

**CARLOS ALCINO DO NASCIMENTO FILHO**

**Controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática em  
pacientes com doença arterial coronariana com e sem apneia  
obstrutiva do sono**

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Urbana Pinto

Brandão Rondon

São Paulo

2021

**CARLOS ALCINO DO NASCIMENTO FILHO**

**Controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática em  
pacientes com doença arterial coronariana com e sem apneia  
obstrutiva do sono**

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

Programa de Cardiologia

Orientadora: Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Maria Urbana Pinto

Brandão Rondon

São Paulo

2021

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nascimento Filho, Carlos Alcino do  
Controle quimiorreflexo da atividade nervosa  
simpática em pacientes com doença arterial  
coronariana com e sem apneia obstrutiva do sono /  
Carlos Alcino do Nascimento Filho. -- São Paulo,  
2021.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Cardiologia.  
Orientadora: Maria Urbana Pinto Brandão Rondon.

Descritores: 1. Doença da artéria coronariana  
2. Doenças cardiovasculares 3. Fisiologia respiratória  
e cardiovascular 4. Células quimiorreceptoras  
5. Sistema nervoso simpático 6. Apneia obstrutiva do  
sono

USP/FM/DBD-207/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

***Dedicatória***

---

Dedico esta tese com muito amor e carinho as pessoas mais importantes da minha vida:

Aos meus pais, **Carlos Alcino do Nascimento e Maria José Pedreira do Nascimento**, que sempre foram uma inspiração para mim, exemplos de força, luta pela vida, perseverança e coragem, que sempre estiveram ao meu lado me apoiando, ensinando e incentivando por mais difícil que fossem os caminhos. Te amo, pai e mãe!

À minha esposa, **Juliana Martins Rocha do Nascimento**, que é o grande amor da minha vida, minha companheira, amiga, namorada, que esteve a todo momento ao meu lado, me apoiando e incentivando, para que todas as batalhas pudessem ser vencidas e os obstáculos superados. E ao meu filho, **Carlos Eduardo Rocha do Nascimento**, que tanto amo, que é a minha vida, a minha força e ao qual quero deixar um exemplo de superação, perseverança, de luta pelos sonhos e que nunca devemos desistir dos nossos sonhos. Juntos vocês são a minha base.

Aos meus irmãos, **Carla, Fernanda, Marcus e André** (cunhado-irmão), por sempre terem uma palavra amiga, um conselho, por vibrarem com minhas conquistas e por estarem sempre presentes me ajudando em qualquer situação.

Aos meus sobrinhos e afilhados, **Gabi, Carolzinha, Rodriguinho, Bela, Julinha e Enzo**, que são sinônimos de recomeço e têm uma vida inteira pela frente em busca dos seus sonhos. Avante! O futuro pertence àqueles que acreditam nos seus sonhos.

***Agradecimientos***

---

À **Deus**, por me dar saúde, coragem, força e perseverança para lutar pelos meus sonhos, vencer os desafios, superar os obstáculos e acordar a cada amanhecer mais motivado a vencer e pronto para as oportunidades da vida.

À minha orientadora, **Prof<sup>a</sup>. Dra. Maria Urbana Pinto Brandão Rondon**, pelo exemplo de dedicação à pesquisa, pelos ensinamentos acadêmico-científicos e de vida. Todo este tempo ao seu lado pude aprender muito e evoluir não só na parte acadêmica, mas na vida. Muito obrigado por ter me dado a oportunidade de ser seu aluno!

Ao **Prof. Dr. Carlos Eduardo Negrão**, por me abrir as portas do seu laboratório (Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor), quando me indicou para a Prof<sup>a</sup>. Dra. Urbana, permitindo que eu pudesse dar início a realização do meu sonho e pelo exemplo de profissionalismo, empenho e dedicação científica. Muito obrigado!

Ao **Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho**, por colaborar com minha tese e abrir as portas do seu laboratório (Laboratório do Sono – InCor/HC-FMUSP), me dando espaço e me direcionando para o melhor andamento dos exames de polissonografia. Pelo exemplo de profissionalismo e dedicação científica. Muito obrigado!

Ao **Prof. Dr. Luiz Antônio Machado César** por colaborar com a minha tese permitindo que eu tivesse acesso aos pacientes do Ambulatório de



Coronariopatia Crônica do InCor, para inclusão e concretização da minha tese.  
Muito obrigado!

À todos os **pacientes**, que cederam seu tempo, que tiveram dedicação e o cuidado para participar deste protocolo de pesquisa. Sem vocês este trabalho não seria possível. Muito obrigado à todos!

Aos colegas e amigos do nosso laboratório, **Edgar, Daniel, Edna, Verônica e em especial à Larissa e Graziela** pelas discussões científicas, pelo aprendizado de cada dia, pelo apoio, compreensão, pela colaboração no meu trabalho, cada um ao seu jeito. Todos foram muito importantes para o meu crescimento, aprendizado e para a conclusão deste trabalho. Muito obrigado!

Aos queridos colegas e amigos da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, **Prof<sup>a</sup>. Dra. Ivani Trombetta, Camila Jordão, Kelly Correia, Marcelo dos Santos, Guilherme Fonseca, Adriana Sarmiento, Felipe Cepeda, Patrícia Trevizan e Denise Lobo**, pela ajuda e colaboração no meu trabalho, pelas conversas e discussões científicas, durante todos estes anos. Muito obrigado!

Aos queridos médicos da Unidade de Reabilitação e Fisiologia do Exercício do InCor, **Patrícia Oliveira, Marcel Costa, Fabiana Rodas, Ana Braga e Amanda Rodriguez**, pela ajuda, ensinamentos e colaboração no meu trabalho e em Especial, à **Dra. Maria Janieire Alves**, por me adotar por um período e

fazer tudo se tornar realidade, por toda ajuda e cuidado com os pacientes.  
Muito obrigado à todos!

Às queridas secretárias da (Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor), **Sandrinha, Fabi, Mônica e Rosângela** pela parceria, paciência e ajuda durante todos estes anos.

Aos queridos técnicos de polissonografia do laboratório do sono, **Paulo, Robson e Fabiana**, por fazerem parte da minha jornada e me ajudarem com os exames e laudos das polissonografias. Muito obrigado!

Ao amigo **Cláudio** da engenharia clínica, por fazer parte do nosso estudo e por sempre estar disposto a nos socorrer quando alguma máquina não funciona.  
Muito obrigado!

À equipe da Pós-Graduação em Cardiologia, **Neusa, Luana, Juliana, Mônica, Valdecira e Sidnei**, pelas orientações, pela paciência e por toda ajuda durante todos estes anos. Muito obrigado!

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES), pelo auxílio financeiro durante estes anos de trabalho. Muito obrigado!

***Epígrafe***

---

*“O vencedor é um  
sonhador que nunca desiste.”*

***Nelson Mandela***

*“Passar por problemas, lutas e dores, faz parte da caminhada, mas é você quem decide se vai vencê-los ou deixá-los vencer você.”*

**Augusto Cury**

***Normatização Adotada***

---

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

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

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L.Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

## ***Sumário***

---



	Pág.
<b>Lista de abreviaturas, símbolos e siglas</b>	
<b>Lista de figuras</b>	
<b>Lista de tabelas</b>	
<b>Resumo</b>	
<b>Abstract</b>	
<b>1 INTRODUÇÃO.....</b>	<b>01</b>
1.1 Prevalência.....	02
1.2 Doença Arterial Coronariana e Controle da Atividade Nervosa Simpática.....	03
1.3 Controle Quimiorreflexo Central e Periférico.....	6
1.4 Apneia Obstrutiva do Sono e Doença Arterial Coronariana.....	12
<b>2 OBJETIVOS.....</b>	<b>16</b>
2.1 Objetivo Geral.....	17
2.2 Objetivos Específicos.....	17
<b>3 MATERIAL E MÉTODOS.....</b>	<b>18</b>
3.1 Desenho do Estudo.....	19
3.1.1 Critérios de Inclusão.....	20
3.1.2 Critérios de Exclusão.....	20
3.2 Medidas e Procedimentos.....	21
3.2.1 Avaliação Clínica Inicial.....	21
3.2.2 Avaliação da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo.....	22
3.2.3 Avaliação da Apneia Obstrutiva do Sono.....	22
3.2.4 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular.....	23
3.2.5 Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular.....	24
3.2.6 Avaliação da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca.....	26
3.2.7 Avaliação das Variáveis Respiratórias.....	26

---

3.2.8	Avaliação do Controle Quimiorreflexo Periférico e Central.....	28
3.3	Protocolo Experimental.....	29
3.3.1	Protocolo Experimental 1: Avaliação da resposta quimiorreflexa periférica através da hipóxia isocápnic.....	29
3.3.2	Protocolo Experimental 2: Avaliação da resposta quimiorreflexa central através da hipercapnia hiperóxica.....	30
3.4	Sequência dos Protocolos Experimentais.....	31
3.5	Análise Estatística.....	31
<b>4</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>32</b>
4.1	Características físicas, laboratoriais e clínicas.....	35
4.2	Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias no basal nos pacientes com doença arterial coronariana e nos indivíduos controle saudáveis.....	38
4.3	Comportamento e resposta hemodinâmica, vascular e respiratória dos pacientes com doença arterial coronariana e dos indivíduos controle saudáveis durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais .....	40
4.4	Comportamento e resposta neural dos pacientes com doença arterial coronariana e dos indivíduos controle saudáveis durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais.....	43
4.5	Influência da Apneia Obstrutiva do Sono no Controle Quimiorreflexo Periférico e Central da Atividade Nervosa Simpática em Pacientes com DAC.....	45
4.5.1	Características físicas, laboratoriais e clínicas dos indivíduos CS, pacientes DAC-AOS e DAC+AOS.....	46
4.5.2	Características do padrão de sono dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis.....	48
4.5.3	Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias basal nos pacientes com doença arterial coronariana sem e com	

---

	apneia obstrutiva do sono e nos indivíduos controle saudáveis	49
4.5.4	Comportamento e resposta hemodinâmica, vascular e respiratória dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais .....	50
4.5.5	Comportamento e resposta neural dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais.....	54
<b>5</b>	<b>DISCUSSÃO.....</b>	<b>59</b>
<b>6</b>	<b>LIMITAÇÃO DO ESTUDO.....</b>	<b>66</b>
<b>7</b>	<b>IMPLICAÇÕES CLÍNICAS E PERSPECTIVA.....</b>	<b>68</b>
<b>8</b>	<b>SUMARIO.....</b>	<b>70</b>
<b>9</b>	<b>CONCLUSÕES.....</b>	<b>73</b>
<b>10</b>	<b>REFERÊNCIAS.....</b>	<b>75</b>

***Listas***

---

### Listas de abreviaturas, símbolos e siglas

ANOVA	Análise de variância
ANS	Atividade nervosa simpática
ANSM	Atividade nervosa simpática muscular
CO <sub>2</sub>	Dióxido de carbono
CVA	Condutância vascular do antebraço
DAC	Doença arterial coronariana
ECG	Eletrocardiograma
FC	Frequência cardíaca
FEVE	Fração de ejeção do ventrículo esquerdo
FR	Frequência respiratória
FSM	Fluxo sanguíneo muscular
H <sup>+</sup>	Íon hidrogênio
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
H <sub>2</sub> CO <sub>3</sub>	Ácido carbônico
HCO <sub>3</sub> <sup>-</sup>	Íon bicarbonato
HDL	Lipoproteína de alta densidade
H <sub>2</sub> O	Água
IAH	Índice de apneia e hipopneia
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IECA	Inibidor da enzima conversora da angiotensina
IMC	Índice de massa corpórea
K <sup>+</sup>	Íon potássio
LDL	Lipoproteína de baixa densidade

N1	Estágio 1 do sono não-REM
N <sub>2</sub>	Nitrogênio
N2	Estágio 2 do sono não-REM
N3	Estágio 3 do sono não-REM
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleotídeo Fosfato reduzida
O <sub>2</sub>	Oxigênio
PA	Pressão arterial
PaCO <sub>2</sub>	Pressão arterial de dióxido de carbono
PAM	Pressão arterial média
PaO <sub>2</sub>	Pressão arterial de oxigênio
PetCO <sub>2</sub>	Pressão expirada final de dióxido de carbono
pH	Potencial hidrogeniônico
REM	Rapid eye movement
SpO <sub>2</sub>	Saturação de periférica de oxigênio
TTS	Tempo total de sono
VE	Ventilação minuto
vs	Versus

## Lista de Símbolos

%	Por cento
*	Asterisco
<	Menor
=	Igual a
>	Maior que
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
bpm	Batimentos por minuto
cm	Centímetro
disparos/min	Disparos por minuto
eventos/h	Eventos por hora de sono
Hz	Hertz
irpm	Incursões respiratórias por minuto
kg/m <sup>2</sup>	Quilograma por metro quadrado
L/min	Litro por minuto
mg/dL	Miligrama por decilitro
mmHg	Milímetro de mercúrio
ml	Mililitro
U	Unidade arbitrária
β	Beta
χ <sup>2</sup>	Chi-quadrado

## **Lista de Siglas**

CAPES	Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior
HC-FMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
InCor	Instituto do Coração



	<b>Pág</b>
	.
<b>Figura 1</b> Ativação neuro-humoral e hiperatividade nervosa simpática na DAC.....	05
<b>Figura 2</b> Representação da estimulação dos quimiorreceptores centrais no bulbo pelo íon H <sup>+</sup> .....	07
<b>Figura 3</b> Representação da localização dos quimiorreceptores periféricos e anatômica do corpo carotídeo.....	9
<b>Figura 4</b> Avaliação do fluxo sanguíneo muscular pela técnica de pletismografia de oclusão venosa.....	24
<b>Figura 5</b> Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia.....	25
<b>Figura 6</b> Avaliação do controle quimiorreflexo periférico e central.....	28
<b>Figura 7</b> Representação esquemática dos protocolos experimentais para avaliação do controle quimiorreflexo periférico e central.	31
<b>Figura 8</b> Fluxograma de distribuição dos pacientes nos grupos.....	35
<b>Figura 9</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos com a hipóxia no grupo de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e no grupo controle saudável (CS).....	44
<b>Figura 10</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a estimulação do quimiorreceptor central com a hipercapnia no grupo de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e no grupo controle saudável (CS).....	
<b>Figura 11</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos com a hipóxia no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono (DAC-AOS), no grupo de pacientes com doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono (DAC+AOS) e no grupo controle saudável (CS). .....	55

<b>Figura 12</b> Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a estimulação do quimiorreceptor central com a hipercapnia no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono (DAC-AOS), no grupo de pacientes com doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono (DAC+AOS) e no grupo controle saudável (CS). .....	56
---	----

	<b>Pág</b>
<b>Tabela 1.</b> Características físicas, laboratoriais e clínicas dos pacientes com doença arterial coronariana e dos indivíduos controle saudáveis.....	37
<b>Tabela 2.</b> Características hemodinâmicas, neurovasculares e ventilatórias no basal dos pacientes com doença arterial coronariana e dos indivíduos controle saudáveis.....	39
<b>Tabela 3.</b> Comportamento e resposta hemodinâmica, vascular e respiratória dos pacientes com doença arterial coronariana e dos indivíduos controle saudáveis durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais.....	42
<b>Tabela 4.</b> Características físicas, laboratoriais e clínicas dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis.....	47
<b>Tabela 5.</b> Características do padrão de sono dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis.....	48
<b>Tabela 6.</b> Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias no basal dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis.....	50
<b>Tabela 7.</b> Comportamento e resposta hemodinâmica, vascular e respiratória durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais nos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e nos indivíduos controle saudáveis.....	52

***Resumo***

---

Nascimento Filho CA. *Controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática em pacientes com doença arterial coronariana com e sem apneia obstrutiva do sono* [tese]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

**INTRODUÇÃO:** O controle quimiorreflexo é um importante mecanismo de regulação das respostas cardiovasculares, autonômicas e ventilatórias. Sabe-se que pacientes com doença arterial coronariana (DAC) apresentam desbalanço simpato-vagal e menor sensibilidade barorreflexa. Contudo, não tem sido documentado se os pacientes com DAC apresentam disfunção no controle quimiorreflexo da atividade nervosa simpática muscular (ANSM) e se a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS), uma comorbidade bastante prevalente nesses pacientes, pode potencializar essa disfunção. **OBJETIVOS:** O objetivo geral do estudo é avaliar o controle quimiorreflexo da ANSM durante a hipóxia e hipercapnia em pacientes com DAC sem e com AOS. Objetivos específicos: 1) Avaliar a resposta da ANSM, frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA), fluxo sanguíneo muscular (FSM) e ventilação minuto (VE) durante a hipóxia e hipercapnia em pacientes com DAC e, 2) Avaliar se a presença da AOS pode potencializar a resposta da ANSM, FC, PA, FSM e VE durante a hipóxia e hipercapnia em pacientes com DAC. **MÉTODOS:** Vinte e oito pacientes com diagnóstico de DAC sem disfunção ventricular ( $55 \pm 1$  anos) e doze indivíduos controle saudáveis (CS) ( $51 \pm 2$  anos) com índice de massa corpórea  $\leq 30 \text{ kg/m}^2$  foram selecionados para o estudo. Os pacientes com DAC foram divididos em dois grupos de acordo com o índice de apneia-hipopneia (IAH) apresentado no exame de polissonografia: DAC-AOS (IAH < 15 eventos/hora, n=16) e DAC+AOS (IAH  $\geq 15$  eventos/hora, n=12). A ANSM foi medida pela técnica de microneurografia. O controle quimiorreflexo periférico

foi avaliado durante a hipóxia (inalação de 10% de oxigênio e 90% de nitrogênio, com titulação do dióxido de carbono) e o controle quimiorreflexo central foi avaliado durante a hipercapnia (inalação de 7% de dióxido de carbono e 93% de oxigênio). A VE foi registrada pelo pneumotacógrafo, a FC foi registrada através do eletrocardiograma, a PA foi aferida através do método indireto oscilométrico, batimento a batimento. RESULTADOS: A estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais levou a um aumento significativamente maior da ANSM no grupo DAC quando comparado ao grupo CS ( $48 \pm 1$  disparos/min vs.  $38 \pm 2$  disparos/min,  $P < 0,05$  e  $44 \pm 1$  disparos/min vs.  $32 \pm 2$  disparos/min,  $P < 0,05$ , respectivamente). Entretanto, não foi observada diferença significativa no aumento da ANSM entre os grupos sem e com AOS. A FC e a VE aumentaram significativamente e de forma semelhante em ambos os grupos DAC e CS, na hipóxia e hipercapnia e não foi observada diferença significativa entre os grupos. Já a PA aumentou em ambos os grupos DAC e CS apenas na hipercapnia. A presença da AOS não influenciou nas respostas hemodinâmicas e respiratórias. CONCLUSÃO: Os pacientes com DAC, DAC-AOS e DAC+AOS apresentam disfunção no controle quimiorreflexo periférico e central da ANSM e a presença da AOS não potencializou as respostas hemodinâmica, neurovasculares e ventilatórias em pacientes com DAC.

Descritores: Doença arterial coronariana; Células quimiorreceptoras; Sistema nervoso simpático; Apneia obstrutiva do sono

***Abstract***

---

Nascimento Filho CA. *Chemoreflex control of sympathetic nerve activity in patients with coronary artery disease with and without obstructive sleep apnea* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2021.

**INTRODUCTION:** Chemoreflex control is an important mechanism for adjusting cardiovascular, autonomic and ventilatory responses. It is well established that patients with coronary artery disease (CAD) have sympathovagal imbalance and decreased baroreflex sensitivity. However, it has not been documented whether patients with CAD present dysfunction in the chemoreflex control of muscle sympathetic nerve activity (MSNA) and whether the presence of obstructive sleep apnea (OSA), a very prevalent comorbidity in these patients, would potentiate this dysfunction. **OBJECTIVES:** The general objective of the study is to evaluate the chemoreflex control of MSNA during hypoxia and hypercapnia in patients with CAD with and without OSA. Specific objectives: 1) Evaluate the MSNA, heart rate (HR), blood pressure (BP), muscle blood flow (MBF) and minute ventilation (VE) response during hypoxia and hypercapnia in patients with CAD and, 2) Evaluate whether the presence of OSA can potentiate the MSNA, HR, BP response, MBF and VE during hypoxia and hypercapnia in patients with CAD. **METHODS:** Twenty-eight patients diagnosed with CAD without ventricular dysfunction ( $55\pm 1$  years) and twelve healthy control subjects (HC) ( $51\pm 2$  years) with body mass index  $\leq 30\text{kg/m}^2$  were selected for the study. Patients with CAD were divided into two groups according to the apnea-hypopnea index (AHI) presented in the polysomnography exam: CAD-OSA (AHI $<15$  events/hour, n=16) and CAD+AOS (AHI $\geq 15$  events/time, n=12). MSNA was measured by the microneurography



technique. Peripheral chemoreflex control was evaluated during hypoxia (10% oxygen and 90% nitrogen inhalation, with carbon dioxide titration) and central chemoreflex control was evaluated during hypercapnia (7% carbon dioxide inhalation and 93 % oxygen). VE was recorded by pneumotachograph, HR was recorded by electrocardiogram, BP was measured using Finometer® PRO equipment. RESULTS: Peripheral and central chemoreceptor stimulation led to a significantly greater increase in MSNA in the CAD group when compared to the HC group ( $48\pm 1$  shots/min vs.  $38\pm 2$  shots/min,  $P<0.05$  and  $44\pm 1$  shots/min vs.  $32\pm 2$  shots/min,  $P<0.05$ , respectively). However, no significant difference was observed in the increase in MSNA between the groups with and without OSA. HR and VE increased significantly and similarly in both CAD and HC groups, in hypoxia and hypercapnia, and no significant difference was observed between groups. BP increased in both CAD and HC groups only in hypercapnia. The presence of OSA did not influence hemodynamic and respiratory responses. CONCLUSION: Patients with CAD, CAD-OSA and CAD+OSA have dysfunction in the peripheral and central chemoreflex control of MSNA and the presence of OSA did not enhance the hemodynamic, neurovascular and ventilatory responses in patients with CAD.

Keywords: Coronary artery disease; Chemoreceptor cells; Sympathetic nervous system; Obstructive sleep apnea

## ***1 Introdução***

---

## 1.1 Prevalência

A mortalidade por doença cardiovascular tem aumentado mundialmente nos últimos 29 anos, passando de 12,1 milhões de mortes em 1990 para 18,6 milhões de mortes no ano de 2019<sup>1</sup>. E, é esperado um crescimento das mortes acima dos 23,6 milhões até 2030<sup>2</sup>. Segundo a organização mundial de saúde, a doença cardiovascular continua ocupando o primeiro lugar em mortalidade no mundo, ainda representada pela doença cardíaca isquêmica, que com aproximadamente 9 milhões de mortes no ano de 2019<sup>1</sup>, está em primeiro lugar, dentre as 10 principais causas de morte no mundo<sup>3</sup>. E dentre as doenças isquêmicas, a doença arterial coronariana (DAC) está em primeiro lugar, ajustada pela idade e sexo<sup>4</sup> e há uma previsão de que poderá continuar assim até 2040<sup>5</sup>.

Nos Estados Unidos, a doença cardiovascular foi responsável por 161.5 mil mortes no ano de 2019 e, embora tenha ocorrido uma redução de 1,3% na taxa de mortalidade de 2018 para 2019, ainda continua em primeiro lugar dentre as dez principais causas de morte neste ano. Isso, não só ajustado pela idade<sup>6</sup>, mas também pelo sexo, em que os homens são responsáveis por 24,2% e as mulheres por 21,8% das mortes por doença cardiovascular<sup>7</sup>. Dados recentes dos EUA, mostram que a DAC é a mais prevalente dentre as doenças cardiovasculares, sendo responsável por 42,1% das mortes<sup>8</sup>.

No Brasil, esse cenário não é diferente já que dados publicados pelo Departamento de Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis do Ministério da Saúde em 2020, mostraram que as doenças do

aparelho circulatório continuam sendo a principal causa de morte dentre as doenças crônicas não transmissíveis, sendo responsável por 362.273 mil mortes em nosso país<sup>9</sup>.

Além disso, a doença isquêmica do coração continua sendo a principal causa de óbito dentre as doenças do aparelho circulatório, com aproximadamente 116.766 mil mortes no ano de 2019<sup>9</sup>. Diante destes dados, fica evidente que a DAC é um grande problema de saúde pública no mundo, sendo de grande implicação clínica conhecer os mecanismos envolvidos na progressão e gravidade da doença.

## **1.2 Doença Arterial Coronariana e Controle da Atividade Nervosa Simpática**

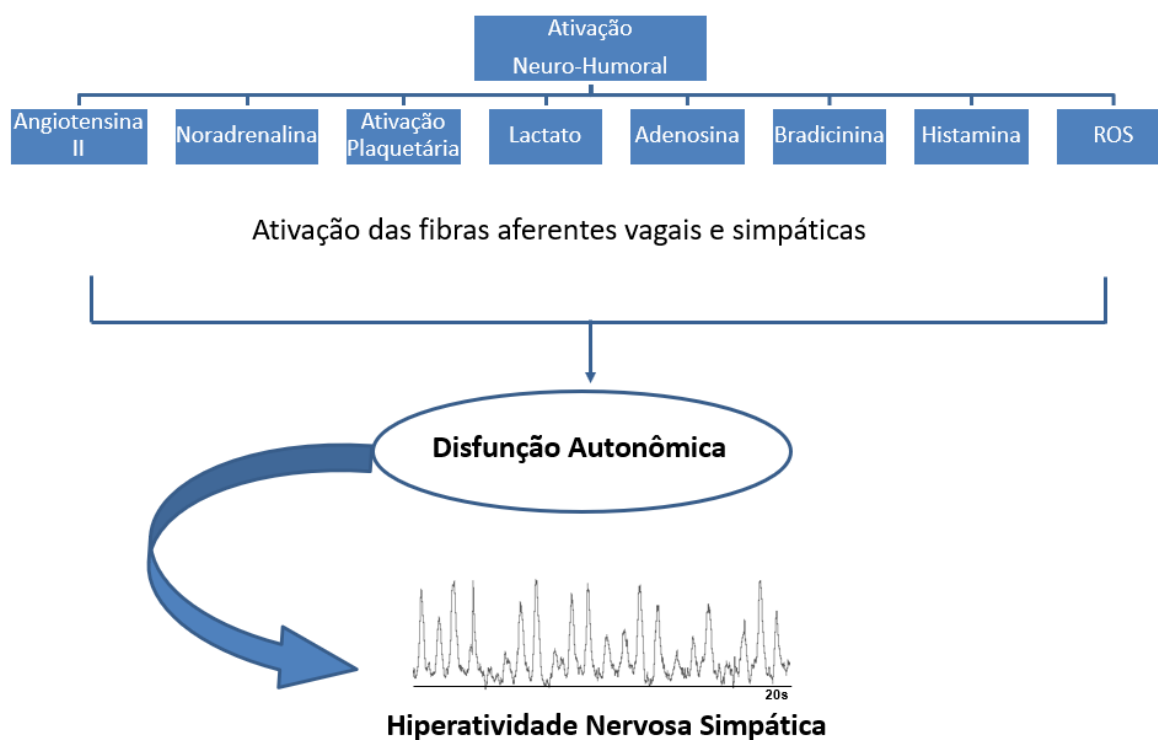
A DAC é caracterizada pela formação da aterosclerose no leito arterial coronariano se inicia como consequência da lesão endotelial sofrida pela ação de diversos fatores de risco ao longo dos anos. Estes fatores de risco são divididos em modificáveis e não modificáveis, incluindo a hipertensão arterial sistêmica, diabetes mellitus, dislipidemia, tabagismo, obesidade, inatividade física e a história familiar e a idade, respectivamente<sup>10,11</sup>. O qual dá origem a um complexo processo aterosclerótico sistêmico e crônico, constituído por inflamação, estresse oxidativo, ativação plaquetária e trombótica e disfunção endotelial<sup>10</sup>.

Diversos estudos<sup>12,13,14,15,16,17</sup> têm evidenciado, que alguns destes fatores de risco para DAC, como é o caso da hipertensão arterial sistêmica,

obesidade, diabetes mellitus, tabagismo e dislipidemia, apresentam disfunção autonômica, caracterizada pelo aumento da atividade nervosa simpática (ANS) e diminuição da atividade parassimpática<sup>18,19</sup>, condição que pode contribuir não apenas para a progressão da aterosclerose no leito arterial coronariano<sup>20</sup>, como também para a disfunção autonômica na DAC<sup>19,21,22</sup>, que por sua vez, favorece o aumento do risco de arritmias cardíacas<sup>23</sup> e isquemia miocárdica<sup>11</sup>, além de ser um independente preditor de mortalidade nesta população<sup>24</sup>.

A progressão da aterosclerose ou o rompimento da placa de fibroateroma no leito arterial coronariano pode ocasionar obstrução parcial ou total da luz do vaso. Esse processo reduz o fluxo sanguíneo e diminui a oferta de oxigênio (O<sub>2</sub>) ao miocárdio<sup>10</sup>, o que pode culminar em isquemia miocárdica e/ou infarto agudo do miocárdio (IAM) propriamente dito<sup>11</sup>.

Tanto a isquemia miocárdica, quanto o IAM, provocam danos nas terminações nervosas autonômicas cardíacas na região acometida<sup>25,26</sup>. Isso leva a alterações hemodinâmicas e desencadeia ativação neuro-humoral com liberação de angiotensina II, noradrenalina, lactato, adenosina, bradicinina, histamina e espécies reativas de O<sub>2</sub>, as quais provocam excitabilidade das membranas celulares e ativam as fibras aferentes vagais e simpáticas cardíacas, culminando com a hiperatividade nervosa simpática<sup>26,27,28,29,30</sup> (figura 1).



**Figura 1.** Ativação neuro-humoral e hiperatividade nervosa simpática na DAC.

De fato, estudo realizado em nosso laboratório por Martinez DG et al.<sup>31</sup> demonstrou que os pacientes pós IAM apresentavam aumento da ANSM, quando comparado ao grupo de indivíduos controle saudáveis. E ainda, essa hiperatividade nervosa simpática era mantida durante a fase crônica da DAC, já que mesmo após 7 meses do IAM estes pacientes mantinham os níveis de ANSM significativamente aumentados em relação indivíduos controle saudáveis<sup>31</sup>. Além disso, Evrengul H et. al.<sup>32</sup> demonstraram que os pacientes com DAC apresentavam diminuição na variabilidade da frequência cardíaca, método não invasivo utilizado para avaliação da modulação autonômica cardíaca.

Dentre os mecanismos descritos na literatura como responsáveis por explicar o aumento da ANSM em diversas condições clínicas, a disfunção do

controle quimiorreflexo periférico e central tem sido apontada como um importante candidato.

### 1.3 Controle Quimiorreflexo Central e Periférico

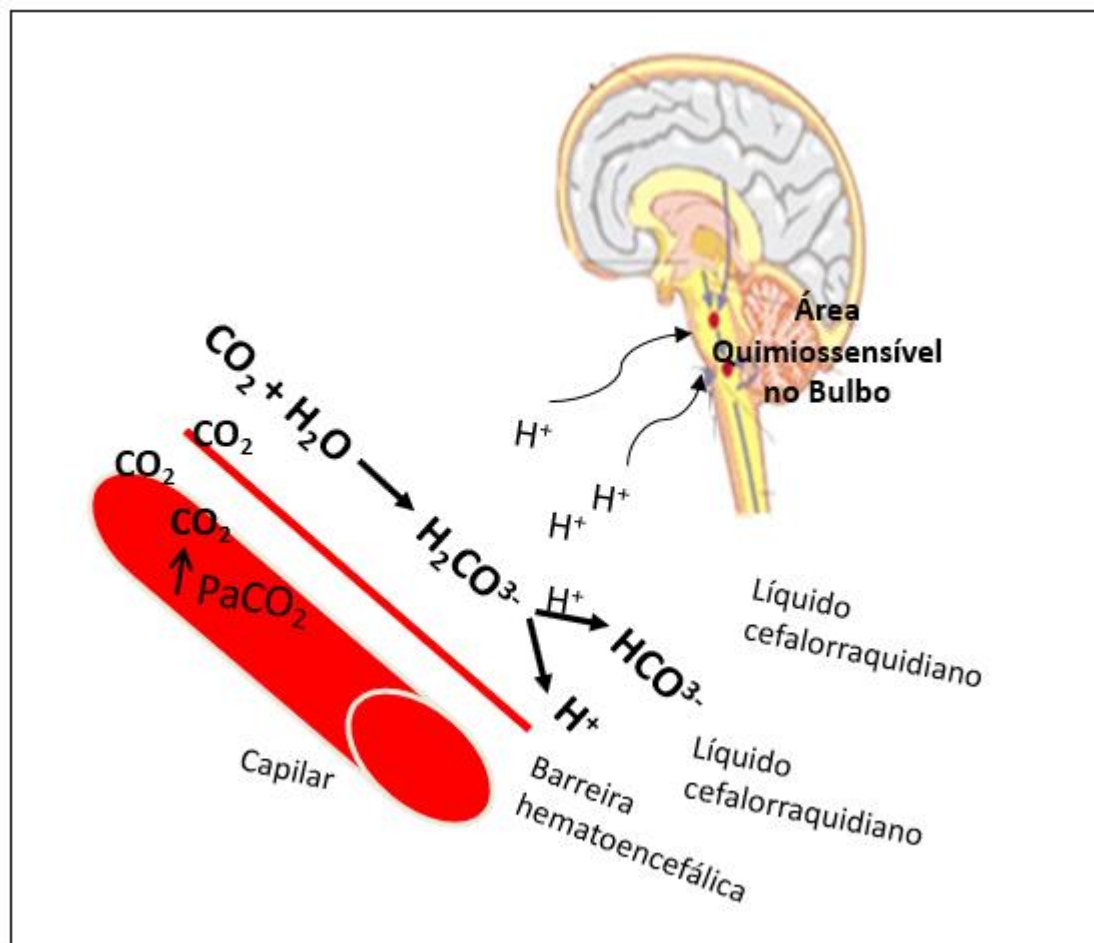
Os quimiorreceptores são receptores sensoriais responsáveis por detectar o estímulo químico, como a mudança nos níveis sanguíneos de  $O_2$ , dióxido de carbono ( $CO_2$ ) e íons de hidrogênio ( $H^+$ ) e transformar essa informação em impulso nervoso, desencadeando não só a resposta da ANS, como também da ventilação pulmonar<sup>33</sup>.

Estes quimiorreceptores são subdivididos quanto a sua localização anatômica em central e periférico.

Os quimiorreceptores centrais estão localizados no tronco encefálico, mais precisamente na superfície ventrolateral do bulbo, numa região logo abaixo do núcleo motor do nervo facial, denominado núcleo retrotrapezóide, que é formado por neurônios glutamatérgicos, sensíveis à acidose<sup>34</sup>. Estes neurônios encontram-se circundados pelo líquido cefalorraquidiano, o que os tornam sensíveis às alterações na concentração de  $CO_2$  e de  $H^+$ , os quais se difundem facilmente pela barreira hematoencefálica, podendo alterar o pH do líquido cefalorraquidiano.

Dessa forma, quando a pressão parcial de dióxido de carbono ( $PaCO_2$ ) no sangue arterial aumenta, o  $CO_2$  difunde-se para o líquido cefalorraquidiano através dos vasos sanguíneos cerebrais e rapidamente interage com a água, formando ácido carbônico ( $H_2CO_3$ ), que sofre a ação da enzima anidrase carbônica e dissocia-se em  $H^+$  e bicarbonato ( $HCO_3^-$ )<sup>35</sup>. O  $H^+$  liberado no meio

provoca acidose e estimula principalmente os quimiorreceptores centrais (figura 2).



**Figura 2.** Representação da estimulação dos quimiorreceptores centrais no bulbo pelo íon  $\text{H}^+$ . Os quimiorreceptores centrais localizam-se no tronco encefálico e são circundados pelo líquido cefalorraquidiano, o que os torna sensíveis às alterações na concentração de dióxido de carbono ( $\text{CO}_2$ ) e de íons hidrogênio ( $\text{H}^+$ ), já que estes, se difundem facilmente pela barreira hematoencefálica, podendo alterar o pH do líquido cefalorraquidiano.

Essa quimiossensibilidade ao aumento do  $\text{CO}_2 / \text{H}^+$ , está também presente em outras regiões do sistema nervoso central, incluindo: núcleo dorsal da Rafe, hipotálamo, Locus coeruleus e as células noradrenérgicas A5<sup>34,36</sup>. Contudo, o núcleo retrotrapezóide é considerado o principal quimiorreceptor



central especializado, como mostra o estudo realizado por Takakura et. al. em 2011, em que, ao inibir os neurônios do núcleo retrotrapezóide em ratos, eliminou a respiração de repouso e reduziu a resposta simpato-excitatória produzida pela ativação deste quimiorreceptor central<sup>36</sup>.

Os neurônios do núcleo retrotrapezóide ao detectarem a hipercapnia, estimulam os neurônios pré-ganglionares simpáticos através dos receptores glutamatérgicos metabotrópicos e o nervo frênico através dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos presentes no bulbo ventrolateral rostral, os quais promovem aumento da ANS e da ventilação pulmonar de forma sincronizada, mostrando que existe uma interação cardiorrespiratória no sistema nervoso central<sup>37</sup>.

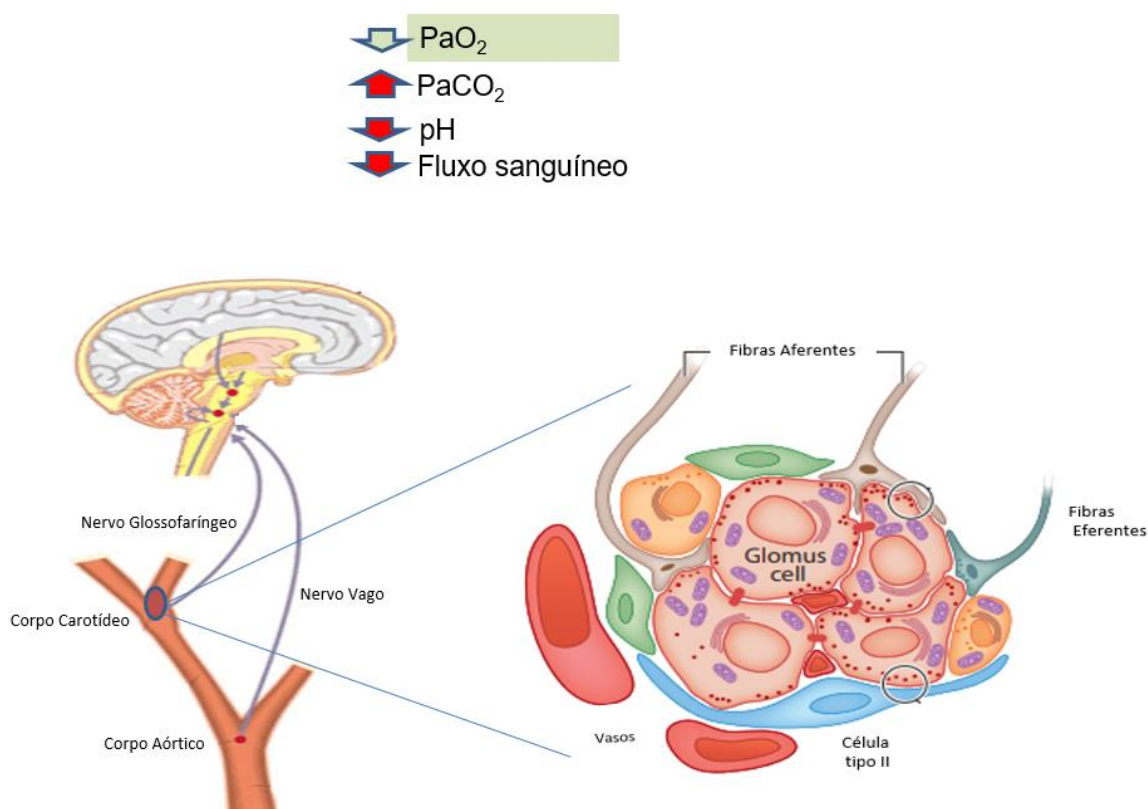
Essa resposta também pode acontecer por uma segunda via, que é quando os neurônios do núcleo retrotrapezóide estimulam os receptores glutamatérgicos metabotrópicos e ionotrópico presentes no gerador padrão respiratório central, como mostra estudo realizado por Millhorn DE et. al. (1986)<sup>38</sup>.

O gerador padrão respiratório central, por sua vez, além de aumentar a ventilação pulmonar estimula o bulbo ventro lateral rostral, que ativa os neurônios pré-ganglionares simpáticos e aumenta a ANS, promovendo também ajustes cardiorrespiratórios<sup>34,37,38</sup>.

Já, os quimiorreceptores periféricos estão localizados nos corpúsculos ou corpos carotídeos, mais precisamente na região da bifurcação da artéria carótida e nos corpúsculos ou corpos aórticos, na região do arco aórtico<sup>33</sup>. Os corpos carotídeos são compostos por um glomerado de células do tipo I e tipo II. As células tipo I, também chamadas de células glômus, estão em contato

com uma rede de capilares sanguíneos e com as fibras nervosas aferentes que fazem sinapse com as terminações nervosas do nervo glossofaríngeo no corpo carotídeo. As células do tipo II, chamadas de células de sustentação, têm a função de sustentar as células glômus e se assemelham às células gliais do sistema nervoso central<sup>39,40</sup>.

As células glômus são ativadas principalmente pela mudança nos níveis sanguíneos arteriais de  $O_2$ , mas também pelo aumento do  $CO_2$  e queda do pH<sup>39,41</sup> e redução do fluxo sanguíneo na artéria carótida, dentre outros<sup>42</sup> (figura 3).



**Figura 3.** Representação da localização dos quimiorreceptores periféricos e anatômica do corpo carotídeo.

FONTE: Adaptado de Ortega-Sáenz P, et al. Annu Rev Physiol. 2020<sup>43</sup>.

As células glômus ao detectarem a queda nos níveis sanguíneos de O<sub>2</sub> em uma condição de hipoxemia, provocam o fechamento dos canais de K<sup>+</sup> impedindo o efluxo do K<sup>+</sup> da célula<sup>39,44</sup>. Esta condição, por sua vez, altera o potencial de membrana da célula provocando a despolarização e ocasionando abertura dos canais de cálcio (Ca<sup>2+</sup>), havendo influxo do Ca<sup>2+</sup> extracelular e levando a liberação dos neurotransmissores excitatórios das vesículas secretoras, como a acetilcolina e adenosina trifosfato, mas também podemos citar outras moléculas, como substância P e a dopamina na fenda sináptica<sup>39,44</sup>.

Na fenda sináptica, os neurotransmissores ativam os nervos aferentes, os quais transmitem a informação quimiosensorial por meio dos nervos glossofaríngeos para o núcleo do trato solitário (NTS) no bulbo<sup>39,44</sup>. Estes geram impulsos excitatórios para os neurônios pré-ganglionares simpáticos no bulbo ventrolateral rostral, através dos receptores glutamatérgicos ionotrópicos e para o gerador padrão respiratório central que, em resposta a esse estímulo, aumenta reflexamente a ANS<sup>44,45</sup>, a frequência cardíaca (FC), pressão arterial (PA) e a ventilação pulmonar, sempre com o intuito de manter a homeostasia<sup>46</sup>.

Apesar desses quimiorreceptores ainda não terem sido estudados em pacientes com DAC, alguns fatores presentes na fisiopatologia desses pacientes, tais como, o estresse oxidativo<sup>47,48</sup>, a redução do óxido nítrico<sup>49,50</sup>, aumento da angiotensina II<sup>51</sup>, da endotelina I<sup>52,53</sup> e das citocinas inflamatórias<sup>54,55</sup> poderiam influenciar no aumento da quimiossensibilidade no corpo carotídeo.

Além disso, também tem sido proposto que a redução do fluxo sanguíneo no corpo carotídeo pode aumentar a excitabilidade dos quimiorreceptores periféricos<sup>56</sup>. De fato, estudo bastante interessante, realizado

por Ding et. al. em coelhos, demonstrou que ao ocluir da artéria carótida, promovendo uma redução do fluxo sanguíneo para o corpo carotídeo de aproximadamente 40%, havia aumento da ANS renal e, associado a este aumento foi observada disfunção do controle quimiorreflexo periférico<sup>56</sup>. Ainda nesse sentido, essa redução do fluxo sanguíneo para o corpo carotídeo, também causou aumento da concentração de angiotensina II, redução do óxido nítrico e diminuição da corrente de íons de potássio (K<sup>+</sup>)<sup>56</sup>, semelhante ao que ocorre em uma situação de hipoxemia<sup>39,44</sup>.

Importante salientar, que alguns estudos<sup>41,57,58</sup> têm apontado para uma interação entre o quimiorreceptor central e periférico, sugerindo que a quimiossensibilidade central é influenciada pelos estímulos gerados nos quimiorreceptores periféricos. Isso se justifica pelo fato de o corpo carotídeo ser sensível ao aumento do CO<sub>2</sub> e queda do pH, mas também, por terem um centro integrador no bulbo controlando não só a profundidade e frequência respiratória (FR), como também o débito cardíaco e o tônus vascular<sup>41,57,58,59</sup>.

Diante dessas evidências, acreditamos que os pacientes com DAC, possam apresentar disfunção no controle quimiorreflexo central e periférico, o qual poderia ajudar a explicar, pelo menos em parte, a resposta exacerbada da ANSM nessa população, assim como acontece em pacientes com hipertensão arterial sistêmica<sup>60,61,62</sup>, obesidade<sup>63</sup>, diabetes mellitus<sup>64,65</sup>, doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>66,67</sup>, insuficiência renal crônica<sup>68</sup>, síndrome metabólica<sup>69</sup> e insuficiência cardíaca<sup>70</sup>.

#### 1.4 Apneia Obstrutiva do Sono e Doença Arterial Coronariana

Um importante fator de risco cardiovascular é a apneia obstrutiva do sono (AOS)<sup>71</sup>, uma comorbidade independentemente associada à DAC<sup>72</sup>. E dados recentes mostram uma prevalência de 39% da AOS em pacientes com DAC<sup>73</sup>. Contudo, essa prevalência pode variar entre 38 e 87%, dependendo do tipo de paciente com DAC e o critério diagnóstico utilizado<sup>74</sup>. Este aspecto tem grande relevância clínica já que a gravidade da AOS está associada não apenas à presença de placas e estenose da artéria coronária<sup>75</sup>, mas também à mortalidade cardiovascular em pacientes com DAC<sup>76</sup>.

A AOS é uma condição clínica caracterizada por episódios transitórios e recorrentes de obstrução parcial (hipopneia) ou total (apneia) da via aérea superior durante o sono por período maior ou igual a 10 segundos, ocasionando queda da saturação de O<sub>2</sub>, esforço inspiratório e despertar do sono, com conseqüente sonolência excessiva diurna<sup>77</sup>. A gravidade da apneia do sono é classificada de acordo com o índice de apneia-hipopneia (IAH), que é o número médio dos eventos de apneia e hipopneia por hora de sono, sendo classificada como leve, quando o IAH varia de 5 a 14,9 eventos por hora, moderada, quando varia de 15 a 29,9 eventos por hora e grave, quando for maior ou igual a 30 eventos por hora<sup>74</sup>.

Os repetidos episódios de obstrução das vias aéreas superiores durante o sono causam hipoxemia e hipercapnia simultânea intermitente, que por sua vez, estimulam os quimiorreceptores periféricos e centrais<sup>78</sup>, respectivamente, ocasionando fragmentação e o despertar do sono<sup>79</sup>. Isto acarreta respostas compensatórias autonômicas e ventilatórias, como o

aumento da ANS e ventilação pulmonar<sup>80,81</sup>. Além disso, essa hiperatividade nervosa simpática é favorecida pela ausência da influência inibitória dos receptores de estiramento pulmonar, ocasionado pela ausência de expansão pulmonar, durante a fase de apneia<sup>80</sup>, o que também leva ao aumento da FC, PA e resistência vascular periférica<sup>82</sup>.

Durante o processo de retorno da apneia, há um grande esforço inspiratório abrupto que é exercido contra a oclusão da faringe, gerando uma exagerada pressão negativa intratorácica, que por sua vez, aumenta a pressão transmural do ventrículo esquerdo, aumentando assim o retorno venoso e provocando o deslocamento do septo interventricular para a esquerda<sup>82</sup>.

Essa situação prejudica o relaxamento e enchimento do ventrículo esquerdo, que associado ao aumento da ANS resultante da excitação central durante o período de apneia, levará ao aumento da PA ocasionando aumento a pós-carga do ventrículo esquerdo e da FC, acarretando aumento na demanda de O<sub>2</sub> ao miocárdio, podendo predispor a eventos cardiovasculares adversos, incluindo, isquemia miocárdica e arritmia cardíaca<sup>82</sup>.

A hipoxemia intermitente crônica, além de ocasionar hiperatividade nervosa simpática, também está envolvida nas alterações vasculares, como o estresse oxidativo, inflamação sistêmica e disfunção endotelial caracterizada pela diminuição da biodisponibilidade do óxido nítrico<sup>83</sup>, o que leva ao prejuízo da vasodilatação com resposta vasoconstritora paradoxal à hipóxia<sup>84</sup>.

Ainda nesse contexto, a AOS predispõe a dislipidemia, resistência à insulina e hipertensão arterial sistêmica e, todos estes fatores associados, favorecem a aterogênese em pacientes com DAC<sup>85,86,87</sup>.

Já está documentado que nos pacientes com AOS, a hiperatividade nervosa simpática permanece mesmo durante o período de repouso em vigília normóxica<sup>88</sup>, independentemente da presença de outro fator de risco, como a obesidade por exemplo. Isso pode ser explicado, pelo menos em parte, pela excitação quimiorreflexa tônica em vigília, caracterizando a existência da disfunção quimiorreflexa nestes pacientes<sup>81</sup>.

É importante ressaltar que nesta condição, parece haver uma sobreposição excitatória simpática do reflexo quimiorreceptor sobre o controle inibitório vagal dos barorreceptores arteriais nestes pacientes. De fato, isso ocorre porque existe uma íntima proximidade das terminações nervosas desses dois reguladores dentro do sistema nervoso central<sup>89</sup>. Assim, podemos imaginar que esse pode ser um importante mecanismo para ajudar a explicar inclusive a presença de hiperatividade nervosa simpática em pacientes com DAC, mesmo durante o repouso em vigília.

Tendo em vista que os quimiorreceptores exercem grande influência excitatória simpática em pacientes com AOS, estudo realizado em nosso laboratório, mostrou, que a presença da AOS em indivíduos com síndrome metabólica<sup>69</sup> provocava uma potencialização da resposta da ANS durante a ativação dos quimiorreceptores centrais e periféricos pela hipercapnia e hipóxia, respectivamente.

Da mesma forma, acreditamos que a disfunção autonômica presente em pacientes com DAC, caracterizada pelos níveis elevados de ANS, possam ser potencializados quando associado à presença da AOS, o que poderia ser explicado, pelo menos em parte, pela disfunção quimiorreflexa central e periférica nestes pacientes.

Assim, com base no exposto acima, podemos levantar as seguintes hipóteses:

- 1- Pacientes com DAC apresentarão disfunção no controle quimiorreflexo da ANS, caracterizada pela resposta aumentada da ANSM durante a hipóxia e hipercapnia e, a presença da AOS irá potencializar essas respostas;
- 2- A resposta da FC, PA e ventilação minuto estarão aumentadas e o fluxo sanguíneo muscular estará diminuído durante a hipóxia e hipercapnia em pacientes com DAC e, a presença da AOS irá potencializar essas respostas;



***2 Objetivos***

---

## **2.1 Objetivo Geral**

Avaliar o controle quimiorreflexo da ANSM durante a hipóxia e hipercapnia em pacientes com DAC sem e com AOS.

## **2.2 Objetivos Específicos**

- 1- Avaliar a resposta da ANSM, FC, PA, fluxo sanguíneo muscular e ventilação minuto durante a hipóxia e hipercapnia em pacientes com DAC.
- 2- Avaliar se a presença da AOS pode potencializar a resposta da ANSM, FC, PA, fluxo sanguíneo muscular e ventilação minuto durante a hipóxia e hipercapnia em pacientes com DAC.

### ***3 Material e Métodos***

---

### 3.1 Desenho do Estudo

Trata-se de um estudo observacional, analítico e transversal, onde foram recrutados pacientes com diagnóstico prévio de DAC, comprovado pelo cateterismo e diagnóstico em prontuário, em acompanhamento no Ambulatório de Coronariopatia Crônica do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), ou de listas de pacientes participantes em protocolos de pesquisa já finalizados na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor HCFMUSP, de acordo com os critérios de inclusão e exclusão citados abaixo. Para efeito de comparação das variáveis estudadas, incluímos um grupo de indivíduos controle saudáveis (CS) triados na Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor HCFMUSP ou da comunidade. Todos os participantes assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido.

Após análise inicial de dados comparando os grupos de pacientes com DAC e indivíduos CS, dividimos os pacientes com DAC em dois grupos de acordo com o índice de apneia-hipopneia (IAH) apresentado no exame de polissonografia: 1- sem a presença de apneia obstrutiva do sono (Grupo DAC-AOS,  $N=16$ ) e, 2- com a presença de apneia obstrutiva do sono (Grupo DAC+AOS,  $N=12$ ). Para fins de comparação das variáveis estudadas, mantivemos o mesmo grupo de indivíduos CS (Grupo CS,  $N=12$ ).

Os pacientes com DAC selecionados para o estudo eram clinicamente estáveis (Classe I, segundo Sociedade Canadense Cardiovascular – SCC<sup>90</sup>, e com função ventricular esquerda preservada.

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Pesquisa do Instituto do Coração (InCor; SDC: 3999/13/124) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAAE: 24057913.2.0000.0068).

### **3.1.1 Critérios de Inclusão**

- Diagnóstico clínico de DAC estável
- Idade entre 30 e 65 anos, de ambos os sexos;
- $IMC \leq 30 \text{ kg/m}^2$ ;
- Não praticantes de atividade física regular, no mínimo 3 meses antes da pesquisa.

### **3.1.2 Critérios de Exclusão**

- Pacientes com neuropatia diabética e/ou isquemia em membros inferiores;
- Diagnóstico prévio de doenças pulmonares crônicas, neurológicas com seqüela ou não, ortopédicas, neoplásicas, insuficiência renal e diabetes mellitus insulino dependente;

- Pacientes acometidos de infarto agudo do miocárdio, cirurgia cardíaca ou internação hospitalar de origem cardíaca seis meses antes a entrada no estudo e Portadores de marca-passo/cardiodesfibrilador implantável;
- Pacientes com fração de ejeção do ventrículo esquerdo (FEVE) < 45%;
- Tabagismo atual e gestante.

## **3.2 Medidas e Procedimentos**

### **3.2.1 Avaliação Clínica Inicial**

Após os exames da triagem (hemograma completo, eletrocardiograma de repouso e raio-X de tórax) os pacientes com DAC e os indivíduos CS, passaram por avaliação clínica com a médica cardiologista da Unidade de Reabilitação Cardiovascular e Fisiologia do Exercício do InCor, para identificar se os pacientes preenchiam os critérios de inclusão do estudo e se os indivíduos CS não apresentavam fatores de risco para doença cardiovascular ou quaisquer outras doenças pré-existentes. A partir da avaliação clínica, os participantes realizaram as avaliações iniciais e o protocolo experimental, conforme descrito a seguir.

### **3.2.2 Avaliação da Fração de Ejeção do Ventrículo Esquerdo**

Os participantes foram submetidos a avaliação ecocardiográfica com o objetivo de avaliar a FEVE para descartar a presença de disfunção ventricular,

por meio da ecocardiografia transtorácica (VIVAD E9, General Eletrics – GE Healthcare, EUA), utilizando-se o método de Simpson<sup>91</sup>.

### 3.2.3 Avaliação da Apneia Obstrutiva do Sono

Tanto os pacientes com DAC, quanto os indivíduos do grupo CS foram submetidos ao exame de polissonografia noturna (Embla N700, Medcare Flaga), com registros de eletrooculograma, eletroencefalograma, eletromiograma, eletrosubmentonianograma, FR, saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>), CO<sub>2</sub> expirado e fluxo de ar. A monitorização do CO<sub>2</sub> expirado foi feita utilizando-se uma cânula nasal (Monitor Dixtal 1265) que também inferiu o nível de CO<sub>2</sub> alveolar<sup>69</sup>. O eletrocardiograma foi gravado em uma derivação precordial. Os movimentos toracoabdominais foram monitorizados pela pletismografia de indutância. O volume corrente (VC) foi derivado da soma elétrica do movimento da caixa torácica e abdômen<sup>69</sup>.

A apneia é definida como redução da amplitude do sinal de fluxo aéreo  $\geq 90\%$  da linha de base com duração mínima de 10 segundos, não havendo necessidade de queda da saturação de O<sub>2</sub> relacionada ao evento<sup>74</sup>. A apneia obstrutiva é caracterizada como o evento que atenda aos critérios de apneia e esteja associado com esforço inspiratório contínuo ou aumentado ao longo de todo o período de ausência de fluxo respiratório<sup>74</sup>. A hipopneia foi definida como uma redução na amplitude do sinal de fluxo  $\geq 30\%$  da linha de base utilizando a pressão nasal com duração  $\geq 10$  segundos<sup>74</sup>. A gravidade da AOS é definida pelo IAH, que se refere ao número médio dos eventos de apneia-hipopneia por hora do sono<sup>74</sup>.

No presente estudo, foi considerado com diagnóstico de AOS os participantes que apresentaram IAH  $\geq 15$  eventos/h, assim como usado em outros estudos<sup>69,92</sup>. E, foram considerados sem AOS, os participantes que apresentaram índice de IAH  $\leq 14,9$  eventos/h, inclusive para o grupo de indivíduos CS<sup>93</sup>.

### **3.2.4 Avaliação do fluxo sanguíneo muscular**

O fluxo sanguíneo muscular (FSM, mL/min/100ml) foi avaliado pela técnica de pletismografia de oclusão venosa, como exemplificado na (figura 4). Conforme previamente descrito<sup>90,94</sup>, o braço não-dominante do indivíduo ficou elevado acima do nível do coração para garantir uma adequada drenagem venosa. Em seguida, foi feita a medida da circunferência do antebraço dos participantes para que fosse posicionado um eletrodo silástico preenchido com mercúrio. Para que este eletrodo silástico fosse adequado à circunferência do antebraço, era escolhido um eletrodo silástico cerca de 2cm a menos que a medida da circunferência do antebraço dos participantes. Definido o tamanho do eletrodo, o mesmo foi posicionado a 5cm de distância da articulação úmero-radial, sendo em seguida, conectado a um transdutor de baixa pressão e a um pletismógrafo (AI6, D. E.Hokanson Inc., Bellevue, WA, EUA). Foi colocado um manguito no punho que ficou inflado a uma pressão supra-sistólica (~200mmHg) durante cada protocolo experimental e, um segundo manguito foi colocado no terço médio do braço do participante, o qual foi inflado a uma pressão supra-venosa (~60mmHg) por períodos intermitentes de 10 segundos. No momento em que o manguito do braço infla, a drenagem venosa é



interrompida, acarretando aumento do volume de sangue arterial no antebraço percebido pela tensão no tubo silástico. Este aumento do volume gera uma onda de fluxo sanguíneo a cada 10 segundos, cuja inclinação desta onda reflete a dilatação do antebraço. O sinal da onda de fluxo do antebraço foi gravado e analisado no pletismógrafo, onde três medidas foram realizadas por minuto. A partir do FSM foi calculada a condutância vascular do antebraço (CVA, unidades arbitrárias) pela fórmula  $(CVA = FSM/PA \text{ média} * 100)^{90,94}$ .



**Figura 4.** Avaliação do fluxo sanguíneo muscular pela técnica de pletismografia de oclusão venosa.

### 3.2.5 Avaliação da Atividade Nervosa Simpática Muscular

A ANSM foi avaliada pela técnica de microneurografia, conforme descrito anteriormente<sup>69</sup> através do registro direto de multiunidade da via pós-ganglionar eferente do fascículo nervoso muscular no nervo fibular, o qual fica localizado na região abaixo da cabeça da fíbula. O ponto ideal para impactação do microeletrodo foi encontrado através do mapeamento externo, feito com uma caneta de estimulação elétrica (S48 Stimulator, Grass Instrument Co.,

EUA). Os registros foram obtidos por meio da impactação de um microeletrodo de tungstênio diretamente no nervo fibular e de outro microeletrodo de tungstênio inserido na pele, que serve como referência, com proximidade de um centímetro de distância do primeiro. Estes microeletrodos foram conectados a um pré-amplificador como exemplificado na (figura 5). O sinal do nervo foi alimentado através de um filtro passa-banda (700-2000 Hz) e em seguida, dirigido a um discriminador de amplitude com saída em caixa de som. Para que sejam realizados o registro e a análise do sinal eferente simpático, o neurograma filtrado foi alimentado por um integrador de capacitância-resistência para obtenção da voltagem média da atividade neural<sup>69</sup>. A ANSM foi avaliada através de um registro contínuo durante os oito minutos de cada protocolo experimental em um programa de computador WINDAQ/DATAQ, numa frequência de 500Hz. O sinal do nervo foi analisado pela contagem do número de disparos ocorridos por minuto e corrigidos por 100 batimentos cardíacos, por um mesmo observador, cego para a condição de presença ou ausência de AOS.



**Figura 5.** Avaliação da atividade nervosa simpática muscular pela técnica de microneurografia.

### 3.2.6 Avaliação da Pressão Arterial e Frequência Cardíaca

A PA foi aferida continuamente, a cada batimento cardíaco, por meio de técnica oscilométrica não-invasiva, através do equipamento Finometer® PRO (Finometer® PRO Finapres Medical Systems, Amsterdam, Holanda)<sup>90</sup>. Foi colocado um manguito de tamanho adequado em torno do dedo médio da mão direita e um manguito no braço direito de cada participante. Ambos os manguitos foram conectados ao Finometer® PRO para aquisição do sinal. Os dados foram registrados diretamente em um programa de computador WINDAQ/DATAQ, numa frequência de 500Hz, para posteriormente serem analisados.

A FC também foi monitorada durante todo o protocolo experimental através de cinco eletrodos colocados na região do tórax dos participantes para a aquisição dos sinais eletrocardiográficos. Posteriormente, esses sinais foram registrados na frequência de 500 Hz e analisados pelo programa de computador WINDAQ/DATAQ.

### 3.2.7 Avaliação das Variáveis Respiratórias

A FR medida em incursões respiratórias por minuto, foi registrada por meio de uma cinta respiratória acoplada a um transdutor piezoelétrico (Pneumotrace II, modelo de 1132, respiração transdutor, UFI, EUA) colocado ao redor do abdômen, logo abaixo das costelas<sup>69</sup>. Após estes sinais serem pré-amplificados foram convertidos de analógico para digital, e em seguida analisados em um programa de computador WINDAQ/DATAQ, numa

frequência de 500 Hz, conforme previamente descrito<sup>69,95</sup>. A ventilação minuto (VE, L/min) foi registrada através do pneumotacógrafo (Series 3830, Hans Rudolph, Kansas City, MO, EUA) e o transdutor de pressão diferencial (MP45, Validyne Engineering, Northridge, CA, EUA), o qual estava ligado a um integrador de sinal. Os participantes fizeram uso de um bucal onde por meio de uma válvula unidirecional acoplada, inspiraram o ar ambiente ou o ar proveniente da bolsa de Douglas (balão meteorológico preenchido com mistura de gases) e ao expirar, o fluxo de ar exalado foi direcionado para o pneumotacógrafo. O transdutor de pressão acoplado à conexão de pressão do pneumotacógrafo produziu um sinal analógico proporcional à taxa de fluxo expirada. Antes de cada exame, o pneumotacógrafo foi calibrado usando uma seringa de 3 litros, ajustada para 500 mililitros, na qual foram simuladas 20 incursões respiratórias.

A SpO<sub>2</sub> (%) foi continuamente monitorada de forma não invasiva por um oxímetro de pulso portátil (DX 2405, Oxypleth, Super Bright, Manaus, Brasil) durante os dois protocolos experimentais. E, a pressão expiratória final de dióxido de carbono (P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>) em milímetros de mercúrio (mmHg) foi monitorada continuamente de forma não invasiva, por meio de um capnógrafo (Dixtal, DX 1265 ETCO<sub>2</sub> CAPNOGARD, Manaus, Brasil) conectado ao sensor de CO<sub>2</sub> e colocado na via expiratória da válvula unidirecional, acoplada ao bucal usado pelos participantes. Tanto a SpO<sub>2</sub>, quanto o CO<sub>2</sub>, também foram analisados posteriormente através do programa de computador WINDAQ/DATAQ<sup>69,95</sup>.

### 3.2.8 Avaliação do Controle Quimiorreflexo Periférico e Central

O controle quimiorreflexo periférico foi avaliado por meio da inalação de uma mistura gasosa hipóxica contendo 10% de O<sub>2</sub> e 90% de nitrogênio (N<sub>2</sub>), conforme previamente documentado<sup>69</sup>. Durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos pela hipóxia, a influência dos quimiorreceptores centrais foi minimizada pela manutenção da isocapnia, com titulação de CO<sub>2</sub> inspirado para manter a P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> em níveis basais. Já, o controle quimiorreflexo central foi avaliado por meio da inalação de uma mistura gasosa hipercápnica contendo 7% de CO<sub>2</sub> e 93% de O<sub>2</sub>, conforme descrito na literatura<sup>69</sup>. Durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais pela hipercapnia, a influência dos quimiorreceptores periféricos foi minimizada pela hiperóxia. O procedimento de avaliação do controle quimiorreflexo periférico e central está exemplificado na (figura 6).

O controle quimiorreflexo da ANSM foi considerado como a resposta da ANSM, durante o estímulo dos quimiorreceptores periféricos e centrais pela hipóxia e hipercapnia, respectivamente.



**Figura 6.** Avaliação do controle quimiorreflexo periférico e central.

### 3.3 Protocolo Experimental

As avaliações das respostas quimiorreflexas periféricas e centrais durante a hipóxia e hipercapnia, respectivamente, foram realizadas no período da manhã, em ambiente calmo, com temperatura entre 22 e 24°C, com os participantes em decúbito dorsal.

Foi mantido um intervalo mínimo de 15 minutos entre a realização dos protocolos experimentais, para que as respostas fisiológicas dos pacientes avaliados retornassem aos seus valores basais antes do início do próximo experimento. Os protocolos experimentais 1 e 2 foram realizados de forma randomizada através do site <http://www.randomization.com>, onde foi gerado uma sequência para a realização dos exames.

#### 3.3.1 Protocolo Experimental 1: Avaliação da resposta quimiorreflexa periférica através da hipóxia isocápnic.

Neste protocolo experimental, foram registrados a ANSM, o FSM, a PA, a FR, a FC, a VE, a SpO<sub>2</sub> e o P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> por um período de 8 minutos divididos em: 4 minutos de basal em normóxia, em que o participante respirou o ar ambiente e, 4 minutos de hipóxia para avaliação do controle quimiorreflexo periférico, em que o indivíduo inalou uma mistura gasosa hipóxica (10% de O<sub>2</sub> e 90% de N<sub>2</sub>) de uma bolsa contendo a respectiva mistura gasosa.

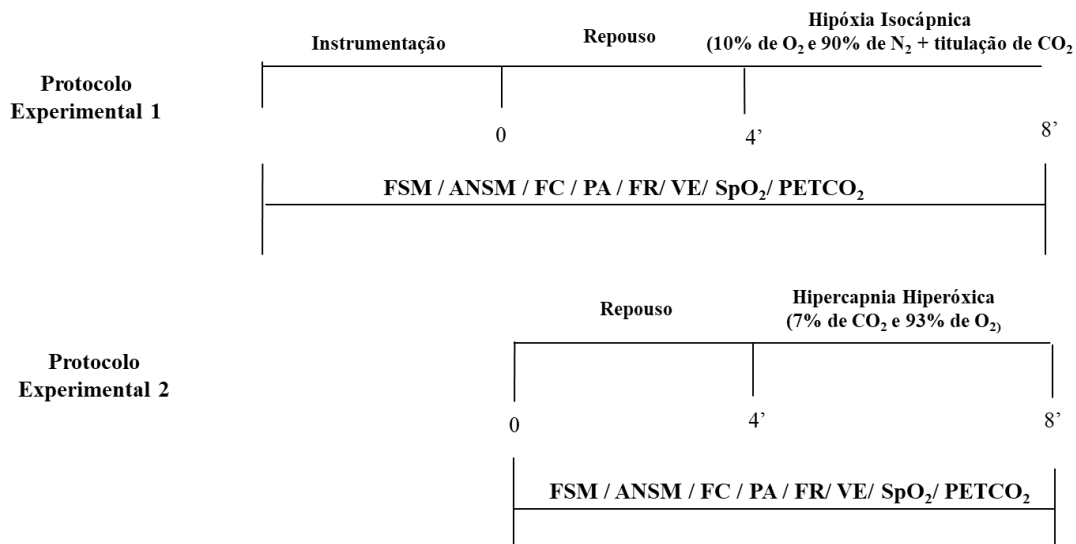
Durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos pela hipóxia, a ativação dos quimiorreceptores centrais foi minimizada pela manutenção da

isocapnia, com titulação de CO<sub>2</sub> inspirado caso a P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> diminuísse 2 mmHg do valor de repouso, com objetivo de manter a P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> em níveis estáveis (figura 7).

### **3.3.2 Protocolo Experimental 2: Avaliação da resposta quimiorreflexa central através da hipercapnia hiperóxica.**

Neste protocolo experimental, foram registrados a ANSM, o FSM, a PA, a FR, a FC, a VE, a SpO<sub>2</sub> e o P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> por um período de 8 minutos divididos em: 4 minutos de basal em normóxia, em que o participante respirou o ar ambiente e 4 minutos de hipercapnia para avaliação do controle quimiorreflexo central, em que o indivíduo inalou uma mistura gasosa hipercápica hiperóxica (7% de CO<sub>2</sub> e 93% de O<sub>2</sub>) de uma bolsa contendo a respectiva mistura gasosa. Através dessa mistura a influência dos quimiorreceptores periféricos foi minimizada pela hiperóxia, mantendo-se os quimiorreceptores periféricos desativados (figura 7).

### 3.4 Sequência dos Protocolos Experimentais



**Figura 7.** Representação esquemática dos protocolos experimentais para avaliação do controle quimiorreflexo periférico e central. FC= frequência cardíaca; PA= pressão arterial; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSM= fluxo sanguíneo muscular; P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>= pressão expiratória final de dióxido de carbono; SpO<sub>2</sub>= saturação periférica de oxigênio; FR= frequência respiratória; VE= ventilação minuto.

### 3.5 Análise Estatística

Os dados foram representados em média±erro-padrão da média. Foram testadas a normalidade (teste Kolmogorov-Smirnov) e homogeneidade (teste de Levene) para todas as variáveis. O teste Qui-Quadrado ( $\chi^2$ ) foi utilizado para avaliar a diferença nas proporções de sexo entre os grupos DAC e CS e, para avaliar a diferença nas proporções de distribuição de medicamentos nos grupos com DAC. O teste *t* de Student foi utilizado para



comparar as variáveis quantitativas. E o teste de Mann-Whitney foi utilizado para as variáveis quantitativas que não apresentaram distribuição normal e/ou homogeneidade. A análise de variância (ANOVA) de um fator foi utilizada para testar possíveis diferenças basais entre os grupos CS, DAC-AOS e DAC+AOS. Para a comparação das respostas das variáveis estudadas durante os protocolos experimentais de hipóxia e hipercapnia entre os grupos foi utilizada a ANOVA de dois fatores para medidas repetidas. E, quando necessário, o teste post-hoc de Scheffé foi aplicado para determinar a diferença entre os grupos. Foi considerada diferença significativa quando  $p < 0,05$ .

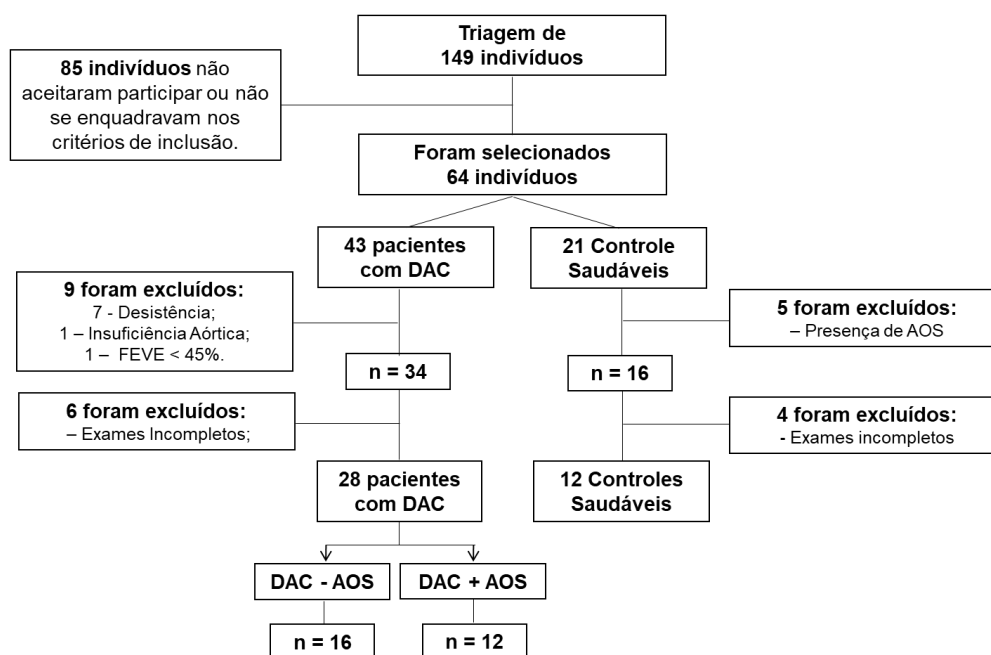
O cálculo amostral realizado para análise da resposta da ANSM durante a hipóxia e hipercapnia, principal variável de interesse do presente estudo, considerou um poder estatístico de 90%, com valor estimado para um erro tipo I de 5%, resultando num total de 10 pacientes por grupo. Para o cálculo do tamanho da amostra foram consideradas as médias, desvio padrão e resposta da ANSM durante a hipóxia e a hipercapnia do estudo realizado por Trombetta IC et al, em pacientes com síndrome metabólica e apneia obstrutiva do sono<sup>69</sup>. Considerando uma possível perda da amostra durante o andamento do estudo incluímos 12 pacientes por grupo.

## ***4 Resultados***

---

---

Cento e quarenta e nove indivíduos, sendo eles pacientes e controle saudáveis, foram pré-selecionados. Destes, 85 indivíduos não aceitaram participar da pesquisa ou não se enquadravam nos critérios de inclusão. Dessa forma, foram selecionados 64 indivíduos, sendo 43 pacientes com DAC e 21 indivíduos CS. A partir de então, foram excluídos 9 pacientes do grupo DAC pelos seguintes motivos: FEVE <45% (1), Insuficiência Aórtica (1) e desistência por questões pessoais (7). E, no grupo CS, foram excluídos 5 participantes por apresentarem AOS. Posteriormente, mais 6 pacientes foram excluídos do grupo DAC e 4 indivíduos do grupo CS, por não concluírem todas as avaliações, sendo considerado o motivo de exclusão como exames incompletos. Assim, 28 pacientes com DAC e 12 indivíduos CS participaram do presente estudo. O fluxograma com a entrada dos participantes pode ser observado na (figura 8).



**Figura 8.** Fluxograma de distribuição dos pacientes nos grupos. FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; DAC-AOS= doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono; DAC+AOS= doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono.

#### 4.1 Características físicas, laboratoriais e clínicas

As características físicas, laboratoriais e clínicas do grupo de pacientes com DAC e do grupo de indivíduos CS estão descritas na tabela 1.

Em relação as características físicas, não foi observada diferença significativa em relação ao sexo e idade entre os grupos DAC e CS. Contudo, foi observado um maior índice de massa corpórea no grupo DAC quando comparado ao grupo CS. Conforme critério de inclusão no estudo, todos os participantes apresentaram FEVE maior que 45% e não foi observada diferença significativa entre os grupos DAC e CS.

Nas características laboratoriais, não foi observada diferença significativa no HDL-colesterol e triglicerídeos entre os grupos. Já, o colesterol

---

total e o LDL-colesterol foram significativamente menores no grupo DAC, quando comparado ao grupo CS. Além disso, a glicemia de jejum foi significativamente maior no grupo DAC, quando comparado ao grupo CS.

Em relação ao diagnóstico, 100% dos pacientes apresentaram DAC, sendo 96% haviam tido IAM e 4% angina estável.

Em relação ao uso de medicações, 82% dos pacientes com DAC usavam  $\beta$ -bloqueador, 100% usavam estatinas e antiagregante plaquetário e 57% usavam inibidor da enzima conversora de angiotensina e bloqueador do receptor de angiotensina.

Em relação às comorbidades, no grupo de pacientes com DAC 82% apresentavam hipertensão, 18% diabetes e 100% apresentavam dislipidemia.

**Tabela 1.** Características físicas, laboratoriais e clínicas dos pacientes com doença arterial coronariana e dos indivíduos controle saudáveis

<b>Variáveis</b>	<b>CS (n=12)</b>	<b>DAC (n=28)</b>	<b>P</b>
<b>Sexo</b> (Homem/Mulher)	7/5	22/6	0,14
<b>Idade</b> (anos)	51±2	55±1	0,09
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	22±1	27±1 <sup>†</sup>	<0,001
<b>FEVE</b> (%)	58±1	55±1	0,14
<b>Glicemia de jejum</b> (mg/dL)	97±2	115±7 <sup>†</sup>	0,02
<b>Colesterol Total</b> (mg/dL)	193±7	167±10 <sup>†</sup>	0,005
<b>HDL – Colesterol</b> (mg/dL)	52±4	47±2	0,12
<b>LDL – Colesterol</b> (mg/dL)	129±9	98±9 <sup>†</sup>	0,001
<b>Triglicérides</b> (mg/dL)	105±17	112±12	0,69
<b>Diagnóstico (n/%)</b>			
DAC	-	28/100	-
Infarto Agudo do Miocárdio	-	27/96	-
Angina estável	-	1/4	-
<b>Medicamentos (n/%)</b>			
β-Bloqueador	-	23/82	-
Estatinas	-	28/100	-
Antiagregante plaquetário	-	28/100	-
IECA/ Bloqueador AT1	-	16/57	-
<b>Comorbidades (n/%)</b>			
HAS	-	23/82	-
DM	-	5/18	-
DLP	-	28/100	-

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. CS= controle saudável; DAC= doença arterial coronariana; IMC= índice de massa corpórea; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina; AT1= receptor de angiotensina; HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; DLP= dislipidemia. †= P<0,05 vs. CS (*Teste t de Student não pareado*)

---

#### **4.2 Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias no basal nos pacientes com doença arterial coronariana e nos indivíduos controle saudáveis**

As características hemodinâmicas, neurovasculares e ventilatórias no basal estão apresentadas na tabela 2.

Não foi observada diferença significativa na FC, PAM, FSM, CVA, SpO<sub>2</sub>, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, FR e VE entre os grupos DAC e CS. Contudo, a ANSM no basal foi significativamente maior no grupo DAC quando comparado ao grupo CS.

**Tabela 2.** Características hemodinâmicas, neurovasculares e ventilatórias no basal dos pacientes com doença arterial coronariana e dos indivíduos controle saudáveis

	Basal		
	CS (n=12)	DAC (n=28)	P
FC (bpm)	69±3	63±2	0,18
PAM (mmHg)	101±3	103±2	0,64
ANSM (disparos/min)	28±2	38±1 <sup>†</sup>	<0,001
FSM (mL/min/100mL)	2,05±0,21	2,00±0,15	0,86
CVA (unidades)	2,10±0,24	1,93±0,14	0,53
SpO <sub>2</sub> (%)	97,5±0,3	97,0±0,2	0,14
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	38±1	39±1	0,51
FR (irpm)	16±1	15±1	0,26
VE (L/min)	9,4±0,6	9,6±0,4	0,83

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. CS= controle saudável. DAC= doença arterial coronariana; FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVA= condutância vascular do antebraço; SpO<sub>2</sub>= saturação periférica de oxigênio; P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>= pressão expirada final de dióxido de carbono; FR= frequência respiratória; VE= ventilação minuto. †= P<0,05 vs. CS (*Teste t de Student não pareado*).



### **4.3 Comportamento e resposta hemodinâmica, vascular e respiratória dos pacientes com doença arterial coronariana e dos indivíduos controle saudáveis durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais**

O comportamento e a resposta hemodinâmica, vascular e respiratória durante a avaliação do controle quimiorreflexo periférico e central pela hipóxia e hipercapnia, respectivamente, estão apresentados na tabela 3.

Em relação ao comportamento hemodinâmico, durante a avaliação do controle quimiorreflexo periférico a FC aumentou significativamente e de forma semelhante em ambos os grupos DAC e CS. E, não foi observada diferença significativa nos níveis de FC entre os grupos. Não foram observadas diferenças significativas na PAM durante a hipóxia e entre os grupos DAC e CS. Em relação ao comportamento vascular, foi observado aumento significativo do FSM e da CVA durante a hipóxia apenas no grupo CS. Contudo, não foi observada diferença significativa nos níveis de FSM e CVA, entre os grupos. Em relação ao comportamento respiratório, foi observado aumento significativo e semelhante da FR e da VE durante a hipóxia em ambos os grupos DAC e CS. E, não foram observadas diferenças significativas nos níveis e nas respostas dessas variáveis entre os grupos.

Durante a avaliação do controle quimiorreflexo central, através da hipercapnia, em relação ao comportamento hemodinâmico, a FC e a PAM aumentaram significativamente e de forma semelhante em ambos os grupos DAC e CS. E, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

Em relação ao comportamento vascular, o FSM aumentou significativamente e de forma semelhante durante a hipercapnia em ambos os grupos DAC e CS. E, não foi observada diferença significativa entre os grupos. Já, a CVA aumentou significativamente durante a hipercapnia apenas no grupo CS. Contudo, os níveis e a resposta de CVA durante a hipercapnia não foram significativamente diferentes entre os grupos. Em relação ao comportamento respiratório, foi observado aumento significativo e semelhante da FR e da VE durante a hipercapnia em ambos os grupos DAC e CS. E, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos.

**Tabela 3.** Comportamento e resposta hemodinâmica, vascular e respiratória dos pacientes com doença arterial coronariana e dos indivíduos controle saudáveis durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais

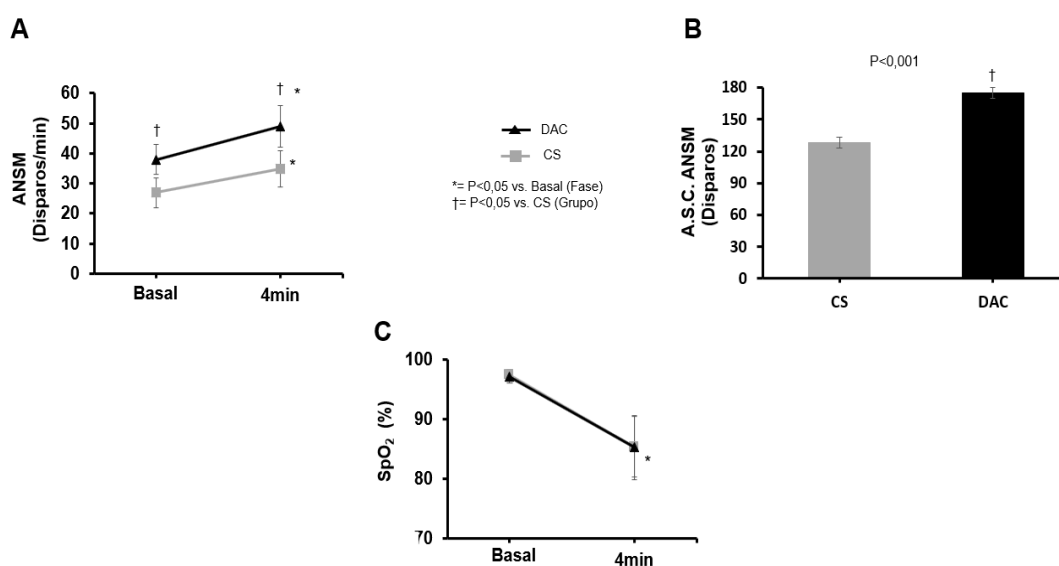
	Hipóxia Isocápnica				Hipercapnia Hiperóxica			
	Basal	4min	A.S.C	P (A.S.C)	Basal	4min	A.S.C	P (A.S.C)
<b>FC (bpm)</b>								
CS	67±3	81±4 *	302±15	<b>0,20</b>	68±3	71±4*	280±15	<b>0,17</b>
DAC	63±2	75±2 *	279±9		63±2	67±2 *	259±7	
<b>PAM (mmHg)</b>								
CS	102±3	102±3	410±12	<b>0,43</b>	102±3	109±4*	426±14	<b>0,34</b>
DAC	104±2	105±2	424±9		103±2	116±2 *	440±7	
<b>FSM (mL/min/100mL)</b>								
CS	2,05±0,12	2,75±0,27 *	10±1	<b>0,41</b>	2,09±0,21	2,87±0,51*	10±1	<b>0,25</b>
DAC	2,06±0,14	2,22±0,16	9±1		2,03±0,15	2,28±0,17*	9±1	
<b>CVA (unidades)</b>								
CS	2,03±0,16	2,76±0,26 *	10±1	<b>0,19</b>	2,14±0,28	2,82±0,54 *	10±1	<b>0,06</b>
DAC	1,99±0,13	2,10±0,14	8±1		1,98±0,14	1,95±0,16	7±1	
<b>FR (irpm)</b>								
CS	16±1	18±1*	67±5	<b>0,28</b>	17±1	19±2*	73±6	<b>0,20</b>
DAC	15±1	16±1*	62±2		15±1	19±1 *	65±3	
<b>VE (L/min)</b>								
CS	9,1±0,8	14,3±2,1 *	49±5	<b>0,90</b>	9,5±0,7	20,4±2,0 *	58±5	<b>0,17</b>
DAC	9,3±0,3	13,9±0,6 *	49±2		9,1±0,4	24,9±1,5 *	66±3	

Valores apresentados em média ± erro-padrão da média. FC= frequência cardíaca; PAM=pressão arterial média; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVA= condutância vascular do antebraço; FR= frequência respiratória; VE= ventilação minuto; CS= controle saudável; DAC= doença arterial coronariana; A.S.C.= área sobre a curva. \* = P < 0,05 vs. Basal e †= P < 0,05 vs. CS. ANOVA de dois fatores (Hipóxia Isocápnica): FC, FR e VE= Fase; FSM e CVA= Interação). ANOVA de dois fatores (Hiperapnia Hiperóxica): FC, PAM, FSM, FR e VE= Fase; CVA= Interação. Teste t de Student não pareado: A.S.C. das variáveis.

#### **4.4 Comportamento e resposta neural dos pacientes com doença arterial coronariana e dos indivíduos controle saudáveis durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais**

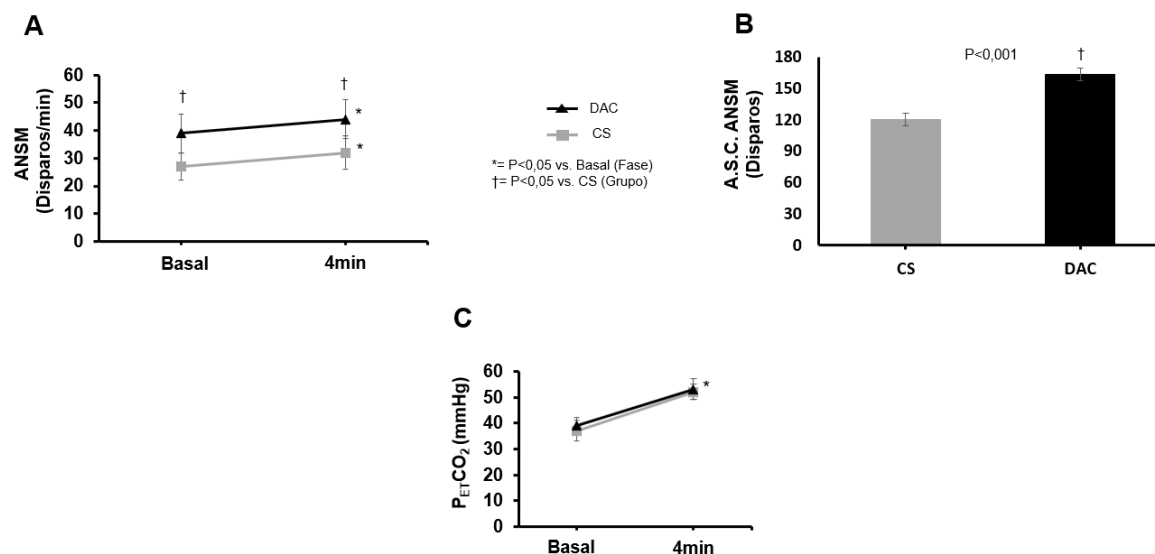
O comportamento e a resposta neural durante a avaliação do controle quimiorreflexo periférico e central pela hipóxia e hipercapnia, respectivamente, dos pacientes com DAC e dos indivíduos CS estão apresentados nas figuras 9 e 10.

A ANSM aumentou significativamente durante a ativação dos quimiorreceptores periféricos pela hipóxia em ambos os grupos DAC e CS (Figura 9, Painel A). Porém, a resposta de ANSM foi significativamente maior no grupo DAC em relação ao CS (Figura 9, Painel B). Além disso, os níveis de ANSM foram significativamente maiores no grupo DAC, tanto no basal (normóxia) quanto durante o 4º minuto (hipóxia) (Figura 9, Painel A). Em relação ao comportamento da SpO<sub>2</sub>, foi observada uma redução significativa e semelhante durante a hipóxia em ambos os grupos DAC e CS. E, não foi observada diferença significativa nos níveis da SpO<sub>2</sub> entre os grupos (Figura 9, Painel C).



**Figura 9.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos com a hipóxia no grupo de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e no grupo controle saudável (CS). Painel A, comportamento da ANSM em disparos por minuto durante a hipóxia; Painel B, resposta da ANSM avaliada pela área sobre a curva (ASC) durante a hipóxia e; Painel C, comportamento da saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) durante a hipóxia. *Painel A e C: ANOVA de dois fatores; Painel B: Teste t de Student não pareado.* \* = P < 0.05 vs. Basal e † = P < 0,05 vs. CS.

Durante a avaliação do controle quimiorreflexo central, através da hipercapnia, a ANSM aumentou significativamente em ambos os grupos DAC e CS (Figura 10, Painel A). Porém, a resposta de ANSM foi significativamente maior no grupo DAC em relação ao CS (Figura 10, Painel B). Além disso, os níveis de ANSM foram significativamente maiores no grupo DAC, tanto no basal (normóxia) quanto durante o 4º minuto (hipercapnia) (Figura 10, Painel A). Em relação ao comportamento da P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, foi observado um aumento significativo e semelhante durante a hipercapnia em ambos os grupos DAC e CS. E não foi observada diferença significativa da P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub> entre os grupos DAC e CS, (Figura 10, Painel C).



**Figura 10.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a estimulação do quimiorreceptor central com a hipercapnia no grupo de pacientes com doença arterial coronariana (DAC) e no grupo controle saudável (CS). Painel A, comportamento da ANSM em disparos por minuto durante a hipercapnia; Painel B, resposta da ANSM avaliada pela área sobre a curva (ASC) durante a hipercapnia e; Painel C, comportamento da pressão parcial final de dióxido de carbono ( $P_{ET}CO_2$ ) durante a hipercapnia. *Painel A e B: ANOVA de dois fatores; Painel C: Teste t de Student não pareado.* \* =  $P < 0.05$  vs. Basal e † =  $P < 0,05$  vs. CS.

#### 4.5 Influência da Apneia Obstrutiva do Sono no Controle Quimiorreflexo Periférico e Central da Atividade Nervosa Simpática em Pacientes com DAC

A seguir serão apresentados os dados referentes à influência da AOS no controle quimiorreflexo da ANSM nos pacientes com DAC.

Conforme já mencionado, vinte e oito pacientes com diagnóstico prévio de DAC, foram alocados em dois grupos, de acordo com a presença ou não da AOS: DAC-AOS ( $n= 16$ ) e DAC+AOS ( $n= 12$ ) e indivíduos CS sem AOS ( $n=12$ ) para efeitos de comparação aos grupos com DAC.

#### **4.5.1 Características físicas, laboratoriais e clínicas dos indivíduos CS, pacientes DAC-AOS e DAC+AOS**

As características físicas, laboratoriais e clínicas dos pacientes DAC-AOS, DAC+AOS e dos indivíduos CS estão apresentadas na tabela 4.

Em relação as características físicas, não foi observada diferença significativa no sexo e na idade entre os grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS. Contudo, foi observado um maior índice de massa corpórea nos grupos DAC-AOS e DAC+AOS em relação ao grupo CS. Todos os participantes apresentaram FEVE maior que 45% e não foi observada diferença significativa entre os grupos.

Nas características laboratoriais não foi observada diferença significativa na Glicemia de jejum, colesterol total, HDL-colesterol, LDL-colesterol e triglicerídeos entre os grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS.

Em relação às características clínicas de diagnóstico, medicações e comorbidades dos pacientes, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos DAC-AOS e DAC+AOS.

**Tabela 4** - Características físicas, laboratoriais e clínicas dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis.

<b>Variáveis</b>	<b>CS (n=12)</b>	<b>DAC – AOS (n=16)</b>	<b>DAC + AOS (n=12)</b>
<b>Sexo</b> (Homem/Mulher)	7/5	11/5	11/1
<b>Idade</b> (anos)	51±2	53±2	57±2
<b>IMC</b> (kg/m <sup>2</sup> )	22±1	27±1†	27±1†
<b>FEVE</b> (%)	58±1	57±1	53±2
<b>Glicemia de jejum</b> (mg/dL)	97±2	116±13	113±5
<b>Colesterol Total</b> (mg/dL)	193±7	174±14	158±13
<b>HDL – Colesterol</b> (mg/dL)	52±4	49±3	45±3
<b>LDL – Colesterol</b> (mg/dL)	129±9	102±14	92±11
<b>Triglicérides</b> (mg/dL)	105±17	112±15	113±22
<b>Diagnóstico (n/%)</b>			
DAC	-	16/100	12/100
Infarto Agudo do Miocárdio	-	16/100	11/92
Angina estável	-	-	1/8
<b>Medicamentos (n/%)</b>			
β-Bloqueador	-	14/88	9/75
Estatinas	-	16/100	12/100
Antiplaquetário	-	16/100	12/100
IECA/ Bloqueador AT1	-	7/44	7/58
<b>Comorbidades (n/%)</b>			
HAS	-	13/81	10/83
DM	-	2/13	3/25
DLP	-	16/100	12/100

Valores apresentados em média ± erro padrão da média. CS= controle saudável; DAC-AOS= doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono; DAC+AOS= doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono; IMC= índice de massa corpórea; FEVE= fração de ejeção do ventrículo esquerdo; IECA= inibidor da enzima conversora de angiotensina; AT1= receptor de angiotensina; HAS= hipertensão arterial sistêmica; DM= diabetes mellitus; DLP= dislipidemia. †= P<0,05 vs. CS (ANOVA de um fator).



#### 4.5.2 Características do padrão de sono dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis

As características do padrão do sono dos pacientes com DAC-AOS e DAC+AOS e dos indivíduos CS estão apresentadas na tabela 5.

Não foi observada diferença significativa no tempo total de sono, eficiência do sono, índice de despertar, estágio N1, estágio N2, estágio N3 do sono não-REM e estágio REM entre os grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS. Conforme esperado, o índice de apneia e hipopneia (IAH) foi significativamente maior no grupo DAC+AOS, quando comparado aos grupos CS e DAC-AOS. E, a mínima SpO<sub>2</sub> foi significativamente menor no grupo DAC+AOS, quando comparado aos grupos CS e DAC-AOS.

**Tabela 5.** Características do padrão de sono dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis

	CS (n=12)	DAC-AOS (n=16)	DAC+AOS (n=12)
TTS (min)	368±23	368±27	378±24
Eficiência (%)	78,4±6,1	82,4±5,6	77,7±4,0
Índice de Despertares (eventos/h)	18,1±3,2	16,3±1,6	26,3±2,9
N1 (%)	11,6±1,7	11,8±0,9	19,4±2,8
N2 (%)	47,7±2,7	51,4±2,1	49,8±4,0
N3 (%)	22,0±4,5	16,7±1,6	12,8±2,9
REM (%)	18,2±2,2	20,2±1,6	17,9±1,8
IAH (eventos/h)	6,3±1,6	9,7±0,9	35,7±4,9†‡
SpO <sub>2</sub> mínima (%)	89,5±1,1	85,1±1,1	79,5±1,8†‡

Valores apresentados em média ± erro padrão da média. CS= controle saudável. DAC-AOS= pacientes com doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono; DAC+AOS= pacientes com doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono; N1= Estágio 1 do sono; N2= Estágio 2 do sono; N3= Estágio 3 do sono; REM: *rapid eye movement* - estágio de movimentos rápidos dos olhos; IAH: índice de apneia-hipopneia; SpO<sub>2</sub> = saturação periférica de oxigênio. †= P<0,05 vs. CS e ‡= P<0,05 vs. DAC-AOS. (ANOVA de um fator)

### **4.5.3 Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias no basal nos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e nos indivíduos controle saudáveis**

As características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias no basal estão apresentadas na tabela 6.

Não foi observada diferença significativa na FC, PAM, FSM, CVA, SpO<sub>2</sub>, P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>, FR e VE entre os grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS. Contudo, a ANSM no basal foi significativamente maior nos grupos DAC-AOS e DAC+AOS, quando comparados ao grupo CS. E, não foi observada diferença significativa na ANSM no basal entre os grupos DAC-AOS e DAC+AOS.

**Tabela 6.** Características hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias no basal dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis

	Basal		
	CS (n=12)	DAC-AOS (n=16)	DAC+AOS (n=12)
FC (bpm)	69±3	62±3	64±4
PAM (mmHg)	101±3	100±3	106±3
ANSM (disparos/min)	28±2	37±1 <sup>†</sup>	40±2 <sup>†</sup>
FSM (mL/min/100mL)	2,05±0,22	1,92±0,17	2,11±0,26
CVA (unidades)	2,10±0,26	1,90±0,19	1,97±0,21
SpO <sub>2</sub> (%)	97,5±0,3	97,2±0,3	96,8±0,3
P <sub>ET</sub> CO <sub>2</sub> (mmHg)	38±1	38±1	39±1
FR (irpm)	16±1	14±1	16±1
VE (L/min)	9,4±0,6	9,3±0,5	10,0±0,5

Valores apresentados em média ± erro padrão da média. CS= controle saudável. DAC-AOS= pacientes com doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono; DAC+AOS= pacientes com doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono; FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; ANSM= atividade nervosa simpática muscular; FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVA= condutância vascular do antebraço; SpO<sub>2</sub>= saturação periférica de oxigênio; P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>= pressão expirada final de dióxido de carbono; FR= frequência respiratória; VE= ventilação minuto. <sup>†</sup>= P<0,05 vs. CS. (ANOVA de um fator)

#### 4.5.4 Comportamento e resposta hemodinâmica, vascular e respiratória dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais

O comportamento e a resposta hemodinâmica, vascular e respiratória durante a avaliação do controle quimiorreflexo periférico e central pela hipóxia e hipercapnia, respectivamente, estão apresentados na tabela 7.

Em relação ao comportamento hemodinâmico, durante a avaliação do controle quimiorreflexo periférico, a FC aumentou significativamente e de forma

semelhante nos três grupos DAC–AOS, DAC+AOS e CS. E, não foi observada diferença significativa nos níveis de FC entre os grupos. Não foram observadas diferenças significativas na PAM durante a hipóxia e entre os grupos DAC–AOS, DAC+AOS e CS. Em relação ao comportamento vascular, foi observado aumento significativo do FSM e da CVA durante a hipóxia apenas no grupo CS. Contudo, não foi observada diferença significativa nos níveis e na resposta do FSM e CVA, entre os grupos. Em relação ao comportamento respiratório, foi observado aumento significativo da FR durante a hipóxia nos três grupos DAC–AOS, DAC+AOS e CS. No entanto, a resposta da FR no grupo DAC–AOS foi significativamente menor em relação ao grupo CS. Não foram observadas diferenças significativas nos níveis de FR entre os grupos. Já, a VE aumentou significativamente e de forma semelhante nos três grupos DAC–AOS, DAC+AOS e CS. E, não foi observada diferença significativa nos níveis de VE entre os grupos.

Durante a avaliação do controle quimiorreflexo central, através da hipercapnia, em relação ao comportamento hemodinâmico, vascular e respiratório, foram observados aumentos significativos e semelhantes da FC, PAM, FSM, CVA, FR e VE nos três grupos DAC–AOS, DAC+AOS e CS. E, não foram observadas diferenças significativas nos níveis dessas variáveis entre os grupos.

**Tabela 7.** Comportamento e resposta hemodinâmica, vascular e respiratória durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais nos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e nos indivíduos controle saudáveis.

	Hipóxia Isocápnic				Hiperapnia Hiperóxica			
	Basal	4min	ASC	P (ASC)	Basal	4min	ASC	P (ASC)
<b>FC (bpm)</b>								
CS	67±3	81±4 *	302±15	<b>0,44</b>	68±3	71±4*	280±15	<b>0,38</b>
DAC-AOS	63±3	75±3 *	279±13		62±2	66±3*	257±9	
DAC+AOS	63±3	75±4 *	279±15		64±4	69±3*	261±13	
<b>PAM (mmHg)</b>								
CS	102±3	102±3	410±12	<b>0,73</b>	102±3	109±4*	426±14	<b>0,57</b>
DAC-AOS	103±3	105±3	423±15		102±3	115±2 *	437±8	
DAC+AOS	105±3	106±4	426±22		104±3	117±5 *	445±14	
<b>FSM (mL/min/100mL)</b>								
CS	2,05±0,12	2,75±0,27 *	10±1	<b>0,63</b>	2,09±0,21	2,87±0,51*	10±1	<b>0,52</b>
DAC-AOS	2,08±0,20	2,08±0,17	8±1		2,02±0,18	2,19±0,22*	9±1	
DAC+AOS	2,05±0,22	2,40±0,30	9±1		2,03±0,26	2,39±0,27*	9±1	
<b>CVA (unidades)</b>								
CS	2,03±0,16	2,76±0,26 *	10±1	<b>0,36</b>	2,14±0,28	2,82±0,54*	10±1	<b>0,23</b>
DAC-AOS	2,02±0,19	1,96±0,16	8±1		2,01±0,20	1,88±0,21*	8±1	
DAC+AOS	1,95±0,20	2,22±0,25	8±1		1,93±0,21	2,04±0,24*	8±1	
<b>FR (irpm)</b>				<b>0,15</b>				<b>0,15</b>

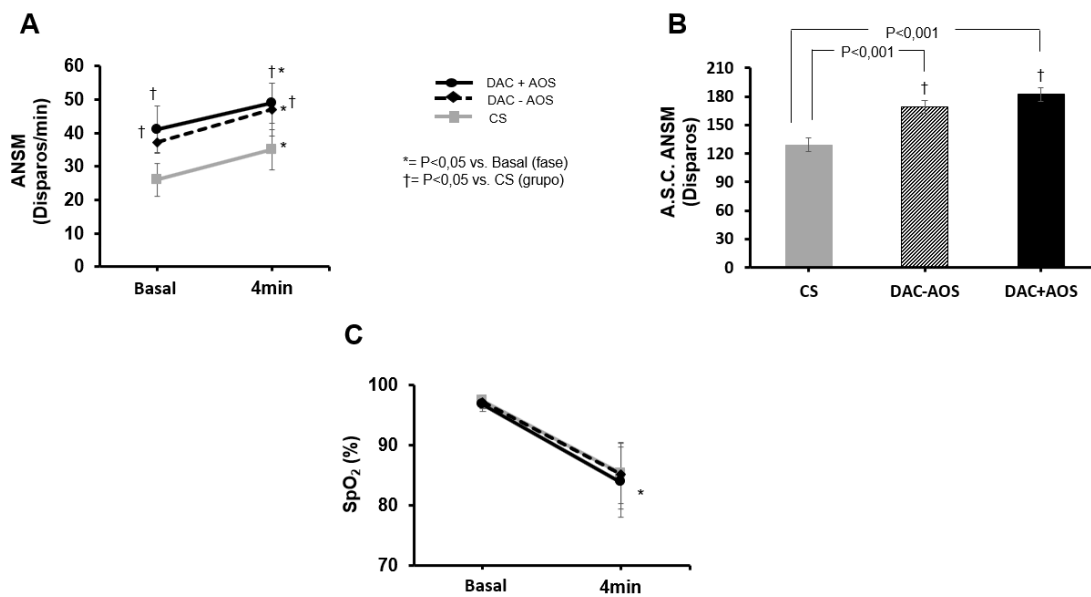
CS	16±1	18±1*	67±5		17±1	19±2*	73±6	
DAC-AOS	14±1	16±1*	58±3		14±1	17±1*	61±4	
DAC+AOS	16±1	17±2*	67±3		16±1	20±1*	70±4	
<b>VE (L/min)</b>								
CS	9,1±0,8	14,3±2,1 *	49±5	<b>0,88</b>	9,5±0,7	20,4±2,0*	58±5	<b>0,10</b>
DAC-AOS	9,1±0,4	14,5±1,0 *	50±2		9,1±0,5	22,8±2,1*	62±4	
DAC+AOS	9,6±0,4	13,2±0,5*	48±2		9,4±0,5	27,6±2,1*	71±4	

Valores apresentados em média ± erro padrão da média. CS= controle saudável. DAC-AOS= pacientes com doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono; DAC+AOS= pacientes com doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono; FC= frequência cardíaca; PAM= pressão arterial média; FSM= fluxo sanguíneo muscular; CVA= condutância vascular do antebraço; FR= frequência respiratória; VE= ventilação minuto. A.S.C.= área sobre a curva. \* = P < 0.05 vs. Basal. †= P < 0,05 vs. CS. ANOVA de dois fatores (Hipóxia Isocápnica): FC, FR e VE= Fase; FSM e CVA= Interação. ANOVA de dois fatores (Hiperapnia Hiperóxica): FC, PAM, FSM, CVA, FR, VE= Fase. ANOVA de um fator: A.S.C. das variáveis.

#### **4.5.5 Comportamento e resposta neural dos pacientes com doença arterial coronariana sem e com apneia obstrutiva do sono e dos indivíduos controle saudáveis durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais**

O comportamento e a resposta neural dos pacientes com DAC–AOS, DAC+AOS e dos indivíduos CS durante a avaliação do controle quimiorreflexo periférico e central pela hipóxia e hipercapnia, respectivamente, estão apresentados nas figuras 11 e 12.

A ANSM aumentou significativamente durante a hipóxia nos três grupos DAC–AOS, DAC+AOS e CS (Figura 11, Painel A). Porém, as respostas de ANSM foram significativamente maiores nos grupos DAC–AOS e DAC+AOS em relação ao CS (Figura 11, Painel B). Contudo, a resposta da ANSM durante a hipóxia foi semelhante entre os grupos de pacientes. Além disso, os níveis de ANSM foram significativamente maiores nos grupos DAC–AOS e DAC+AOS em relação ao CS, tanto no basal (normóxia) quanto durante o 4º minuto (hipóxia) (Figura 11, Painel A). Em relação ao comportamento da SpO<sub>2</sub>, foi observada uma redução significativa e semelhante durante a hipóxia nos três grupos DAC–AOS, DAC+AOS e CS. E, não foi observada diferença significativa nos níveis da SpO<sub>2</sub> entre os grupos (Figura 11, Painel C).

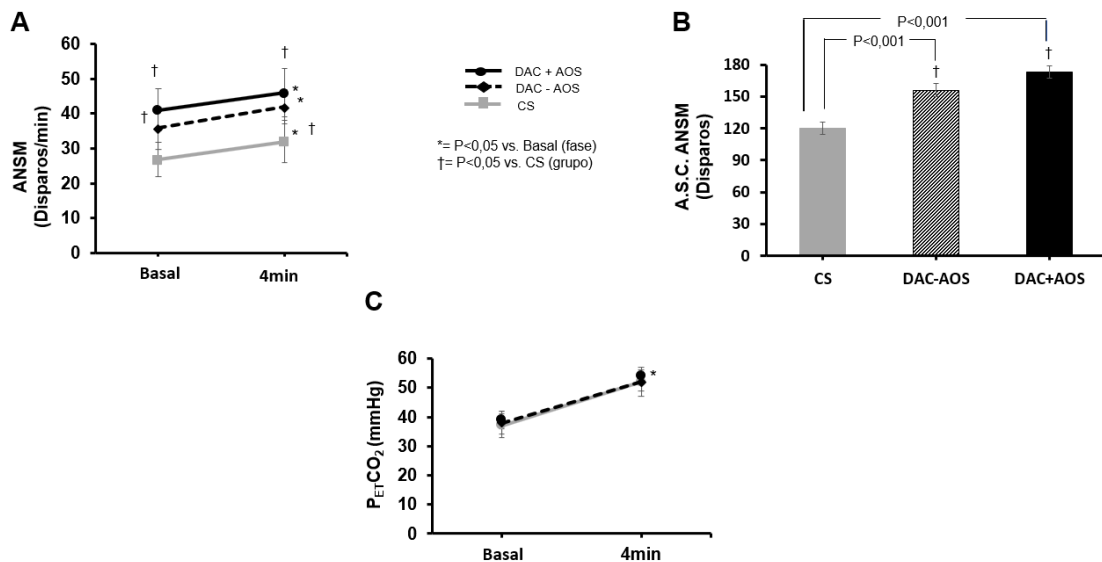


**Figura 11.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos com a hipóxia no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono (DAC-AOS), no grupo de pacientes com doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono (DAC+AOS) e no grupo controle saudável (CS). Painel A, comportamento da ANSM em disparos por minuto durante a hipóxia; Painel B, resposta da ANSM avaliada pela área sobre a curva (ASC) durante a hipóxia e; Painel C comportamento da saturação periférica de oxigênio (SpO<sub>2</sub>) durante a hipóxia. \* =  $P < 0,05$  vs. Basal e † =  $P < 0,05$  vs. CS. Painel A e C: ANOVA de dois fatores; Painel B: ANOVA de um fator.

Durante a avaliação do controle quimiorreflexo central, através da hipercapnia, a ANSM aumentou significativamente nos três grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS (Figura 12, Painel A). Porém, as respostas de ANSM foram significativamente maiores nos grupos DAC-AOS e DAC+AOS em relação ao CS (Figura 12, Painel B). Contudo, a resposta da ANSM durante a hipercapnia foi semelhante entre os grupos de pacientes. Além disso, os níveis de ANSM foram significativamente maiores nos grupos DAC-AOS e DAC+AOS em relação ao CS, tanto no basal (normóxia) quanto durante o 4º minuto (hipercapnia) (Figura 12, Painel A). Em relação ao comportamento da P<sub>ET</sub>CO<sub>2</sub>,



foi observado um aumento significativo e semelhante durante a hipercapnia nos três grupos DAC–AOS, DAC+AOS e CS (Figura 12, Painel C)



**Figura 12.** Atividade nervosa simpática muscular (ANSM) durante a estimulação do quimiorreceptor central com a hipercapnia no grupo de pacientes com doença arterial coronariana sem apneia obstrutiva do sono (DAC-AOS), no grupo de pacientes com doença arterial coronariana com apneia obstrutiva do sono (DAC+AOS) e no grupo controle saudável (CS). Painel A, comportamento da ANSM em disparos por minuto durante a hipercapnia; Painel B, resposta da ANSM avaliada pela área sobre a curva (ASC) durante a hipercapnia e; Painel C, comportamento da pressão parcial final de dióxido de carbono ( $P_{Et}CO_2$ ) durante a hipercapnia. \* =  $P < 0,05$  vs. Basal e † =  $P < 0,05$  vs. CS. Painel A e C: ANOVA de dois fatores; Painel B: ANOVA de um fator.

## ***5 Discussão***

---

O presente estudo nos forneceu novos achados e importantes informações a respeito do controle quimiorreflexo da ANS em pacientes com DAC. Até onde sabemos, este é o primeiro estudo a mostrar que pacientes com DAC apresentam disfunção no controle quimiorreflexo periférico e central da ANS.

De fato, observamos que ao estimularmos os quimiorreceptores periféricos e centrais pela hipóxia e hipercapnia, respectivamente, ocorre aumento exacerbado na resposta da ANSM em pacientes com DAC, mostrando que esses pacientes apresentam hipersensibilidade quimiorreflexa periférica e central.

A disfunção do controle quimiorreflexo, é um importante mecanismo que explica, pelo menos em parte, a hiperativação nervosa simpática em diversas condições clínicas, como a hipertensão arterial sistêmica<sup>60,61,62</sup>, obesidade<sup>63</sup>, diabetes mellitus<sup>64,65</sup>, doença pulmonar obstrutiva crônica<sup>66,67</sup>, insuficiência renal crônica<sup>68</sup>, síndrome metabólica<sup>69</sup>, insuficiência cardíaca<sup>70</sup>. No presente estudo, também observamos que a ANSM está aumentada em pacientes com DAC. E, dados adicionais (*não apresentados*), mostram que, de fato, a sensibilidade quimiorreflexa periférica evidenciada pela resposta da ANSM durante a hipóxia (AUC) e a sensibilidade quimiorreflexa central evidenciada pela resposta da ANSM durante a hipercapnia (AUC) nos pacientes com DAC explicam, em grande parte, a maior ANSM observada nesses pacientes ( $r=0,79$ ,  $p<0,0001$  e  $r=0,63$ ,  $p<0,0001$ , respectivamente).

Apesar de não ser escopo desse estudo, acreditamos que alguns fatores possam representar potenciais mecanismos que contribuem para a disfunção do controle quimiorreflexo da ANS observada nos pacientes com

DAC. Dentre eles, destaca-se a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico<sup>49,50</sup> e do fluxo sanguíneo na artéria carótida<sup>56</sup> e, os aumentos nos níveis de angiotensina II<sup>51</sup>, estresse oxidativo<sup>47</sup>, NADPH oxidase<sup>48</sup>, endotelina I<sup>52,53</sup>, e das citocinas inflamatórias<sup>54,55</sup>.

O óxido nítrico em concentrações normais atua como um modulador inibidor da quimiossensibilidade carotídea, contudo, a redução da biodisponibilidade do óxido nítrico no corpo carotídeo, parece promover aumento da quimiossensibilidade mesmo em condições basais e potencializar as respostas quimiorreflexas à hipóxia induzidas pela hipoxemia intermitente crônica por exemplo, porém ainda são necessários mais estudos para compreender o seu mecanismo<sup>49,50</sup>. A endotelina I, também contribui para a excitabilidade dos quimiorreceptores periféricos predominantemente pela modulação vasomotora no corpo carotídeo<sup>52,53</sup>. Essas moléculas vasoativas produzidas dentro do corpo carotídeo modulam sua atividade quimiorreflexa através do controle do fluxo sanguíneo e oxigenação tecidual<sup>52,53</sup>.

O aumento da angiotensina II está relacionado ao aumento do estresse oxidativo<sup>47</sup> e NADPH oxidase<sup>48</sup>, que em condição de hipóxia, também foi associado ao aumento na sensibilidade dos quimiorreceptores através da estimulação do sistema renina-angiotensina, o que aumenta a presença dos receptores de angiotensina II no corpo carotídeo, situação que parece ser prevenida com o uso de losartana, um bloqueador dos receptores da angiotensina II<sup>51</sup>. O aumento do estresse oxidativo também está associado à elevação nos níveis de citocinas inflamatórias, como a interleucina 1 e 6<sup>54,55</sup>, as quais também parecem potencializar a sensibilidade dos quimiorreceptores

periféricos. Contudo, os mecanismos envolvidos no aumento da sensibilidade quimiorreflexa em pacientes com DAC ainda necessitam ser documentados.

O segundo novo e até onde sabemos, inédito achado do presente estudo, ao contrário do que hipotetizamos, foi que a presença da AOS, como dito anteriormente, uma comorbidade bastante prevalente em pacientes com DAC, não intensifica as respostas hemodinâmicas, neurovasculares e respiratórias durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais nesses pacientes. No presente estudo, observamos que os pacientes do grupo DAC+AOS, apresentaram valores de ANSM, não estatisticamente diferentes daqueles observados nos pacientes do grupo DAC-AOS, tanto no basal, quanto durante o estímulo dos quimiorreceptores periféricos e centrais.

De fato, com base em estudo anterior do grupo em indivíduos com síndrome metabólica<sup>69</sup>, hipotetizamos que a associação com a AOS, uma comorbidade que por si só já apresenta disfunção no controle quimiorreflexo da ANS<sup>80</sup>, exacerbaria a resposta de ANSM durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais também nos pacientes com DAC, o que não foi observado.

Uma possível justificativa, para tentar explicar o fato da presença da AOS não ter influenciado de forma significativa a disfunção do controle quimiorreflexo da ANS em pacientes com DAC, pode estar relacionada às complexas características fisiopatológicas destes pacientes. Talvez possamos especular que pacientes com DAC, com alta prevalência de fatores de risco cardiovascular, já apresentem um grau acentuado de disfunção autonômica e quimiorreflexa e, a presença da comorbidade AOS não foi capaz de impactar ainda mais um sistema já próximo de sua saturação. Observamos que os

níveis de ANSM em repouso do grupo DAC-AOS já estavam bastante elevados, sendo 37 disparos/minuto. Quando comparamos aos níveis basais de ANSM em outros estudos, tais como, no estudo da Di Vanna A, et. al. com pacientes com insuficiência cardíaca, observa-se níveis de ANSM de 33 disparos/minuto<sup>96</sup> e no estudo de Lobo DM, 2016<sup>90</sup>, também em pacientes com insuficiência cardíaca sem AOS, observa-se níveis de ANSM de 34 disparos/minuto, o que poderia nos sugerir que nossos pacientes com DAC sem AOS já apresentam grau de disfunção autonômica similar aos pacientes com grave disfunção ventricular. Assim, é possível que a disfunção autonômica nos nossos pacientes com DAC-AOS já seja acentuada na situação basal e, durante a estimulação dos quimiorreceptores com a hipóxia e hipercapnia, estes pacientes podem estar atingindo níveis limítrofes de resposta da ANSM, não respondendo, portanto, à presença da AOS. Da mesma forma, essa condição foi evidenciada na resposta das variáveis hemodinâmicas, vasculares e respiratórias. Alternativamente, apesar de especularmos que os pacientes com DAC estejam já próximos ao limite de disfunção autonômica não podemos descartar que a presença de disfunção ventricular sistólica, como é comum em pacientes com insuficiência cardíaca, possa sim ser um gatilho adicional que, em associação à AOS, possa ainda estressar mais o sistema, conduzindo respostas de ANSM distintas nos pacientes com doença cardiovascular durante a ativação dos quimiorreceptores.

Poderíamos imaginar também que, o fato de alguns pacientes do grupo DAC-AOS (10 pacientes) apresentarem AOS de grau leve, possa contribuir para o aumento nos níveis de ANSM e a disfunção quimiorreflexa, aproximando a resposta dos mesmos aos pacientes com AOS de grau

moderado a grave. No entanto, não acreditamos que esta seja a melhor justificativa, já que, outros estudos que utilizaram o mesmo critério de corte de classificação dos pacientes com AOS usado no presente estudo, observaram mudanças significativas nos níveis de ANSM e sensibilidade quimiorreflexa entre a classificação “sem AOS ou AOS leve” e “AOS moderada a grave”<sup>69,90</sup>.

Contudo, apesar das ponderações especulativas acima, estudos científicos aprofundados para comprovar essas justificativas necessitam ser realizados.

Outro importante resultado do presente estudo é que tanto o FSM quanto a CVA não aumentaram em resposta à ativação dos quimiorreceptores periféricos no grupo de pacientes com DAC. E, quando analisamos a influência da AOS nos pacientes com DAC durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos com a hipóxia, observamos que a presença da AOS não alterou o comportamento e a resposta do FSM e CVA entre os pacientes DAC-AOS e DAC+AOS e em relação ao grupo CS.

Estes resultados corroboram nossa hipótese de que o fluxo sanguíneo periférico estaria diminuído nos pacientes com DAC durante a hipóxia. Embora não seja objetivo do presente estudo, alguns mecanismos poderiam ser citados para explicar esses resultados. Um deles, poderia estar relacionado ao aumento exacerbado da ANSM nos pacientes com DAC, o qual poderia aumentar a resistência vascular periférica prejudicando ou mesmo, impedindo a vasodilatação no antebraço. De fato, tem sido documentado na literatura que a ANSM exerce um papel importante na resposta vasodilatadora de pacientes com insuficiência cardíaca<sup>97</sup>. Esses autores observaram que o bloqueio alfa-adrenérgico com fentolamina, restaurava pelo menos em parte a resposta

vasodilatadora muscular durante o exercício nesses pacientes<sup>97</sup>. Além disso, outro provável mecanismo que também esteja contribuindo para prejudicar a vasodilatação durante a hipóxia nos nossos pacientes pode estar relacionado à disfunção endotelial presente na DAC<sup>98</sup>, a qual leva à redução da biodisponibilidade do óxido nítrico<sup>99</sup>, o que pode ser uma possível explicação para a ausência ou baixa vasodilatação durante a estimulação dos quimiorreceptores, tendo em vista que a redução do óxido nítrico contribui para aumentar a descarga quimiorreflexas periféricas devido a um possível vasoconstrição a nível do corpo carotídeo<sup>49</sup>.

Já, durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais pela hipercapnia, embora o FSM tenha aumentado em ambos os grupos DAC e CS, a CVA aumentou apenas no grupo CS. Porém, ao contrário do que imaginamos, quando analisamos o comportamento do FSM e CVA considerando a ausência ou presença da AOS nos grupos com DAC, observamos que durante a hipercapnia tanto o FSM quanto a CVA aumentaram em todos os grupos DAC-AOS, DAC+AOS e CS de forma semelhante e, a presença da AOS nos pacientes com DAC não alterou essa resposta em relação ao grupo DAC-AOS.

Embora não haja uma explicação clara para os achados relacionados ao comportamento dessas variáveis durante a ativação dos quimiorreceptores centrais nos pacientes com DAC, podemos observar que em ambos os grupos DAC-AOS e DAC+AOS, os valores numéricos de CVA não aumentaram durante a ativação dos quimiorreceptores centrais, o que é evidente no grupo CS. Contudo, não obtivemos a interação em nossa análise estatística (somente fase), o que não nos permitiu discriminar as respostas entre os grupos.



A FC aumentou significativamente em ambos os grupos DAC e CS quando realizada a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais e o mesmo aconteceu quando dividimos o grupo DAC de acordo com a presença ou não da AOS. Já, a PAM aumentou em todos os grupos, apenas durante a estimulação dos quimiorreceptores centrais e não aumentou durante a hipóxia. No caso do grupo CS, acreditamos na atuação dos barorreceptores arteriais durante a hipóxia, tendo em vista que há uma interação central entre estes dois mecanismos do controle autonômico. Em contrapartida, não podemos fazer a mesma referência para os pacientes com DAC, apesar de fazer uso anti-hipertensivos, pois já é conhecido que estes pacientes apresentam disfunção do controle barorreflexo. E, estes pacientes não apresentaram resposta vasodilatadora, o que de fato nos mostra uma predominância da ANS aumentando a resistência vascular periférica nestes pacientes.

A FR aumentou significativamente e de forma semelhante em ambos os grupos DAC e CS, durante a ativação dos quimiorreceptores periféricos e centrais. Quando dividimos o grupo DAC de acordo com a presença ou não de AOS observamos que a FR aumentou nos três grupos. Porém, durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos a resposta da FR foi menor no grupo DAC-AOS quando comparado ao grupo CS. Contudo, esse fato não repercutiu estatisticamente no comportamento e nem na resposta da VE.

A VE aumentou significativamente e de forma semelhante nos grupos DAC e CS, durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais e não houve diferença significativa entre os grupos. Da mesma forma, quando dividimos o grupo DAC de acordo com a presença ou não de AOS observamos

o mesmo comportamento. Assim, esses resultados da VE nos sugerem que não existe alteração do controle quimiorreflexo periférico e central respiratório em pacientes com DAC. No entanto, poderia ser questionado se assim como observamos diferença na resposta da ANSM durante ativação dos quimiorreceptores periféricos e centrais, também não deveríamos observar na resposta da VE, como foi verificado em estudo anterior do grupo, realizado em pacientes com síndrome metabólica e AOS<sup>69</sup>.

Uma possível explicação é que nossos pacientes com DAC não eram obesos, logo não apresentavam hipoventilação, situação comum aos pacientes com síndrome metabólica em decorrência do padrão ventilatório restritivo secundário ao abdômen globoso. Isso poderia ser um motivo para manter os níveis de dióxido de carbono mais elevados e conseqüentemente poderiam estar ativando continuamente os quimiorreceptores centrais<sup>63</sup>.

## ***6 Limitações do estudo***

---

Uma limitação potencial pode ser apontada no presente estudo. Apesar de seguirmos os critérios de inclusão propostos no estudo, o índice de massa corpórea no grupo DAC foi significativamente maior em relação ao grupo de indivíduos CS. Este fato poderia influenciar na interpretação dos nossos resultados, visto que, já foi descrito na literatura que a obesidade por si só, aumenta a sensibilidade quimiorreflexa<sup>63</sup>. Contudo, não acreditamos que essa diferença esteja influenciando nossos resultados. Em análise adicional, comparando um subgrupo de pacientes pareados pelo IMC ao grupo CS, DAC-AOS (n= 9, IMC= 25kg/m<sup>2</sup> ), DAC+AOS (n= 8, IMC= 26kg/m<sup>2</sup> ) e CS (n= 8, IMC= 23kg/m<sup>2</sup> ), observamos que, de forma semelhante a análise com todos os participantes envolvidos no estudo, durante a hipercapnia, os grupos DAC-AOS (p<0,001) e DAC+AOS (p<0,0001) apresentaram comportamento e resposta da ANSM estatisticamente maior quando comparado ao grupo CS e ainda, que não houve diferença significativa entre os grupos com DAC (p=0,51) e da mesma forma, durante a hipoxia, os grupos DAC-AOS (p<0,001) e DAC+AOS (p<0,001) apresentaram comportamento e resposta da ANSM estatisticamente maior quando comparado ao grupo CS e ainda, que não houve diferença significativa entre os grupos com DAC (p=0,93). Essas análises nos sugerem, portanto, que a exacerbada resposta quimiorreflexa periférica e central da ANSM nos nossos pacientes com DAC, com e sem AOS associada não pode ser interpretadas com uma possível influência do IMC e sim uma disfunção autonômica importante na DAC.

## ***7 Implicações clínica e perspectiva***

---

Sabemos que a hiperatividade nervosa simpática está associada à mortalidade na doença cardiovascular<sup>100</sup> e que a disfunção no controle quimiorreflexo favorece o aumento da ANSM em diversas doenças<sup>60,63, 66; 67,68,70,101,102,103</sup>. Dessa forma, podemos considerar que a disfunção no controle quimiorreflexo periférico e central em pacientes com DAC, pode contribuir para um pior prognóstico nesses pacientes.

Sendo assim, ter um maior entendimento dos possíveis mecanismos envolvidos na disfunção do controle quimiorreflexo da ANS em pacientes com DAC se faz necessário, a fim de proporcionar melhores tratamentos e evitar, no futuro, um pior prognóstico nesta população.

Nesse contexto, sabe-se que o tratamento não farmacológico baseado na prática regular de exercício físico, está bem estabelecido na literatura, mostrando resultados positivos tanto em pacientes com AOS<sup>104</sup> como na DAC<sup>31,105</sup> ou em ambos<sup>106</sup>. Contudo, se o tratamento adjuvante através do exercício físico irá promover melhora ou mesmo restaurar o controle quimiorreflexo periférico e central da ANSM nos pacientes com DAC com e sem AOS, ainda necessita ser documentado.

## **8 Sumário**

---

### 8.1 Sumário dos resultados: Grupo DAC vs. CS

	Hipóxia	Hipercapnia
	DAC vs. CS	DAC vs. CS
<b>FC</b> (bpm)	=	=
<b>PAM</b> (mmHg)	=	=
<b>ANSM</b> (disparos/min)	↑	↑
<b>FSM</b> (mL/min/100mL)	=	=
<b>CVA</b> (unidades)	↓	=
<b>FR</b> (irpm)	=	=
<b>VE</b> (L/min)	=	=

= Resposta semelhante entre os grupos; ↑ Resposta aumentada; ↓ Resposta diminuída

### 8.2 Sumário dos resultados: Grupo DAC-AOS vs. DAC+AOS vs. CS

Sumário da comparação das respostas hemodinâmicas, eurovasculares e respiratórias dos pacientes com DAC com e sem AOS e dos indivíduos CS durante a estimulação dos quimiorreceptores periféricos e centrais



	Hipóxia			Hipercapnia		
	DAC-AOS vs. CS	DAC+AOS vs. CS	DAC-AOS vs. DAC+AOS	DAC- AOS vs. CS	DAC+AOS vs. CS	DAC-AOS vs. DAC+AOS
<b>FC</b> (bpm)	=	=	=	=	=	=
<b>PAM</b> (mmHg)	=	=	=	=	=	=
<b>ANSM</b> (disparos/min)	↑	↑	=	↑	↑	=
<b>FSM</b> (mL/min/100mL)	=	=	=	=	=	=
<b>CVA</b> (unidades)	=	=	=	=	=	=
<b>FR</b> (irpm)	↓	=	=	=	=	=
<b>VE</b> (L/min)	=	=	=	=	=	=

= Resposta semelhante entre os grupos; ↑ Resposta aumentada; ↓ Resposta diminuída

## **9 Conclusões**

---

1. Os pacientes com DAC, DAC-AOS e DAC+AOS apresentam disfunção no controle quimiorreflexo periférico e central da ANSM;
2. Os pacientes com DAC, DAC-AOS e DAC+AOS não aumentam a CVA durante a hipóxia;
3. Pacientes com DAC apresentam respostas hemodinâmicas e ventilatórias semelhantes aos indivíduos CS;
4. A presença da AOS não potencializou as respostas hemodinâmica, neurovasculares e ventilatórias em pacientes com DAC.

## ***10 Referências***

---

1. Roth GA, Mensah GA, Johnson CO, Addolorato G, Ammirati E, Baddour LM, Barengo NC, Beaton AZ, Benjamin EJ, Benziger CP, Bonny A, Brauer M, Brodmann M, Cahill TJ, Carapetis J, Catapano AL, Chugh SS, Cooper LT, Coresh J, Criqui M, DeCleene N, Eagle KA, Emmons-Bell S, Feigin VL, Fernández-Solà J, Fowkes G, Gakidou E, Grundy SM, He FJ, Howard G, Hu F, Inker L, Karthikeyan G, Kassebaum N, Koroshetz W, Lavie C, Lloyd-Jones D, Lu HS, Mirijello A, Temesgen AM, Mokdad A, Moran AE, Muntner P, Narula J, Neal B, Ntsekhe M, Moraes de Oliveira G, Otto C, Owolabi M, Pratt M, Rajagopalan S, Reitsma M, Ribeiro ALP, Rigotti N, Rodgers A, Sable C, Shakil S, Sliwa-Hahnle K, Stark B, Sundström J, Timpel P, Tleyjeh IM, Valgimigli M, Vos T, Whelton PK, Yacoub M, Zuhlke L, Murray C, Fuster V; GBD-NHLBI-JACC Global Burden of Cardiovascular Diseases Writing Group. Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risk Factors, 1990-2019: Update From the GBD 2019 Study. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 22;76(25):2982-3021.
2. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Chang AR, Cheng S, Das SR, Delling FN, Djousse L, Elkind MSV, Ferguson JF, Fornage M, Jordan LC, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Kwan TW, Lackland DT, Lewis TT, Lichtman JH, Longenecker CT, Loop MS, Lutsey PL, Martin SS, Matsushita K, Moran AE, Mussolino ME, O'Flaherty M, Pandey A, Perak AM, Rosamond WD, Roth GA, Sampson UKA, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Spartano NL, Stokes A, Tirschwell DL, Tsao CW, Turakhia MP, VanWagner LB, Wilkins JT, Wong SS, Virani SS; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. American Heart Association

Council on Epidemiology and Prevention Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2019. 5;139(10):e56-e528.

3. Global Health Estimates 2020: Deaths by Cause, Age, Sex, by Country and by Region, 2000-2019. Geneva, World Health Organization; 2020.

4. Nowbar AN, Gitto M, Howard JP, Francis DP, Al-Lamee R. Mortality From Ischemic Heart Disease. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2019; 12(6):e005375.

5. Institute for Health Metrics and Evaluation (IHME). Findings from the Global Burden of Disease Study 2017. Seattle, WA: IHME, 2018.

6. Kochanek KD, Xu JQ, Arias E. Mortality in the United States, 2019. NCHS Data Brief, no 395. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2020.

7. Heron M. Deaths: Leading causes for 2017. *National Vital Statistics Reports*; vol 68 no 6. Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2019.

8. Virani SS, Alonso A, Aparicio HJ, Benjamin EJ, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, Chamberlain AM, Cheng S, Delling FN, Elkind MSV, Evenson KR, Ferguson JF, Gupta DK, Khan SS, Kissela BM, Knutson KL, Lee CD, Lewis TT, Liu J, Loop MS, Lutsey PL, Ma J, Mackey J, Martin SS, Matchar DB, Mussolino ME, Navaneethan SD, Perak AM, Roth GA, Samad Z, Satou GM, Schroeder EB, Shah SH, Shay CM, Stokes A, VanWagner LB, Wang NY, Tsao CW; American Heart Association Council on Epidemiology and Prevention

Statistics Committee and Stroke Statistics Subcommittee. Heart Disease and Stroke Statistics-2021 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*. 2021; 23;143(8):e254-e743.

9. Ministério da Saúde do Brasil [homepage na internet]. Análise de Saúde e Vigilância de Doenças Não Transmissíveis, Secretária de Vigilância em Saúde [acesso em 31 agosto 2020]. Disponível em: <http://svs.aids.gov.br/dantps/centrais-de-conteudos/paineis-demonitoramento/mortalidade/dcnt/>

10. Tousoulis D, Kampoli AM, Papageorgiou N, Androulakis E, Antoniadis C, Toutouzas K, Stefanadis C. Pathophysiology of atherosclerosis: the role of inflammation. *Curr Pharm Des*. 2011;17(37):4089-110.

11. Grech ED. Pathophysiology and investigation of coronary artery disease. *BMJ*. 2003;10;326(7397):1027-30.

12. Mancia G, Grassi G. The autonomic nervous system and hypertension. *Circ Res*. 2014, 23;114(11):1804-14.

13. Brooks VL, Shi Z, Holwerda SW, Fadel PJ. Obesity-induced increases in sympathetic nerve activity: sex matters. *Auton Neurosci*. 2015; 187:18-26.

14. Huggett RJ, Scott EM, Gilbey SG, Stoker JB, Mackintosh AF, Mary DA. Impact of type 2 diabetes mellitus on sympathetic neural mechanisms in hypertension. *Circulation*. 2003, 23;108(25):3097-101.

15. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Hausberg M, Cooley RL, Winniford MD, Davison DE, Somers VK. Cigarette smoking increases sympathetic outflow in humans. *Circulation*. 1998 Aug 11;98(6):528-34.

16. Shinozaki N, Yuasa T, Takata S. Cigarette smoking augments sympathetic nerve activity in patients with coronary heart disease. *Int Heart J.* 2008; 49(3):261-72.
17. Christensen JH, Toft E, Christensen MS, Schmidt EB. Heart rate variability and plasma lipids in men with and without ischaemic heart disease. *Atherosclerosis* 1999; 145:181-6.
18. Thayer JF, Yamamoto SS, Brosschot JF. The relationship of autonomic imbalance, heart rate variability and cardiovascular disease risk factors. *Int J Cardiol.* 2010, 28;141(2):122-31.
19. Kupari M, Virolainen J, Koskinen P, Tikkanen MJ. Short-term heart rate variability and factors modifying the risk of coronary artery disease in a population sample. *Am J Cardiol* 1993; 72:897-903.
20. Lichtor T, Davis HR, Johns L, Vesselinovitch D, Wissler RW, Mullan S. The sympathetic nervous system and atherosclerosis. *J Neurosurg.* 1987; 67(6):906-14.
21. Remme WJ. The sympathetic nervous system and ischaemic heart disease. *Eur Heart J.* 1998; 19 Suppl F: F62-71.
22. Huikuri HV, Jokinen V, Syväne M, Nieminen MS, Airaksinen KE, Ikaheimo MJ, et al. Heart rate variability and progression of coronary atherosclerosis. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 1999;19(8):1979-85.
23. Franciosi S, Perry FKG, Roston TM, Armstrong KR, Claydon VE, Sanatani S. The role of the autonomic nervous system in arrhythmias and sudden cardiac death. *Auton Neurosci.* 2017; 205:1-11.



24. Kleiger RE, Miller JP, Bigger Jr JT, Moss AJ. Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *Am J Cardiol* 1987; 59:256-62.
25. Brown AM. Excitation of afferent cardiac sympathetic nerve fibres during myocardial ischaemia. *J. Physiol.* 1967; 190: 35.
26. Goldberger JJ, Arora R, Buckley U, Shivkumar K. Autonomic Nervous System Dysfunction: JACC Focus Seminar. *J Am Coll Cardiol.* 2019;73(10):1189-1206.
27. Remme WJ, Kruyssen DA, Look MP, Bootsma M, de Leeuw PW. Systemic and cardiac neuroendocrine activation and severity of myocardial ischemia in humans. *J Am Coll Cardiol.* 1994; 23(1):82-91.
28. Chen Y, Yu Y, Zou W, Zhang M, Wang Y, Gu Y. Association between cardiac autonomic nervous dysfunction and the severity of coronary lesions in patients with stable coronary artery disease. *J Int Med Res.* 2018; 46(9):3729-3740.
29. Longhurst JC, Tjen-A-Looi SC, Fu LW. Cardiac sympathetic afferent activation provoked by myocardial ischemia and reperfusion. Mechanisms and reflexes. *Ann N Y Acad Sci.* 2001; 940:74-95.
30. Thames MD, Dibner-Dunlap ME, Minisi AJ, Kinugawa T. Reflexes mediated by cardiac sympathetic afferents during myocardial ischaemia: role of adenosine. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 1996; 23(8):709-14.
31. Martinez DG, Nicolau JC, Lage RL, Toschi-Dias E, de Matos LD, Alves MJ, Trombetta IC, Dias da Silva VJ, Middlekauff HR, Negrão CE, Rondon MU.

Effects of long-term exercise training on autonomic control in myocardial infarction patients. *Hypertension*. 2011;58(6):1049-56.

32. Evrengul H, Tanriverdi H, Kose S, Amasyali B, Kilic A, Celik T, Turhan H. The relationship between heart rate recovery and heart rate variability in coronary artery disease. *Ann Noninvasive Electrocardiol*. 2006; 11(2):154-62.

33. Kara T, Narkiewicz K, Somers VK. Chemoreflexes--physiology and clinical implications. *Acta Physiol Scand*. 2003;177(3):377-84.

34. Guyenet PG, Stornetta RL, Bayliss DA. Retrotrapezoid nucleus and central chemoreception. *J Physiol*. 2008;15;586(8):2043-8.

35. Guyton, A.C.; Hall, J.E. *Tratado de Fisiologia Médica*. 11ª ed. Rio de Janeiro, Elsevier Ed., 2006.

36. Takakura AC, Colombari E, Menani JV, Moreira TS. Ventrolateral medulla mechanisms involved in Cardiorespiratory responses to central chemoreceptor activation in rats. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2011; 300: R501-R510.

37. Moreira TS, Takakura AC, Damasceno RS, Falquetto B, Totola LT, Sobrinho CR, Ragioto DT, Zolezi FP. Central chemoreceptors and neural mechanisms of cardiorespiratory control. *Braz J Med Biol Res*. 2011;44(9):883-9.

38. Millhorn DE, Eldridge FL. Role of ventrolateral medulla in regulation of respiratory and cardiovascular systems. *J Appl Physiol* 1986; 61:1249-1263.

39. Prabhakar NR. Oxygen sensing by the carotid body chemoreceptors. *J Appl Physiol* (1985). 2000; 88(6):2287-95.

40. Gao L, González-Rodríguez P, Ortega-Sáenz P, López-Barneo J. Redox signaling in acute oxygen sensing. *Redox Biol.* 2017; 12:908-915.
41. Blain GM, Smith CA, Henderson KS & Dempsey JA. Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO<sub>2</sub>. *J Physiol* 2010;588, 2455–2471.
42. Iturriaga R, Del Rio R, Idiaquez J, Somers VK. Carotid body chemoreceptors, sympathetic neural activation, and cardiometabolic disease. *Biol Res.* 2016; 26; 49:13.
43. Ortega-Sáenz P, López-Barneo J. Physiology of the Carotid Body: From Molecules to Disease. *Annu Rev Physiol.* 2020, 10; 82:127-149.
44. Guyenet PG. Neural structures that mediate sympathoexcitation during hypoxia. *Respir Physiol.* 2000;121(2-3):147-62.
45. Moreira TS, Wenker IC, Sobrinho CR, Barna BF, Takakura AC, Mulkey DK. Independent purinergic mechanisms of central and peripheral chemoreception in the rostral ventrolateral medulla. *J Physiol.* 2015;1;593(5):1067-74.
46. Zoccal DB, Furuya WI, Bassi M, Colombari DS, Colombari E. The nucleus of the solitary tract and the coordination of respiratory and sympathetic activities. *Front Physiol.* 2014; 25; 5:238.
47. Morgan BJ, Bates ML, Rio RD, Wang Z, Dopp JM. Oxidative stress augments chemoreflex sensitivity in rats exposed to chronic intermittent hypoxia. *Respir Physiol Neurobiol.* 2016; 234:47-59.
48. Peng YJ, Nanduri J, Yuan G, Wang N, Deneris E, Pendyala S, Natarajan V, Kumar GK, Prabhakar NR. NADPH oxidase is required for the sensory

plasticity of the carotid body by chronic intermitente hypoxia. *J Neurosci* 2009; 29:4903–4910.

49. Moya EA, Alcayaga J, Iturriaga R. NO modulation of carotid body chemoreception in health and disease. *Respir Physiol Neurobiol.* 2012; 15;184(2):158-64.

50. Iturriaga R, Mosqueira M, Villanueva S. Effects of nitric oxide gas on cat carotid body chemosensory response to hypoxia. *Brain Res.* 2000;14;855(2):282-6.

51. Marcus NJ, Li YL, Bird CE, Schultz HD, Morgan BJ. Chronic intermittent hypoxia augments chemoreflex control of sympathetic activity: role of the angiotensin II type 1 receptor. *Respir Physiol Neurobiol.* 2010;15;171(1):36-45.

52. Rey S, Del Rio R, Iturriaga R. Role of endothelin-1 on the enhanced carotid body activity induced by chronic intermittent hypoxia. *Adv Exp Med Biol.* 2006; 580:345-50.

53. Rey S, Del Rio R, Iturriaga R. Contribution of endothelin-1 to the enhanced carotid body chemosensory responses induced by chronic intermittent hypoxia. *Brain Res.* 2006;1;1086(1):152-9

54. Lam SY, Tipoe GL, Liong EC, Fung ML. Chronic hypoxia upregulates the expression and function of proinflammatory cytokines in the rat carotid body. *Histochem Cell Biol.* 2008; 130:549–59.

55. Powell FL. Adaptation to chronic hypoxia involves immune cell invasion and increased expression of inflammatory cytokines in rat carotid body. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2009; 296: L156–7.

- 
56. Ding Y, Li YL, Schultz HD. Role of blood flow in carotid body chemoreflex function in heart failure. *J Physiol*. 2011; 1;589(Pt 1):245-58.
57. Lindsey BG, Nuding SC, Segers LS, Morris KF. Carotid Bodies and the Integrated Cardiorespiratory Response to Hypoxia. *Physiology (Bethesda)*. 2018; 1;33(4):281-297.
58. Smith CA, Blain GM, Henderson KS, Dempsey JA. Peripheral chemoreceptors determine the respiratory sensitivity of central chemoreceptors to CO<sub>2</sub>: role of carotid body CO<sub>2</sub>. *J Physiol*. 2015; 15;593(18):4225-43.
59. Jouett NP, Watenpaugh DE, Dunlap ME, Smith ML. Interactive effects of hypoxia, hypercapnia and lung volume on sympathetic nerve activity in humans. *Exp Physiol*. 2015;100(9):1018-29.
60. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Potentiation of sympathetic nerve responses to hypoxia in borderline hypertensive subjects. *Hypertension*. 1988;11(6 Pt 2):608-12.
61. Trzebski A. Arterial chemoreceptor reflex and hypertension. *Hypertension*. 1992; 19 (6 Pt 1):562-6.
62. Przybylski J. Do arterial chemoreceptors play a role in the pathogenesis of hypertension? *Med Hypotheses*. 1981;7(2):127-31.
63. Narkiewicz K, Kato M, Pesek CA, Somers VK. Human obesity is characterized by a selective potentiation of central chemoreflex sensitivity. *Hypertension*. 1999; 33(5):1153-8.
64. Bernardi L, Bianchi L. Integrated Cardio-Respiratory Control: Insight in Diabetes. *Curr Diab Rep*. 2016;16(11):107.

- 
65. Nishimura M, Miyamoto K, Suzuki A, et al. Ventilatory and heart rate responses to hypoxia and hypercapnia in patients with diabetes mellitus. *Thorax*. 1989;44(4):251–7.
66. Stickland MK, Fuhr DP, Edgell H, et al. Chemosensitivity, Cardiovascular Risk, and the Ventilatory Response to Exercise in COPD. *PLoS One*. 2016;11(6):e0158341.
67. Phillips DB, Steinback CD, Collins SÉ, et al. The carotid chemoreceptor contributes to the elevated arterial stiffness and vasoconstrictor outflow in chronic obstructive pulmonary disease. *J Physiol*. 2018;596(15):3233-3244.
68. Hering D, Zdrojewski Z, Król E, et al. Tonic chemoreflex activation contributes to the elevated muscle sympathetic nerve activity in patients with chronic renal failure. *J Hypertens*. 2007;25(1):157-161.
69. Trombetta IC, Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Alves MJ, Rondon MU, Cepeda FX, Drager LF, Braga AM, Lorenzi-Filho G, Negrao CE. Obstructive sleep apnea is associated with increased chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome. *Sleep*. 2013; 1;36(1):41-9.
70. Toledo C, Andrade DC, Lucero C, et al. Contribution of peripheral and central chemoreceptors to sympatho-excitation in heart failure. *J Physiol*. 2017;595(1):43-51.
71. Shah NA, Yaggi HK, Concato J, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for coronary events or cardiovascular death. *Sleep Breath*. 2010; 14(2):131-6.

- 
72. Peker Y, Kraiczi H, Hedner J, Löth S, Johansson A, Bende M. An independent association between obstructive sleep apnoea and coronary artery disease. *Eur Respir J*. 1999; 14(1):179-84.
73. Alonderis A, Varoneckas G, Raskauskiene N, Brozaitiene J. Prevalence and predictors of sleep apnea in patients with stable coronary artery disease: a cross-sectional study. *Ther Clin Risk Manag*. 2017; 18; 13:1031-1042.
74. Drager LF, Lorenzi-Filho G, Cintra FD, Pedrosa RP, Bittencourt LR, Poyares D. et. al. 1º Posicionamento Brasileiro sobre o Impacto dos Distúrbios de Sono nas Doenças Cardiovasculares da Sociedade Brasileira de Cardiologia. *Arq Bras Cardiol*. 2018; 111(2):290-341.
75. Umut Somuncu M, Bulut U, Karakurt H, Utkusavas A, Akbay E, Kartal Kilinc F. The Relationship Between Obstructive Sleep Apnea and Coronary Plaque: A Coronary Computed Tomographic Angiography Study. *Acta Cardiol Sin*. 2019; 35(3):325-334.
76. Peker Y, Hedner J, Kraiczi H, Löth S. Respiratory disturbance index: an independent predictor of mortality in coronary artery disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 162(1):81-6.
77. Ahmad M, Makati D, Akbar S. Review of and Updates on Hypertension in Obstructive Sleep Apnea. *Int J Hypertens*. 2017; 18: 48375.
78. Somers VK, Mark AL, Zavala DC & Abboud FM. Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 67, 1989b, 2095–2100.

- 
79. Venkataraman S, Vungarala S, Covassin N, Somers VK. Sleep Apnea, Hypertension and the Sympathetic Nervous System in the Adult Population. *J Clin Med*. 2020; 21;9(2). pii: E591.
80. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995; 96:1897–1904.
81. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation*. 1998; 17;97(10):943-5.
82. Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2003;107(12):1671-8.
83. Jelic S, Le Jemtel TH. Inflammation, oxidative stress, and the vascular endothelium in obstructive sleep apnea. *Trends Cardiovasc Med*. 2008;18(7):253-260.
84. Remsburg S, Launois SH, Weiss JW. Patients with obstructive sleep apnea have an abnormal peripheral vascular response to hypoxia. *J Appl Physiol (1985)*. 1999;87(3):1148-1153.
85. Drager LF, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: an emerging risk factor for atherosclerosis. *Chest*. 2011;140(2):534-542
86. Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol*. 2010;7(12):677-685.
87. Arzt M, Hetzenecker A, Steiner S, Buchner S. Sleep-Disordered Breathing and Coronary Artery Disease. *Can J Cardiol*. 2015;31(7):909-917.



- 
88. Carlson JT, Hedner J, Elam M, Ejnell H, Sellgren J, Wallin BG. Augmented resting sympathetic activity in awake patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 1993; 103(6):1763-8.
89. Cooper VL, Elliott MW, Pearson SB, Taylor CM, Mohammed MM, Hainsworth R. Daytime variability of baroreflex function in patients with obstructive sleep apnoea: implications for hypertension. *Exp Physiol*. 2007; 92(2):391-8.
90. Cesar LA, Ferreira JF, Armaganijan D, Gowdak LH, Mansur AP, Bodanese LC, Sposito A, Sousa AC, Chaves AJ, Markman B, Caramelli B, Vianna CB, Oliveira CC, Meneghetti C, Albuquerque DC, Stefanini E, Nagib E, Pinto IM, Castro I, Saad JA, Schneider JC, Tsutsui JM, Carneiro JK, Torres K, Piegas LS, Dallan LA, Lisboa LA, Sampaio MF, Moretti MA, Lopes NH, Coelho OR, Lemos P, Santos RD, Botelho R, Staico R, Meneghello R, Montenegro ST, Vaz VD; Sociedade Brasileira de Cardiologia. Guideline for stable coronary artery disease. *Arq Bras Cardiol*. 2014; 103(2 Suppl 2):1-56.
91. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, Picard MH, Roman MJ, Seward J, Shanewise JS, Solomon SD, Spencer KT, Sutton MS, Stewart WJ; Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. Chamber Quantification Writing Group; American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards

- Committee; European Association of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2005;18(12):1440-63.
92. Lobo DM, Trevizan PF, Toschi-Dias E, Oliveira PA, Piveta RB, Almeida DR, Mady C, Bocchi EA, Lorenzi-Filho G, Middlekauff HR, Negrão CE. Sleep-Disordered Breathing Exacerbates Muscle Vasoconstriction and Sympathetic Neural Activation in Patients with Systolic Heart Failure. *Circ Heart Fail.* 2016; 9(11). pii: e003065.
93. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, Cruse PE, Drager LF, Griss B, Marshall N, Patel SR, Patil S, Knight SL, Rowley JA, Slyman A; An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016; 1;193(9):e37-54.
94. Negrão CE, Rondon MU, Tinucci T, Alves MJ, Roveda F, Braga AM, Reis SF, Nastari L, Barretto AC, Krieger EM, Middlekauff HR. Abnormal neurovascular control during exercise is linked to heart failure severity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280(3):H1286-92.
95. Maki-Nunes C, Toschi-Dias E, Cepeda FX, Rondon MU, Alves MJ, Fraga RF, Braga AM, Aguilar AM, Amaro AC, Drager LF, Lorenzi-Filho G, Negrão CE, Trombetta IC. Diet and exercise improve chemoreflex sensitivity in patients with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea. *Obesity.* 2015; 23(8):1582-90.
96. Di Vanna A, Braga AM, Laterza MC, Ueno LM, Rondon MU, Barretto AC, Middlekauff HR, Negrão CE. Blunted muscle vasodilatation during

chemoreceptor stimulation in patients with heart failure. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007; 293(1):H846-52.

97. Nazaré Nunes Alves MJ, dos Santos MR, Nobre TS, Martinez DG, Pereira Barretto AC, Brum PC, Rondon MU, Middlekauff HR, Negrão CE. Mechanisms of blunted muscle vasodilation during peripheral chemoreceptor stimulation in heart failure patients. *Hypertension.* 2012 Sep;60(3):669-76.
98. Hambrecht R, Adams V, Erbs S, Linke A, Kränkel N, Shu Y, Baither Y, Gielen S, Thiele H, Gummert JF, Mohr FW, Schuler G. Regular physical activity improves endothelial function in patients with coronary artery disease by increasing phosphorylation of endothelial nitric oxide synthase. *Circulation.* 2003 Jul 1;107(25):3152-8.
99. Neunteufl T, Katzenschlager R, Hassan A, Klaar U, Schwarzacher S, Glogar D, Bauer P, Weidinger F. Systemic endothelial dysfunction is related to the extent and severity of coronary artery disease. *Atherosclerosis.* 1997; 28;129(1):111-8.
100. Barretto AC, Santos AC, Munhoz R, Rondon MU, Franco FG, Trombetta IC, Roveda F, de Matos LN, Braga AM, Middlekauff HR, Negrão CE. Increased muscle sympathetic nerve activity predicts mortality in heart failure patients. *Int J Cardiol.* 2009;10;135(3):302-7.
101. Somers VK, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic activation by hypoxia and hypercapnia--implications for sleep apnea. *Clin Exp Hypertens A.* 1988;10 Suppl 1:413-22.
102. Siński, M, Lewandowski, J, Przybylski, J, Bidiuk, J, Abramczyk, P, Ciarka, A, Gaciong, Z. Tonic activity of carotid body chemoreceptors contributes

---

to the increased sympathetic drive in essential hypertension. *Hypertens Res.* 2012; 35:487–491.

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

104. Andrade FM, Pedrosa RP. The role of physical exercise in obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol.* 2016;42(6):457-464.

105. Bradov MB, Wood KN, Lalande S, Sawicki CP, Borrell LJ, Barron CC, Vording JL, Fleischhauer A, Suskin N, McGowan CL, Shoemaker JK. Effects of 6 Months of Exercise-Based Cardiac Rehabilitation on Autonomic Function and Neuro-Cardiovascular Stress Reactivity in Coronary Artery Disease Patients. *J Am Heart Assoc.* 2019, 3;8(17):e012257.

106. Mendelson M, Lyons OD, Yadollahi A, Inami T, Oh P, Bradley TD. Effects of exercise training on sleep apnoea in patients with coronary artery disease: a randomised trial. *Eur Respir J.* 2016;48(1):142-150.