167:1181-1185.
- 132 Gallagher MJ, Franklin BA, Ehrman JK, Kateyan SJ, Brawner CA, de Jong AT, McCullough PA. Comparative impact of morbid obesity vs heart failure on cardiorespiratory fitness. *Chest* 2005;127:2197-2203.
- 133 Whipp BJ, Davis JA. The ventilatory stress of exercise in obesity. *Am Rev Respir Dis* 1984;129:S90-S92.

-
- 134 Kannel WB. Historic perspectives on the relative contributions of diastolic and systolic blood pressure elevation to cardiovascular risk profile. *Am H J* 1999;138:S205-S210.
- 135 Wang T, Parise H, Levy D, D'Agostino RB, Wolf P, Vasan RS, Benjamin EJ. Obesity and the risk of new-onset atrial fibrillation. *JAMA* 2004;292:2471-2477.
- 136 Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab*, November 2008;93(11):S9–S30.
- 137 Bonani E, Pasquali L, Manca ML, Maestri M, Prontera C, Fabbrini M, Berrettini S, Zucchelli G, Siciliano G, Murri L. Lactate production and catecholamine profile during aerobic exercise in normotensive OSAS patients. *Sleep Med* 2004;5:137-145.

Abstract

Purpose: To evaluate the functional capacity in men and women with Obstructive Sleep Apnea (OSA) and to analyze its impact on exercise capacity and blood parameters in lean subjects.

Methods: OSA patients were selected from database of Sleep Institute of São Paulo city. All subjects underwent clinical evaluation, blood sample withdrawal, polysomnography, a maximum limited symptom cardiopulmonary exercise test, 2D-transthoracic echocardiography and spirometry. An Apnea-hypopnea Index (AHI) ≥ 5 events/hour was used for OSA diagnosis.

Results: Men had higher peak oxygen consumption (VO_2), dioxide of carbon production, oxygen pulse, heart rate (HR) and systolic blood pressure (SBP). A significant negative correlation was found between severity of OSA as measured by AHI, and peak VO_2 in women. Exercise performance is similar between lean OSA patients and lean non-OSA subjects considering the peak VO_2 , anaerobic threshold, and respiratory exchange ratio. High glycemia and cervical circumference enlargement are the main characteristics of lean OSA. There were no differences in HR, SBP and diastolic blood pressure during exercise between women and men with OSA, and between lean subjects.

Conclusions: There was a correlation between OSA severity and VO_2 in women. OSA did not influence exercise capacity in lean patients. In summary, gender and BMI influences exercise capacity in OSA patients

Livros Grátis

(<http://www.livrosgratis.com.br>)

Milhares de Livros para Download:

[Baixar livros de Administração](#)

[Baixar livros de Agronomia](#)

[Baixar livros de Arquitetura](#)

[Baixar livros de Artes](#)

[Baixar livros de Astronomia](#)

[Baixar livros de Biologia Geral](#)

[Baixar livros de Ciência da Computação](#)

[Baixar livros de Ciência da Informação](#)

[Baixar livros de Ciência Política](#)

[Baixar livros de Ciências da Saúde](#)

[Baixar livros de Comunicação](#)

[Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE](#)

[Baixar livros de Defesa civil](#)

[Baixar livros de Direito](#)

[Baixar livros de Direitos humanos](#)

[Baixar livros de Economia](#)

[Baixar livros de Economia Doméstica](#)

[Baixar livros de Educação](#)

[Baixar livros de Educação - Trânsito](#)

[Baixar livros de Educação Física](#)

[Baixar livros de Engenharia Aeroespacial](#)

[Baixar livros de Farmácia](#)

[Baixar livros de Filosofia](#)

[Baixar livros de Física](#)

[Baixar livros de Geociências](#)

[Baixar livros de Geografia](#)

[Baixar livros de História](#)

[Baixar livros de Línguas](#)

[Baixar livros de Literatura](#)
[Baixar livros de Literatura de Cordel](#)
[Baixar livros de Literatura Infantil](#)
[Baixar livros de Matemática](#)
[Baixar livros de Medicina](#)
[Baixar livros de Medicina Veterinária](#)
[Baixar livros de Meio Ambiente](#)
[Baixar livros de Meteorologia](#)
[Baixar Monografias e TCC](#)
[Baixar livros Multidisciplinar](#)
[Baixar livros de Música](#)
[Baixar livros de Psicologia](#)
[Baixar livros de Química](#)
[Baixar livros de Saúde Coletiva](#)
[Baixar livros de Serviço Social](#)
[Baixar livros de Sociologia](#)
[Baixar livros de Teologia](#)
[Baixar livros de Trabalho](#)
[Baixar livros de Turismo](#)