



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE FISIOTERAPIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

SÍLVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA

**EFEITO AGUDO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE
MARCADORES INFLAMATÓRIOS, ATIVIDADE AUTONÔMICA CARDÍACA E
VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO: um estudo controlado e randomizado**

Recife

2020

SÍLVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA

**EFEITO AGUDO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE
MARCADORES INFLAMATÓRIOS, ATIVIDADE AUTONÔMICA CARDÍACA E
VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO: um estudo controlado e randomizado**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Fisioterapia.

Área de concentração: Fisioterapia na atenção à Saúde.

Orientadora: Prof^ª Dr^ª Anna Myrna Jaguaribe de Lima.

Coorientadora: Prof^ª Dr^ª Maria do Socorro Brasileiro Santos.

Recife

2020

Catálogo na fonte
Bibliotecária: Mônica Uchôa, CRB4-1010

F383e Ferreira, Sílvia Thamilis Barbosa Pessoa.
Efeito agudo do treinamento muscular inspiratório sobre marcadores inflamatórios, atividade autonômica cardíaca e variáveis cardiovasculares em pacientes com apneia obstrutiva do sono: um estudo controlado e randomizado / Sílvia Thamilis Barbosa Pessoa Ferreira. – 2020.
117 f.: il.; tab.; quad.; 30 cm.

Orientadora: Anna Myrna Jaguaribe de Lima.
Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-graduação em Fisioterapia. Recife, 2020.
Inclui referências, apêndices e anexos.

1. Apneia obstrutiva do sono. 2. Inflamação. 3. Exercícios respiratórios. 4. Atividade simpática. 5. Variabilidade da frequência cardíaca. I. Lima, Anna Myrna Jaguaribe de (Orientadora). II. Título.

616.858 89 CDD (20.ed.)

UFPE (CCS2020-138)

SÍLVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA

**EFEITO AGUDO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE
MARCADORES INFLAMATÓRIOS, ATIVIDADE AUTÔNOMICA CARDÍACA E
VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO: um estudo controlado e randomizado**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de Pernambuco, como requisito parcial para obtenção do grau de Mestre em Fisioterapia.

Aprovada em: 27/05/2020

BANCA EXAMINADORA

Profª. Drª. Anna Myrna Jaguaribe de Lima (Orientadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Profª. Drª. Daniella Cunha Brandão (Presidente da banca examinadora)
Universidade Federal de Pernambuco

Profº. Dr. Eduardo Ériko Tenório de França (Examinador Externo)
Universidade Federal da Paraíba

Profª. Drª. Maria Cecília Tenório Marinho (Examinador Externo)
Universidade Federal Rural de Pernambuco

Dedico esse trabalho a Deus, por estar sempre presente em minha vida e ter permitido mais essa vitória. Aos meus pais, Lúzia e Pessoa e ao meu irmão Rodrigo por serem a minha base e estrutura, sempre apoiando e incentivando novas conquistas.

AGRADECIMENTOS

A gratidão é a memória do coração e sendo assim, não poderia deixar de registrar o meu agradecimento às pessoas que durante esse período se fizeram tão importantes, tornando a caminhada mais leve e possível. Primeiramente a Deus, pela permissão de mais essa conquista e pelas bênçãos que sempre tem derramado em minha trajetória. À minha família, em especial à minha mãe (Lúzia), ao meu pai (Pessoa) e ao meu irmão (Rodrigo), que são a minha base e estrutura, sempre me direcionando para o melhor caminho, apoiando todas as minhas escolhas e vibrando por cada vitória. Ao meu maior amigo e companheiro, Pedro Neto, juntos há quase 10 anos, sempre ao meu lado em cada momento, apoiando, incentivando e comemorando cada vitória minha como se fosse a sua. Amo vocês!

Agradeço também à minha orientadora Anna Myrna, por quem eu já tinha admiração antes mesmo do mestrado, e agora ainda mais. Sempre atenciosa, prestativa, humana e tranquila, que de maneira muito gentil e delicada tem orientado, cobrado e lapidado cada aluno de forma ímpar, e com quem espero continuar essa parceria para além do mestrado. Agradeço a toda equipe do Hospital Otávio de Freitas, em especial a Thayse Neves, meu referencial de fisioterapeuta, sempre incentivadora, amiga e companheira, e quem abriu as possibilidades do HOF para a condução da minha pesquisa. Igualmente, agradeço a parceria com Michelle Rabello, Virgínia Lorena, Maria do Socorro Brasileiro e Breno Quintella, que muito contribuíram na condução da pesquisa, sempre atenciosos e prestativos.

Meu agradecimento também a todos os meus amigos que de alguma forma contribuíram nesses dois anos, seja com uma palavra de atenção ou mesmo com uma troca de plantão para conciliar trabalho e estudo. Especialmente, agradeço a todos os voluntários que fizeram parte da minha pesquisa, sendo peças fundamentais nesse processo e que generosamente se doaram para a ciência.

Agradeço a todos os professores e à Coordenação do Programa de Pós-Graduação, em especial a Nieve, por toda assistência, carinho e cuidado com cada um de nós. Também agradeço a todo o grupo de estudo, sempre empenhado em ajudar o próximo. Todos com um só objetivo, o conhecimento. Por fim, agradeço à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) pelo financiamento – Código Financeiro 001.

Gratidão a todos vocês, que foram essenciais nessa trajetória e fizeram com que essa vitória não fosse só minha, mas nossa! Muito obrigada a todos!

RESUMO

O CPAP é a intervenção de primeira linha para o tratamento da AOS moderada e grave. Porém, a adesão ao uso do dispositivo nem sempre é satisfatória, com alguns fatores que podem limitar o uso. Sendo assim, o treinamento muscular inspiratório (TMI) pode ser uma alternativa de tratamento coadjuvante para a AOS, visto que é realizado em domicílio, com prévia orientação do fisioterapeuta, porém sem supervisão durante sua execução. Dessa forma, é importante conhecer suas repercussões agudas sobre o sistema cardiovascular e o quadro inflamatório, já que o exercício agudamente aumenta o tônus simpático e a resposta inflamatória. Sendo assim, o objetivo do trabalho é determinar a segurança e a resposta aguda do balanço autonômico cardíaco, das variáveis hemodinâmicas e do perfil inflamatório em pacientes com AOS submetidos a uma sessão de TMI. Esse é um estudo do tipo ensaio clínico controlado e randomizado, realizado com 40 indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária de 30 a 70 anos, com diagnóstico de apneia obstrutiva do sono moderada ou grave e divididos em dois grupos: grupo TMI (uma sessão com carga de 70% da pressão inspiratória máxima) e grupo placebo (treinamento sem resistência). Os participantes realizaram uma única sessão com o protocolo de três ciclos de 30 incursões respiratórias, com um intervalo de um minuto entre as séries. Para análise da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), foi utilizado o Polar® (RS800CX). Foram ainda avaliadas as variáveis cardiovasculares (pressão arterial sistólica (PAS), diastólica (PAD) e frequência cardíaca (FC) e os marcadores inflamatórios através de imunofluorescência (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ). As medidas foram realizadas no pré, pós- imediato e uma hora após o TMI. Com relação às variáveis cardiovasculares, a PAS (TMI $p = 0,683$ x placebo $p = 0,890$) e a PAD (TMI $p = 0,341$ x placebo $p = 0,135$) não apresentaram diferenças intra ou intergrupos (intragrupo $p = 0,818$; intergrupo $p = 0,717$) em nenhum momento. Não houve diferença nos níveis de FC na comparação intergrupos. Sobre a VFC no domínio da frequência, comparando os valores em relação à LF (Low Frequency) obtidos antes, no pós- imediato e 1 hora após o TMI, não foram encontradas diferenças intergrupo ($p = 0,342$), nem mesmo intragrupo (TMI $p = 0,565$ x placebo $p = 0,233$). Na análise da HF (High Frequency), também não houve diferença intergrupo ($p = 0,329$), nem intragrupo (TMI $p = 0,854$ x placebo $p = 0,244$). A relação LF/HF também não apresentou diferenças intergrupo ($p = 0,293$) nem intragrupo (TMI $p = 0,801$ x placebo $p = 0,504$). Em relação aos marcadores inflamatórios (IL-2 $p = 0,968$; IL-4 $p = 0,894$; IL-6 $p = 0,949$; IL-10 $p = 0,978$; TNF- α ; $p = 0,959$; IFN- γ $p = 0,874$), não houve

diferenças intra ou intergrupos. Assim, concluímos que sessões de TMI podem ser consideradas uma prática segura para o indivíduo com AOS, visto que não acentua o quadro inflamatório nem promove respostas exacerbadas das variáveis cardiovasculares e do tônus simpático cardíaco.

Palavras-chave: Apneia Obstrutiva do Sono. Inflamação. Exercícios Respiratórios. Atividade Simpática. Variabilidade da Frequência Cardíaca.

ABSTRACT

The CPAP is the first-line intervention for the treatment of moderate and severe OSA. However, adherence to the use of the device is not always satisfactory, with some factors that may limit the use. Inspiratory muscle training (IMT) can be an alternative supporting treatment for obstructive sleep apnea (OSA). The IMT is performed at home, with previous guidance from the physiotherapist, but without supervision during its execution. Thus, it is important to know its acute repercussions on the cardiovascular system and inflammation, since exercise sharply increases the sympathetic tone and the inflammatory response. So the objective of this research is to determine the acute response of cardiac autonomic balance, hemodynamic variables and inflammatory profile in patients with OSA submitted to an IMT session. It is a study classified as a randomized controlled trial, realized with 40 individuals of both sex, in the age group from 30 to 70 years old with a diagnosis of moderate or severe obstructive sleep apnea and divided into 2 groups: TMI Group (one session with a load of 70% of the maximum inspiratory pressure) and placebo group (training without resistance). Participants held a single session with the protocol of three cycles of 30 respiratory incursions, with a pause of one minute between sets. Polar® (RS800CX) was used to analyze heart rate variability (HRV). Cardiovascular variables (systolic blood pressure (SBP), diastolic (DBP) and heart rate (HR) and inflammatory markers through immunofluorescence (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) were analyzed. Measurements were performed before, after and one hour after IMT. Regarding the cardiovascular variables, SBP (IMT $p = 0.683$ x placebo $p = 0.890$) and DBP (IMT $p = 0.341$ x placebo $p = 0.135$) did not present intra or intergroup differences (intragroup $p = 0.818$; intergroup $p = 0.717$) at any time. There was no difference in HR levels in the intergroup comparison. Regarding HRV in the frequency domain, comparing the values in relation to the LF (Low Frequency) obtained before, in the immediate post and 1 hour after the IMT, no intergroup differences were found ($p = 0.342$), not even intragroup (IMT $p = 0.565$ x placebo $p = 0.233$). In the analysis of HF (High Frequency), there was also no intergroup difference ($p = 0.329$), nor intragroup (IMT $p = 0.854$ x placebo $p = 0.244$). The LF / HF ratio also showed no intergroup ($p = 0.293$) or intragroup differences (IMT $p = 0.801$ x placebo $p = 0.504$). Regarding inflammatory markers (IL-2 $p = 0.968$; IL-4 $p = 0.894$; IL-6 $p = 0.949$; IL-10 $p = 0.978$; TNF- α ; $p = 0.959$; IFN- γ $p = 0.874$.) there were no intra or intergroup differences. We conclude that unattended home IMT sessions can be considered a safe practice for individuals with OSA, as it does not accentuate the

inflammatory condition or promote exacerbated responses of cardiovascular variables and sympathetic tone.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea. Inflammation. Breathing Exercises. Sympathetic Activity. Heart Rate Variability.

LISTA DE FIGURAS

REFERENCIAL TEÓRICO

- Figura 1- Esquema ilustrativo da associação entre AOS e exercício físico em relação à resposta inflamatória..... 37

MATERIAL E MÉTODOS

- Figura 2 – Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes..... 45
- Figura 3 – Polar Rs800cx utilizado para avaliação da variabilidade da frequência cardíaca..... 54
- Figura 4 – Modelo no posicionamento utilizado para realização do treinamento muscular inspiratório..... 56
- Figura 5 – Powerbreathe Classic LR- Light Resistance utilizado para o treinamento muscular inspiratório..... 56
- Figura 6 – Fluxograma com sequência dos procedimentos pré, pós e durante intervenção..... 57

RESULTADOS: ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

- Figura 1– Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes..... 90
- Figura 2 – Δ FC (%), Δ PAS (%) e Δ PAD (%) nos momentos pós- imediato e 1 hora após o exercício dos grupos TMI e placebo. Δ (%): diferença dos valores pré e pós intervenção..... 91
- Figura 3 – Δ RR (%), Δ LF(%), Δ HF (%), Δ LF/HF(%) nos momentos pós- imediato e 1 hora após o exercício dos grupos TMI e placebo. Δ (%): diferença dos valores pré e pós intervenção..... 92
- Figura 4 – Concentração plasmática dos marcadores, IL-2, IL-4 IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ , nos grupos TMI e placebo nos momentos pré TMI, pós-imediato e 1 hora do treinamento..... 93

LISTA DE QUADROS

REFERENCIAL TEÓRICO

Quadro 1 –	Estudos sobre TMI em indivíduos com AOS.....	27- 28
Quadro 2 –	Estudos sobre TMI e VFC.....	30-31

LISTA DE TABELAS

RESULTADOS: ARTIGO CIENTÍFICO ORIGINAL

Tabela 1 –	Tabela de caracterização da amostra.....	86
Tabela 2 –	Dados referentes às variáveis cardiovasculares nos grupos TMI e placebo antes, pós- imediato e 1 hora após a sessão de TMI.....	87
Tabela 3 –	Dados referentes à variabilidade da frequência cardíaca nos grupos TMI e placebo antes, pós- imediato e 1 hora após a sessão de TMI.....	88

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
ATS	American Thoracic Society
bpm	batimentos por minuto
CA	Circunferência Abdominal
CC	Circunferência Cervical
CEP	Comitê de Ética e Pesquisa
CPAP	Continuous Positive Airway Pressure
CVL	Capacidade Vital Lenta
CVF	Capacidade vital forçada
DPOC	Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica
EROs	Espécies Reativas de Oxigênio
ERS	European Respiratory Society
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
FC	Frequência Cardíaca
HF	High Frequency
HAS	Hipertensão Arterial Sistólica
HOF	Hospital Otávio de Freitas
IAH	Índice de Apneia Hipopneia
ICAM	Molécula de Adesão Intercelular
IL - 4	Interleucina 4
IL - 6	Interleucina 6
IL - 8	Interleucina 8
IL - 10	Interleucina 10
IL - 13	Interleucina 13
IFN - γ	Interferon gama
IMC	Índice de Massa Corpórea
IPAQ	Questionário Internacional de Atividade Física
Kg	Quilogramas
Kg/m ²	Quilogramas por metros ao quadrado
L	Litros
LF	Low Frequency

M	metros
m ²	metros quadrado
mmHg	milímetros de mercúrio
NF – κB	Fator nuclear kappa b
NO	Óxido Nítrico
OMS	Organização Mundial de Saúde
PA	Pressão Arterial
PCR	Proteína C Reativa
PAD	Pressão Arterial Diastólica
PAS	Pressão Arterial Sistólica
Pimáx	Pressão inspiratória máxima
Pemáx	Pressão expiratória máxima
PSQI	Índice de Qualidade de Sono de Pittsburg
SNC	Sistema Nervoso Central
SNA	Sistema Nervoso Autônomo
SNP	Sistema nervoso Parassimpático
SNS	Sistema nervoso Simpático
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TMI	Treinamento Muscular Inspiratório
TNF α	Fator de Necrose Tumoral Alfa
UFPE	Universidade Federal de Pernambuco
ULF	Ultra Low Frequency
VCAM	Molécula de Adesão Celular Vascular
VFC	Variabilidade da Frequência Cardíaca
VEF ₁	Volume Expiratório Forçado no Primeiro Segundo
VEF ₁ / CVF	Índice de Tiffenau
VLF	Very Low Frequency

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	18
2	REFERENCIAL TEÓRICO	21
2.1	APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO – AOS.....	21
2.2	TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO NA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	25
2.3	EFEITOS AGUDOS DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO	28
2.4	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA	32
2.5	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E AOS	33
2.6	VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO	35
2.7	MARCADORES INFLAMATÓRIOS E RESPOSTA AGUDA AO EXERCÍCIO FÍSICO.....	36
3	JUSTIFICATIVA	40
4	HIPÓTESE	41
5	OBJETIVO	42
5.1	GERAL	42
5.2	ESPECÍFICOS.....	42
6	MATERIAL E MÉTODOS	43
6.1	DESENHO DO ESTUDO	43
6.2	LOCAL DO ESTUDO	43
6.3	PERÍODO DO ESTUDO	43
6.4	POPULAÇÃO DO ESTUDO.....	44
6.5	RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO.....	44
6.6	CAPTAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PARTICIPANTES.....	45
6.7	DEFINIÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DE VARIÁVEIS	46
6.8	COLETA DE DADOS	48
6.8.1	Avaliação inicial	48

6.8.2	Coleta de informações pessoais.....	49
6.8.3	Avaliação antropométrica.....	49
6.8.4	Avaliação da força muscular respiratória.....	49
6.8.5	Avaliação da função pulmonar.....	50
6.8.6	Avaliação da sonolência diurna, qualidade do sono e do nível de atividade física	51
6.8.7	Avaliação das variáveis cardiovasculares.....	52
6.8.8	Avaliação do balanço autonômico cardíaco	53
6.8.9	Análise dos marcadores inflamatórios.....	54
6.9	PROTOCOLO DE TREINAMENTO	55
6.10	SEQUÊNCIA DO PROTOCOLO DE TREINAMENTO.....	57
7	MÉTODOS ESTATÍSTICOS.....	58
8	RESULTADOS	59
9	CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	60
	REFERÊNCIAS.....	61
	APÊNDICE A – SEGURANÇA E RESPOSTAS HEMODINÂMICAS, AUTONÔMICA CARDÍACA E INFLAMATÓRIA A UMA SESSÃO DE TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO NA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	71
	APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO	94
	APÊNDICE C – FICHA DE AVALIAÇÃO	97
	ANEXO A – APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS.....	100
	ANEXO B – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESE).....	103
	ANEXO C – QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURG (PSQI).....	104
	ANEXO D – QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA (IPAQ).....	109

ANEXO E – INSTRUÇÕES REDATORIAIS AOS AUTORES DA EUROPEAN JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY	112
ANEXO F – PRODUÇÃO TÉCNICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM FORMATO DE PÔSTER NO CONGRESSO BRASILEIRO DO SONO - 2019 COM PUBLICAÇÃO DE RESUMO EXPANDIDO NA REVISTA SLEEP MEDICINE	113
ANEXO G – PRODUÇÃO TÉCNICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM FORMATO DE PÔSTER NO CONGRESSO BRASILEIRO DO SONO - 2019 COM PUBLICAÇÃO DE RESUMO EXPANDIDO NA REVISTA SLEEP MEDICINE	114
ANEXO H – PRODUÇÃO TÉCNICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM FORMATO DE PÔSTER NO CONGRESSO BRASILEIRO DO SONO - 2019 COM PUBLICAÇÃO DE RESUMO EXPANDIDO NA REVISTA SLEEP MEDICINE	115
ANEXO I – PRODUÇÃO TÉCNICA: ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA ACTA PEDIÁTRICA.....	116
ANEXO J – PRODUÇÃO TÉCNICA: ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA EUROPEAN JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY	117

1 INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição altamente prevalente, caracterizada por eventos de obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores durante o sono, levando à hipóxia intermitente, aos despertares repetitivos e à fragmentação do sono (KIM et al., 2017; TESTELMANS et al., 2013). Além disso, é considerada como fator de risco independente para o desenvolvimento de hipertensão, doença coronariana, insuficiência cardíaca esquerda, infarto do miocárdio e acidente vascular cerebral (COLLA-MACHADO et al., 2016; MAEDER; SCHOCH; RICKLI 2016).

Uma variedade de mecanismos fisiopatológicos está envolvida nas complicações cardiovasculares da AOS, incluindo aumento da atividade simpática cardiovascular, regulação prejudicada da coagulação e do metabolismo da glicose, disfunção endotelial, estresse oxidativo e inflamação sistêmica (KOHLI; BALACHANDRAN; MALHOTRA, 2011; MCNICHOLAS; BONSIGNORE, 2007). A hipoxemia intermitente, condição comum em pacientes com AOS, ocasiona ciclos repetidos de hipóxia e reoxigenação, induzindo uma resposta ao estresse oxidativo similar àquela induzida pelos eventos de isquemia/reperfusão, o que contribui para a produção de radicais de oxigênio e provoca inflamação local e sistêmica (LAVIE, L.; LAVIE, P., 2009).

Sobre o tratamento da AOS, existem diferentes opções terapêuticas, incluindo modificação comportamental, pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), intervenções cirúrgicas e aparelhos orais, que agem na tentativa de ampliar o diâmetro das vias aéreas superiores, a fim de reduzir o colapso das vias aéreas. O padrão ouro para tratamento da apneia moderada e grave é o uso do CPAP, porém, a adesão ao uso do dispositivo nem sempre é satisfatória, com alguns fatores que podem limitar a adesão como interface inadequada, obstrução e/ou ressecamento nasal, além do custo elevado do dispositivo, nem sempre acessível a todos (CHAI-COETZER et al., 2013; TOKUNAGA et al., 2013).

Diante dessa difícil adesão ao uso do CPAP, novas formas de tratamento têm surgido, como é o caso dos programas de treinamento físico, considerados modalidades terapêuticas de baixo custo e fácil aplicabilidade (ANDRADE; PEDROSA, 2016). Dentre as modalidades de treinamento físico, o treinamento muscular inspiratório (TMI) surge como uma possibilidade. O TMI é uma modalidade terapêutica que visa aumentar o condicionamento muscular inspiratório através da sobrecarga muscular. Com esse tipo de

treinamento, os pacientes são solicitados a realizar exercícios respiratórios repetitivos contra uma carga externa, para aumentar a força muscular e/ou resistência (DE ABREU et al., 2017). O seu uso já é muito bem documentado e tem se mostrado seguro tanto para indivíduos saudáveis (BOSTANCI et al., 2019; RAMSOOK et al., 2017) como para aqueles com diversas doenças, como insuficiência cardíaca (CAHALIN; ARENA, 2015), doença pulmonar obstrutiva crônica (CUTRIM et al., 2019; LANGER et al., 2018) e doenças neurodegenerativas (MONTERO et al., 2019). Contudo, até o momento, existem apenas três estudos que evidenciam o uso do TMI na AOS (HERKENRATH et al., 2018; SOUZA et al., 2018; VRANISH; BAILEY, 2016), e todos eles demonstram os efeitos crônicos do treinamento.

Sabe-se que existe uma estreita relação entre o sistema respiratório e o cardiovascular, na qual a ventilação pulmonar produz modulação da pressão intratorácica, mudanças no retorno venoso e alterações no volume de ejeção, levando a alterações na pressão sistólica e na frequência cardíaca (CAHALIN et al., 2013). Demonstrando a partir disso que exercícios respiratórios podem modular a atividade do sistema nervoso autônomo, sendo capazes de alterar o balanço autonômico através da ação dos sistemas simpático e parassimpático (SMART; GIALLAURIA; DIEBERG, 2013).

Em relação ao treinamento físico e à resposta inflamatória, sabe-se que o exercício regular em longo prazo é capaz de reduzir a progressão de estados inflamatórios crônicos (CAHILL; REDMOND, 2016; PALMEFORS et al., 2014). Em contraste, a resposta aguda ao exercício ocasiona aumento no pronunciamento dos biomarcadores inflamatórios que refletem inflamação geral e ativação endotelial durante o exercício. Esse aumento de citocinas circulantes na resposta aguda ao exercício seja ele de *endurance* e/ou resistência já é evidenciado tanto em indivíduos saudáveis (BENINI et al., 2015) quanto em diversas doenças, como na esclerose múltipla (BERKOWITZ et al., 2019), doença arterial coronariana (CWIKIEL et al., 2018). No entanto, mesmo o exercício regular tendo numerosos benefícios em aspectos de saúde, o exercício extenuante agudo pode causar um evento cardíaco isquêmico (ALBERT et al., 2000). O aumento do estresse das lesões vasculares e a ativação de endotélio e plaquetas secundárias a respostas adrenérgicas que ocorrem durante o exercício podem desencadear esse evento cardíaco isquêmico (CRABB et al., 2016).

Sendo assim, até o momento não foram encontrados estudos que abordem as respostas imediatas ao TMI na AOS. Diante disso, reforça-se a necessidade de aprofundar o conhecimento dos efeitos agudos dessa intervenção na população de pacientes com AOS,

especificamente no que diz respeito ao comportamento das variáveis cardiovasculares, da modulação autonômica cardíaca e dos marcadores inflamatórios. Com isso, podemos também investigar a segurança dessa terapia, já que o pacientes geralmente realizam o TMI em domicílio, com orientação, porém sem supervisão e monitoração.

2 REFERENCIAL TEÓRICO

2.1 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO – AOS

A apneia obstrutiva do sono é uma doença crônica bastante prevalente, considerada uma preocupação crescente para a saúde (FRANKLIN; LINDBERG, 2015; LÉVY et al., 2015). Conforme as diretrizes da American Sleep Association (2007), a apneia é definida como uma interrupção no fluxo de ar ($\geq 90\%$ da linha basal) por ≥ 10 segundos, e a hipopnéia como uma redução no fluxo de ar ($\geq 30\%$ da linha basal) por ≥ 10 segundos, resultando em uma dessaturação de oxigênio $\geq 4\%$ e/ou no despertar eletroencefalográfico do sono.

De acordo com a gravidade, a AOS é classificada pelo Índice de Apneia Hipopneia (IAH) do indivíduo, definido como o número total de apneias e hipopneias por hora de sono. Desta forma, num IAH entre 5,0 e 14,9 eventos/h a AOS é considerada leve, entre 15 e 30 eventos/h uma apneia moderada e > 30 eventos/h uma apneia grave (PHAM; SCHWARTZ, 2015).

Sobre a epidemiologia, apesar da AOS ser uma condição clínica comum que afeta vários milhões de pessoas em todo o mundo, ainda permanece frequentemente subdiagnosticada. Recente estudo de 2019 estima que, em todo o mundo, 936 milhões de adultos entre 30 e 69 anos de idade, de ambos os sexos, apresentam AOS. Desses, 425 milhões têm AOS do sono moderada a grave. O maior número de indivíduos afetados encontra-se na China, seguido pelos EUA, Brasil e Índia (BENJAFIELD et al., 2019).

No estudo de Tufik et al. (2010), realizado na cidade de São Paulo, no Brasil, a AOS foi observada em 32,8% dos participantes. Uma revisão sistemática estimou prevalência de AOS entre os homens e variação de 9 a 38% na população geral (SENARATNA et al., 2016). No entanto, de acordo com o clássico Sleep Health Study, muitos pacientes com AOS são assintomáticos, pois 70% dos pacientes com apneia leve e 9% daqueles com apneia grave relatam não sentir sintomas (YOUNG et al., 2002).

Acerca da etiologia da AOS, dados recentes sugerem que o mecanismo da doença difere substancialmente entre os pacientes, com contribuições variáveis de inúmeras características fisiológicas, incluindo músculos dilatadores das vias aéreas superiores ineficazes, despertares prematuros e um sistema de controle ventilatório excessivamente

sensível. Entretanto, uma via aérea anatomicamente estreita e/ou colapsável é a causa predominante da AOS na maioria dos pacientes (CARBERRY et al., 2016).

Em relação à anatomia, várias características craniofaciais relacionadas à morfologia esquelética ou ao tecido mole faríngeo podem predispor ao colapso das vias aéreas superiores como, por exemplo, o tamanho mandibular, a altura da maxila e a posição do hioide (PHAM; SCHWARTZ, 2015). Além desses fatores, o sexo masculino, o envelhecimento e a obesidade são outros importantes fatores de risco, já que 70% de todos os pacientes diagnosticados com AOS são obesos (MODENA et al., 2017).

Dentre os principais sinais e sintomas clássicos da apneia, observamos: sonolência diurna excessiva, ronco, sensação de sufocamento e/ou falta de ar durante o sono, suor noturno, cefaleia matinal, insônia de manutenção e disfunção erétil. Além desses sinais, a AOS está associada a variados graus de comprometimento neurocognitivo, sendo os acidentes de trânsito e os déficits de desempenho no trabalho marcadores desse comprometimento. Além desses sinais e sintomas, podemos destacar também os transtornos de humor, dentre eles ansiedade e depressão. A gravidade dos sintomas geralmente progride ao longo dos anos, levando ao atraso no diagnóstico e proporcionando tempo suficiente para que a doença afete negativamente a saúde (STANSBURY; STROLLO, 2015).

Apesar dos sinais e sintomas serem fortes indicadores do diagnóstico, é necessário um exame complementar para concretizá-lo e determinar a gravidade da doença. Nesse caso, a polissonografia é o padrão ouro. Esse exame envolve a monitorização concomitante do sono e da respiração. Para monitorar o estado de sono-vigília são feitos registros de eletroencefalograma, eletro-oculograma e eletromiograma de mento. Os registros respiratórios devem incluir: medida do esforço respiratório, monitoramento do fluxo de ar pela pressão do ar nasal e sensor de ar térmico e saturação arterial de oxigênio. A eletromiografia do tibial anterior também é frequentemente realizada para avaliar movimentos dos membros, que podem alterar o estágio do sono ou a respiração. Além disso, esse procedimento também analisa a posição do corpo, a qual é monitorada devido à natureza específica da posição da apneia obstrutiva do sono em muitos pacientes (JORDAN; MC SHARRY; MALHORA, 2014).

Já a fisiopatologia da AOS está relacionada a um quadro multifatorial, com uma diversidade de mecanismos, incluindo hiperatividade do sistema nervoso simpático, estresse oxidativo, disfunção endotelial, ativação das vias aéreas inflamadas e desregulação metabólica. O último particularmente envolvendo resistência à insulina e metabolismo

lipídico desordenado (DE LIMA et al., 2016; MCNICHOLAS, 2009; TESTELMANS et al., 2013).

Embora a AOS esteja associada a essa diversidade de características fisiopatológicas, a hipóxia intermitente, condição ocasionada pelos inúmeros eventos de apneia/hipopneia, é o fator mais intimamente relacionado ao aumento nos níveis de marcadores inflamatórios. Ciclos repetidos de hipóxia e reoxigenação geram estresse oxidativo, resultando em concentrações aumentadas de radicais livres e, por consequência, inflamação local e sistêmica (LAVIE, L.; LAVIE, P., 2009).

Estímulos extracelulares específicos, mediados pela hipóxia, ativam uma cascata de sinalização que leva a uma produção desequilibrada de espécies reativas de oxigênio (EROs – incluindo radicais livres, como superóxido, e o peróxido de hidrogênio) e mecanismos de defesa antioxidantes endógenos (GRIEVE; SHAH, 2003). A disfunção mitocondrial é uma das características mais importantes da hipóxia, que resulta na indução da produção de EROs (LAVIE, L.; LAVIE, P., 2009). As EROs ativam uma cascata inflamatória que resulta no aumento da atividade de citocinas pró-inflamatória e na expressão de moléculas de adesão (PILKAUSKAITE; MILIAUSKAS; SAKALAUDAS, 2013).

Segundo Lavie L. e Lavie P. (2012), os EROs também interrompem importantes vias de sinalização na parede arterial, promovendo mudança nas funções inflamatória e imunitária através da ativação do fator nuclear kB (NF-kB). Radicais oxidantes e enzimas proteolíticas afetam a função endotelial durante a acumulação de leucócitos e plaquetas no endotélio, interagindo com parede vascular e contribuindo para a disfunção endotelial, que é uma condição subclínica da aterosclerose, promovendo assim o desenvolvimento de doenças cardiovasculares (LUI; LAM; IP, 2013; PILKAUSKAITE; MILIAUSKAS; SAKALAUDAS 2013).

Além desses fatores citados, o estresse oxidativo prolongado observado na AOS não tratada reduz a atividade da síntese endotelial do óxido nítrico sintetase (NOS), uma enzima responsável por ajudar várias células a sintetizar NO, um importante neurotransmissor que atua na regulação de inflamação e mecanismos autoimunes. Assim sendo, a redução de sua produção pode resultar em disfunção endotelial e, portanto, predispor a morbidades vasculares na AOS (FILHO; ZILBERSTEIN, 2000).

Em uma revisão sobre os mecanismos moleculares da doença cardiovascular na AOS, os autores relataram que o estresse oxidativo afeta vários sistemas pela reação de NO com EROs. Nesse sentido, o estresse oxidativo é aumentado enquanto o NO diminuído, promovendo assim inflamação e disfunção endotelial (LAVIE, L.; LAVIE, P., 2009).

Uma revisão sistemática com meta-análise mostrou que há um aumento nos níveis de marcadores inflamatórios em indivíduos com AOS, incluindo proteína C reativa (PCR), fator de necrose tumoral- α (TNF α), interleucina seis (IL-6), interleucina oito (IL-8), molécula de adesão intercelular (ICAM), molécula de adesão celular vascular (VCAM) e selectinas. Esse efeito apresenta uma correlação positiva com a gravidade da AOS, isto é, quanto maior o IAH, maiores os níveis de marcadores inflamatórios (NADEEM et al., 2013). Estudos relataram também que níveis elevados de inflamação, com aumento de marcadores como TNF- α , IL-6 e PCR, foram encontrados entre pacientes com AOS, e esses marcadores estavam positivamente correlacionados com sonolência diurna excessiva (RYAN; TAYLOR; MC NICHOLAS, 2009; TESTELMANS et al., 2013).

Elevações significativas nos níveis séricos de TNF- α , interleucina 1 β (IL-1 β) e interleucina 6 (IL-6) foram observadas em pacientes com apneia obstrutiva do sono (CIFTCI et al., 2004; DE LA PENA et al., 2007; MINOGUCHI et al., 2004; YOKOE et al., 2003). Muitos estudos relatam que pacientes com AOS desenvolvem inflamação sistêmica, com níveis aumentados de mediadores da resposta inflamatória sistêmica, incluindo moléculas de adesão intercelular (ICAM), fatores de coagulação (fator VIII, fator tecidual) e PCR, (KOKTURK et al., 2005; SHAMSUZZAMAN et al., 2002; YOKOE et al., 2003), enquanto um estudo de 2004 não mostrou elevação da PCR em pacientes com AOS (BARCELÓ et al., 2004).

Além da hipóxia intermitente estar fortemente relacionada com o aumento da atividade inflamatória, ela também é responsável por estimular os quimiorreceptores do corpo carotídeo, causando estimulação simpática reflexa dos centros cardiorrespiratórios medulares (AHMAD; MAKATI; AKBAR, 2017). De forma concomitantemente, ocorre uma estimulação reflexa simultânea dos centros respiratórios, causando maior profundidade e frequência de respiração. A insuflação pulmonar estimula reflexivamente os receptores de estiramento vagal, mitigando o aumento da atividade simpática, mantendo a homeostase autonômica (SMITH et al., 1996; SOMERS et al., 1993). Porém, na ausência de insuflação pulmonar adequada durante episódios apneicos, a saída simpática permanece sem controle, resultando em uma resposta simpática exagerada à hipoxemia. Essa sensibilidade quimiorreflexa amplificada provoca um tônus simpático elevado na linha de base na AOS, que persiste durante o dia mesmo na ausência de hipóxia (NARKIEWICZ et al., 1998; SOMERS et al., 1995).

Além dos reflexos do receptor de estiramento pulmonar e do barorreceptor, a variabilidade da frequência cardíaca e a variabilidade da pressão arterial aumentada são

observadas na AOS, que é indicativa de disfunção autonômica subjacente (NARKIEWICZ et al., 1998) e é um marcador preditivo para o desenvolvimento de hipertensão e potencial doença cardiovascular (SINGH et al., 1998; TSUJI et al., 1996).

2.2 TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO NA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Sobre o tratamento da AOS, a American Academy of Sleep Medicine (AAMS, 2007) recomenda o CPAP como intervenção de primeira linha para o tratamento da AOS moderada a grave (IAH > 15 eventos/h). Porém, a adesão ao uso do dispositivo nem sempre é satisfatória, com alguns fatores que podem limitar o uso, como lesão facial, obstrução e/ou ressecamento nasal, sufocamento, entre outros.

Diante desse quadro, novas opções terapêuticas são necessárias. Dentre essas, os programas de exercício físico têm recebido especial atenção, por se tratarem de uma modalidade terapêutica de baixo custo e fácil aplicabilidade. Nesse contexto, o exercício físico tem se mostrado eficiente para atenuar tanto a gravidade da AOS como as comorbidades associadas, tais como distúrbios cardiovasculares, intolerância à glicose, entre outros (QUAN et al., 2007; UENO et al., 2009; YAMAMOTO et al., 2007). Ainda pensando no cenário de diferentes estratégias terapêuticas para tratamento da AOS, o treinamento muscular inspiratório surge como uma possibilidade dentre as formas de modalidade de treinamento físico.

O treinamento muscular inspiratório é uma atividade específica para os músculos inspiratórios, cuja execução é feita a partir de um incentivador respiratório de carga pressórica linear, por meio do qual uma resistência programada é fornecida. Bem definido na literatura, o TMI promove não apenas o fortalecimento dos músculos inspiratórios, mas também a melhora da resistência muscular respiratória em atletas, não-atletas (HAJGHANBARI et al., 2013; SALES et al., 2016), pacientes com insuficiência cardíaca crônica (BOSNAK-GUCLU et al., 2011; PLENTZ et al., 2012), pacientes submetidos à cirurgia cardíaca (CORDEIRO et al., 2016), DPOC (BASSO-VANELLI et al., 2016), entre outros.

A melhoria da função muscular respiratória após o TMI está associada ao aumento do limiar de ativação do metaborreflexo, melhorando a capacidade e desempenho físico, o que favorece a diminuição do tônus simpático cardíaco em repouso (WITT et al., 2007).

Assim, a aplicabilidade do TMI mostra resultados não apenas no incremento da força e *endurance*, mas também tem sido utilizada para melhorar e/ou restaurar o controle autonômico cardiovascular, (CARUSO et al., 2015; FERREIRA et al., 2013; MARTINEZ et al., 2011). Sabe-se que o desequilíbrio autonômico faz parte da fisiopatologia da apneia obstrutiva do sono, levando a uma hiperatividade simpática em repouso.

Sobre a utilização do TMI na AOS, essa intervenção ainda permanece pouco explorada na população de pacientes com apneia obstrutiva do sono, existindo apenas três estudos até o momento que relatam os efeitos crônicos da intervenção. Um desses estudos, o de Vranish e Bailey (2016), avaliou os efeitos de um protocolo de TMI de 6 semanas de treino com carga de 75% da PI máxima, em 24 indivíduos com apneia leve, moderada ou grave. A partir disso observou-se que o grupo TMI apresentou reduções nas pressões arteriais sistólica e diastólica, nos níveis plasmáticos de norepinefrina, além de registrar menos despertares noturnos e relatar melhora do sono. Esses resultados favoráveis foram alcançados sem afetar o Índice de Apneia Hipopneia (IAH).

O estudo de Souza et al. (2018) avaliou 16 indivíduos com diagnóstico de apneia do sono moderada ou grave, submetidos a um programa de TMI de 12 semanas de treino com carga moderada (50 a 60% da P_{Imáx}), 7 dias por semana, duas vezes ao dia. Nesse estudo, verificou-se que 12 semanas de IMT de carga moderada resultou em melhora da qualidade do sono, porém não apresentou repercussões significativas na capacidade de exercício, na força muscular inspiratória, na função pulmonar ou na sonolência diurna excessiva.

Por último, o estudo de Herkenrath et al. (2018) realizou um protocolo de treinamento muscular respiratório (inspiratório e expiratório) de quatro semanas, cinco vezes por semana durante 30 minutos e aplicou em nove pacientes do sexo masculino com apneia leve e moderada. Através do resultado o estudo evidenciou que não houve alteração no IAH, na função pulmonar ou na sonolência diurna, porém houve uma melhora nos parâmetros de qualidade de vida.

Quadro 1- Estudos sobre TMI em indivíduos com AOS.

Autor/Ano/ País	População/Amostra	Instrumento	Protocolo	Desfecho
Vranish e Bailey (2016) Estados Unidos	24 indivíduos com AOS leve, moderada ou grave Grupo Placebo: 12 indivíduos Grupo Treinamento: 12 indivíduos	TMI Treinamento Muscular Inspiratório	5 minutos de TMI por dia durante seis semanas, contra uma resistência definida em 75% do P _{Imáx} (Grupo TMI) e 15% do P _{Imáx} (Grupo Placebo)	Grupo TMI apresentou reduções nas pressões arteriais sistólica e diastólica, e nos níveis plasmáticos de norepinefrina, além de registraram menos despertares noturnos e relataram melhora do sono. Esses resultados favoráveis foram alcançados sem afetar o Índice de Apneia Hipopneia (IAH).
Herkenrath et al. (2018) Alemanha	nove indivíduos do sexo masculino (52,0 ± 10,8 anos) com AOS (IAH 9–29).	TMR Treinamento Muscular Respiratório Generalizado	Quatro semanas de TMR, cinco vezes por semana, durante 30 minutos.	O IAH, a função pulmonar e a sonolência diurna não foram afetados por cinco semanas de TMR. No entanto, houve uma melhora dos parâmetros de qualidade de vida.
Souza et al. (2018) Brasil	16 indivíduos com diagnóstico de AOS moderada ou grave	TMI Treinamento Muscular Inspiratório	12 semanas de TMI com carga moderada (50 a 60% da P _{Imáx}), sete dias por semana, duas vezes ao dia.	Não alterou a capacidade funcional de exercício, a força muscular inspiratória, a função pulmonar ou a sonolência diurna excessiva, mas houve

				melhora qualidade sono.	na do
--	--	--	--	-------------------------------	----------

Fonte: o autor, 2020.

TMI: treinamento muscular inspiratório; PImáx: pressão inspiratória máxima; AOS: apneia obstrutiva do sono

2.3 EFEITOS AGUDOS DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO

Os efeitos crônicos do TMI sejam em indivíduos saudáveis ou em pacientes com DPOC, doenças cardíacas, asma entre outras já são bem documentados na literatura, porém, no que diz respeito às respostas agudas ao TMI, as evidências ainda são escassas. Visto que pacientes com AOS possuem o tônus simpático aumentado, que o exercício físico é responsável pelo aumento da atividade simpática e que os pacientes realizam o treinamento na grande maioria das vezes em domicílio sem supervisão, torna-se importante ter conhecimento se o TMI exacerba as respostas cardiovasculares pelo aumento da atividade simpática, tornando-se assim uma terapia não segura.

O estudo de Calabrese et al. (2000) utilizou o TMI com quatro cargas resistivas, em ordem aleatória durante a respiração, com sete indivíduos saudáveis. Como resultado houve aumento da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da arritmia sinusal (RSA), com a média do intervalo R-R permanecendo inalterado. Em 2010, Mcconnell e Griffiths testaram as respostas fisiológicas agudas em diferentes intensidades de pressão inspiratória. Foram estudados oito remadores saudáveis do sexo masculino, submetidos ao TMI com cargas correspondentes a 50%, 60%, 70%, 80% e 90% da PImáx. Foi observado que o trabalho externo é comprometido em intensidades de carga elevadas por causa da interação da carga com a relação pressão-volume dos músculos inspiratórios. O trabalho externo foi maximizado na carga de 60%. Embora todas as cargas provocassem um aumento sustentado em FC, somente a carga de 60% provocou um aumento sustentado de PAS e PAM, fornecendo evidências para uma maior resposta metaborreflexa nessa carga.

Um outro estudo prospectivo, randomizado, duplo-cego foi realizado com 33 indivíduos saudáveis do sexo masculino de 60 a 75 anos. Foi aplicado o protocolo de esforço inspiratório, que contou com três cargas resistivas de inspiração com diferentes intensidades: 30, 60 e 80% de PImáx. A principal descoberta desse estudo demonstrou que

o incremento de carga produziu valores significativamente menores para índices parassimpáticos de modulação cardíaca nos idosos saudáveis (ARCHIZA et al., 2013).

Ainda falando dos efeitos agudos do TMI, o estudo de Sheel et al. (2001) avaliou 6 voluntários do sexo masculino na faixa etária de 25 a 36 anos e realizou três diferentes protocolos de TMI com o objetivo de causar fadiga diafragmática para analisar o metaborreflexo. Como resultados os autores observaram que o metaborreflexo do diafragma é intensamente ativado durante a fadiga diafragmática, que induz ativação simpática e vasoconstrição periférica, podendo limitar o desempenho no exercício. Além disso, observaram que a FC aumentou durante um protocolo MIP, que dependia do tempo.

Conforme foi relatado acima, os trabalhos que avaliaram os efeitos agudos do TMI até o momento estudaram indivíduos saudáveis de diferentes faixas etárias. No entanto, apesar de já existirem estudos relatando os efeitos crônicos do TMI na AOS, ainda não há nenhuma evidência científica dos efeitos agudos do TMI nesses pacientes.

Quadro 2 - Estudos sobre TMI e VFC

Autor/Ano/País	População/Amostra	Instrumento	Protocolo	Desfecho
Calabrese et al. (2000) França	Sete indivíduos saudáveis entre 19 e 55 anos.	A carga resistiva foi criada conectando um tubo contendo uma espessura crescente ao final da máscara facial	Os valores médios de resistência foram $R_0 = 0,76 \pm 0,02$ (resistência dos aparelhos), $R_1 = 3,25 \pm 0,16$, $R_2 = 5,24 \pm 0,30$, $R_3 = 8,25 \pm 0,37$, e $R_4 = 12,51 \pm 0,63$ cm $H_2O \cdot l^{-1} \cdot s$	Aumento variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e da arritmia sinusal (RSA), com a média do intervalo R-R permanecendo inalterado.
Sheel et al. (2001) EUA	Seis voluntários do sexo masculino na faixa etária de 25-36 anos.	Resistor	<p>Protocolo 1: pressão inspiratória máxima de 60% + 0,7 ciclo de trabalho.</p> <p>Protocolo 2: 60% da pressão máxima inspiratória + 0,4 ciclo de trabalho.</p> <p>Protocolo 3: pressão inspiratória máxima de 95% + ciclo de trabalho de 0,35.</p>	Diminuição dependente do tempo no fluxo sanguíneo para o membro em repouso e um aumento na resistência vascular da perna quando foram gerados níveis fatigantes de força muscular inspiratória.
Mcconnell e Griffiths (2010) Inglaterra	Oito remadores saudáveis do sexo masculino.	POWER breathe	TMI com cargas correspondentes a 50%, 60%, 70%, 80% e 90% da $PI_{máx}$, com uma frequência respiratória de 15 respirações por minuto.	Embora todas as cargas provocassem um aumento sustentado em FC, somente a carga de 60% provocou um aumento sustentado de PAS, PAD e PAM.

Archiza et al. (2013) Brasil	25 indivíduos saudáveis do sexo masculino de 60 a 75 anos.	POWER breathe	Três cargas resistivas de inspiração com diferentes intensidades: 30, 60 e 80% da PImáx.	O incremento de carga produziu valores significativamente menores para índices parassimpáticos de modulação cardíaca nos idosos saudáveis.
---------------------------------	--	---------------	--	--

Fonte: o autor, 2020.

PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; PAM: pressão arterial média; TMI; treinamento muscular inspiratório; PImáx: pressão inspiratória máxima.

2.4 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

A variabilidade da frequência cardíaca (VFC) refere-se a variações entre dois batimentos cardíacos sucessivos que garante uma adaptação ideal aos desafios ambientais, sendo influenciada por fatores de ativação autonômica parassimpática, incluindo o nervo vago (que diminui a frequência cardíaca) e via ativação simpática (que acelera a frequência cardíaca) (KOCH et al., 2019). É um marcador bem estabelecido da função do sistema nervoso autônomo (SNA) (Task Force., 1996) e quando a VFC está reduzida reflete desequilíbrio simpátovagal, estando associada a fatores de risco cardiovascular (DEKKER et al., 2000), como inatividade física, hipertensão e diabetes (SCHROEDER et al., 2003, 2005; SOARES et al., 2014).

A função do SNA pode ser prejudicada por vários fatores do estilo de vida, a exemplo do tabagismo, da inatividade física e de comorbidades como diabetes e envelhecimento. Além disso, também tem sido sugerida como desencadeadora de inflamação e arritmia, promotora de elevação da pressão arterial e perturbadora da dinâmica entre pressão arterial e fluxo sanguíneo nos vasos cerebrais (autorregulação circulatória) (HAMNER et al., 2010), o que pode aumentar o risco de doenças cardiovasculares (CARNEY et al., 1995; NARKIEWICZ et al., 1998; SAJADIEH e al., 2004; SCHROEDER et al., 2003, 2005; SOARES et al., 2014).

Mudanças nos padrões da VFC fornecem um indicador sensível e antecipado de comprometimento na saúde. Alta VFC é sinal de boa adaptação, caracterizando um indivíduo saudável com mecanismos autonômicos eficientes. Inversamente, baixa VFC é frequentemente um indicador de adaptação anormal e insuficiente do SNA, o que pode indicar a presença de mau funcionamento fisiológico no indivíduo, necessitando de investigações adicionais de modo a encontrar um diagnóstico específico (PUMPRLA et al., 2002).

A mensuração da VFC trata-se de um método não invasivo e simples, dado que os dispositivos comerciais e aplicativos de telefone celular ou computador têm se tornado cada vez mais disponíveis ao público, o que viabiliza o acesso a esse tipo de procedimento. Para análise da VFC, índices obtidos por meio de métodos lineares, no domínio do tempo e da frequência, e métodos não-lineares podem ser utilizados. Em relação ao comportamento não-linear, esse é o que prevalece nos sistemas humanos. Dentre os métodos não-lineares utilizados para análise da VFC, podemos ressaltar: análise de flutuações depuradas de tendências, função de correlação, expoente de Hurst, dimensão fractal e o expoente de

Lyapunov. Os registros para análises dos índices de VFC por meio de métodos lineares podem ser obtidos em curtos períodos (2, 5, 15 minutos) ou em longos períodos (24 horas), o que é mais comum na prática clínica, sendo que um mínimo de 256 intervalos RR é recomendado para esta análise (VANDERLEI et al., 2009).

No domínio do tempo, a análise da VFC expressa os resultados em unidade de tempo (milissegundos). Mede-se cada intervalo RR normal (batimentos sinusais) durante determinado intervalo de tempo e, a partir daí, com base em métodos estatísticos ou geométricos (média, desvio padrão e índices derivados do histograma ou do mapa de coordenadas cartesianas dos intervalos RR), calculam-se os índices tradutores de flutuações na duração dos ciclos cardíacos (RASSI, 2000; Task Force, 1996).

Outro método linear é o domínio da frequência, sendo a densidade de potência espectral a mais utilizada atualmente, quando se trata de estudos com indivíduos em condições de repouso (BRUNETTO et al., 2005). Essa análise decompõe a VFC em componentes oscilatórios fundamentais, sendo que os principais (CATAI et al., 2002; CHUA et al., 2002; GODOY et al., 2005; JAVORKA et al., 2002; MARTINELLI et al., 2005; MELO et al., 2005; NOVAIS et al., 2004; RAJENDRA et al., 2006) são:

1. Componente de alta frequência (*High Frequency* - HF), com variação de 0,15 a 0,4Hz, que corresponde à modulação respiratória e é um indicador da atuação do nervo vago sobre o coração;
2. Componente de baixa frequência (*Low Frequency* - LF), com variação entre 0,04 e 0,15Hz, que é decorrente da ação conjunta dos componentes vagal e simpático sobre o coração, com predominância do simpático;
3. Componentes de muito baixa frequência (*Very Low Frequency* - VLF) e ultrabaixa frequência (*Ultra Low Frequency* - ULF) – índices menos utilizados cuja explicação fisiológica não está bem estabelecida e parece estar relacionada ao sistema renina-angiotensina-aldosterona, à termorregulação e ao tônus vasomotor periférico (GODOY et al., 2005; NOVAIS et al., 2004).

2.5 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E AOS

Indivíduos com AOS experimentam repetidamente episódios obstrutivos das vias aéreas superiores, ocasionando assim eventos de hipóxia e hipercapnia, o que vai proporcionar alteração do SNA, uma vez que a regulação autonômica depende de

barorreceptores e quimiorreceptores, que podem perceber modificações bioquímicas na PCO_2 e no pH (COOPER, H.E.; CLUTTON-BROCK, T.H.; PARKES, M.J, 2004).

Vários estudos evidenciam a hiperatividade simpática, condição comum em indivíduos com apneia, por meio da VFC. O estudo de Palma et al. (2015), avaliou 30 indivíduos com AOS moderada/grave e 20 controles pareados por idade e sexo para fins de comparação. A análise espectral cruzada e os componentes de baixa frequência (LF) e alta frequência (HF) da variabilidade da frequência cardíaca foram calculados separadamente ao longo de 10 minutos de ECG durante o sono de movimento rápido dos olhos, o sono de movimento não rápido dos olhos e a vigília. Esse estudo verificou que os pacientes com AOS exibiram aumento da LF, diminuição da HF e aumento da razão LF/HF durante o sono, quando comparados aos controles.

Outro estudo realizado na China em 2017 avaliou 168 participantes que foram divididos em três subgrupos: $\text{IAH} < 5$ como grupo controle, $5 \leq \text{IAH} < 30$ como grupo SAOS leve-moderado e $\text{IAH} \geq 30$ como grupo SAOS grave. Os parâmetros de VFC e PSG foram coletados com base no sistema de eletrocardiografia e polissonografia. Foram analisados o desvio padrão dos intervalos RR (SDNN), índice SDNN, RMSSD, PNN50, baixa frequência (LF), alta frequência (HF) e razão LF/HF. Foi demonstrado que a razão LF/HF foi maior nos dois grupos da SAOS quando comparada ao grupo controle (XIE et al., 2017).

Em 2015, Kim e colaboradores realizaram uma revisão retrospectiva com 164 indivíduos, no qual 81 fizeram parte do grupo controle ($\text{IAH} < 5$) e 83 do grupo de indivíduos com AOS ($\text{IAH} > 15$). Os parâmetros da VFC foram realizados com dados ecocardiográficos da polissonografia. Todos os parâmetros do domínio da frequência, exceto a alta frequência, que foi diminuída, aumentaram em pacientes com AOS. Entre os parâmetros no domínio do tempo, todos os parâmetros também foram aumentados no grupo AOS.

Recente revisão sistemática em 2019, que investigou o comprometimento autonômico avaliado por análise da VFC em indivíduos com AOS, concluiu que tanto no domínio do tempo quanto da frequência os pacientes com AOS apresentam maiores componentes simpáticos e menor predominância parassimpática que os controles saudáveis, confirmando assim a disfunção autonômica nos mesmos (SEQUEIRA; BANDEIRA; AZEVEDO, 2019).

2.6 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA E TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO

A relação LF/HF reflete as alterações absolutas e relativas entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, caracterizando o balanço simpatovagal sobre o coração (NOVAIS et al., 2004). A prática regular de exercício físico tem sido referida como um fator de incremento no tônus vagal devido às adaptações fisiológicas ocorridas pelo aumento do trabalho cardíaco, uma vez que há uma redução da sensibilidade dos receptores beta (NOVAIS et al., 2004). Assim, a elevação da modulação parassimpática induz uma estabilidade elétrica do coração, ao passo que a atividade simpática elevada aumenta a vulnerabilidade do coração e o risco de eventos cardiovasculares (BRUNETTO et al., 2005).

Em relação ao controle autonômico e TMI, Plentz et al. (2014) avaliaram indivíduos saudáveis, através da VFC, no qual o TMI foi realizado em ciclos de 30 repetições, com intervalo de 30 segundos entre cada ciclo. Foi observada na fase aguda alteração significativa na análise espectral da VFC, com aumento de 63% do componente de baixa frequência (LFnu), redução de 44% no componente de alta frequência (HFnu) e, conseqüentemente, aumento de 150% no balanço autonômico (LF/HF). Já na fase subaguda, houve manutenção do comportamento observado na fase aguda com LFnu elevado (58%), HFnu reduzido (-41%) e LF/HF aumentado (200%). 24 horas após a sessão, não houve alteração significativa em relação aos valores basais.

No entanto, quando comparadas diferentes sobrecargas, foi demonstrado que o TMI a 60% da P_{Imáx} altera na fase aguda e subaguda o balanço autonômico tanto em relação ao basal quanto em relação aos valores registrados na fase aguda da sobrecarga de 30% da P_{Imáx}. Esse efeito ocorreu em função do aumento da modulação simpática concomitante à redução da modulação parassimpática. Observou-se redução da VFC, demonstrada pelos intervalos RR, na fase aguda com a sobrecarga de 60% da P_{Imáx}. Agudamente, o efeito do TMI a 60% da P_{Imáx} foi maior deslocando a modulação autonômica do sistema cardiovascular, em indivíduos saudáveis, para um predomínio simpático (PLENTZ et al., 2014).

Outro estudo em 2013 investigou a modulação aguda da frequência cardíaca em três diferentes intensidades de cargas respiratórias resistiva (30%, 60% e 80% P_{Imáx}) em 25 homens idosos. As principais conclusões desse estudo demonstraram que o incremento de carga produziu valores significativamente mais baixos para índices de modulação cardíaca

parassimpática no idoso saudável. Esses achados sugerem que intensidades de carga resistivas inspiratórias promovem melhora acentuada e positiva na modulação parassimpática, o que indica um poderoso efeito cardioprotetor (ARCHIZA et al., 2013).

2.7 MARCADORES INFLAMATÓRIOS E RESPOSTA AGUDA AO EXERCÍCIO FÍSICO

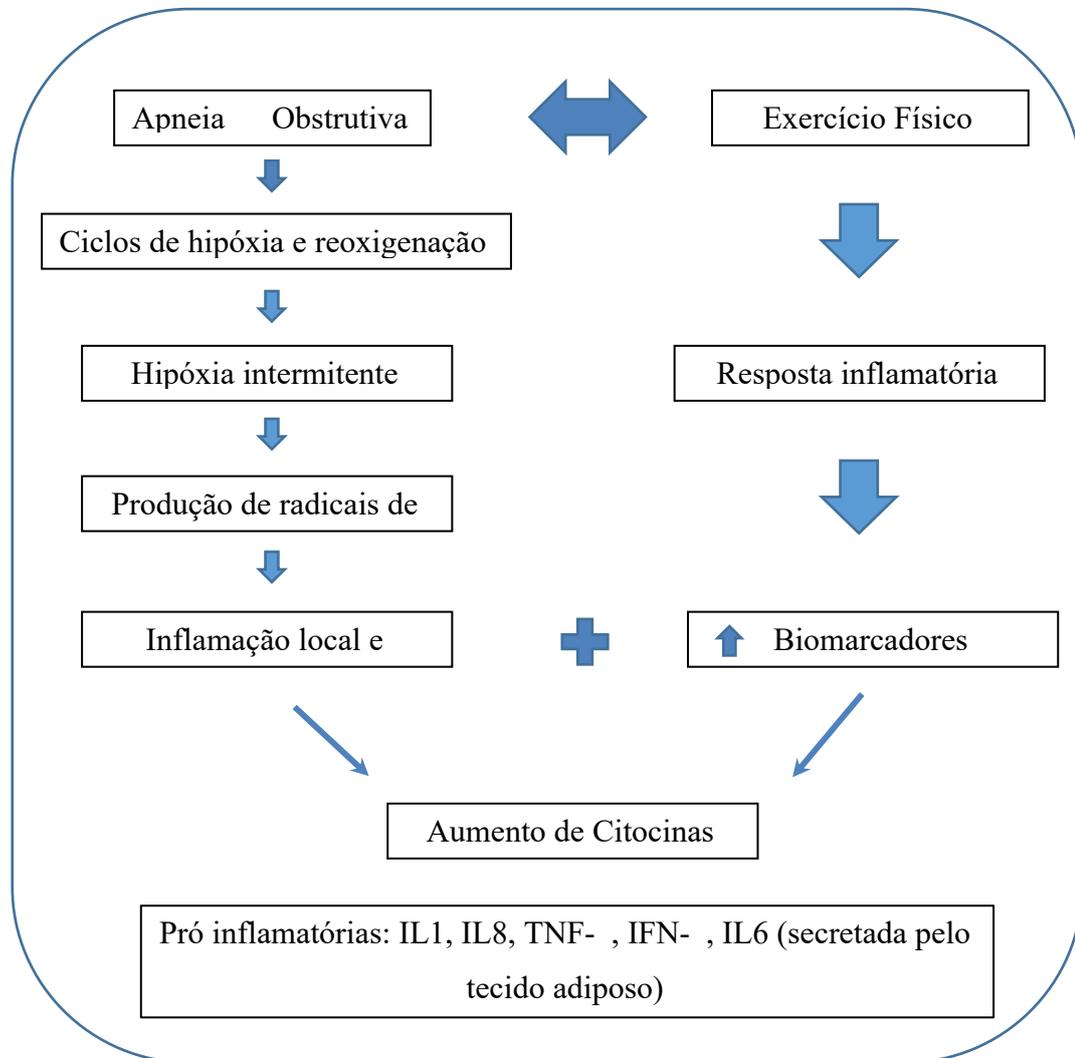
O processo inflamatório ou inflamação caracteriza-se como uma resposta de defesa do organismo frente a um agente agressor, cujo objetivo é promover a cura/reparo. A magnitude desse processo é regulada por fatores pró e anti-inflamatórios. A inflamação é considerada um processo altamente benéfico e necessário quando relacionada ao treinamento físico regular e sistematizado, uma vez que em conjunto com a ação de hormônios e outras moléculas sinalizadoras é responsável pela regeneração e pelo reparo das estruturas danificadas (ZALDIVAR et al., 2006; SILVA; MACEDO, 2011)

A aplicação de sobrecarga provoca microtraumas de graus variados no tecido muscular estriado esquelético, tecido conjuntivo e tecido ósseo. Esses microtraumas são considerados como danos temporários e reparáveis, porque resultam em uma resposta inflamatória aguda, orquestrada, dentre outros, por neutrófilos e macrófagos, cuja função é a limpeza, reparo e desenvolvimento dos tecidos previamente danificados (SMITH, 2000).

Durante a fase aguda da resposta inflamatória, células especializadas que se acumulam no sítio inflamatório produzem uma série de mediadores que são capazes de induzir inúmeras respostas celulares, regulando reações sistêmicas e locais (POOLE; WILSON, 1996). Dentre esses mediadores podemos citar as citocinas.

As citocinas são um grupo de glicoproteínas responsáveis pela coordenação, amplificação e regulação da magnitude e duração dos eventos inflamatórios e, conseqüentemente, de seus efeitos. As citocinas são produzidas e liberadas, principalmente, pelas células do sistema imune, além da musculatura ativa e por uma variedade de tecidos como tecido adiposo e células endoteliais. As citocinas mais estudadas em relação ao exercício físico são: IL-6, IL-1B, IL-8, IL-1ra, IL-10, IL-15 e TNF- α (CALLE; FERNADEZ, 2010).

Figura 1- Esquema ilustrativo da associação entre AOS e exercício físico em relação à resposta inflamatória.



Fonte: o autor, 2020.

Existem diversas formas de classificação das citocinas, sendo umas das mais comuns a de acordo com a sua função: pró-inflamatória ou anti-inflamatória. As citocinas pró-inflamatórias são aquelas que induzem/aumentam o processo inflamatório, tais como: IL-1, IL-8, TNF- α e IFN - γ , entre outras; e citocinas anti-inflamatórias, que têm como função regular e reduzir a resposta inflamatória aguda, com o objetivo de repor a homeostasia do meio, entre as quais se encontram: a IL-4, IL-10, IL-13, IL-1ra (POOLE, WILSON, 1996; SMITH, 2000). Em relação a IL-6 ela parece ter efeitos antiinflamatórios quando secretada pelos miócitos, em oposição à IL-6 secretada cronicamente pelo tecido adiposo. Quando a IL-6 é secretada pelos músculos, tem sido demonstrada que aumenta a

concentração de citocinas anti-inflamatórias, como a IL-10 e IL-1ra, e inibe a liberação de IL-1B e TNF- α com exercício (BRANDT; PEDERSEN, 2010; MATHUR; PEDERSEN, 2008).

A produção de citocina pode ser afetada por fatores fisiológicos presentes no exercício, como hormônio do estresse, acidose, estresse oxidativo e calor, entre outros. Além disso, a resposta da citocina pode variar de acordo com o tipo de exercício, a intensidade, a duração e a recuperação entre exercícios (MILES, 2008; PETERSEN, PEDERSEN, 2005).

Recente estudo de Cwikiel et al. (2018) avaliou a resposta inflamatória de indivíduos com doença arterial coronariana (DAC) e grupo de controle saudável frente a um protocolo de exercício de *endurance*. Como resultado, esse estudo demonstra que em pacientes com sintomas sugestivos de DAC, o exercício extenuante agudo provoca uma alteração significativa nos níveis crescentes de vários marcadores inflamatórios, refletindo inflamação, ativação plaquetária e endotelial. Essas mudanças, entretanto, não são diferentes para pacientes com DAC, comparadas com aqueles sem DAC.

Outro estudo também avaliando resposta inflamatória no efeito agudo do exercício de *endurance* em idosos, comparou a resposta das citocinas plasmáticas IL-6, IL-10 e TNF a uma série de exercícios intervalados de intensidade moderada e contínua. As concentrações plasmáticas de IL-6 e IL-10 em ambos os grupos aumentaram imediatamente após todos os protocolos. No entanto não houve diferença na resposta da IL-6 e IL-10 entre os protocolos de exercício e não exercício (WINDSOR et al., 2018).

Berkowitz et al. mais recentemente, em 2019, avaliaram mulheres com esclerose múltipla (EM) e grupo controle em relação aos efeitos agudos do exercício aeróbico na resposta inflamatória. O protocolo consistiu em 15 min de exercício aeróbico realizado na esteira. As sessões diferiram quanto ao nível de intensidade aeróbica. Como resultado, a IL-6 aumentou após o exercício moderado, tanto para o grupo de mulheres com EM quanto para o grupo controle. A IL-10 diminuiu durante a sessão vigorosa apenas no grupo EM. Nenhuma outra diferença foi vista ao longo do tempo em ambos os grupos para todas as outras medidas de citocinas.

Já em relação a exercícios de resistência, Benini et al. (2015) avaliaram 16 voluntários saudáveis, os quais foram submetidos a uma única sessão de exercício total de resistência corporal. Homens e mulheres tiveram um aumento semelhante na atividade da creatina-quinase (CK) 24 horas após o exercício. Diferenças sexuais significativas foram observadas para IL-6. Nos homens, um aumento em relação à linha de base foi observado

em 1 hora para a IL-6. Nas mulheres, um aumento em relação à linha de base foi observado em 4 horas apenas para IL-6. Houve uma correlação significativa entre o pico do nível sanguíneo de IL-6 e o nível de CK em 24 horas apenas nas mulheres. Não foram observadas alterações significativas na IL-10 ou no TNF- α (BENINI et al. 2015). Até o momento não foi encontrado nenhum estudo com marcadores inflamatórios em resposta aguda ao TMI.

3 JUSTIFICATIVA

O treinamento muscular inspiratório é uma atividade específica para os músculos inspiratórios, realizado com um incentivador respiratório de carga pressórica linear, no qual uma resistência programada é fornecida. O TMI vem se apresentando como uma ferramenta já bastante utilizada e evidenciada em diversas doenças, como: insuficiência cardíaca, doença pulmonar obstrutiva crônica, asma e até mesmo em indivíduos saudáveis, como os atletas. Seu uso é associado à melhora da força muscular inspiratória, aumento da resistência respiratória, melhora da capacidade funcional e da qualidade de vida, sendo que a maioria dos estudos evidenciam esses achados em efeitos crônicos do TMI.

Os programas de TMI geralmente são realizados em domicílio, sem supervisão, sendo, portanto, importante ter conhecimento das suas repercussões sobre a modulação autonômica, visto que agudamente o exercício aumenta o tônus simpático, e indivíduos com AOS já possuem hiperatividade simpática em repouso, podendo assim exacerbar as respostas hemodinâmicas ao exercício.

Sabendo-se que indivíduos com AOS experimentam repetidamente ciclos de hipóxia e reoxigenação durante o sono, ocasionando dessa forma inflamação local e sistêmica basal nessa população, torna-se interessante estudar os efeitos do TMI neste quadro inflamatório.

Além disso, a literatura é escassa em relação à associação das respostas agudas dos marcadores inflamatórios e da atividade cardiovascular ao TMI, especialmente em pacientes com apneia obstrutiva do sono. Até o momento, nenhum estudo que analise a resposta aguda ao TMI nessa população específica de pacientes com apneia do sono foi encontrado.

Dessa forma, devido à possibilidade de utilização não supervisionada do TMI nos pacientes com AOS, é importante estudar o comportamento agudo das variáveis cardiovasculares e modulação autonômica cardíaca, além das respostas dos marcadores inflamatórios em uma doença na qual o quadro inflamatório já é elevado. Assim, questionamos de que maneira uma única sessão de TMI influenciaria os marcadores inflamatórios, as respostas cardiovasculares e a variabilidade da frequência cardíaca nessa população.

4 HIPÓTESE

Uma sessão de treinamento muscular inspiratório altera a concentração dos marcadores inflamatórios e promove respostas cardiovasculares e autonômicas seguras nos pacientes com AOS.

5 OBJETIVO

5.1 GERAL

- Determinar a resposta aguda dos marcadores inflamatórios, do balanço autonômico cardíaco e das variáveis cardiovasculares a uma sessão de TMI em pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS).

5.2 ESPECÍFICOS

Em indivíduos com AOS submetidos a uma única sessão de TMI:

- Avaliar as respostas das variáveis cardiovasculares;
- Avaliar balanço autonômico;
- Avaliar os marcadores inflamatórios;
- Comparar as respostas das variáveis cardiovasculares, dos marcadores inflamatórios e do balanço autonômico antes e após a sessão de TMI.

6 MATERIAL E MÉTODOS

6.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico controlado e randomizado.

6.2 LOCAL DO ESTUDO

A coleta de dados ocorreu no Ambulatório de Fisioterapia do Hospital Otávio de Freitas (HOF), em Recife/PE. O Hospital Otávio de Freitas possui serviço especializado na avaliação e no tratamento de distúrbios do sono e de doenças neuromusculares. É atualmente o único centro de referência do programa de ventilação domiciliar da Secretaria de Saúde do Estado de Pernambuco (SES-PE), sendo responsável pela concessão de aparelhos de Ventilação Não Invasiva (VNI) e acompanhamento dos pacientes do Sistema Único de Saúde (SUS). Assim, os pacientes com distúrbios do sono de diversos outros serviços do estado de Pernambuco são encaminhados para avaliação e tratamento no setor de pneumologia do HOF. A triagem dos pacientes foi realizada através da lista de espera daqueles já diagnosticados com AOS e que estavam aguardando recebimento do aparelho de pressão positiva (CPAP).

6.3 PERÍODO DO ESTUDO

O estudo foi iniciado em janeiro de 2019, com a devida aprovação do Comitê de Ética e Pesquisa (CEP) com seres humanos do Hospital Otávio de Freitas, também em janeiro de 2019, sob o parecer 3.105.259 (ANEXO A) e registro na plataforma de Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (ReBEC- RBR – 74497t). A coleta de dados foi realizada de março a agosto de 2019.

6.4 POPULAÇÃO DO ESTUDO

Foram incluídos no estudo indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária de 30 a 70 anos com diagnóstico, através da polissonografia ou poligrafia, de AOS moderada ou grave, e que não possuíssem histórico de tratamento específico da AOS nos dois últimos meses. Sendo então avaliados 40 indivíduos, dos quais 20 fizeram parte do grupo placebo e 20 do grupo TMI.

Foram excluídos indivíduos com distúrbios neuromusculares, doenças infecciosas, doenças imunológicas, tumores, doenças vasculares periféricas, distúrbios de coagulação, gestantes, indivíduos que apresentassem comorbidades como diabetes e hipertensão não controladas, pacientes plaquetopênicos, com história de lesão ou cirurgia de cabeça e/ou pescoço nos últimos 3 meses, indivíduos em uso de corticoides orais, depressores do sistema nervoso central, barbitúricos e/ou relaxantes musculares, e indivíduos com cognitivo comprometido que fosse incapaz de compreender as etapas de execução da pesquisa. Além desses, também foram excluídos indivíduos em uso de marcapasso cardíaco e cardiopatas.

O cálculo amostral foi realizado pelo software GPOWER Statistical Package, Version 3.1.3 (Franz Faul; Universität, Kiel, Germany) utilizando para o desfecho primário os marcadores inflamatórios (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ e TNF $-\alpha$), com um tamanho de efeito (f) 0,3, o nível de significância de 95% e o poder do estudo de 80%, conferindo um tamanho total da amostra de 36 indivíduos (18 indivíduos no grupo intervenção e 18 indivíduos no grupo controle).

6.5 RANDOMIZAÇÃO E CEGAMENTO

A randomização dos grupos (TMI x Placebo) foi realizada pelo site *randomization.com*, no qual foi gerada uma sequência, e os indivíduos foram alocados pela ordem no grupo TMI x Placebo a medida que foram avaliados. Assim foram formados dois grupos:

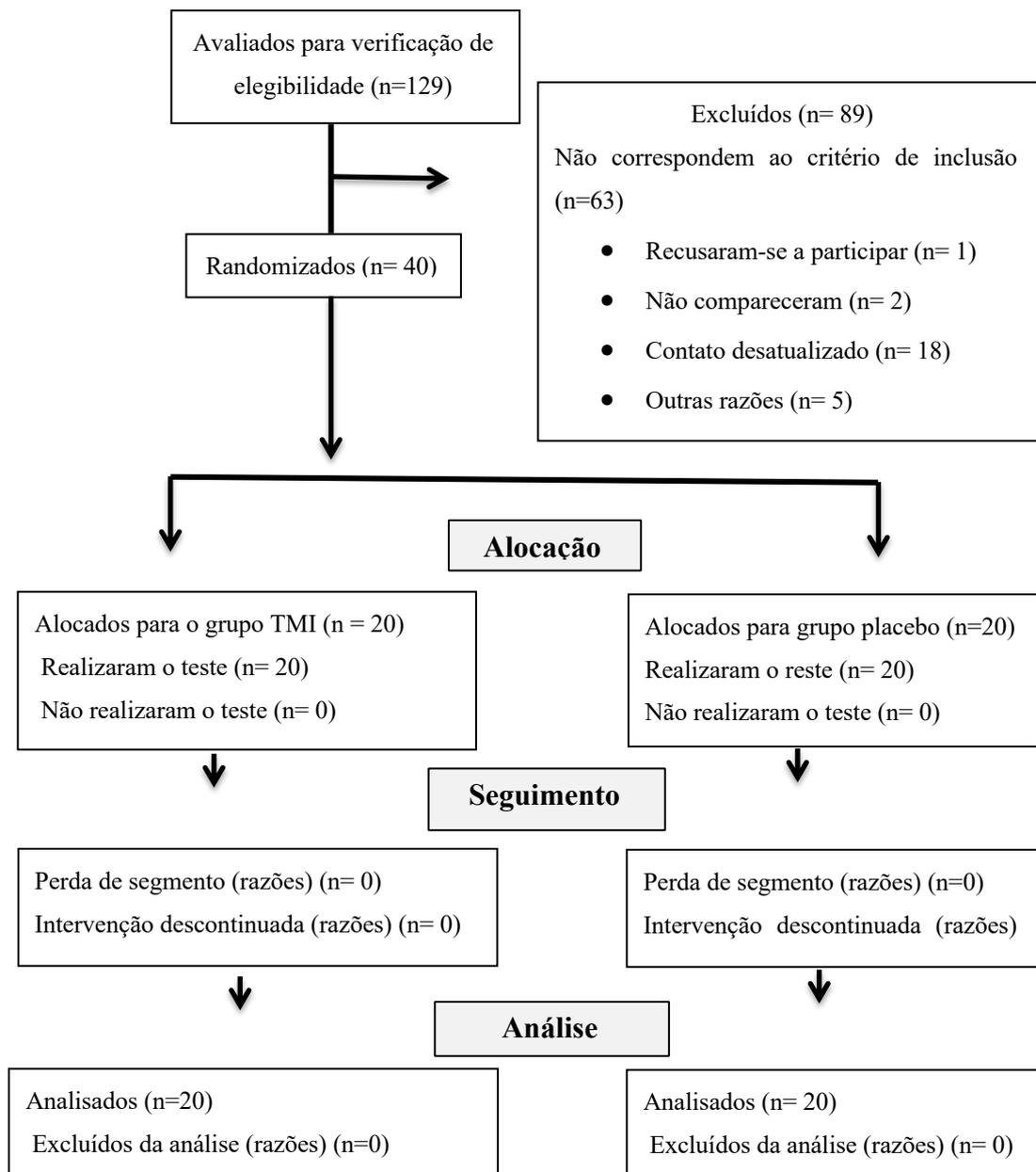
- Grupo 1 - TMI – Pacientes com apneia obstrutiva do sono moderada ou grave, que realizaram o TMI;
- Grupo 2 - Placebo – Pacientes com apneia obstrutiva do sono moderada ou grave que realizaram o sham do TMI.

A avaliação e o protocolo de treinamento foram realizados pelo mesmo avaliador e os voluntários eram cegos em relação ao protocolo que eram submetidos.

6.6 CAPTAÇÃO E ACOMPANHAMENTO DOS PARTICIPANTES

O processo de captação, perdas, alocação e análise dos voluntários está ilustrado na figura 2 e descrito em detalhes a seguir.

Figura 2- Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes



Inicialmente, na primeira triagem realizada através da lista de espera dos pacientes já diagnosticados com AOS aguardando CPAP, foram encontrados 129 pacientes potencialmente elegíveis. Na fase seguinte, referente ao contato telefônico e conferência das informações pessoais em função dos critérios de elegibilidade, foram excluídos 89, restando, portanto, 40 indivíduos para randomização.

Posteriormente esses 40 voluntários foram randomizados pelo site *randomization.com*, no qual 20 indivíduos foram alocados para o grupo TMI e 20 para o grupo Placebo. Não havendo mais perdas, 40 indivíduos foram avaliados e mantidos para fase de análise dos dados.

6.7 DEFINIÇÃO E OPERACIONALIZAÇÃO DE VARIÁVEIS

- Idade: variável quantitativa contínua racional. Referente ao período de tempo que serve de referencial, contado do nascimento até a data da realização do exame, expressa em anos.
- Sexo: variável qualitativa nominal mutuamente exclusiva, definida como uma categoria de grupo biologicamente complementares: masculino e feminino.
- Peso: variável quantitativa contínua racional, expressa em quilogramas (Kg).
- Altura: variável quantitativa contínua racional, expressa em metros (m).
- IMC (Índice de Massa Corpórea): variável quantitativa contínua racional. Referente ao índice obtido pela divisão da massa corpórea em quilogramas (Kg) pela altura em metros ao quadrado (m^2) em relação à sua idade, expressa em quilogramas por metros ao quadrado (Kg/m^2).
- Circunferência Abdominal (CA): variável quantitativa contínua racional, expressa em centímetros (cm).
- Circunferência Cervical (CC): variável quantitativa contínua racional, expressa em centímetros (cm).
- Comorbidades: variável qualitativa nominal mutuamente exclusiva, caracterizada pela presença ou ausência de comorbidades associadas.
- Pressão Inspiratória Máxima (Pimáx): variável quantitativa contínua racional, expressa em centímetros de água (cmH_2O).
- Pressão Expiratória Máxima (Pemáx): variável quantitativa contínua racional, expressa em centímetros de água (cmH_2O).

- Capacidade Vital Lenta (CVL): variável quantitativa contínua, expressa em litros (L).
- Capacidade Vital Forçada (CVF): variável quantitativa contínua, expressa em litros (L) e em porcentagem do valor predito (%).
- Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF_1): variável quantitativa contínua, expressa em litros (L) e em porcentagem do valor predito (%).
- Relação VEF_1/CVF : variável quantitativa discreta adimensional.
- FC (Frequência Cardíaca): variável quantitativa do tipo discreta, expressa em batimentos por minuto (bpm).
- PA (Pressão Arterial): variável quantitativa do tipo contínua racional, expressa em milímetros de mercúrio (mmHg).
- Níveis de concentração dos marcadores inflamatórios; Interferon Gama (IFN- γ): variável quantitativa contínua racional, expressa em pg/mL.
- Níveis de concentração dos marcadores inflamatórios; Fator de Necrose Tumoral (TNF): variável quantitativa contínua racional, expressa em pg/mL.
- Níveis de concentração dos marcadores inflamatórios; Interleucina 2 (IL-2): variável quantitativa contínua racional, expressa em pg/mL.
- Níveis de concentração dos marcadores inflamatórios; Interleucina 4 (IL- 4): variável quantitativa contínua racional, expressa em pg/mL.
- Níveis de concentração dos marcadores inflamatórios; Interleucina 6 (IL-6): variável quantitativa contínua racional, expressa em pg/mL.
- Níveis de concentração dos marcadores inflamatórios; Interleucina 10 (IL-10): variável quantitativa contínua racional, expressa em pg/mL.
- HF (High Frequency - espectro de alta frequência): variável quantitativa do tipo contínua, expressa em ms^2 ou nu.
- LF (Low Frequency - espectro de baixa frequência): variável quantitativa do tipo contínua, expressa em ms^2 ou nu.
- LF/HF: variável quantitativa do tipo contínua adimensional.
- Sonolência diurna: variável qualitativa nominal mutuamente exclusiva, caracterizada pela presença (com sonolência) ou ausência (sem sonolência) de sonolência, definida pela pontuação avaliada no Questionário de Epworth.

- Qualidade do sono: variável qualitativa nominal, que define a qualidade do sono em ruim ou boa, avaliada pela pontuação obtida no Índice de Qualidade de Sono de Pittsburg – PSQI.
- Nível de atividade física: variável qualitativa ordinal. Classificado como muito ativo, ativo, irregularmente ativo e sedentário, segundo a classificação do nível de atividade física do Questionário Internacional de Atividade Física, IPAQ, versão curta.
- Carga: % da Pressão Inspiratória Máxima (P_{Imáx}) para o TMI, variável quantitativa contínua racional, expressa em centímetros de água (cmH₂O).
- Gravidade da AOS: variável qualitativa ordinal. Classificada em leve, moderada ou grave de acordo com os valores do IAH (Índice de Apneia e Hipopneia) obtidos através da polissonografia ou poligrafia.

6.8 COLETA DE DADOS

A coleta de dados apenas foi iniciada após aprovação do Comitê de Ética interno do HOF e seu cronograma foi de inteira responsabilidade do pesquisador principal.

6.8.1 Avaliação inicial

Inicialmente foi feita uma busca de pacientes já diagnosticados com AOS moderada ($15 > \text{IAH} < 30$ eventos/h) ou grave ($\text{IAH} > 30$ eventos/h) que se encontravam em lista de espera para recebimento do aparelho de pressão positiva contínua na via aérea (CPAP), no Hospital Otávio de Freitas. Aqueles pacientes que se enquadraram na pesquisa foram contatados por telefone a fim de que fosse explicado o procedimento para participação da pesquisa. Os indivíduos que aceitassem participar do estudo foram convidados a comparecer ao Setor de Fisioterapia do Hospital Otávio de Freitas para dar seguimento à avaliação. Após os esclarecimentos sobre todos os procedimentos e assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme a resolução 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde (APÊNDICE B), o indivíduo foi submetido à avaliação, que era composta por:

- Coleta de informações pessoais;
- Avaliação das variáveis cardiovasculares;
- Avaliação antropométrica;
- Análise dos marcadores inflamatórios;
- Avaliação do controle autonômico cardíaco;
- Avaliação da força muscular respiratória;
- Avaliação da sonolência diurna, qualidade do sono e atividade física;
- Avaliação da função pulmonar.

6.8.2 Coleta de informações pessoais

A primeira etapa da avaliação consistiu no preenchimento da ficha de avaliação (APÊNDICE C) que contou com informações referentes à: dados pessoais, clínicos, história familiar de doenças cardiovasculares, pulmonares, metabólica, hábitos de vida, comorbidades associadas, antecedentes cirúrgicos e dados da polissonografia/poligrafia.

6.8.3 Avaliação antropométrica

A verificação do peso (kg) e da altura (m) foi realizada com uma balança antropométrica digital (Welmy, com capacidade para 200 kg, divisões de 100 g) com estadiômetro acoplado, na qual os indivíduos eram colocados de pé sem utilização de calçados e, preferencialmente, com roupas leves e sem acessórios. Os dados do peso corporal e da altura foram utilizados para calcular o IMC ($\text{Peso (kg)}/\text{Altura}^2 \text{ (m)}$). Para avaliação da Circunferência Abdominal (CA) e Circunferência Cervical (CC) foi utilizada uma fita métrica flexível milimetrada com capacidade de até 150 cm e incrementos de 1 mm. A medição da CA foi realizada com a fita métrica no ponto médio entre a crista ilíaca e a última costela, e a CC foi mensurada ao nível da cartilagem tireoide. Ambas as medidas foram realizadas com o indivíduo na postura de pé em posição anatômica.

6.8.4 Avaliação da força muscular respiratória

Foram seguidas as recomendações propostas pela *Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS, 2002) e pela Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia (SBPC) (NEDER *et al.*, 1999; ATS/ERS, 2002), sendo considerado os valores

de referência para a população brasileira (PESSOA et al. 2014). Para avaliação, o paciente estava posicionado sentado, com os braços livres e foi orientado pelo avaliador a acoplar à sua boca um bocal (tipo mergulhador contendo um orifício de fuga de 2 mm de diâmetro interno) e a pressionar os lábios firmemente de maneira que fosse evitado possível escape de ar. Além disso, o paciente foi norteado a tentar anular a compensação do esforço respiratório realizado através do movimento com as bochechas (enchendo ou retraindo-as) durante as manobras. Foi orientado ainda a manter uma pressão inspiratória e expiratória por pelo menos 1,5s para que se pudesse observar a pressão máxima sustentada por um segundo (pressão média máxima). O dispositivo utilizado foi o manovacuômetro analógico, M120, Globalmed, Brasil.

O teste foi realizado por um avaliador experiente que estimulou verbalmente o sujeito a realizar um esforço inspiratório máximo contra uma via aérea ocluída (manobra de Mueller) e um esforço expiratório máximo contra uma via aérea ocluída (manobra de Valsalva) próximo da ou na capacidade pulmonar total (CPT) e volume residual (VR) respectivamente. Foram utilizados os três testes (independente da ordem), que atendessem todos os critérios considerados aceitáveis. Foi utilizada a medida de maior valor apresentado (com variação menor ou igual a 10% entre as demais) (ATS, 2002; SOUZA, 2002).

6.8.5 Avaliação da função pulmonar

A avaliação da função pulmonar foi realizada através da espirometria, segundo as diretrizes da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS, 2002) e foi utilizado o espirômetro Minispir®, software Winspiro PRO® 2012 (MILLER et al., 2005), considerando os valores de referência para população brasileira (PEREIRA et al. 2014).

O voluntário mantinha-se em repouso de 5 a 10 minutos antes do teste e nesse tempo eram fornecidas informações sobre o procedimento. O posicionamento adotado foi sentado em uma cadeira, com tronco e pés bem apoiados e cabeça em angulação neutra. O tubo cilíndrico utilizado era acoplado à boca de maneira a evitar escapes, podendo haver necessidade do auxílio das mãos para fixação dos lábios. Associadamente foi ocluída a via nasal e solicitado que o indivíduo respirasse lentamente através do espirômetro, enchendo e esvaziando completamente os pulmões, na intenção de adaptar-se ao equipamento. Pouco tempo depois ao atingir uma inspiração máxima em nível da capacidade pulmonar total

(CPT), deveria ser dado um sinal para que o avaliador iniciasse o teste e o indivíduo pudesse realizar a expiração forçada de forma abrupta e sem hesitação, mantida pelo tempo mínimo de 6 segundos (caso não fosse capaz de manter a expiração vigorosa, tentava manter-se ao menos soprando), finalizando com uma inspiração. O avaliador utilizava frases que incentivavam o início explosivo da manobra expiratória e a sua duração.

O número de tentativas se baseava no critério de haver três curvas aceitáveis, sendo dessas duas reproduzíveis. Na verificação da reprodutibilidade foi levado em consideração que a diferença dos dois maiores valores do VEF1 e da CVF fosse menor que 0,15 l. Ou ainda, que as medidas do pico de fluxo expiratório não diferissem mais que 10%, quando considerado o maior valor obtido. Além disso, ainda era observada a gradação da qualidade fornecida no final do teste. Foi analisada a Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo (VEF₁) e a relação VEF1/CVF (Índice de Tiffeneau).

6.8.6 Avaliação da sonolência diurna, qualidade do sono e do nível de atividade física

- **Sonolência Diurna Excessiva**

Avaliada pela escala de sonolência de Epworth (ESE), traduzida, adaptada e validada no Brasil por Bertolazi et al. (2009), trata-se de um instrumento que avalia a sonolência diurna, no qual há oito situações cotidianas que solicitam uma autoavaliação do indivíduo sobre a chance de cochilar na execução dessas atividades, pontuando de 0 a 3, no qual 0: nenhuma chance de cochilar, 1: pequena chance, 2: moderada chance, 3: alta chance. A pontuação total é baseada em uma escala de 0 a 24, na qual se utiliza uma pontuação total >10 como ponto de corte, que permite identificar indivíduos com grande possibilidade de sonolência diurna excessiva. Já pontuações maiores que 16 são indicativas de sonolência grave (ANEXO B).

- **Qualidade do Sono**

O questionário de qualidade do sono de Pittsburgh (PSQI), traduzido, adaptado e validado no Brasil por Bertolazi et al. (2011), avalia a qualidade do sono em relação ao último mês. O questionário consiste em 19 questões auto administradas e cinco questões respondidas por seus companheiros de quarto. Essas últimas são utilizadas somente para informações clínicas. As 19 questões são agrupadas em sete componentes, com pesos distribuídos numa escala de 0 a 3. Esses componentes do PSQI, versões padronizadas de

áreas rotineiramente avaliadas em entrevistas clínicas de pacientes com queixas em relação ao sono, são a qualidade subjetiva do sono, a latência para o sono, a duração do sono, a eficiência habitual do sono, os transtornos do sono, o uso de medicamentos para dormir e a disfunção diurna. As pontuações desses componentes são então somadas para produzirem um escore global, que varia de 0 a 21, no qual quanto maior a pontuação, pior a qualidade do sono. Pontuação de 0 a 4 indica boa qualidade de sono, 5 a 10 baixa qualidade e acima de 10 indica que há distúrbio do sono (ANEXO C) (BERTOLAZI, 2011).

- **Nível de Atividade Física**

O nível de atividade física foi avaliado pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ), que é um instrumento que permite estimar o tempo semanal gasto em atividades físicas de intensidade leve, moderada e vigorosa. Disponível em três versões, o questionário apresenta uma no formato longo, uma no curto e outra adaptada. No formato longo há 27 questões relativas a atividades físicas realizadas em uma semana normal, com intensidade leve, moderada e vigorosa, com duração de 10 minutos contínuos, divididos em quatro categorias de atividade física, sendo elas: trabalho, transporte, atividades domésticas e lazer. A forma curta do IPAQ é estruturada em quatro questões subjetivas, cada uma delas fragmentada em duas, desta forma totalizando oito questões. Essas têm como objetivo a coleta de informações acerca da quantidade de dias semanais e de minutos ou horas gastas em atividades de esforço físico vigoroso (respiração muito mais forte que o normal) e moderadas (respiração um pouco mais forte que o normal), e também caminhada e ficar sentado. Após o preenchimento, é possível classificar o indivíduo nas modalidades: sedentário, irregularmente ativo, ativo e muito ativo. Já a versão adaptada apresenta 15 questões que avaliam os níveis de atividade física para populações especiais, sendo aplicadas a idosos, obesos, crianças, entre outros (ANEXO D) (MATSUDO et al., 2001).

6.8.7 Avaliação das variáveis cardiovasculares

Na avaliação das variáveis cardiovasculares, foram mensuradas a frequência cardíaca (FC), a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD). Foram realizadas três medidas iniciais da pressão arterial (PA) no braço direito, sendo utilizado esfigmomanômetro aneroide (Premium) e estetoscópio Littmann Classic III, com pelo menos um intervalo de 2 min entre cada uma. As avaliações da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD) foram realizadas após um período de

descanso de 10 min, com os participantes sentados, de acordo com as diretrizes de hipertensão (CHOBANIAN AV et al., 2003). Depois de medições iniciais, a PA foi avaliada no pós- imediato e uma hora após o término da sessão de TMI. Em relação à frequência cardíaca, o registro dos batimentos cardíacos foi realizado com o emprego de um oxímetro portátil de dedo. Essa medida foi realizada antes, no pós- imediato e uma hora após o término da sessão de TMI.

6.8.8 Avaliação do balanço autonômico cardíaco

A avaliação do controle autonômico cardíaco foi realizada através da variabilidade da frequência cardíaca (VFC), sendo utilizado um cardiofrequencímetro, o Polar RS800Cx (Polar Electro öy, Kempele, Finland). Esse dispositivo é constituído por uma cinta que contém o sensor e é posicionada no tórax, captando os impulsos elétricos do coração e um relógio que fica posicionado no punho do indivíduo. Para análise espectral da VFC, o indivíduo ficou em repouso, deitado na maca, no decúbito de 45°, por um intervalo de 10 minutos e, logo após, o intervalo RR foi continuamente registrado por mais um intervalo de 10 minutos. Para os registros no período de recuperação, o intervalo RR foi novamente registrado no pós- imediato ao término do treinamento (registro durante 10 minutos) e 1h após o término da sessão de TMI (registro durante 10 minutos).

Após a aquisição, os sinais foram transferidos para o Software Polar Pro Trainer. Os dados foram processados usando o software Kubios Software de análise HRV (MATLAB, versão 2 beta, Kuopio, Finlândia) os sinais foram visualmente inspecionados e corrigidos para batimentos ectópicos (ou seja, prematuro, supraventricular e ventricular). A VFC foi analisada usando métodos matemáticos e modelos estatísticos dentro do domínio da frequência. A VFC foi analisada através do método FFT (Transformação rápida de Fourier) e a análise do domínio da frequência incluiu baixa frequência (LF) e bandas de alta frequência (HF) em unidades normalizadas. O LF (0,04 a 0,15 Hz) foi associado à modulação simpática predominante, enquanto a HF (0,15 a 0,4) foi associada à modulação parassimpática (TASK FORCE, 1996).

Figura 3 - Monitor cardíaco POLAR RS800CX MULTI



Fonte: o autor, 2020.

6.8.9 Análise dos marcadores inflamatórios

Para análise dos marcadores inflamatórios foram coletadas três amostras, a primeira foi realizada antes da sessão de TMI (repouso), a segunda 10 minutos após o término da sessão e a última após 1h do término da sessão. Foram coletadas amostras de 5ml de sangue venoso periférico na região antecubital. Após coletadas, as amostras foram centrifugadas no laboratório do HOF por 10 minutos a 3000 rpm, e a fração do soro foi recolhida. O soro recolhido foi armazenado em recipiente refrigerado e imediatamente transportado pela pesquisadora responsável para o laboratório FIOCRUZ/UFPE, para ser armazenado a -80 °C.

Técnicas assépticas foram utilizadas para coletar o sangue. As amostras não foram armazenadas por mais de 1 ano e foram descongeladas apenas uma vez. A amostra foi coletada por profissional devidamente qualificado e experiente, evitando ou minimizando os efeitos adversos.

Os níveis de citocinas dos sobrenadantes de cultura foram quantificados através do sistema Cytometric Bead Array (CBA), seguindo a metodologia sugerida pelo fabricante (BD). Resumidamente, esta técnica emprega uma mistura de seis esferas de poliestireno, com diferentes intensidades de fluorescência, recobertas com anticorpos específicos para as citocinas detectadas no canal FL-2. Primeiramente, 35 µL da mistura de beads de captura, marcadas com anticorpos monoclonais (anti-IL-2, anti-IL-4, anti-IL-6, anti-IL-10, anti-IFN- γ e anti-TNF) com diferentes intensidades de fluorescências (FL3), foram transferidos para

tubos destinados às amostras a serem testadas e ao controle negativo. Em seguida, 25 µL das amostras de sobrenadante e do diluente foram adicionados aos seus respectivos tubos. Subsequentemente foram adicionados às esferas de captura, 25 µL do reagente de detecção contendo anticorpos anti-citocinas humanas conjugadas com PE (FL2). As misturas foram incubadas por 180 minutos a TA e ao abrigo da luz. Após a incubação, as esferas de captura foram lavadas com 1 mL de solução de lavagem e centrifugadas a 200g por 5 minutos. Cuidadosamente, o sobrenadante foi aspirado e descartado, restando aproximadamente 100 µL em cada tubo, onde foram adicionados 300 µL de solução tampão para ressuspender as esferas e posterior leitura das amostras. Os dados foram adquiridos no citômetro de fluxo FACScalibur e as análises foram realizadas através do Software BD CBA (Beckton Dickson). Foram analisadas as seguintes citocinas: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ e TNF- α .

6.9 PROTOCOLO DE TREINAMENTO

Os voluntários compareceram ao centro de reabilitação e receberam todas as orientações sobre a realização do protocolo experimental. Para realizar a sessão de treinamento muscular inspiratório, foi utilizado o *powerbreathe®classiclight*, um dispositivo capaz de fornecer uma resistência linear na fase inspiratória.

Previamente à realização do protocolo experimental, os indivíduos tinham acesso ao *powerbreathe®classiclight* para se familiarizar com o dispositivo e para esclarecer todas as dúvidas. Os participantes foram orientados a realizar o protocolo experimental sentados em uma cadeira com encosto, sem apoio dos braços, de forma que os pés ficassem apoiados no chão e as articulações do coxofemoral e do joelho permanecessem em ângulo de 90°.

Para definição da carga de treinamento, foi realizada a medida da P_{Imáx}. Assim, o grupo TMI realizou os esforços inspiratórios utilizando uma carga equivalente a 70% da P_{Imáx}, enquanto o grupo placebo realizou o mesmo protocolo, porém sem a utilização de carga. Todos os voluntários usaram um clipe nasal e foram instruídos a realizar o seguinte protocolo: três séries de 30 incursões respiratórias, com um intervalo de um minuto entre as séries (SILVA et al., 2018). Todo protocolo de avaliação e treinamento teve duração de aproximadamente 2 horas.

Figura 4 – Modelo do posicionamento utilizado para realização TMI



Fonte: o autor, 2020.

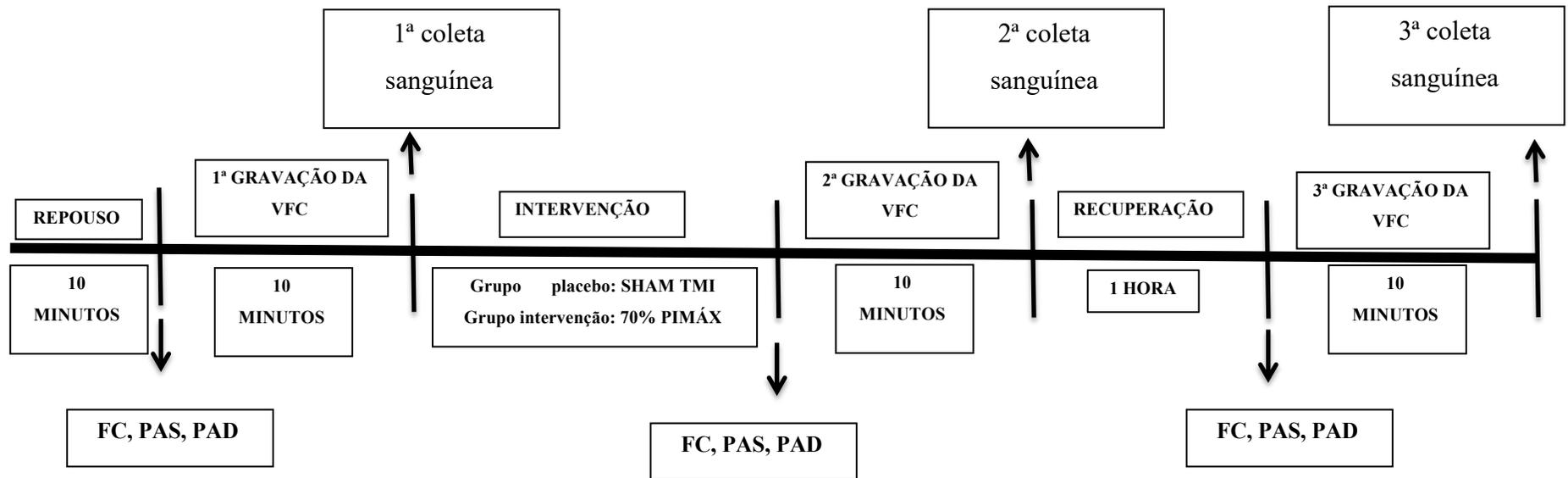
Figura 5 – *Powerbreathe®classiclite* utilizado para o TMI.



Fonte: o autor, 2020.

6.10 SEQUÊNCIA DO PROTOCOLO DE TREINAMENTO

Figura 6 - Fluxograma com sequência dos procedimentos pré, pós e durante intervenção.



Fonte: o autor, 2020.

FC: frequência cardíaca; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; VFC: variabilidade da frequência cardíaca; TMI: treinamento muscular inspiratório; PIMÁX: pressão inspiratória máxima

7 MÉTODOS ESTATÍSTICOS

A análise estatística foi realizada com o SigmaPlot 12.0 (Systat Software, Inc., Germany), o GraphPad Prism 4.0 (GraphPad Software Inc., USA) e o IBM SPSS Statistics Software v. 25.0 (SPSS, Inc. IBM Company, New York, EUA), utilizando-se técnicas de estatística descritiva e inferencial, no qual foi atribuído um nível de significância de 95% ($p < 0,05$). Para análise de distribuição dos dados foi realizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão e as variáveis categóricas foram expressas em número de casos e frequência (%). Para comparação das variáveis categóricas foi realizado o teste Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher. Já para comparação intragrupo foi utilizado o teste ANOVA One Way de medidas repetidas ou teste de Friedman. Para comparação de médias entre grupos foi utilizado o teste ANOVA Two Way de medidas repetidas (3x2), sendo determinados três tempos (pré, pós-imediato e pós 1h) e dois grupos (placebo e TMI), ou teste de Friedman.

8 RESULTADOS

Esta dissertação deu origem ao artigo original intitulado: **“SEGURANÇA E RESPOSTAS HEMODINÂMICAS, AUTONÔMICA CARDÍACA E INFLAMATÓRIA A UMA SESSÃO DE TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO NA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO”** (APÊNDICE A). Esse artigo foi submetido ao periódico *European Journal of Applied Physiology* (ISSN versão impressa: 1439- 6319, ISSN versão on-line: 1439- 6327, fator de impacto 3.055, conceito A2 para área 21 da CAPES) e sua formatação está de acordo com as normas de instruções aos autores, determinadas pela revista (ANEXO E).

9 CONSIDERAÇÕES FINAIS

Os resultados do presente estudo permitem concluir que o treinamento muscular inspiratório realizado em indivíduos com apneia obstrutiva do sono é uma prática segura, já que não acentua o quadro inflamatório nem promove respostas exacerbadas das variáveis cardiovasculares e do tônus simpático. Esses resultados são relevantes, pois o TMI rotineiramente vem sendo executado em domicílio, orientado por um fisioterapeuta, porém sem supervisão durante sua realização. Sobre as repercussões sistêmicas agudas do exercício, há aumento da atividade simpática, exacerbação das respostas cardiovasculares e aumento da inflamação, o que poderia então levar a uma resposta hemodinâmica desfavorável nos indivíduos com AOS, que de forma basal já apresentam inflamação e hiperatividade simpática.

O TMI realizado de forma crônica vem demonstrando ser uma terapia promissora, mostrando ser capaz de proporcionar melhora no Índice de Apneia Hipopneia (IAH), na qualidade do sono e na sonolência diurna excessiva. Sendo assim, aprofundar os conhecimentos sobre os mecanismos fisiopatológicos do exercício e da inflamação, com realização de novos estudos testando diferentes tipos de protocolos, é de extrema importância para oferecer na prática clínica um tratamento coadjuvante que possa ser prescrito de forma segura.

REFERÊNCIAS

- ABBOUD, F.; KUMAR, R. Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. **Journal of Clinical Investigation**, v. 124, n. 4, p. 1454–1457, 2014.
- AHMAD, M.; MAKATI, D.; AKBAR, S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. **International Journal of Hypertension**, v. 2017, 2017.
- ALBERT, C. M. et al. Triggering of sudden death from cardiac causes by vigorous exertion. *The new England Journal of Medicine*, v. 343, p. 1355–1361, 2000.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY/EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY. ATS/ERS Statement on Respiratory Muscle Testing. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 4, p. 518-624, ago. 2002
- ANDRADE, F.M.D.; PEDROSA, R. P. O papel do exercício físico na apneia obstrutiva do sono. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 42, n.6, p. 457–464, 2016.
- ARCHIZA, B. *et al.* Acute effects of different inspiratory resistive loading on heart rate variability in healthy elderly patients. **Brazilian Journal of Physical Therapy**, v. 17, n. 4, p. 401–408, 2013.
- BARCELÓ, A. *et al.* Effects of obesity on C-reactive protein level and metabolic disturbances in male patients with obstructive sleep apnea. **The American Journal of Medicine**, v. 117, p. 118– 21., 2004.
- BASSO-VANELLI, R. P. *et al.* Effects of Inspiratory Muscle Training and Calisthenics-and-Breathing Exercises in COPD With and Without Respiratory Muscle Weakness. **Respiratory Care**, v. 61, n. 1, p. 50–60, 2016.
- BENINI, R. *et al.* Influence of sex on cytokines, heat shock protein and oxidative stress markers in response to an acute total body resistance exercise protocol. **Journal of Exercise Science and Fitness**, v. 13 n. 1, p. 1–7, 2015.
- BENJAFIELD, A.V. *et al.* Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. **The Lancet**, v. 7, n. 8, p. 687-698, 2019.
- BERKOWITZ, S. *et al.* Acute effects of aerobic intensities on the cytokine response in women with mild multiple sclerosis. **Multiple Sclerosis and Related Disorders**, v. 31, p. 82–86, 2019.
- BERRY, R.B. *et al.* Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. **J Clin Sleep Med.**, v.8, p. 5, p. 597–619, 2012.
- BERTOLAZI, A. N. *et al.* Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 35, n. 9, p. 877-883, 2009.
- BERTOLAZI, A. N. *et al.* Validation of the brazilian portuguese version of the Pittsburgh

sleep quality index. **Sleep Medicine**, v. 12, n. 1, p. 70-75, 2011.

BOSNAK-GUCLU, M. *et al.* Effects of inspiratory muscle training in patients with heart failure. **Respiratory Medicine**, v. 105, n. 11, p. 1671-81, 2011.

BOSTANCI, Ö. *et al.* Inspiratory muscle training improves pulmonary functions and respiratory muscle strength in healthy male smokers. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 264, n. April, p. 28–32, 2019.

BRUNETTO, A.F. *et al.* Limiar ventilatório e variabilidade de frequência cardíaca em adolescentes. **Rev Bras Med Esporte**, v. 11, n. 1, p. 22-7, 2005.

CAHALIN, L. P.; ARENA, R. A. Breathing exercises and inspiratory muscle training in heart failure. **Heart Failure Clinics**, v. 11, n. 1, p. 149–172, 2015.

CAHALIN, L.P. *et al.* Inspiratory muscle training in heart disease and heart failure: a review of the literature with a focus on method of training and outcomes. **Expert Review of Cardiovascular Therapy**, v. 11, n. 2, p. 161–76, 2013.

CAHILL P.A.; REDMOND, E.M. Vascular endothelium – gatekeeper of vessel health. **Atherosclerosis**, v. 248, p. 97–109, 2016.

CALABRESE, P. *et al.* Cardiorespiratory interactions during resistive load breathing. **Am J Physiol Regulatory Integrative Comp Physiol.**, v. 279, n. 6, p. R2208-13, 2000.

CALLE, M. C.; FERNANDEZ, M. L. Effects of resistance training on the inflammatory response. **Nutrition Research and Practice**, v. 4, n. 4, p. 259, 2010.

CARBERRY, J. C. *et al.* Upper Airway Collapsibility (Pcrit) and Pharyngeal Dilator Muscle Activity are Sleep Stage Dependent. **Sleep**, v. 39, n. 3, p. 511–521, 2016.

CARNEY, R.M. *et al.* Association of depression with reduced heart rate variability in coronary artery disease. **The American Journal of Cardiology**, v. 76, n. 8, p. 562–64, 1995.

CARUSO, F. R. *et al.* Resistance exercise training improves heart rate variability and muscle performance: a randomized controlled trial in coronary artery disease patients. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 51, n. 3, p. 281–9, 2015.

CATAI, A.M. *et al.* Effects of aerobic exercise training on heart rate variability during wakefulness and sleep and cardiorespiratory responses of young and middle-aged healthy men. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 35, n. 6, p. 741-52, 2002.

CHAI-COETZER, C. L. *et al.* Predictors of Long-Term Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease in the SAVE Study. **Sleep**, v. 36, n. 12, p. 1929–1937, 2013.

CHOBANIAN, A.V. *et al.* Seventh report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure. **Hypertension**, n. 42, p. 1206–1252, 2003.

CHUA, K.C. *et al.* Cardiac state diagnosis using higher order spectra of heart rate variability. **J Med Eng Technol**, v. 32, n. 2, p.145-55, 2008.

CIFTCI, T.U. *et al.* The relationship between serum cytokine levels with obesity and obstructive sleep apnea syndrome. **Cytokine**, v. 28, p. 87–91, 2004.

COLLA-MACHADO, P.E. *et al.* Prevalence of silent cerebrovascular lesions in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Revista de Neurologia**, v. 62, n.3, p. 113-117, 2016.

COOPER, H.E.; CLUTTON-BROCK, T.H.; PARKES, M.J. Contribution of the respiratory rhythm to sinus arrhythmia in normal unanesthetized subjects during positive-pressure mechanical hyperventilation. **Am J Physiol Heart Circ Physiol.**, v. 286, n. 1, p. H402–H411, 2004.

CORDEIRO, A.L. *et al.* Inspiratory Muscle Training and Functional Capacity in Patients Undergoing Cardiac Surgery. **Braz J Cardiovasc Surg.**, v. 31, n. 2, p.140-4, 2016.

CRABB, E. B. *et al.* The effect of acute physical and mental stress on soluble cellular adhesion molecule concentration. **Life Sciences**, v. 15, n. (157), p. 91–96, 2016.

CUTRIM, A. L. C. *et al.* Inspiratory muscle training improves autonomic modulation and exercise tolerance in chronic obstructive pulmonary disease subjects: A randomized-controlled trial. **Respiratory Physiology and Neurobiology**, v. 263, n. January, p. 31–37, 2019.

CULLEN, T. *et al.* Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. **Applied Physiology, nutrition and metabolism**, v. 41, n. 8, p.803-8, 2016

CWIKIEL, J. *et al.* Effect of strenuous exercise on mediators of inflammation in patients with coronary artery disease. **Cytokine**, v. 105, n. January, p. 17–22, 2018.

DE ABREU, R. M. *et al.* Effects of inspiratory muscle training on cardiovascular autonomic control: A systematic review. **Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical**, v. 208, n. August, p. 29–35, 2017.

DEKKER, J.M. *et al.* Low heart rate variability in a 2-minute rhythm strip predicts risk of coronary heart disease and mortality from several causes: the ARIC Study. **Atherosclerosis Risk In Communities. Circulation**, v. 102, n.1, p. 1239-44, 2000.

DE LA PENA, B. N. *et al.* Inflammatory proteins in patients with obstructive sleep apnea with and without daytime sleepiness. **Sleep Breath**, v. 11, p. 177–85, 2007.

DE LIMA, F. F. *et al.* The role inflammatory response genes in obstructive sleep apnea syndrome: a review. **Sleep and Breathing**, v. 20, n. 1, p. 331–338, 2016.

FERREIRA, J. B. *et al.* Inspiratory muscle training reduces blood pressure and sympathetic activity in hypertensive patients: A randomized controlled trial. **International Journal of**

Cardiology, v. 166, n. 1, p. 61–67, 2013.

FILHO, R. F.; ZILBERSTEIN, B. Óxido nítrico: o simples mensageiro percorrendo a complexidade. Metabolismo, síntese e funções. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v.46, n. 3, p. 265–271, 2000.

FISCHER, C.P. Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance. **Exercise Immunology Review**, v. 12, p. 6–33, 2006.

FRANKLIN, K. A.; LINDBERG, E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-A review on the epidemiology of sleep apnea. **Journal of Thoracic Disease**, v. 7, n. 8, p. 1311–1322, 2015.

GRIEVE, D.J.; SHAH, A.M. Oxidative stress in heart failure. More than just damage. **European Heart Journal**, v.24, n. 24, p. 2161–2163, 2003.

GODOY, M.F.; TAKAKURA, I.T.; CORREA, P.R. Relevância da análise do comportamento dinâmico não-linear (Teoria do Caos) como elemento prognóstico de morbidade e mortalidade em pacientes submetidos à cirurgia de revascularização miocárdica. **Arq Ciênc Saúde**, v. 12, n. 4, p. 167-71, 2005.

HAJGHANBARI, B., *et al.* Effects of respiratory muscle training on performance in athletes: a systematic review with meta-analyses. **J. Strength Cond. Res.** v. 27, n.6, 1643–1663, 2013.

HAMNER, J.W. *et al.* Sympathetic control of the cerebral vasculature in humans. **Stroke**, v. 41, n. 1, p.102–9, 2010.

HENDERSON, B.; POOL, S.; WILSON, M. Bacterial modulins: a novel class of virulence factors which cause host tissue pathology by inducing cytokine synthesis. **Micobiology Reviews**, v.60, n.2, p. 316- 341,1996.

HERKENRATH, S. D. *et al.* Effects of respiratory muscle training (RMT) in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea (OSA). **Sleep and Breathing**, v. 22, n. 2, p. 323–328, 2018.

JAVORKA, M. *et al.* Heart rate recovery after exercise: relations to heart rate variability and complexity. **Braz J Med Biol Res**, v. 35, n.8, p. 991-1000, 2002.

JORDAN, A. S.; MCSHARRY, D. G.; MALHOTRA, A. Adult obstructive sleep apnoea syndrome. **Lancet**, v. 383, n. 9918, p. 736–47, 2014.

KATAYAMA, K.; SAITO, M. Muscle sympathetic nerve activity during exercise. **Journal of Physiological Sciences**, v. 69, n. 4, p. 589–598, 2019.

KHEIRANDISH-GOZAL, L.; GOZAL, D. Obstructive sleep apnea and inflammation: Proof of concept based on two illustrative cytokines. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 20, n. 3, 2019.

KIM, J. *et al.* Concurrent presence of inflammation and obstructive sleep apnea exacerbates

the risk of metabolic syndrome. **Medicine**, v. 96, n.7, p. e4488, 2017.

KIM, Y.S. *et al.* Clinical Implication of Heart Rate Variability in Obstructive Sleep Apnea Syndrome Patients. **J Craniofac Surg.** v. 26, n. 5, p. 1592–1595.

KOCH, C. *et al.* A meta-analysis of heart rate variability in major depression. **Psychological Medicine**, v. 49, n. 12, p.1948-1957, 2019.

KOHLI, P.; BALACHANDRAN J. S.; MALHOTRA, A. Obstructive sleep apnea and the risk for cardiovascular disease. **Current Atherosclerosis Reports**, v.13, n. 2, p.138-46, 2011.

KOKTURK, O. *et al.* Elevated C-reactive protein levels and increased cardiovascular risk in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **International Heart Journal**, v. 46, n.5, p. 801–9, 2005.

LANGER, D. *et al.* Inspiratory muscle training reduces diaphragm activation and dyspnea during exercise in COPD. **Journal of Applied Physiology**, v. 125, n. 2, p. 381–392, 2018.

LAM, S.Y. *et al.* Chronic intermittent hypoxia induces local inflammation of the rat carotid body via functional upregulation of proinflammatory cytokine pathways. **Histochemistry and cell biology**, v. 137, n. 3, p.303-17, 2012.

LAVIE, L.; LAVIE, P. Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. **The European Respiratory Journal**, v.33, n.6, p. 1467-84, 2009.

LAVIE, L.; LAVIE, P. CrossTalk opposing view: most cardiovascular diseases in sleep apnoea are not caused by sympathetic activation. **The Journal of Physiology**, v. 590, n. 12, p. 2817–2819, 2012.

LÉVY, P. *et al.* Obstructive sleep apnoea syndrome. **Nature Reviews Primers Disease**, v. 25, n. 1, 2015.

LI, L. *et al.* Intermittent hypoxia promotes melanoma lung metastasis via oxidative stress and inflammation responses in a mouse model of obstructive sleep apnea. **Respiratory Research**, v. 19, n. 1, p. 1–9, 2018.

LUI, M.M.; LAM, D.C.; IP, M. S. Significance of endothelial dysfunction in sleep-related breathing disorder. **Respirology**, v.18, n. 1, p. 39–46, 2013.

MAEDER M.T.; SCHOCH O.D.; RICKLI, H. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease. **Vascular Health and Risk Management**, v.12, p.85 –103, 2016.

MANSUKHANI, M. P. *et al.* Chemoreflexes, Sleep Apnea, and Sympathetic Dysregulation. **Current Hypertension Reports**, v. 16, n. 9, p. 476, 2014.

MARTINELLI, F. S. *et al.* Heart rate variability in athletes and nonathletes at rest and during head-up tilt. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, n. 04, p. 639- 647, 2005.

- MARTINEZ, D. G. *et al.* Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. **Hypertension**, v. 58, n. 6, p. 1049–1056, 2011.
- MATHUR, N.; PEDERSEN, B. K. Exercise as a Mean to Control Low-Grade Systemic Inflammation. **Mediators of Inflammation**, v.2018, 2018.
- MATSUDO, S. *et al.* Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. **Revista Brasileira de Atividade Física & Saúde**, v. 6, n. 2, p. 5-18, 2001.
- MCCONNELL, A. K.; GRIFFITHS, L. A. Acute cardiorespiratory responses to inspiratory pressure threshold loading. **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 42, n. 9, p. 1696–1703, 2010.
- MCNICHOLAS, W. T. Obstructive Sleep Apnea and Inflammation. **Progress in Cardiovascular Diseases**, v. 51, n. 5, p. 392–399, 2009.
- MCNICHOLAS, W.T.; BONSIGORE, M. R. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. **The European Respiratory Journal**, v. 29, n. 1, p.156-78, 2007.
- MELO, R.C. *et al.* Effects of age an physical activity on the autonomic control of heart rate in healthy men. **Braz J Med Biol Res**, v. 38, n. 9, p. 1331-8, 2005.
- MILLER, M. R. *et al.* Standardisation of spirometry. **European Respiratory Journal**, v. 26, n. 2, p. 319–338, 2005.
- MILES, M.P. How do we solve the puzzle of unintended consequences of inflammation? Systematically. **Journal of Applied Physiology**, v.105, n.4, p.1023-5,2008.
- MINOGUCHI, K. *et al.* Elevated production of tumor necrosis factor- α by monocytes in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Chest**, v. 126, n. 5, p. 1473– 9, 2004.
- MODENA, D. A. O. *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome among obese individuals: A cross-sectional study. **Revista da Associação Médica Brasileira**, v. 63, n. 10, p. 862–868, 2017.
- MONTERO, F. A. *et al.* Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle strength, lung function, functional capacity and cardiac autonomic function in Parkinson's disease: Randomized controlled clinical trial protocol. **Physiotherapy Research International**, v. 24, n. 3, p. 1–8, 2019.
- NADEEM, R. *et al.* Serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea: A meta-analysis. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 9, n. 10, p. 1003–1012, 2013.
- NARKIEWICZ, K. *et al.* Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. **Circulation**, v.98, n.11, p. 1071–1077, 1998.
- NARKIEWICZ, K.*et al.* Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic

activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. **Circulation**, v. 97, n.10, p. 943–945, 1998.

NEDER, J. A. *et al.* Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 32, n. 6, p. 719–727, 1999.

NOVAIS, L.D. *et al.* Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. **Rev Bras Fisioter**, v. 8, n.3, p. 207-13, 2004.

OSTROWSKI K, K.; SCHJERLING, F.; PEDERSEN, B.K. Physical activity and plasma interleukin-6 in humans--effect of intensity of exercise. **European Journal Applied Physiology**, v. 83, p. 512–515, 2000.

PALMA, J.A. *et al.* Long-term continuous positive airway pressure therapy improves cardiac autonomic tone during sleep in patients with obstructive sleep apnea. **Clin Auton Res**. v. 25, n. 4, p. 225–232, 2015.

PALMEFORS, H. *et al.* The effect of physical activity or exercise on key biomarkers in atherosclerosis – a systematic revision. **Atherosclerosis**, v. 235, n. 1, p. 150–161, 2014.

PEREIRA, C.A.C. *et al.* Comparação entre os valores de referência para CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF em brasileiros caucasianos adultos e aqueles sugeridos pela Global Lung Function Initiative 2012. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 40, p. 397- 402, 2014

PESSOA, I.M.B.S. *et al.* Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. **Braz J Phys Ther**, v. 18, p.410 – 418, 2014.

PETERSEN, A. M.; PEDERSEN, B. K. The anti-inflammatory effect of exercise. **Journal off Applied Physiology**, v. 98, n, 4, p.1154-62, 2005.

PHAM, L. V.; SCHWARTZ, A. R. The pathogenesis of obstructive sleep apnea. **Journal of Thoracic Disease**, v. 7, n. 8, p. 1358–1372, 2015.

PILKAUSKAITE, G.; MILIAUSKAS, S.; SAKALAUDAS, R. Reactive oxygen species production in peripheral blood neutrophils of obstructive sleep apnea patients. **The Scientific World Journal**, v.2013, 2013.

PLENTZ, R. D. M. *et al.* Inspiratory muscle training in autonomic control in healthy individuals Treinamento (Entrenamiento) muscular inspiratório para o controle (el control) autonômico de indivíduos saudáveis (sanos) Inspiratory muscle training in autonomic control in hea. **Salud(i)Ciencia**, v. 21, n. 1, p. 28–34, 2014.

PLENTZ, R. D. M. *et al.* Treinamento muscular inspiratório em pacientes com insuficiência cardíaca: metanálise de estudos randomizados. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, v. 99, n. 2, p. 762–771, 2012.

PUMPRLA, J. *et al.* Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and

practical applications. **International Journal of Cardiology**, v. 84, n.1, p. 1-14, 2002.

QUAN, S.F. *et al.* Association of physical activity with sleep-disordered breathing. **Sleep Breath**, v. 11(3), p. 149–57, 2007.

RAJENDRA, A. U. *et al.* Heart rate variability: a review. **Med Bio Eng Comput.** 2006; v. 44 n. 12, p. 1031-51, 2006.

RAMOS, P. S. *et al.* Acute hemodynamic and electrocardiographic responses to a session of inspiratory muscle training in cardiopulmonary rehabilitation. **European Journal of Physical and Rehabilitation Medicine**, v. 51, n. 6, p. 773–779, 2015.

RAMSOOK, A. H. *et al.* Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle electromyography and dyspnea during exercise in healthy men. **Journal of Applied Physiology**, v. 122, n. 5, p. 1267–1275, 2017.

RASSI, JR. A. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca. **J Diag Cardiol.** 8 ed., 2000.

RYAN, S.; TAYLOR, C.T.; MC NICHOLAS, W. T. Systemic inflammation: a key factor in the pathogenesis of cardiovascular complications in obstructive sleep apnoea syndrome? **Thorax**, v.64. n.7, p. 631–6, 2009.

SAJADIEH, A. *et al.* Increased heart rate and reduced heart-rate variability are associated with subclinical inflammation in middle-aged and elderly subjects with no apparent heart disease. **European Heart Journal**, v. 25, n. 5, p. 363–70, 2004.

SALES, A. T. *et al.* Respiratory muscle endurance after training in athletes and non-athletes: A systematic review and meta-analysis. **Phys Ther Sport.**, v.17, p.76-86,2016.

SENARATNA, C.V. *et al.* Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. **Sleep Medicine Reviews**, v. 34, p.70-81, 2016.

SEQUEIRA, V.C.C.; BANDEIRA, P.M.; AZEVEDO, J. C. M. Heart rate variability in adults with obstructive sleep apnea: a systematic review. **Sleep Sci.**, v. 12, n. 3, p. 214-221, 2019.

SHAMSUZZAMAN, A.S. *et al.* Elevated C-reactive protein in patients with obstructive sleep apnea. **Circulation**, v. 105, n. 21, p. 2462–4, 2002.

SHEEL, A.W. *et al.* Fatiguing inspiratory muscle work causes reflex reduction in resting leg blood flow in humans. **The Journal of Physiology**, v. 537, p.277-89, 2001.

SHROEDER, E. B. *et al.* Diabetes, glucose, insulin, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **Diabetes Care**, v. 28, n. 3, p. 668-74, 2005.

SHROEDER, E. B. *et al.* Hypertension, blood pressure, and heart rate variability: the Atherosclerosis Risk in Communities (ARIC) study. **Hypertension**, v. 42, n. 6, p. 1106-11, 2003.

SINGH, J. P. *et al.* Reduced heart rate variability and new-onset hypertension: insights into pathogenesis of hypertension: the Framingham Heart Study. **Hypertension**, v. 32, n.2, p.293-7, 1998.

SILVA, F. O. C.; MACEDO, D. V. Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. **Rev Bras Cineantropom Desempenho Hum**, v. 13, n.4, p.320–328,2011.

SMART, N. A.; GIALLAURIA, F.; DIEBERG, G. Efficacy of inspiratory muscle training in chronic heart failure patients: A systematic review and meta-analysis. **International Journal of Cardiology**, v. 167, n. 4, p. 1502–1507, 2013.

SMITH, L. L. Cytokine hypothesis of overtraining: a physiological adaptation to excessive stress? **Medicine and Science in Sports and Exercise**, v. 32, n. 2, p. 317- 31, 2000.

SMITH, M. L. *et al.* Role of hypoxemia in sleep apnea-induced sympathoexcitation. **Journal of the Autono Nervous System.**, n. 56, v. 3, p. 184–90, 1996.

SOARES, M.L. *et al.* Physical activity and heart rate variability in older adults: the Cardiovascular Health Study. **Circulation**, v. 129, n.21, p. 2100–10, 2014.

SOCIETY, A. T. ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 4, p. 518-624, 2002

SOMERS, V. K. *et al.* Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. **The Journal of Clinical Investigation**, n. 96, v. 4, p. 1897– 1904, 1995.

SOMERS, V.K. *et al.* Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. **The New England Journal of Medicina**, v. 328, n. 5, p. 303–7, 1993.

SOUZA, A. K. F. *et al.* Effectiveness of inspiratory muscle training on sleep and functional capacity to exercise in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. **Sleep and Breathing**,v. 22, n.3, p. 631–639, 2018.

SOUZA, R. B. Pressões respiratórias estáticas máximas. Diretrizes para testes de função pulmonar. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 28, supl. 3, p. 155-165, 2002.

STANSBURY, R. C.; STROLLO, P. J. Clinical manifestations of sleep apnea. **Journal of Thoracic Disease**, v. 7, n. 9, p. E298–E310, 2015.

STEENSBERG, A. *et al.* Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. **The Journal of Physiology**, v. 529, p. 237–242, 2000.

Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. **Circulation**, v. 93, n. 5, p. 1043-65, 1996.

TESTELMANS, D. *et al.* Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events. **Cytokine**, v. 62, n. 2, p. 210-6, 2013.

TOKUNAGA, T. *et al.* Long-term compliance with nasal continuous positive airway pressure therapy for sleep apnea syndrome in an otorhinolaryngological office. **European Archives of Otorhinolaryngology**, v. 270, n. 8, p. 2267–73, 2013.

TSUJI, H. *et al.* Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events: The Framingham Heart Study. **Circulation**, v. 94, n. 11, p. 2850–2855, 1996.

TUFIK, S. *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. **Sleep Medicine**, v. 11, n. 5, p. 441– 446, 2010.

UENO, L.M. *et al.* Effects of exercise training in patients with chronic heart failure and sleep apnea. **Sleep**, v. 32, n. 5, p. 637–47, 2009.

VANDERLEI, L. C. M. *et al.* Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v. 24, n. 2, p.205-217, 2009.

VRANISH, J. R.; BAILEY, E.F. Inspiratory Muscle Training Improves Sleep and Mitigates Cardiovascular Dysfunction in OSA. **Sleep**, v. 39, n. 6, p. 1179–1185, 2016.

WINDSOR, M. T. *et al.* Cytokine responses to acute exercise in healthy older adults: The effect of cardiorespiratory fitness. **Frontiers in Physiology**, v. 9, n. 203, p. 1–8, 2018.

WITT, J. D. *et al.* Inspiratory muscle training attenuates the human respiratory muscle metaboreflex. **The Journal of Physiology**, v. 584, n. 3, p. 1019–1028, 2007.

XIE, J. *et al.* Correlation Analysis between Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) and Heart Rate Variability. **Iran J Public Health**,v. 46, n. 11, p.1502–1511, 2017.

YAMAMOTO, U. Six-month aerobic exercise training ameliorates central sleep apnea in patients with chronic heart failure. **Journal of Cardiac Failure**, v. 13, n. 10, p.825-9, 2007.

YOKOE, T. *et al.* Elevated levels of C-reactive protein and interleukin-6 in patients with obstructive sleep apnea syndrome are decreased by nasal continuous positive airway pressure. **Circulation**, v. 107, n. 8, p. 1129–34, 2003.

YOUNG, T. *et al.* Sleep Heart Health Study Research Group Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. **Archives of Internal Medicine**, v.162, n.8, 893–900, 2002.

ZALDIVAR, F. *et al.* Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. **Journal of Applied Physiology**,v. 100, n. 4, p.1124-33, 2006.

**APÊNDICE A – SEGURANÇA E RESPOSTAS HEMODINÂMICAS,
AUTÔNOMICA CARDÍACA E INFLAMATÓRIA A UMA SESSÃO DE
TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO NA APNEIA OBSTRUTIVA
DO SONO**

Autores: Sílvia Thamilis Barbosa Pessoa Ferreira¹, Maria do Socorro Brasileiro-Santos², Juliana Baptista Teixeira¹, Michelle Christiane da Silva Rabello³, Virgínia Maria Barros de Lorena³, Breno Quintella Farah⁴, Thayse Neves Santos Silva⁵, Anna Myrna Jaguaribe de Lima⁶

AFILIAÇÕES

1-Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal de Pernambuco (UFPE), Av. Prof. Moraes Rego, 1235, Cidade Universitária, Recife-PE, Brasil, CEP: 50670-901.

2-Departamento de Fisioterapia, Universidade Federal da Paraíba (UFPB), Cidade Universitária, s/n - Castelo Branco III, João Pessoa - PB, Brasil, CEP: 58051-900.

3-Departamento de Imunologia, Centro de Pesquisa Aggeu Magalhães (CPqAM), Recife-PE, Brasil, CEP: 50670-420.

4-Departamento de Educação Física, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE), Rua Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Recife-PE, Brasil, CEP: 52171-900.

5-Departamento de Reabilitação, Hospital Otávio de Freitas (HOF), Rua Aprígio Guimarães, s/n, Tejipió, Recife-PE, Brasil, CEP: 50920-460.

6-Departamento de Morfologia e Fisiologia Animal, Universidade Federal Rural de Pernambuco (UFRPE, Rua Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, Recife-PE, Brasil, CEP: 52171-900). ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4224-4009>.

Autor correspondente: Anna Myrna Jaguaribe de Lima

Endereço: Rua Dom Manoel de Medeiros, s/n, Dois Irmãos, CEP: 52171-900,

Recife/ PE. E-mail: annamyrna@uol.com.br Telefone: +55 81 3320-6391

Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito.

RESUMO

Objetivo: determinar a segurança e avaliar as respostas agudas cardiovasculares, autonômica cardíaca e marcadores inflamatórios ao treinamento muscular inspiratório (TMI) na apneia obstrutiva do sono (AOS). **Métodos:** 40 voluntários com AOS realizaram uma sessão de TMI com três séries de 30 repetições, com 1 minuto de intervalo entre elas. O grupo TMI (n=20) utilizou carga de 70% da pressão inspiratória máxima (PIMáx) e o grupo placebo (n=20) realizou o TMI sem carga. As medidas da pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD), da frequência cardíaca (FC), da variabilidade da frequência cardíaca (VFC) e dos marcadores inflamatórios foram realizadas antes, no pós- imediato e após 1 hora do término da sessão de TMI. **Resultados:** em nenhum dos momentos analisados houve diferença na PAS, na PAD, na VFC ou nos marcadores inflamatórios. No entanto, a FC no grupo TMI apresentou valores menores 1 hora após a sessão de TMI, comparada aos valores pré (p=0002). No grupo placebo, a FC foi mais elevada comparando pré x pós- imediato (p<0.001). Após a primeira hora, a FC reduziu em relação aos valores pré (p<0.001) e pós- imediato (p<0.001). Além disso, no grupo TMI, o intervalo RR aumentou comparando pré x pós- imediato (p<0.001), pré x 1 hora após (p<0.001) e pós- imediato x 1 hora após sessão TMI (p<0.001). **Conclusão:** o TMI é seguro em pacientes com AOS, pois não exacerba a inflamação, as respostas pressóricas e autonômica cardíaca. Portanto, pode ser realizado em domicílio, com orientação e sem supervisão, com menor custo e maior adesão ao programa de exercício.

ReBEC: RBR – 74497t

Palavras-chave: Segurança do paciente; sistema cardiovascular; inflamação; variabilidade da frequência cardíaca; apneia do sono; exercício respiratório.

ABSTRACT

Objective: To determine the safety and cardiovascular, cardiac autonomic and inflammatory responses to a single session of inspiratory muscle training (IMT) in obstructive sleep apnea (OSA) subjects. **Methods:** Forty (n=40) volunteers with OSA performed an IMT session with three sets of 30 repetitions with a 1-minute interval between them. The IMT group (n = 20) used a load of 70% of the maximum inspiratory pressure (MIP) and the placebo group (n = 20) performed the IMT without load. Measurements of systolic blood pressure (SBP), diastolic blood pressure (DBP), heart rate (HR), heart rate variability (HRV) and inflammatory markers were performed pre, post-immediate and 1 hour after the IMT session. **Results:** No differences were showed in SBP, DBP, HRV and inflammatory markers in any of the moments analyzed. However, HR in the IMT group were lower 1 h after the IMT session compared to the pre-session values (p = 0,002). HR was higher in the placebo group when comparing pre x post-immediate (p<0.001). HR decreased after the first hour in relation to the pre (p<0,001) and post-immediate (p<0,001) values. In addition, the RR interval increased in the IMT group in comparing pre x post-immediate (p <0,001), pre x 1 hour after (p<0,001), and immediate post x 1 hour after IMT session (p<0,001). **Conclusion:** IMT session are safe for OSA patients as promote discreet hemodynamic, cardiac autonomic and inflammatory responses. Therefore, can be performed at home, guided but unsupervised, with lower cost and greater adherence to exercise program for OSA subjects.

ReBEC: RBR – 74497t (23/03/2020)

Keywords: Patient safety; cardiovascular system; inflammation; heart rate variability; sleep apnea; breathing exercises.

Declarações**Financiamento**

O (s) autor (es) não recebeu financiamento específico para este trabalho.

Conflito de Interesses

Todos os autores certificam que não têm afiliações ou envolvimento em nenhuma organização ou entidade com interesse financeiro (como honorários; bolsas educacionais; participação em escritórios de palestrantes; associação, emprego, consultoria, propriedade de ações ou outra participação societária; e especialistas acordos de depoimento ou licenciamento de patentes) ou interesses não financeiros (como relacionamentos pessoais ou profissionais, afiliações, conhecimentos ou crenças) no assunto ou nos materiais discutidos neste manuscrito.

Aprovação Ética

Todos os procedimentos realizados em estudos envolvendo participantes humanos estavam de acordo com os padrões éticos do comitê de pesquisa institucional e/ou nacional e com a declaração de Helsinque de 1964 e suas alterações posteriores ou padrões éticos comparáveis.

Consentimento Informado

O consentimento informado para participar e para publicação foi obtido de todos os participantes individuais incluídos no estudo.

Disponibilidade de Dados e Material

Os conjuntos de dados gerados durante e/ou analisados durante o estudo atual estão disponíveis com o autor correspondente, mediante solicitação razoável.

Disponibilidade do Código

Não aplicável

Contribuição dos Autores

ST - Aquisição, análise e interpretação dos dados e redação do manuscrito;

JT e TN- Aquisição de dados;

BF, MR e VL - Análise e / ou interpretação de dados;

MS - Revisão crítica do manuscrito quanto a importantes conteúdos intelectuais;
AL - Concepção e desenho do estudo, análise e / ou interpretação dos dados e revisão crítica do manuscrito quanto a conteúdo intelectual importante
Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado em parte pela Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código Financeiro 001.

Abreviações

AOS	Apneia obstrutiva do sono
ATS	American Thoracic Society
CPAP	Continuous positive airway pressure
CVF	Capacidade vital forçada
ERS	European Respiratory Society
ESE	Escala de sonolência de epworth
FC	Frequência cardíaca
HF	High frequency
HOF	Hospital Otávio de Freitas
IAH	Índice de Apneia Hipopneia
IL- 2	Interleucina dois
IL-4	Interleucina quatro
IL-6	Interleucina seis
IL-10	Interleucina dez
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
TNF $-\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
IFN $-\gamma$	Interferon gama
LF	Low frequency
PAS	Pressão arterial sistólica
PAD	Pressão arterial diastólica
PSQI	Índice de qualidade de sono de Pittsburg
TCLE	Termo de consentimento livre e esclarecido
TMI	Treinamento muscular inspiratório
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é um distúrbio respiratório do sono com episódios repetidos de hipóxia e reoxigenação, que provocam um quadro de hipóxia intermitente, desencadeando um aumento do estresse oxidativo que promove inflamação local e sistêmica, hiperatividade simpática e perfil hemodinâmico patológico (Choi et al. 2015; Lavie 2009).

Como intervenção de primeira linha para o tratamento da AOS moderada e grave, a pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) tem sido amplamente utilizada (AAMS 2007). Contudo, o treinamento físico, tem sido considerado uma opção terapêutica auxiliar de baixo custo e fácil adoção para tratar os pacientes com distúrbios do sono (Andrade e Pedrosa 2016; Mendelson et al. 2018). Das modalidades de treinamento físico, o treinamento muscular inspiratório (TMI) surge como uma alternativa coadjuvante para tratar pacientes com AOS. Estudos têm relatado que o TMI diminui a gravidade da doença, melhora a qualidade do sono e promove ajustes na função pulmonar de indivíduos com AOS (Vranish e Bailey 2016; Souza et al. 2018; Herkenrath et al. 2017).

Apesar desses estudos apresentarem o impacto do TMI na AOS, pouco se conhece sobre as respostas agudas desta intervenção nos marcadores inflamatórios, autonômicos e hemodinâmicos, bem como na segurança dessa terapia. Durante o exercício físico, ajustes são necessários nos sistemas fisiológicos, como a ativação do sistema nervoso simpático, crucial na regulação da pressão arterial e do fluxo sanguíneo (Katayama e Saito 2019) e o aumento da resposta inflamatória durante o esforço (Cwikiel et al. 2018; Benini et al. 2015) para atender a nova demanda metabólica muscular. Além de que, os programas de TMI geralmente são realizados em domicílio com orientação, porém sem supervisão e monitoramento, e, portanto, conhecer suas repercussões torna-se importante para avaliar a segurança da sua utilização em populações especiais.

Dessa forma, o objetivo desse estudo foi avaliar a segurança e as respostas aguda do TMI sobre os marcadores inflamatórios, a modulação autonômica cardíaca e parâmetros hemodinâmicos na AOS.

MÉTODOS

Amostra

Trata-se de um ensaio clínico controlado e randomizado, no qual foram incluídos indivíduos de ambos os sexos, na faixa etária de 30 a 70 anos com diagnóstico, através da polissonografia ou poligrafia, de AOS moderada ou grave, e que não estivessem em tratamento específico para AOS nos dois últimos meses. Foram excluídos indivíduos com distúrbios neuromusculares, doenças infecciosas, doenças imunológicas, tumores, doenças vasculares periféricas, distúrbios de coagulação, diabetes mellitus, hipertensão arterial não controlada, com história de lesão ou cirurgia de cabeça e/ou pescoço nos últimos três meses, indivíduos em uso de corticoides orais, depressores do sistema nervoso central, barbitúricos e/ou relaxantes musculares,

pacientes plaquetopênicos, gestantes e indivíduos incapazes de compreender as etapas de execução da pesquisa.

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética e Pesquisa do Hospital Otávio de Freitas (HOF) (nº: 3.105.259) e todos os voluntários leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE) antes de participar do estudo. A randomização dos voluntários foi realizada pelo site *randomization.com*, dividindo-os em dois grupos: grupo TMI e grupo placebo.

O cálculo amostral foi realizado pelo software G POWER, utilizando para o desfecho primário os marcadores inflamatórios com um tamanho de efeito (f) 0,3, o nível de significância de 95% e o poder do estudo de 80%, conferindo um tamanho total da amostra de 36 indivíduos (18 indivíduos no grupo TMI e 18 indivíduos no grupo placebo).

Avaliação inicial

Na avaliação inicial foi realizada a coleta de dados pessoais, a avaliação antropométrica e a aplicação de questionários para avaliar a qualidade do sono (Índice de qualidade de sono de Pittsburg – PSQI) (Bertolazi et al. 2011), a sonolência diurna excessiva (Escala de sonolência de Epworth – ESE) (Bertolazi et al. 2009) e o nível de atividade física (Questionário internacional de atividade física – IPAQ – versão curta) (Pardini et al. 2001).

Força muscular respiratória

Para avaliação da força muscular respiratória foram seguidas as recomendações propostas pela *Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS 2002), considerando os valores de referência para a população brasileira (Pessoa et al. 2014). O aparelho utilizado foi um manovacuômetro analógico (MVD 300, Globalmed, Brasil).

Função pulmonar

A avaliação da função pulmonar foi realizada através da espirometria, realizada segundo as diretrizes da *Thoracic Society/European Respiratory Society* (ATS/ERS 2002) e foi utilizado o espirômetro Minispir®, considerando os valores de referência para população brasileira (Pereira et al. 2014). Foram avaliados a capacidade vital forçada (CVF), o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1) e a relação VEF_1 / CVF (%).

Variáveis Cardiovasculares

Foram mensuradas a frequência cardíaca (FC), a pressão arterial sistólica (PAS) e a pressão arterial diastólica (PAD) antes, no pós-imediato e 1 hora após a sessão de TMI. Foram realizadas três medidas iniciais da pressão arterial (PA) no braço direito (método auscultatório), com um intervalo de 2 minutos entre cada uma, sendo utilizado esfigmomanômetro aneroide

(Premium) e estetoscópio Littmann Classic III. As avaliações da pressão arterial sistólica (PAS) e da pressão arterial diastólica (PAD) foram realizadas após um período de descanso de 10 minutos, com os participantes sentados.

Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)

Na avaliação do controle autonômico, os voluntários estavam em posição supino, com a cabeceira da maca em 45° de inclinação, e foram orientados a permanecer tranquilos e sem movimentação. Após 10 minutos de repouso, para estabilização da frequência cardíaca, o registro foi realizado antes da sessão de TMI (duração: 10 min), no pós-imediato à sessão de TMI (duração: 10min) e uma hora após a sessão de TMI (duração: 10 min). A avaliação do controle autonômico foi realizada com frequencímetro da marca Polar® modelo RS800CX (Polar Electro öy, Kempele, Finland). A cinta com o sensor foi posicionada no tórax do participante e o sinal automaticamente armazenado em intervalo RR.

Após a aquisição, os sinais foram transferidos para o Software Polar Pro Trainer. Os dados foram processados usando o software Kubios de análise HRV (MATLAB, versão 3.1 beta, Kuopio, Finlândia). A VFC foi analisada através do método FFT (Transformação rápida de Fourier) e o domínio da frequência com os componentes das bandas de baixa frequência (LF: 0,04 a 0,15 Hz) e de alta frequência (HF: 0,15 a 0,4 Hz) foram utilizados como índices simpático/parassimpático e parassimpático, respectivamente. Os componentes espectrais LF e HF foram expressos em valores normalizados (nu) e o balanço autonômico cardíaco foi calculado pela razão entre os componentes absolutos das bandas de LF e HF (LF/HF) (Task Force HRV 1996).

Marcadores Inflamatórios

Para análise dos marcadores inflamatórios, foram coletadas 5ml de sangue venoso periférico na região antecubital. A primeira coleta foi realizada antes da sessão de TMI (pré), a segunda 10 minutos após o término da sessão de TMI e a terceira 1 hora após o término da sessão de TMI. As amostras sanguíneas foram centrifugadas por 10 minutos a 3000 rpm, foi realizada a extração do sobrenadante e a fração de soro foi armazenada em recipiente refrigerado a -80 °C.

O procedimento de quantificação de citocinas foi realizado por citometria de fluxo (Cytometric Bead Array – CBA). O BD™ CBA utiliza uma série de partículas (microesferas ou beads com intensidade de fluorescência distinta para detectar simultaneamente as várias citocinas solúveis através de uma superfície de captura. Foram analisadas as seguintes citocinas: IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, IFN- γ e TNF- α .

Protocolo Experimental

Os voluntários compareceram ao centro de reabilitação e receberam todas as orientações sobre a realização do protocolo experimental. Para realizar a sessão de treinamento muscular inspiratório, foi utilizado o *powerbreathe®classilight*, um dispositivo capaz de fornecer uma resistência linear na fase inspiratória.

Previamente à realização do protocolo experimental, os indivíduos tinham acesso ao *powerbreathe®classilight*, para se familiarizar com o dispositivo e para esclarecer todas as dúvidas. Os participantes foram orientados a realizar o protocolo experimental sentados em uma cadeira com encosto, sem apoio dos braços, de forma que os pés ficassem apoiados no chão e as articulações do coxofemoral e do joelho permanecessem em ângulo de 90°.

Para definição da carga de treinamento foi realizada a medida da PImáx. Assim, o grupo TMI realizou os esforços inspiratórios utilizando uma carga equivalente a 70% da PImáx, enquanto o grupo placebo realizou o mesmo protocolo, porém sem a utilização de carga. Todos os voluntários usaram um clipe nasal e foram instruídos a realizar o seguinte protocolo: três séries de 30 incursões respiratórias, com um intervalo de 1 minuto entre as séries.

Análise estatística

A análise estatística foi realizada com o SigmaPlot 12.0 (Systat Software, Inc., Germany), o GraphPad Prism 4.0 (GraphPad Software Inc., USA) e o IBM SPSS Statistics Software v. 25.0 (SPSS, Inc. IBM Company, New York, EUA), e foi atribuído um nível de significância de 95% ($p < 0.05$). Para análise de distribuição dos dados foi realizado o teste de normalidade de Shapiro-Wilk. As variáveis contínuas foram expressas em média e desvio padrão e as variáveis categóricas foram expressas em número de casos e frequência (%). Para comparação de médias foi utilizado o teste ANOVA Two Way para medidas repetidas (tempo [pré, pós-imediate e pós 1h] versus grupos [placebo e TMI]), ou teste de Friedman. Para comparação das variáveis categóricas foi realizado o teste de Qui-quadrado ou o teste Exato de Fisher.

RESULTADOS

A amostra foi composta por 40 indivíduos e o fluxograma de captação, randomização e alocação dos pacientes está demonstrado na figura 1.

(Inserir figura 1)

Na tabela 1 verifica-se que os grupos TMI e placebo eram similares quanto às características antropométricas e clínicas.

(Inserir tabela 1)

Com relação às variáveis cardiovasculares, a pressão arterial sistólica (PAS) e diastólica (PAD) não apresentaram diferenças intra ou intergrupos, ao comparar os momentos pré, pós- imediato e 1 hora após a sessão de TMI ($p > 0,05$ para todas as comparações). No entanto, no grupo TMI, a frequência cardíaca (FC) se mostrou menor 1 hora após a sessão, comparada aos valores pré ($p = 0,002$). No grupo placebo, a FC foi mais elevada no pós-imediato, comparada aos valores pré ($p < 0,001$). Após a primeira hora, a FC reduziu em relação aos valores pré ($p < 0,001$) e no pós- imediato ($p < 0,001$). Houve diferença nos níveis de FC na comparação intergrupo (Tabela 2).

(Inserir tabela 2)

Na figura 2 estão apresentadas a variação percentual ($\Delta\%$) das variáveis cardiovasculares nos momentos pré vs. pós-imediato e pré vs. 1 hora após a sessão de TMI, entre os grupos TMI e placebo. Não houveram diferenças significantes entre os grupos na $\Delta\%$ PAS (Figura 2A: pré vs. Pós- imediato: $p = 0,670$; pré vs. pós 1 hora; $p = 0,702$), $\Delta\%$ PAD (Figura 2B: pré vs. Pós- imediato $p = 0,438$; pré vs. pós 1 hora, $p = 0,574$) e $\Delta\%$ FC (Figura 2C: pré vs. pós-imediato $p = 0,973$; pré vs. pós 1 hora $p = 0,265$).

(Inserir Figura 2)

Na tabela 3 verifica-se similar resultado na variabilidade da frequência cardíaca: não houve diferenças entre os grupos nas bandas LF, HF e no balanço autonômico cardíaco, comparados os momentos pré, pós-imediato e 1 hora após a sessão de TMI. Porém, no grupo TMI, foram observados aumentos no intervalo RR comparando pré x pós-imediato ($p < 0,001$), pré x 1 hora após ($p < 0,001$) e pós-imediato x 1 hora após sessão TMI ($p < 0,001$).

Em relação ao grupo placebo, também foi observado um aumento nos intervalos RR quando comparado os três momentos: pré vs. pós-imediato ($p = 0,005$), pré vs. após 1 hora ($p = 0,005$) e pós-imediato vs. após 1 hora ($p = 0,005$). Não houve diferença no intervalo RR na comparação intergrupos (Tabela 3).

(Inserir tabela 3)

Na figura 3 estão apresentadas a variação percentual ($\Delta\%$) da variabilidade da frequência cardíaca entre os momentos pré e o pós-imediato e 1 hora após sessão de TMI. Não houve diferença entre os grupos para os intervalos RR (Figura 3A: pré x pós-imediato: $p = 0,280$; pré x após 1 hora: $p = 0,215$), as bandas de LF (Figura 3B: pré vs. pós-imediato: $p = 0,989$; pré x após 1 hora $p = 0,759$),

HF (Figura 3C: pré x imediato $p=0,944$; pré x após 1 hora $p=0,737$) e no balanço autonômico cardíaco (Figura 3D: pré x pós-imediato $p=0,744$; pré x após 1 hora $p=0,575$).

(Inserir figura 3)

A análise dos marcadores inflamatórios está apresentada na figura 4. Nela verifica-se que não houve diferenças significantes em nenhum dos momentos entre os grupos TMI e placebo para as interleucinas IL-2 (Figura 4A: $p=0,968$), IL-4 (Figura 4B: $p=0,894$), IL-6 (Figura 4C: $p=0,949$), IL-10 (Figura 4D: $p=0,978$), o IFN- γ (Figura 4E: $p=0,874$) e o TNF- α (Figura 4F: $p=0,959$).

(Inserir figura 4)

DISCUSSÃO

Pelo nosso conhecimento, este foi o primeiro estudo a avaliar a segurança e o efeito agudo da sessão de TMI nos parâmetros hemodinâmicos, na atividade autonômica cardíaca e nos marcadores inflamatórios de indivíduos com AOS. Foi possível verificar que uma sessão de TMI, quando realizada com a carga de treino de 70 % da P_{Imáx}, é segura do ponto de vista cardiovascular e não exacerba a resposta inflamatória na AOS.

No presente estudo, as variáveis cardiovasculares apresentaram alterações agudas discretas decorrentes do TMI. O controle cardiovascular durante o exercício é regulado pelo centro de comando no sistema nervoso central e pelo controle ergorreflexo, que envolve os mecanorreceptores (fibras nervosas mielinizadas do grupo III) e os metaborreceptores (fibras nervosas amielínicas do grupo IV ou C). Esses receptores respondem às modificações mecânicas e químicas induzidas pelo exercício (Mitchell 2012). O aumento da FC está diretamente associado à massa muscular recrutada para a prática do exercício físico e, conseqüentemente, aos impulsos aferentes provenientes dos mecanorreceptores musculares (Vianna et al. 2010). Assim, sugere-se que a pequena massa muscular envolvida na execução do TMI, já que o principal músculo ativado é o diafragma, poderia justificar as alterações hemodinâmicas mais brandas, tornando segura a realização desta modalidade de treinamento sem supervisão e monitorização.

Ramos et al. (2015) avaliaram a segurança clínica da execução TMI em uma população de idosos inseridos em um programa de reabilitação. Eles indicaram que durante uma sessão curta de TMI, realizada com duas séries de 15 repetições e utilizando 30% da P_{Imáx}, não existiam alterações clínicas ou hemodinâmicas significativas, garantindo assim a segurança clínica do TMI sem supervisão nesta população específica. Os pacientes com AOS possuem alta prevalência de comorbidades cardiovasculares (Bonsignore et al. 2019), tornando a supervisão do exercício físico muitas vezes necessária. A adoção de metodologias de treinamento seguras clinicamente para esses pacientes utilizarem na residência, sem supervisão, pode auxiliar na adesão ao programa de

exercício físico e na conquista das adaptações decorrentes do treinamento, que necessitam de uma frequência mínima para acontecer.

Em relação ao comportamento da variabilidade da frequência cardíaca, o presente estudo não mostrou diferenças nos componentes de alta (HF) e baixa frequência (LF) e na relação entre eles, quando comparados os grupos TMI e placebo. Por outro lado, Plentz et al. (2014), avaliando indivíduos saudáveis que realizaram TMI utilizando 60% da P_{Imáx}, demonstraram que o TMI aumentava a modulação simpática concomitante à redução da modulação parassimpática durante as fases aguda e subaguda do exercício. No entanto, no domínio do tempo, os resultados foram menos pronunciados comparados ao domínio da frequência.

A fisiopatologia da AOS desencadeia eventos respiratórios desordenados, que são caracterizados por esforços crescentes contra uma via aérea ocluída durante o sono. Assim, o resultado é uma resposta simpática acentuada devido à ativação dos quimiorreflexos pela hipoxemia, aumentando o fluxo neural simpático (Abboud and Kumar 2014; Mansukhani et al. 2014). No presente estudo, o TMI mesmo realizado com uma carga de 70% da P_{Imáx} não causou alteração significativa da modulação autonômica. Sugere-se que a demanda metabólica muscular menos exigente pode não exacerbar a atividade simpática basal já elevada que os indivíduos com AOS moderada e grave apresentam.

Em relação à resposta inflamatória, nenhum dos marcadores inflamatórios analisados (IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF- α , IFN- γ) apresentou diferenças entre os grupos avaliados. Vários fatores podem alterar o estado inflamatório do indivíduo, como exercício físico, dieta, estados de doença, uso de drogas, status socioeconômico, estresses psicológicos, composição corporal, uso de álcool, entre outros. O exercício físico, de acordo com seu tipo, duração e intensidade, pode influenciar na resposta inflamatória aguda, intensificando ou atenuando essa cascata inflamatória (Silva e Macedo 2011).

Um estudo de Windsor et al. (2018) avaliou a concentração de citocinas plasmáticas em indivíduos idosos saudáveis e verificou que as concentrações plasmáticas de IL-6 e IL-10 aumentaram imediatamente nos 3 grupos analisados: exercício contínuo de intensidade moderada, exercício intervalado de alta intensidade e grupo controle. Um estudo avaliou adultos jovens, ativos e saudáveis que completaram três sessões de exercícios com intensidades e volumes diferentes. Os resultados apontaram que 35 minutos de exercício aeróbico induzem um discreto aumento na concentração circulante de IL-6, mas são insuficientes para induzir um aumento na citocina anti-inflamatória IL-10 (Cullen et al. 2016).

Uma provável justificativa para o nosso resultado é o fato de que a resposta inflamatória é sensível à massa muscular envolvida no esforço realizado. Como a contração do músculo esquelético é uma fonte importante da IL-6 encontrada no plasma, não é de surpreender que exercícios envolvendo uma massa muscular reduzida, como no TMI, podem ser insuficientes para aumentar a IL-6 plasmática acima do nível pré-exercício. Além disso, exercícios de maior duração

implicam diretamente em uma amplitude mais elevada da concentração plasmática de IL-6 pós-exercício (Philip and Fischer 2006; Ostrowski 2000; Steensberg et al. 2000). Na AOS, os indivíduos já apresentam um estado inflamatório elevado, decorrente dos repetidos episódios de hipóxia e reoxigenação durante o sono, desencadeando o aumento do estresse oxidativo e, conseqüentemente, das citocinas inflamatórias (Kheirandish-Gozal and Gozal 2019; Li et al. 2018; He et al. 2014).

O presente estudo apresenta limitações. Em relação ao desenho do estudo, apesar de ser um ensaio clínico randomizado, um estudo do tipo crossover poderia ser mais adequado, pois o indivíduo seria o seu próprio controle, minimizando assim o potencial de confundimento, principalmente em relação à mensuração dos marcadores inflamatórios.

CONCLUSÃO

De acordo com os resultados, as sessões de TMI são uma prática segura para os indivíduos com AOS, já que não acentuam o quadro inflamatório e não promovem respostas exacerbadas das variáveis cardiovasculares e do tônus simpático.

A opção por um tipo de treinamento realizado em domicílio, orientado, porém sem supervisão e monitorização, pode resultar em maior adesão, na tentativa de sobrepor algumas dificuldades encontradas pelos pacientes, como a dificuldade de manter a regularidade e a assiduidade de acesso ao centro de reabilitação.

Sugere-se a realização de estudos que associam a segurança do uso do TMI em domicílio e sem supervisão à adesão da prática de exercício físico regular. Assim, o TMI poderia se tornar uma opção como modalidade de treinamento a ser adotada por pacientes com AOS e comorbidades, facilitando a inserção do exercício físico na rotina diária desses indivíduos.

REFERÊNCIAS

- Abboud F, Kumar R (2014) Obstructive sleep apnea and insight into mechanisms of sympathetic overactivity. *J Clin Invest* 124:1454–1457. <https://doi.org/10.1172/JCI70420>
- Andrade FMD, Pedrosa RP (2016) O papel do exercício físico na apneia obstrutiva do sono. *J Bras Pneumol* 42:457–464. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562016000000156>
- Benini R, Nunes PRP, Orsatti CL, Portari GV, Orsatti FL (2015) Influence of sex on cytokines, heat shock protein and oxidative stress markers in response to an acute total body resistance exercise protocol. *J Exerc Sci Fit* 13:1–7. <https://doi.org/10.1016/j.jesf.2014.10.002>
- Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, Barba ME, Barreto SS (2011) Validation of the brazilian portuguese version of the Pittsburgh sleep quality index. *Sleep Medicine* 12:70–75. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.020>
- Bonsignore MR, Baiamonte P, Mazzuca E, Castrogiovanni A, Marrone O (2019) Obstructive sleep apnea and comorbidities: A dangerous liaison. *Multidisciplinary Respiratory Medicine* 14:1–12. <https://doi.org/10.1186/s40248-019-0172-9>
- Choi JH, Thomas RJ, Suh SY, Park IH, Kim TH, Lee SH, Lee HM, Yun CH, Lee SH (2015) Sleep

- quality change after upper airway surgery in obstructive sleep apnea: electrocardiogram-based cardiopulmonary coupling analysis. *Laryngoscope* 125:1737-42. <https://doi.org/10.1002/lary.25101>.
- Cullen MT, Thomas AW, Webb R, Hughes MG (2016) Interleukin-6 and associated cytokine responses to an acute bout of high intensity interval exercise: the effect of exercise intensity and volume. *Appl Physiol Nutr Metab* 41:803-8. <https://doi.org/10.1139/apnm-2015-0640>.
- Cwikiel J, Seljeflot I, Berge E, Njerve IU, Ulsaker H, Arnesen H, Flaa A (2018) Cytokine effect of strenuous exercise on mediators of inflammation in patients with coronary artery disease. *Cytokine* 105: 17–22. <https://doi.org/10.1016/j.cyto.2018.02.006>
- Ferro AM, Basso-Vanelli RP, Mello RLM, Araujo ASG, Mendes RG, Costa D, Gianlorenço AC (2019) Effects of inspiratory muscle training on respiratory muscle strength, lung function, functional capacity and cardiac autonomic function in Parkinson's disease: Randomized controlled clinical trial protocol. *Physiother Res Int* 24:1–8. <https://doi.org/10.1002/pri.1777>
- Fischer CP (2006) Interleukin-6 in acute exercise and training: what is the biological relevance? *Exerc Immunol Rev* 12:6–33. <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2015.10.028>
- Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996) *Circulation* 93:1043–1065.
- He Q, Yang QC, Zhou Q, Zhu H, Niu WY, Feng J, Wang Y, Cao J, Chen BY (2014) Effects of varying degrees of intermittent hypoxia on proinflammatory cytokines and adipokines in rats and 3T3-L1 adipocytes. *PLoS ONE* 9:1–11. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0086326>
- Herkenrath SD, Treml M, Priegnitz C, Galetke W, Randerath WJ (2017) Effects of respiratory muscle training (RMT) in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea (OSA). *Sleep Breath* 22:323–328. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1582-6>
- Katayama K, Saito M (2019) Muscle sympathetic nerve activity during exercise. *Journal of Physiological Sciences* 69:589–598. <https://doi.org/10.1007/s12576-019-00669-6>
- Kheirandish-Gozal L, Gozal, D (2019) Obstructive sleep apnea and inflammation: Proof of concept based on two illustrative cytokines. *Int J Mol Sci* 20:459. <https://doi.org/10.3390/ijms20030459>
- Lavie L, Lavie P (2009) Molecular mechanisms of cardiovascular disease in OSAHS: the oxidative stress link. *Eur Respir J* 33:1467-84. <https://doi.org/doi:10.1183/09031936.00086608>
- Li L, Ren F, Qi C, Xu L, Fang Y, Liang M, Feng J, Chen B, Ning W, Cao J (2018) Intermittent hypoxia promotes melanoma lung metastasis via oxidative stress and inflammation responses in a mouse model of obstructive sleep apnea. *Respiratory Research* 19:1–9. <https://doi.org/10.1186/s12931-018-0727-x>
- Mansukhani MP, Kara T, Caples S, Somers VK (2014) Chemoreflexes, Sleep Apnea, and Sympathetic Dysregulation. *Curr Hypertens Rep* 16:476. <https://doi.org/10.1007/s11906-014-0476-2>
- Matsudo S, Araújo T, Matsudo V, Andrade D, Andrade E, Oliveira LC, Braggion G (2001) Questionário internacional de atividade física (IPAQ): estudo de validade e reprodutibilidade no Brasil. *Rev. bras. ativ. fis. saúde* 6: 05-18. <https://doi.org/10.12820/rbafs.v.6n2p5-18>.
- Mendelson M, Bailly S, Marillier M, Flore P, Borel JC, Vivodtzev I, Doutreleau S, Verges S, Tamisier R, Pépin JL (2018) Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Objectively Measured Physical Activity and Exercise Training Interventions: A Systematic Review and Meta-

- Analysis. *Front Neurol* 9:73. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00073>
- Mitchell JH (2012) Neural control of the circulation during exercise: Insights from the 1970-1971 Oxford studies. *Exp Physiol* 97:14–19. <https://doi.org/10.1113/expphysiol.2011.058156>
- Ostrowski K, Schjerling P, Pedersen BK (2000) Physical activity and plasma interleukin-6 in humans--effect of intensity of exercise. *Eur J Appl Physiol* 83:512–515. <https://doi.org/10.1007/s004210000312>
- Pereira CAC, Duarte AAO, Gimenez A, Soares MR (2014) Comparação entre os valores de referência para CVF, VEF1 e relação VEF1/CVF em brasileiros caucasianos adultos e aqueles sugeridos pela Global Lung Function Initiative 2012. *J Bras Pneumol* 40:397-402. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132014000400007>
- Pessoa IMBS, Neto MH, Montemezzo D, Silva LAM, Andrade AD, Parreira VF (2014) Predictive equations for respiratory muscle strength according to international and Brazilian guidelines. *Braz J Phys Ther* 18:410–418. <https://doi.org/10.1590/bjpt-rbf.2014.0044>
- Plentz RDM, Silva VGS, Dipp T, Macagnan FE, Lemos LC, Tartari JLL, Sbruzzi G (2014) Inspiratory muscle training in autonomic control in healthy individuals. *Salud(i)Ciencia*, 21:28–34.
- Ramos PS, Silva BC, Silva LOG, Araújo CG (2015) Acute hemodynamic and electrocardiographic responses to a session of inspiratory muscle training in cardiopulmonary rehabilitation. *Eur J Phys Rehabil Med* 51:773–779.
- Silva FOC, Macedo DV (2011) Exercício físico, processo inflamatório e adaptação: uma visão geral. *Rev Bras de Cineantropom e Desempenho Hum* 13:320- 328. <https://doi.org/10.5007/1980-0037.2011v13n4p320>
- Souza AKF, Andrade AD, Medeiros AIC, Aguiar MIR, Rocha TDS, Pedrosa RP, Lima AMJ (2018) Effectiveness of inspiratory muscle training on sleep and functional capacity to exercise in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep and Breath* 22:631-639. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1591-5>
- Steensberg A, Van Hall G, Osada T, Sacchetti BS, Pedersen BK (2000) Production of interleukin-6 in contracting human skeletal muscles can account for the exercise-induced increase in plasma interleukin-6. *J Physiol* 529: 237–242. <https://doi.org/10.1111/j.1469-7793.2000.00237.x>
- Vianna LC, Oliveira RB, Ramos PS, Ricardo DR, Araújo CG (2010) Effect of muscle mass on muscle mechanoreflex-mediated heart rate increase at the onset of dynamic exercise. *Eur J Appl Physiol* 108: 429–434. <https://doi.org/10.1007/s00421-009-1237-9>
- Vranish JR, Bailey EF (2016) Inspiratory Muscle Training Improves Sleep and Mitigates Cardiovascular Dysfunction in OSA. *Sleep* 39:1179–1185. <https://doi.org/10.5665/sleep.5826>
- Windsor MT, Bailey TG, Perissiou M, Meital L, Golledge J, Russel FD, Askew CD (2018) Cytokine responses to acute exercise in healthy older adults: The effect of cardiorespiratory fitness. *Front in Physiol* 9:1–8. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.00203>

TABELAS

Tabela 1. Caracterização da amostra.

Variáveis	Grupo TMI (n=20)	Grupo Placebo (n=20)	p-valor ¹
Idade, anos	55,8 ± 9,1	55,4 ± 11,6	0,904
Sexo, homens n (%)	10 (50)	12 (60)	0,751
IMC, kg/m ²	46,4 ± 16,7	45,2 ± 13,5	0,807
Circunferência Cervical, cm	41,4 ± 4,5	41,4 ± 4,8	0,973
Circunferência Abdominal, cm	110,3 ± 16,5	111,6 ± 20,3	0,825
Força Muscular Respiratória			
PI _{máx} , cmH ₂ O	74,2 ± 24,7	74,8 ± 23,5	1.000 ²
PI _{máx} , pred (%)	81,4 ± 28,4	82,2 ± 30,3	0,957 ²
PE _{máx} , cmH ₂ O	48,6 ± 16,3	50,8 ± 17,5	0,881 ²
PE _{máx} , pred (%)	35,9 ± 11,2	36,5 ± 13,9	0,876 ²
Função Pulmonar			
VEF1 % pred	94,4 ± 38,1	99,6 ± 37,7	0,664
CVF % pred	85,3 ± 17,5	87,1 ± 17,5	0,776
VEF/CVF % pred	93,3 ± 16,0	93,5 ± 17,7	0,766
IPAQ n (%)			
Muito Ativo	1 (5)	2 (10)	
Ativo	5 (25)	4 (20)	
Sedentário	4 (20)	4 (20)	0,933 ³
Insuficientemente ativo A	2 (10)	1 (5)	
Insuficientemente ativo B	8 (40)	9 (45)	
IAH, eventos/h	31,8 ± 18,2	30,9 ± 16,7	0,914
15 ≥ IAH < 30 eventos/h, n (%)	12	11	0,749
IAH ≥ 30 eventos/h, n (%)	8	9	
ESSE	13,2 ± 7,7	14,5 ± 7,0	0,565
Sem sonolência, n (%)	9 (45)	7 (35)	0,747
Com sonolência, n (%)	11(55)	13 (65)	
PSQI	11,2 ± 5,1	11,1 ± 4,8	0,924
Boa, n (%)	8 (40)	7 (35)	
Ruim, n (%)	12 (60)	13 (65)	1,000
Comorbidades, n (%)			-
HAS, n (%)	15 (75)	14 (70)	1,000
Diabetes, n (%)	8 (40)	5 (25)	0,500
Dados expressos em número (%) para variáveis categóricas e média ± desvio padrão ou mediana (intervalo interquartil) para variáveis contínuas. TMI, treinamento muscular inspiratório; IMC, índice de massa corpórea; PI _{máx} , força inspiratória máxima; PE _{máx} , força expiratória máxima; %pred: porcentagem do predito; IPAQ, Questionário Internacional de Atividade Física; IAH, Índice de Apneia Hipopneia; ESE, Escala de Sonolência de Epworth; PSQI, Índice de Qualidade de Sono de Pittsburg; HAS, Hipertensão Arterial Sistêmica.			
1. Teste t Student ou Teste Qui quadrado; 2. Teste Mann Whitney; 3. Teste Exato de Fisher			

Tabela 2. Variáveis hemodinâmicas nos grupos TMI e placebo antes, pós- imediato e 1 hora após a sessão de TMI.

	Grupo TMI				Grupo Placebo				p-valor ¹
	Pré	Pós- imediatamente	Pós 1h	p- valor ¹	Pré	Pós- imediatamente	Pós 1h	p- valor ¹	
FC (bpm)	79,5 ± 15,4 ^a	77,7 ± 13,5	71,2 ± 12,8 ^a	0,002	74,2 ± 12,8 ^{b,c}	78,4 ± 11,9 ^{c,d}	68,7 ± 10,0 ^{b,d}	<0,001	0.002
PAS (mmHg)	131,5 ± 23,4	132,9 ± 22,1	128,9 ± 21,4	0,683	126,5 ± 23,7	126,6 ± 20,2	125,7 ± 22,0	0,890	0.818
PAD (mmHg)	81,6 ± 15,7	83,2 ± 16,0	83,2 ± 16,0	0,341	81,2 ± 15,4	80,9 ± 14,1	80,9 ± 14,1	0,135	0.717

Dados expressos em média ± desvio padrão. TMI, treinamento muscular inspiratório. FC, frequência cardíaca. PAS, pressão arterial sistólica. PAD, pressão arterial diastólica.

1. Friedman Repeated Measures Analysis of Variance on Ranks;
 - a. Grupo TMI - Pré vs Pós 1h: diff = 8,3 (4,7 a 11,9)
 - b. Grupo Placebo - Pré vs Pós-Imediato: diff = -4,2 (-7,4 a -1,1)
 - c. Grupo Placebo - Pré vs Pós 1h: diff = 5,6 (1,9 a 9,2)
 - d. Grupo Placebo - Pós-imediato vs Pós 1h: diff = 9,8 (5,7 a 13,8)

Sendo diff = diferença de média (Intervalo de confiança 95%)

Tabela 3. Variabilidade da frequência cardíaca nos indivíduos com AOS alocados nos grupos TMI e placebo antes, pós-imediato e 1 hora após a sessão de TMI.

Índices Autonômicos	Grupo TMI			p- valor ²	Grupo Placebo			p- valor ¹	
	Pré	Pós- imediato	Pós 1h		Pré	Pós-imediato	Pós 1h		
RR Interval (ms)	837,5 ± 158,9 ^{a, b}	877,6 ± 158,9 ^{a, c}	905,6 ± 188,0 ^{b, c}	<0,00 1	883,7 ± 123,6 ^d	902,1 ± 114,0	923,4 ± 121,0 ^d	0,005	0,309
LF (nu)	55,9 ± 25,4	60,5 ± 24,1	62,1 ± 24,5	0,565	51,3 ± 17,4	54,6 ± 19,7	56,5 ± 19,6	0,233	0,342*
HF (nu)	43,7 ± 25,6	39,3 ± 24,1	37,6 ± 24,4	0,854	48,6 ± 3,9	45,3 ± 19,7	43,4 ± 19,6	0,244	0,329*
LF/HF	2,8 ± 3,4	2,8 ± 2,7	3,2 ± 2,8	0,801	1,5 ± 1,4	1,8 ± 1,7	2,1 ± 2,2	0,504	0,293*

Dados expressos em média ± desvio padrão. TMI, treinamento muscular inspiratório; nu, unidade normalizada; LF, componente de baixa frequência; HF, componente de alta frequência.

1. Two Way Repeated Measures ANOVA (One Factor Repetition) ou *Teste de Friedman;
 2. One Way Repeated Measures Analysis of Variance ou *Teste de Friedman;
- a. Grupo TMI - Pré vs Pós-Imediato: diff = -40,2 (-54,1 a -26,2)
 - b. Grupo TMI - Pré vs Pós 1h: diff = -65,2 (-93,4 a -36,9)
 - c. Grupo TMI – Pós-Imediato vs Pós 1h: diff = -24,4 (-53,8 a 4,9)
 - d. Grupo Placebo – Pré vs Pós 1h: diff = -39,7 (-70,8 a -8,5)

Sendo diff = diferença de média (Intervalo de confiança 95%)

LEGENDA DA FIGURA

Fig. 1 Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes.

Fig. 2 Comparação da variação percentual dos valores pré-pós- imediato e pré- pós 1 hora da sessão de TMI nos grupos TMI e placebo para: Figura 2A: Δ PAS (%), Figura 2B: Δ PAD (%) e Figura 2C: Δ FC (%).

Δ (%): diferença percentual dos valores pré e pós-intervenção; TMI: treinamento muscular inspiratório; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca.

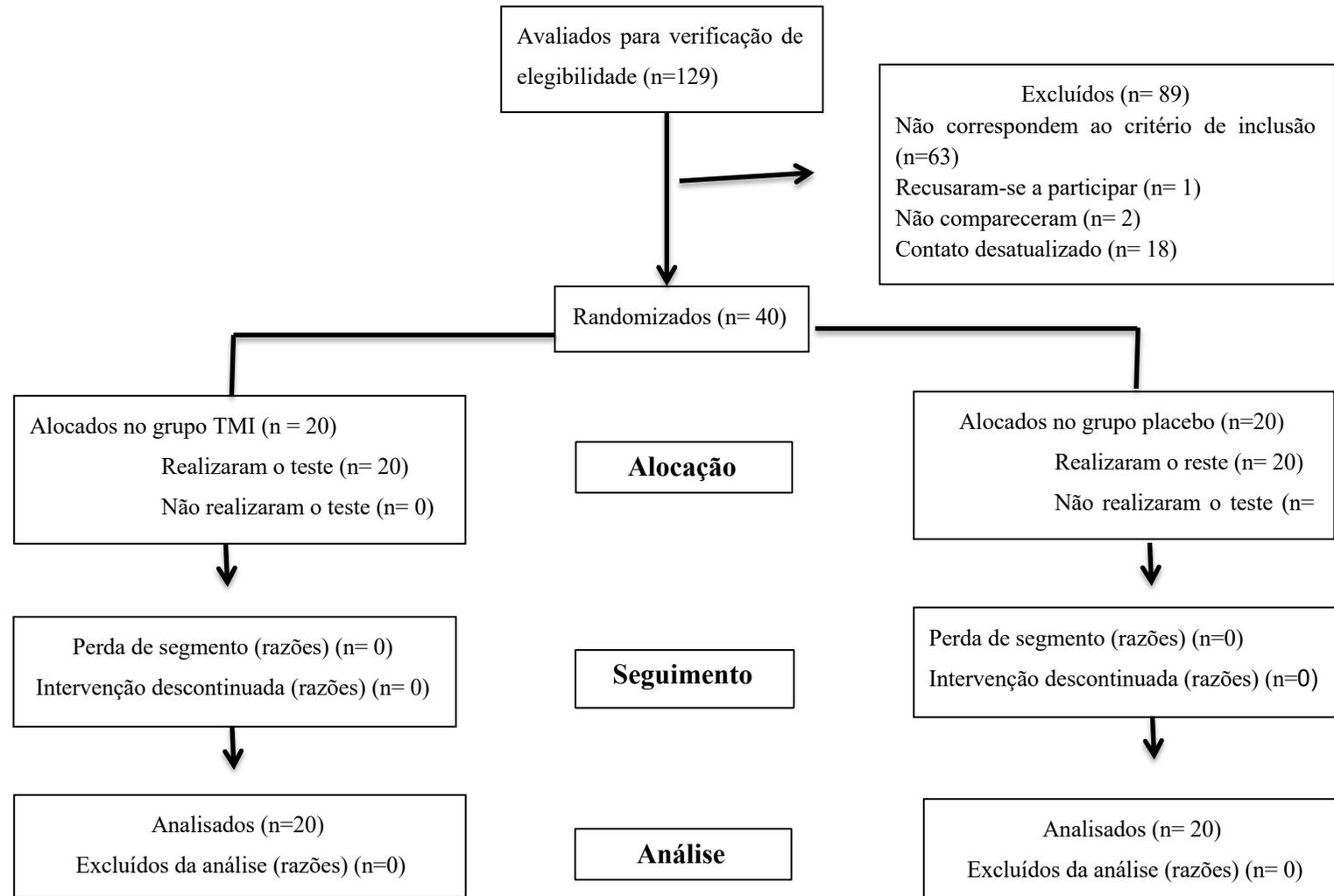
Fig. 3 Comparação da variação percentual dos valores pré-pós- imediato e pré- pós 1 hora da sessão de TMI nos grupos TMI e placebo para: Figura 3A: Δ RR (%), Figura 3B: Δ LF (%), Figura 3C: Δ LF/HF(%) e Figura 3D: Δ HF (%).

Δ (%): diferença percentual dos valores pré e pós-intervenção; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; RR: Intervalos RR; LF/HF: relação baixa frequência/alta frequência; TMI; treinamento muscular inspiratório.

Fig. 4 Concentração plasmática dos marcadores, IL-2, IL-4 IL-6, IL-10, TNF e IFN- γ , nos grupos TMI e placebo nos momentos pré TMI, pós- imediato e pós 1 hora do treinamento.

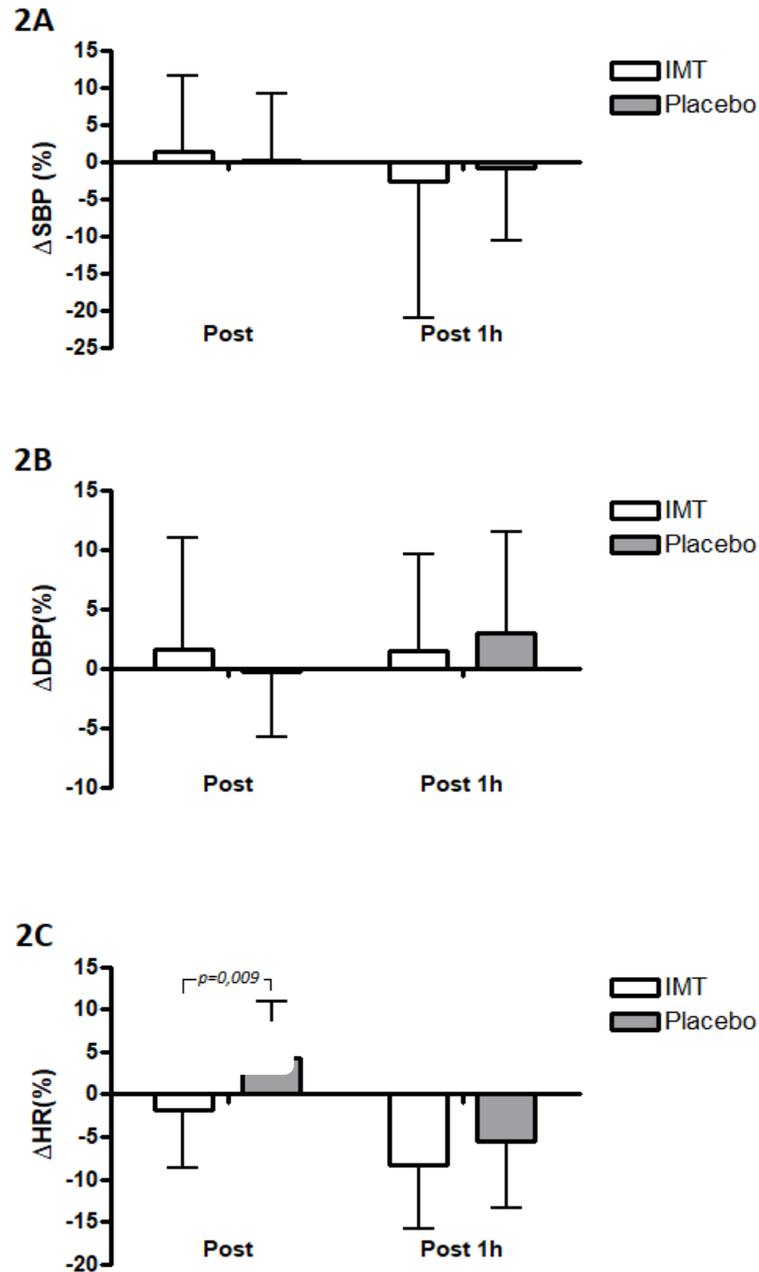
TMI, treinamento muscular inspiratório; IL-2: interleucina dois; IL-4: interleucina quatro; IL-6: interleucina seis; IL-10: interleucina dez; TNF $-\alpha$: fator de necrose tumoral alfa; IFN- γ : interferon gama.

Figura 1 - Fluxograma de captação e acompanhamento dos participantes.



Fonte: o autor, 2020.

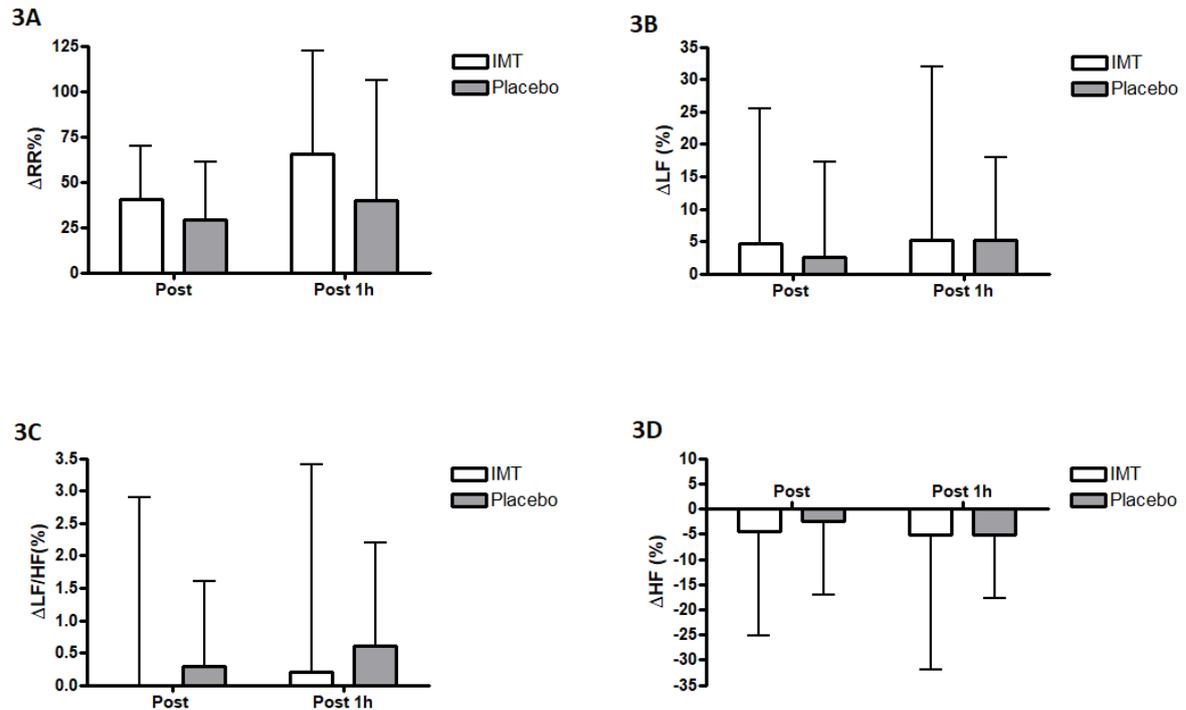
Figura 2- Comparação da variação percentual dos valores pré-pós- imediato e pré- pós 1 hora da sessão de TMI nos grupos TMI e placebo para: Figura 2A: Δ PAS (%), Figura 2B: Δ PAD (%) e Figura 2C: Δ FC (%).



Fonte: o autor, 2020.

Δ (%): diferença percentual dos valores pré e pós-intervenção; TMI: treinamento muscular inspiratório; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; FC: frequência cardíaca.

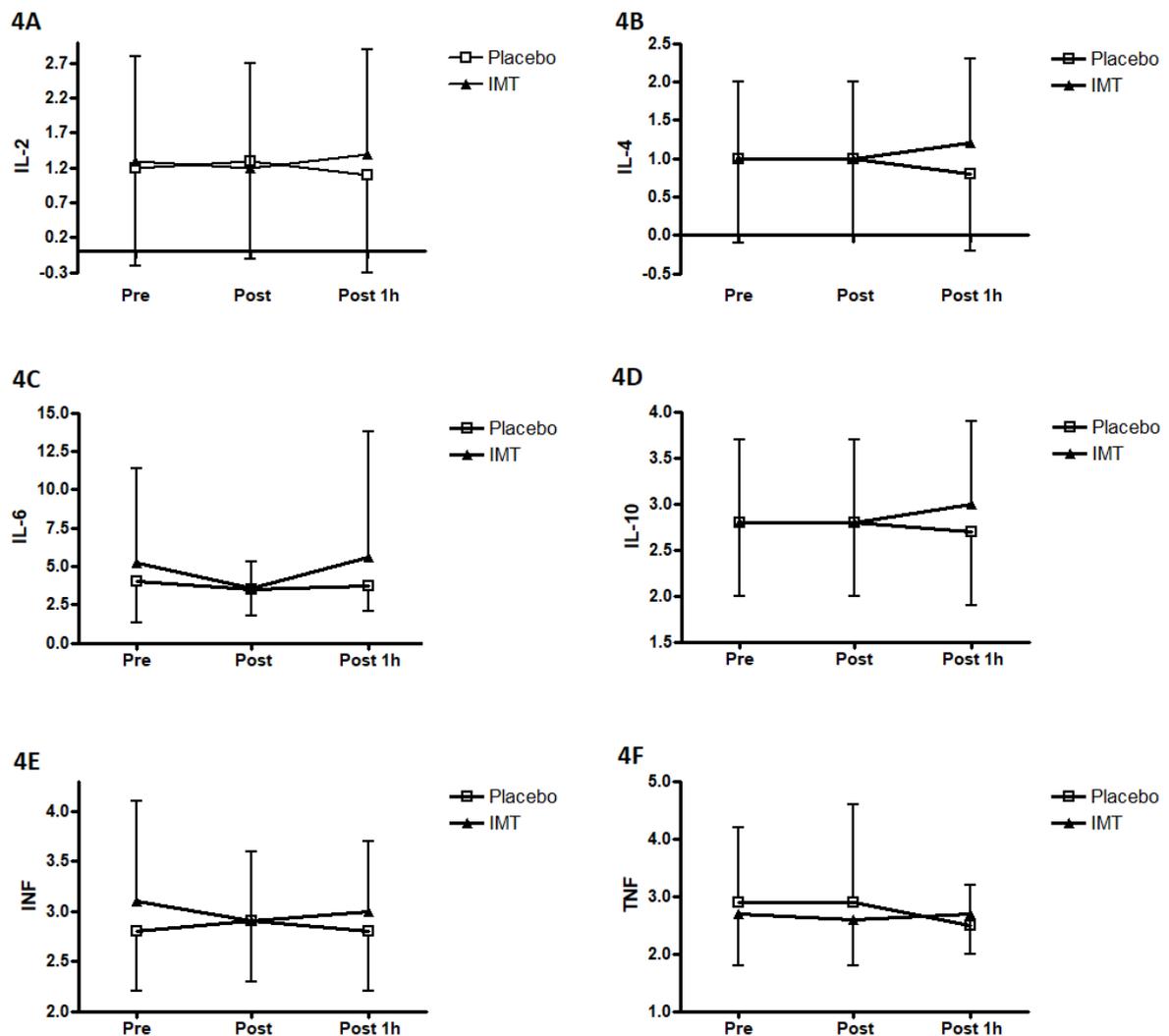
Figura 3- Comparação da variação percentual dos valores pré-pós- imediato e pré- pós 1 hora da sessão de TMI nos grupos TMI e placebo para: Figura 3A: Δ RR (%), Figura 3B: Δ LF (%), Figura 3C: Δ LF/HF(%) e Figura 3D: Δ HF (%).



Fonte: o autor, 2020.

Δ (%): diferença percentual dos valores pré e pós-intervenção; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; RR: Intervalos RR; LF/HF: relação baixa frequência/alta frequência; TMI; treinamento muscular inspiratório

Figura 4- Concentração plasmática dos marcadores, IL-2, IL-4, IL-6, IL-10, TNF e IFN- γ , nos grupos TMI e placebo nos momentos pré TMI, pós-imediato e pós 1 hora do treinamento



Fonte: o autor, 2020.

TMI, treinamento muscular inspiratório; IL-2: interleucina dois; IL-4: interleucina quatro; IL-6: interleucina seis; IL-10: interleucina dez; TNF α : fator de necrose tumoral alfa; IFN- γ : interferon gama.

APÊNDICE B – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO (PARA MAIORES DE 18 ANOS OU EMANCIPADOS)

Convidamos o (a) Sr. (a) para participar como voluntário (a) da pesquisa: **“EFEITO AGUDO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS, ATIVIDADE AUTONÔMICA CARDÍACA E VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO: UM ESTUDO CONTROLADO E RANDOMIZADO”**, que está sob a responsabilidade da pesquisadora Sílvia Thamilis Barbosa Pessoa Ferreira, Rua Piratininga, n.º 187, Jardim São Paulo, Recife-PE, CEP: 50790340 – Telefone (inclusive para ligações a cobrar): (81) 988166553 e e-mail: silviathamilis1@gmail.com

A pesquisa está sob a orientação de: Anna Myrna Jaguaribe, Telefone: (81) 998990222, e-mail: annamyrna@uol.com.br

Todas as suas dúvidas podem ser esclarecidas com o responsável por esta pesquisa. Apenas quando todos os esclarecimentos forem dados e você concorde com a realização do estudo, pedimos que rubriche as folhas e assine ao final deste documento, que está em duas vias. Uma via lhe será entregue e a outra ficará com o pesquisador responsável.

Você estará livre para decidir participar ou recusar-se. Caso não aceite participar, não haverá nenhum problema, desistir é um direito seu, bem como será possível retirar o consentimento em qualquer fase da pesquisa, também sem nenhuma penalidade.

INFORMAÇÕES SOBRE A PESQUISA:

- ❑ O motivo que nos leva a estudar essa temática é a possibilidade de saber se o Treinamento Muscular Inspiratório (TMI), ou seja, o exercício realizado pelos músculos responsáveis pela inspiração, é capaz de reduzir a concentração de marcadores inflamatórios (substâncias que circulam no corpo responsáveis pela inflamação) em pacientes com apneia obstrutiva do sono (doença que faz com que haja pausas respiratórias durante o período do sono). Além desse motivo a pesquisa tem como objetivo analisar como se comportam as variáveis cardiovasculares (Pressão Arterial e a Frequência Cardíaca) diante de uma sessão única de TMI. Para seleção dos possíveis voluntários serão analisados os prontuários arquivados no ambulatório de pneumologia do Hospital Otávio de Freitas (local onde se dará a

realização da pesquisa) e em seguida será realizado contato telefônico para agendamento. Para realização da pesquisa serão formados dois grupos através de um sorteio aleatório: grupo intervenção e grupo controle. O grupo intervenção realizará o TMI com carga pré ajustada no dispositivo *powerbreathe® (classic Light Resistance)*, enquanto que o grupo controle realizará avaliação idêntica ao grupo intervenção, porém efetuará o treinamento sem carga.

- ❑ Para participação nesta pesquisa o voluntário precisará comparecer duas vezes no setor. A primeira visita será apenas para o participante ter contato com o dispositivo que será utilizado na intervenção, o power breath. Na segunda visita acontecerá a avaliação e o treinamento muscular inspiratório. Os participantes inicialmente responderão à alguns questionários relacionados a sonolência e atividade física, além do preenchimento de uma ficha avaliação, com dados pessoais, comorbidades, história familiar e hábitos de vida. Para avaliação da força da musculatura respiratória será realizada a manovacuometria, que consiste em soprar e puxar o ar através de um bocal com o nariz ocluído. E para avaliação da capacidade pulmonar será feita a espirometria, na qual é mensurada a quantidade de ar que entra e sai dos pulmões durante manobras respiratórias solicitadas pelo avaliador. A avaliação dos marcadores inflamatórios será dada pela coleta sanguínea de 5 ml de sangue (1 colher das de sopa) por punção de veia no braço. A coleta será realizada três vezes, antes, no pós-imediato e após e uma hora depois do treinamento. Para evitar que o paciente seja perfurado três vezes, será utilizado um scalp, que é um dispositivo agulhado no qual a agulha permanece dentro da veia durante toda a sessão, e apenas será retirada após a terceira coleta. A avaliação da pressão arterial e frequência cardíaca será feita antes durante e após o treinamento, com medidor automático.
- ❑ **RISCOS diretos:** os possíveis riscos da pesquisa podem ocorrer durante a coleta sanguínea, no qual pode ocorrer sangramento persistente, hematoma, alergia, infecção, reação vagal, medo/ansiedade. Porém a coleta será realizada por um profissional treinado e qualificado, minimizando possíveis eventos adversos. Além disso, caso seja necessário, o voluntário será conduzido à emergência do Hospital Otávio de Freitas, local onde a pesquisa será realizada.
- ❑ **BENEFÍCIOS diretos e indiretos:** será proporcionada uma avaliação completa da gravidade da apneia e qualidade do sono e os resultados obtidos nessa avaliação serão apresentados, como forma de incentivo à manutenção e/ou promoção de saúde e qualidade de vida. Além disso será feita uma avaliação do estado inflamatório do paciente através da análise sanguínea, todos os resultados obtidos e suas devidas interpretações serão fornecidas de forma impressa ou enviadas via e-mail para os voluntários, garantindo assim posterior acesso aos dados contemplados por meio de sua participação na presente pesquisa.

Todas as informações desta pesquisa serão confidenciais e serão divulgadas apenas em eventos ou publicações científicas, não havendo identificação dos voluntários, a não ser entre os responsáveis pelo estudo, sendo assegurado o sigilo sobre a sua participação. Os dados coletados nesta pesquisa (informações pessoais e clínicas), ficarão armazenados em pastas de arquivo e computador pessoal, sob a responsabilidade da pesquisadora responsável (Sílvia Thamilis Barbosa Pessoa Ferreira), no endereço, Rua Piratininga, n ° 187, Jardim São Paulo, Recife-PE, CEP: 50790340, pelo período de mínimo 5 anos.

Nada lhe será pago e nem será cobrado para participar desta pesquisa, pois a aceitação é voluntária, mas fica também garantida a indenização em casos de danos, comprovadamente decorrentes da participação na pesquisa, conforme decisão judicial ou extrajudicial. Se houver necessidade, as despesas para a sua participação serão assumidas pelos pesquisadores (ressarcimento de transporte e alimentação).

Em caso de dúvidas relacionadas aos aspectos éticos deste estudo, você poderá consultar o Comitê de Ética em Pesquisa Envolvendo Seres Humanos da UFPE no endereço: **(Avenida da Engenharia s/n – 1º Andar, sala 4 - Cidade Universitária, Recife-PE, CEP: 50740-600, Tel.: (81) 2126.8588 – e-mail: cepccs@ufpe.br).**

(Assinatura do Pesquisador)

CONSENTIMENTO DA PARTICIPAÇÃO DA PESSOA COMO VOLUNTÁRIO (A)

Eu, _____, CPF _____
 abaixo assinado, após a leitura (ou a escuta da leitura) deste documento e de ter tido a oportunidade de conversar e ter esclarecido as minhas dúvidas com o pesquisador responsável, concordo em participar do estudo **“EFEITO AGUDO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS, ATIVIDADE AUTONÔMICA CARDÍACA E VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO: UM ESTUDO CONTROLADO E RANDOMIZADO”** como voluntário (a). Fui devidamente informado (a) e esclarecido (a) pela pesquisadora sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi-me garantido que posso retirar o meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade ou interrupção de meu acompanhamento/assistência/tratamento.

(Local e Data)

(Assinatura do Participante)

Presenciamos a solicitação de consentimento, esclarecimentos sobre a pesquisa e o aceite do voluntário em participar. (02 testemunhas não ligadas à equipe de pesquisadores):

Nome:	Nome:
Assinatura:	Assinatura:

APÊNDICE C - FICHA DE AVALIAÇÃO

Ficha de Avaliação

Informações Gerais

Nome: _____ Data da Avaliação: _____

Endereço: _____

Telefone: _____ Estado Civil: _____

Data de nascimento: ____ / ____ / ____ Escolaridade: _____

Profissão: _____ Ocupação: _____

Hábitos de Vida:

● **Tabagista**

Histórico Atual:

() Sim () Não

Qnt. /Dia: _____ Período: _____

Histórico Anterior

() Sim () Não

Qnt. /Dia: _____ Período: _____

● **Etilista**

Histórico Atual:

() Sim () Não

Qnt. /Dia: _____ Período: _____

Histórico Anterior

() Sim () Não

Qnt. /Dia: _____ Período: _____

● **Prática de atividade física**

Tipo: _____

Intensidade: _____

Frequência: _____

Período: _____

Medicações em uso:

Comorbidades Associadas:

() Diabetes () Doenças Musculoesqueléticas () HAS

() Outras

Quais:

Avaliação Antropométrica:

Pressão Arterial: _____ FC: _____ FR: _____

Peso: _____ Altura: _____ IMC: _____

Circunferências: Abdominal: _____ Externa do pescoço: _____

Força Muscular Respiratória:

PI máx _____ PE máx _____

Espirometria/ Função Pulmonar:

CVF	
CVL	
VEF ₁	
VEF ₁ / CVF	

Marcadores Inflamatórios:

Marcadores Inflamatórios	Antes TMI	Pós- imediato ao TMI	1 hora após TMI
IL 2			
IL 4			
IL 6			
IL 10			
IFN			
TNF - alfa			

Variáveis Cardiovasculares

Variáveis Cardiovasculares	Antes TMI	Pós- imediato ao TMI	1 hora após TMI
PAS (mmhg)			
PAD (mmhg)			
FC (bpm)			

Avaliação do Controle Autonômico Cardíaco

Espectros de Frequência	Antes TMI	Pós- imediato ao TMI	1 hora após TMI
LF (nu)			
HF (nu)			
RR (ms)			
LF/HF			

Antecedentes Cirúrgicos:

Outras Informações:

ANEXO A - APROVAÇÃO DO COMITÊ DE ÉTICA E PESQUISA EM SERES HUMANOS

HOSPITAL OTÁVIO DE
FREITAS/ SES



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: EFEITO AGUDO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS, ATIVIDADE AUTÔNOMICA CARDÍACA E VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO: UM ESTUDO CONTROLADO E RANDOMIZADO

Pesquisador: SILVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 02644018.2.0000.5200

Instituição Proponente: Hospital Otávio de Freitas/ SES

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 3.105.259

Apresentação do Projeto:

EFEITO AGUDO DO TREINAMENTO MUSCULAR INSPIRATÓRIO SOBRE MARCADORES INFLAMATÓRIOS, ATIVIDADE AUTÔNOMICA CARDÍACA E VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES EM PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO: UM ESTUDO CONTROLADO E RANDOMIZADO

Objetivo da Pesquisa:

Determinar a resposta aguda imediata e tardia dos marcadores inflamatórios, do balanço autonômico cardíaco e das variáveis cardiovasculares ao treinamento muscular inspiratório na apneia obstrutiva do sono (AOS).

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Os riscos que poderão estar presentes aos voluntários dessa pesquisa relacionados à punção venosa são: ansiedade, medo, reação vaso- vagal, dor e lesão de nervos, sangramento persistente, hematoma, alergia ao látex ou ao produto da antissepsia local e infecção. Para minimizar esses riscos serão tomadas algumas medidas protetivas e a coleta sanguínea será realizada por profissional devidamente capacitado para tal função com técnica

Endereço: Rua Aprígio Guimarães S/N		CEP: 50.920-640
Bairro: Tejupió	Município: RECIFE	
UF: PE	Telefone: (81)3182-8578	Fax: (81)3182-8632
		E-mail: cephof@yahoo.com.br

HOSPITAL OTÁVIO DE
FREITAS/ SES



Continuação do Parecer: 3.105.259

asséptica. Além disso a coleta será realizada no Hospital Otávio de Freitas e caso seja preciso o voluntário será conduzido e receberá toda assistência necessária dentro do próprio hospital.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Por outro lado, o estudo apresenta como benefício o conhecimento do comportamento dos marcadores inflamatórios frente ao treinamento muscular inspiratório e o esclarecimento desse fato pode gerar um incentivo à promoção e/ou manutenção de saúde para os participantes.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Encontram-se dentro dos critérios éticos.

Recomendações:

Que a pesquisa em tela seja desenvolvida de acordo com o que propõe a mesma.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMACOES_BASICAS_DO_PROJETO_1223405.pdf	29/10/2018 22:01:50		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLECEPHOF.docx	29/10/2018 22:01:13	SILVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETOQUALIFICACAO.pdf	15/10/2018 22:10:34	SILVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA	Aceito
Outros	TERMODEAUTORIZACAODOSETOR.pdf	15/10/2018 22:08:06	SILVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA	Aceito
Outros	CARTEANUENCIAMESTRADO.pdf	15/10/2018 22:03:02	SILVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA	Aceito
Outros	termodeconfidencialidade.pdf	15/10/2018 22:01:16	SILVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA	Aceito

Endereço: Rua Aprígio Guimarães S/N
Bairro: Tejipó CEP: 50.920-640
UF: PE Município: RECIFE
Telefone: (81)3182-8578 Fax: (81)3182-8632 E-mail: cephof@yahoo.com.br

HOSPITAL OTÁVIO DE
FREITAS/ SES



Continuação do Parecer: 3.105.259

Outros	Lattes_Anna.pdf	15/10/2018 21:56:22	SILVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA	Aceito
Outros	lattes_silvia.pdf	15/10/2018 21:47:24	SILVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA	Aceito
Folha de Rosto	FOLHADEROSTROMESTRADO.pdf	15/10/2018 21:22:15	SILVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RECIFE, 02 de Janeiro de 2019

Assinado por:
José Alexandre de Andrade Ferreira
(Coordenador(a))

ANEXO B - ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH (ESE)

Qual a possibilidade de você cochilar ou adormecer nas seguintes situações?

SITUAÇÕES	CHANCE DE COCHILAR (0 – 3)
1. Sentado e lendo	
2. Vendo televisão	
3. Sentado em lugar público sem atividades; sala de espera, cinema, teatro, igreja	
4. Como passageiro de carro, trem ou metrô andando por 1 hora sem parar	
5. Deitado para descansar a tarde	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado após uma refeição sem álcool	
8. No carro parado por alguns minutos durante o trânsito	
TOTAL	

1- NENHUMA CHANCE DE COCHILAR

2- PEQUENA CHANCE DE COCHILAR

3- MODERADA CHANCE DE COCHILAR

4- ALTA CHANCE DE COCHILAR

ANEXO C - QUESTIONÁRIO DE AVALIAÇÃO DO ÍNDICE DE QUALIDADE DO SONO DE PITTSBURG (PSQI)

Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh – PSQI- PITTSBURGH SLEEP QUALITY INDEX

Nome: _____ Coleta: ___/___/___

Idade: _____ Sexo: _____ Telefone: _____

Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos usuais de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata na maioria dos dias e noites no último mês. Por favor, responda a todas as perguntas

1. Durante o mês passado, a que horas você foi deitar à noite, na maioria das vezes? Hora usual de deitar: _____
2. Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) você demorou para pegar no sono na maioria das vezes? Número de minutos _____
3. Durante o mês passado, a que horas você geralmente levantou de manhã? Hora usual de levantar: _____
4. Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (Pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama). Horas de sono por noite: _____

Para cada uma das questões seguintes, escolha uma única resposta, que você ache mais correta, por favor, responda todas as questões:

5. No mês passado, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...
 - a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos
 Nenhuma no último mês
 Menos de 1 vez por semana
 1 ou 2 vezes por semana
 3 ou mais vezes por semana
 - b) Acordou no meio da noite ou muito cedo pela manhã
 Nenhuma no último mês
 Menos de 1 vez por semana

- 1 ou 2 vezes por semana
 3 ou mais vezes por semana
- c) Precisou levantar para ir ao banheiro
 Nenhuma no último mês
 Menos de 1 vez por semana
 1 ou 2 vezes por semana
 3 ou mais vezes por semana
- d) Teve dificuldade para respirar
 Nenhuma no último mês
 Menos de 1 vez por semana
 1 ou 2 vezes por semana
 3 ou mais vezes por semana
- e) Tossiu ou roncou alto
 Nenhuma no último mês
 Menos de 1 vez por semana
 1 ou 2 vezes por semana
 3 ou mais vezes por semana
- f) Sentiu muito frio
 Nenhuma no último mês
 Menos de 1 vez por semana
 1 ou 2 vezes por semana
 3 ou mais vezes por semana
- g) Sentiu muito calor
 Nenhuma no último mês
 Menos de 1 vez por semana
 1 ou 2 vezes por semana
 3 ou mais vezes por semana
- h) Teve sonhos ruins ou pesadelos
 Nenhuma no último mês
 Menos de 1 vez por semana

- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

- i) Sentiu dores
- Nenhuma no último mês
 - Menos de 1 vez por semana
 - 1 ou 2 vezes por semana
 - 3 ou mais vezes por semana

j) Outras razões, por favor descreva:

Com que frequência você teve dificuldade para dormir devido a esta razão:

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

6. Durante o mês passado como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

- Muito boa
- Boa
- Ruim
- Muito Ruim

7. Durante o mês passado com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?

- Nenhuma no último mês
- Menos de uma vez por semana
- Uma ou duas vezes por semana
- Três ou mais vezes por semana

8. Durante o mês passado, com que frequência você teve problemas para ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho ou estudo)

- Nenhuma no último mês

- Menos de uma vez por semana
 - Uma ou duas vezes por semana
 - Três ou mais vezes por semana
9. Durante o mês passado , você sentiu indisposição ou falta de ânimo para realizar suas atividade diárias?
- Nenhuma indisposição ou falta de ânimo
 - Pequena indisposição e falta de ânimo
 - Moderada indisposição e falta de ânimo
 - Muita indisposição e falta de ânimo
10. Você tem um(a) parceiro(a) ou colega de quarto?
- Não
 - Parceiro ou colega, mas em outro quarto
 - Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama
 - Parceiro na mesma cama

Se você tem um(a) parceiro(a) ou colega de quarto, pergunte a ele(a) com que frequência no último mês você teve...

a) Ronco alto:

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

b) Longas paradas na respiração enquanto dormia:

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia:

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana

- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

d) Episódios de desorientação ou de confusão durante o sono:

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva:

- Nenhuma no último mês
- Menos de 1 vez por semana
- 1 ou 2 vezes por semana
- 3 ou mais vezes por semana

**ANEXO D - QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA
(IPAQ)**

**QUESTIONÁRIO INTERNACIONAL DE ATIVIDADE FÍSICA
IPAQ
(FORMA CURTA)**

Nome: _____

Data: ____ / ____ / ____ Idade: ____ Sexo: F () M ()

Você trabalha de forma remunerada: () Sim () Não

Quantas horas você trabalha por dia: _____

Quantos anos completos você estudou: _____

De forma geral sua saúde esta:

() Excelente () Muito boa () Boa () Regular () Ruim

Nós estamos interessados em saber que tipos de atividade física as pessoas fazem como parte do seu dia a dia. Suas respostas nos ajudarão a entender que tão ativos nós somos em relação a pessoas de outros paises. As perguntas estão relacionadas ao tempo que você gasta fazendo atividade física em uma semana **NORMAL**, **USUAL** ou **HABITUAL**. As perguntas incluem as atividades que você faz no trabalho, para ir de um lugar a outro, por lazer, por esporte, por exercício ou como parte das suas atividades em casa ou no jardim. Suas respostas são **MUITO** importantes. Por favor responda cada questão mesmo que considere que não seja ativo. Obrigado pela sua participação!

Para responder as questões lembre-se que:

- atividades físicas **VIGOROSAS** são aquelas que precisam de um grande esforço físico e que fazem respirar **MUITO** mais forte que o normal
- atividades físicas **MODERADAS** são aquelas que precisam de algum

Para responder as perguntas pense somente nas atividades que você realiza por pelo menos 10 minutos contínuos de cada vez:

1a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **VIGOROSAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo correr, fazer ginástica aeróbica, jogar futebol, pedalar rápido na bicicleta, jogar basquete, fazer serviços domésticos pesados em casa, no quintal ou no jardim, carregar pesos elevados ou qualquer atividade que faça você suar **BASTANTE** ou aumentem **MUITO** sua respiração ou batimentos do coração.

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

1b. Nos dias em que você faz essas atividades vigorosas por pelo menos 10 minutos contínuos, quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ Minutos: _____.

2a. Em quantos dias de uma semana normal, você realiza atividades **MODERADAS** por pelo menos 10 minutos contínuos, como por exemplo pedalar leve na bicicleta, nadar, dançar, fazer ginástica aeróbica leve, jogar vôlei recreativo, carregar pesos leves, fazer serviços domésticos na casa, no quintal ou no jardim como varrer, aspirar, cuidar do jardim, ou qualquer atividade que faça você suar leve ou aumentem **moderadamente** sua respiração ou batimentos do coração (**POR FAVOR NAO INCLUA CAMINHADA**)

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

2b. Nos dias em que você faz essas atividades moderadas por pelo menos 10 minutos contínuos quanta tempo no total você gasta fazendo essas atividades por dia?

Horas: _____ Minutos: _____.

3a. Em quantos dias de uma semana normal você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos em casa ou no trabalho, como forma de transporte para ir de um lugar para outro, por lazer, por prazer ou como forma de exercício?

Dias _____ por **SEMANA** () Nenhum

3b. Nos dias em que você caminha por pelo menos 10 minutos contínuos quanta tempo no total você gasta caminhando por dia?

Horas: _____ Minutos: _____.

4a. Estas últimas perguntas são em relação ao tempo que você gasta sentado ao todo no trabalho, em casa, na escola ou faculdade e durante o tempo livre. Isto inclui o tempo que você gasta sentado no escritório ou estudando, fazendo lição de casa, visitando amigos, lendo e sentado ou deitado assistindo televisão.

Quanto tempo **por dia** você fica sentado em um dia da semana?

Horas: _____ Minutos: _____.

4b. Quanto tempo **por dia** você fica sentado no final de semana?

Horas: _____ Minutos: _____.

ANEXO E - INSTRUÇÕES REDATORIAIS AOS AUTORES DA EUROPEAN JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY

Springer Nature is making Coronavirus research free. [View research](#) | [View latest news](#) | [Sign up for updates](#)

[Journal home](#) > [Submission guidelines](#)



European Journal of Applied Physiology

Submission guidelines

Contents

- [Instructions for Authors](#)
 - [Types of papers](#)
 - [Manuscript Submission](#)
 - [Title page](#)
 - [Text](#)
 - [Scientific style](#)
 - [References](#)
 - [Tables](#)
 - [Artwork](#)
 - [Electronic Supplementary Material](#)
 - [Ethical Responsibilities of Authors](#)
 - [Authorship principles](#)
 - [Compliance with Ethical Standards](#)
 - [Disclosure of potential conflicts of interest](#)
 - [Research involving human participants, their data or biological material](#)
 - [Informed consent](#)
 - [Research Data Policy](#)
 - [After Acceptance](#)
 - [Open Choice](#)
 - [English Language Editing](#)

For authors

- [Submission guidelines](#)
- [Ethics & disclosures](#)
- [Contact the journal](#)

[Submit manuscript](#)

**ANEXO F - PRODUÇÃO TÉCNICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM
FORMATO DE PÔSTER NO CONGRESSO BRASILEIRO DO SONO - 2019
COM PUBLICAÇÃO DE RESUMO EXPANDIDO NA REVISTA SLEEP
MEDICINE**



CONGRESSO BRASILEIRO DO SONO

2019
CONGRESSO BRASILEIRO DO SONO
04 a 07 de dezembro
FOZ DO IGUAÇU - PR

Certificamos que o trabalho intitulado **HEART RATE VARIABILITY IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA PATIENTS SUBMITTED TO ONE BOUT OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING**, dos autores **SILVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA, SULYVAN ÍTALO DAHER CHAVES, PEDRO PAULO SIMÕES SIQUEIRA, MARIA DO SOCORRO BRASILEIRO SANTOS, THAYSE NEVES SANTOS SILVA, PRISCILA BEZERRA PORTO CARREIRO, THIAGO FERRAZ, JULIA BEATRIZ OLIVEIRA SOUZA SANTOS, MATHEUS CAVALCANTI PINHO, ANNA MYRNA JAGUARIBE LIMA** foi apresentado no "Congresso Brasileiro do Sono", realizado de 05 a 07 de Dezembro de 2019, em Foz do Iguaçu/PR, na forma de apresentação Pôster.

Apresentado em: 06/12/2019

Luciano Ferreira Drager
Luciano Ferreira Drager
Coordenador Científico

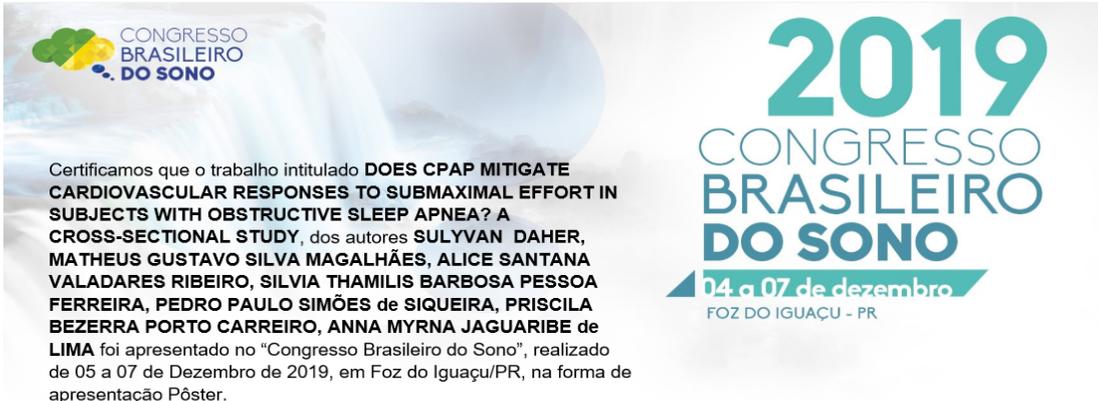
Andrea Frota Escelar Rego
Andrea Frota Escelar Rego
Presidente da ABS

Carolina Ferraz de Paula Soares
Carolina Ferraz de Paula Soares
Presidente do Congresso

Fernanda Louise Martinho Haddad
Fernanda Louise Martinho Haddad
Presidente da ABMS

Marco Antonio Machado
Marco Antonio Machado
Presidente da ABROS

**ANEXO G - PRODUÇÃO TÉCNICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM
FORMATO DE PÔSTER NO CONGRESSO BRASILEIRO DO SONO - 2019
COM PUBLICAÇÃO DE RESUMO EXPANDIDO NA REVISTA SLEEP
MEDICINE**



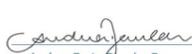
CONGRESSO BRASILEIRO DO SONO

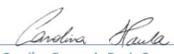
Certificamos que o trabalho intitulado **DOES CPAP MITIGATE CARDIOVASCULAR RESPONSES TO SUBMAXIMAL EFFORT IN SUBJECTS WITH OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA? A CROSS-SECTIONAL STUDY**, dos autores **SULYVAN DAHER, MATHEUS GUSTAVO SILVA MAGALHÃES, ALICE SANTANA VALADARES RIBEIRO, SILVIA THAMILIS BARBOSA PESSOA FERREIRA, PEDRO PAULO SIMÕES de SIQUEIRA, PRISCILA BEZERRA PORTO CARREIRO, ANNA MYRNA JAGUARIBE de LIMA** foi apresentado no "Congresso Brasileiro do Sono", realizado de 05 a 07 de Dezembro de 2019, em Foz do Iguaçu/PR, na forma de apresentação Pôster.

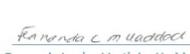
2019
CONGRESSO BRASILEIRO DO SONO
04 a 07 de dezembro
FOZ DO IGUAÇU - PR

Apresentado em: 06/12/2019


Luciano Ferreira Drager
Coordenador Científico


Andrea Frota Escelar Rego
Presidente da ABS


Carolina Ferraz de Paula Soares
Presidente do Congresso


Fernanda Louise Martinho Haddad
Presidente da ABMS


Marco Antonio Machado
Presidente da ABROS

**ANEXO H - PRODUÇÃO TÉCNICA: APRESENTAÇÃO DE TRABALHO EM
FORMATO DE PÔSTER NO CONGRESSO BRASILEIRO DO SONO - 2019
COM PUBLICAÇÃO DE RESUMO EXPANDIDO NA REVISTA SLEEP
MEDICINE**

CONGRESSO BRASILEIRO DO SONO

2019 CONGRESSO BRASILEIRO DO SONO
04 a 07 de dezembro
FOZ DO IGUAÇU - PR

Certificamos que o trabalho intitulado **Excessive daytime sleepiness in high school students**, dos autores **Pedro Simões Siqueira, Aurea Leticia Silva, Priscila Bezerra Carneiro, Silvia Thamilis Ferreira, Sulyvan Daher, Anna Myrna Lima** foi apresentado no "Congresso Brasileiro do Sono", realizado de 05 a 07 de Dezembro de 2019, em Foz do Iguaçu/PR, na forma de apresentação Pôster.

Apresentado em: 06/12/2019


Luciano Ferreira Drager
Coordenador Científico


Andrea Prota Gacelar Rego
Presidente da ABS


Carolina Ferraz de Paula Soares
Presidente do Congresso


Fernanda Louise Martinho Haddad
Presidente da ABMS


Marco Antonio Machado
Presidente da ABRCO

**ANEXO I - PRODUÇÃO TÉCNICA: ARTIGO PUBLICADO NA REVISTA ACTA
PEDIÁTRICA**



BRIEF REPORT

**The three-minute step test showed good construct validity and
intra-rater reliability in healthy children aged 7-11 years**

Juliana Baptista Teixeira, Sílvia Thamilis Barbosa Pessoa Ferreira, Maria Emanuelle C. Bernardino,
Matheus Gustavo Silva Magalhães, Priscila Bezerra, Anna Myrna Jaguaribe de Lima ✉

First published: 09 April 2020 | <https://doi.org/10.1111/apa.15296>

Funding information:

The data collection was funded by the Coordination for the Improvement of Higher Education Personnel.

**ANEXO J - PRODUÇÃO TÉCNICA: ARTIGO SUBMETIDO À REVISTA
EUROPEAN JOURNAL OF APPLIED PHYSIOLOGY**

European Journal of Applied Physiology
**SAFETY AND HEMODYNAMIC, CARDIAC AUTONOMIC AND INFLAMMATORY
RESPONSES TO A SESSION OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING IN
OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA**
--Manuscript Draft--

Manuscript Number:	EJAP-D-20-00483
Full Title:	SAFETY AND HEMODYNAMIC, CARDIAC AUTONOMIC AND INFLAMMATORY RESPONSES TO A SESSION OF INSPIRATORY MUSCLE TRAINING IN OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA
Article Type:	Original Article
Keywords:	Patient safety; cardiovascular system; inflammation; heart rate variability; sleep apnea; breathing exercises
Corresponding Author:	Anna Myrna Jaguaribe de Lima, PhD Universidade Federal Rural de Pernambuco RECIFE, PE BRAZIL
Corresponding Author Secondary Information:	
Corresponding Author's Institution:	Universidade Federal Rural de Pernambuco
Corresponding Author's Secondary Institution:	
First Author:	Silvia Thamilis Barbosa Pessoa Ferreira
First Author Secondary Information:	
Order of Authors:	Silvia Thamilis Barbosa Pessoa Ferreira Maria do Socorro Brasileiro-Santos Juliana Baptista Teixeira, MD Michelle Christiane da Silva Rabello, PhD Virgínia Maria Barros de Lorena, PhD Breno Quintella Farah, PhD Thayse Neves Santos Silva, MD Anna Myrna Jaguaribe de Lima, PhD