

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

**MELHORA DO METABORREFLEXO
PERIFÉRICO APÓS CIRURGIA
BARIÁTRICA**

Roberto Pacheco da Silva

Orientador: Prof. Dr. Denis Martinez

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Porto Alegre

2012

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

MELHORA DO METABORREFLEXO
PERIFÉRICO APÓS CIRURGIA
BARIÁTRICA

Roberto Pacheco da Silva

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde:
Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul para
obtenção do título de Mestre.*

Orientador: Prof. Dr. Denis Martinez

Co-orientador: Prof. Dr. Jorge Pinto Ribeiro

Porto Alegre

2012

CIP - Catalogação na Publicação

Silva, Roberto Pacheco da
Melhora do metaborreflexo periférico após cirurgia
bariátrica / Roberto Pacheco da Silva. -- 2012.
74 f.

Orientador: Denis Martinez.
Coorientador: Jorge Pinto Ribeiro.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e
Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2012.

1. Obesidade. 2. Apneia do sono. 3.
Metaborreflexo. I. Martinez, Denis, orient. II.
Ribeiro, Jorge Pinto, coorient. III. Título.

*À minha família, fonte de inspiração.
Especialmente aos meus pais Claudio e
Susana, pelo apoio e incentivo ao longo
da jornada.*

AGRADECIMENTOS

Ao meu orientador, professor Denis Martinez, exemplo de caráter e dedicação para o trabalho. Obrigado por me acolher como seu aluno e me guiar no crescimento acadêmico. Por estar sempre presente e servir de exemplo como cientista. Agradeço especialmente por investir em minha formação e tornar este sonho possível.

Ao professor Jorge Pinto Ribeiro, meu co-orientador, brilhante mestre na ciência e na vida. Obrigado por possibilitar, desde o primeiro passo, o aprendizado necessário.

Agradeço aos meus pais Claudio e Susana e ao meu irmão Vinicius, pelo constante apoio nas dificuldades, incentivo no cansaço, compreensão na ausência e fundamental presença nos momentos de alegrias. Agradeço por serem parte de minha vida.

Aos colegas do Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa do Sono – LIPES e Laboratório de Fisiopatologia do Exercício – LAFIEX, pelas horas de trabalho e estudo em conjunto. Aos grandes amigos.

Ao Dr. Manoel Trindade e equipe de cirurgia bariátrica do HCPA, por abrir as portas do serviço e tornar possível a realização deste projeto.

A toda equipe do centro de tratamento da obesidade (CTO) do Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre, em especial ao Dr. De Carli e à Fabiana, por proporcionar a concretização da pesquisa.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares/UFRGS. Às instituições de fomento à pesquisa: Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) e ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE - HCPA) pelo apoio financeiro e incentivo para realização das pesquisas científicas.

SUMÁRIO

.....	4
Sumário.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS.....	6
LISTA DE TABELAS E FIGURAS.....	7
TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	7
FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	7
TABELAS DO ARTIGO EM INGLÊS.....	9
FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS.....	9
INTRODUÇÃO.....	10
REFERENCIAL TEÓRICO.....	12
CAPÍTULO 1.....	12
1.1 DEFINIÇÕES DE SOBREPESO E OBESIDADE.....	12
1.2 EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE.....	13
1.3 TIPOS DE OBESIDADE.....	16
1.4 DOENÇAS CARDIOVASCULARES ASSOCIADAS À OBESIDADE.....	17
1.5 OBESIDADE E O SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO.....	18
1.6 TRATAMENTO DA OBESIDADE E CIRURGIA BARIÁTRICA.....	20
CAPÍTULO 2.....	25
2.1 APNEIA DO SONO.....	25
2.2 EPIDEMIOLOGIA DA APNEIA DO SONO.....	27
2.3 FATORES DE RISCO PARA APNEIA O SONO.....	28
2.4 CONSEQUÊNCIAS CARDIOVASCULARES DA APNEIA DO SONO.....	29
2.5 TRATAMENTO DA APNEIA DO SONO.....	30
CAPÍTULO 3.....	32
3.1 CONTROLE NEURAL DO FLUXO SANGUÍNEO DURANTE EXERCÍCIO.....	32
3.2 METABORREFLEXO.....	33
3.3 MODULAÇÃO DO METABORREFLEXO EM DIFERENTES POPULAÇÕES.....	36
REFERÊNCIAS.....	41
JUSTIFICATIVA.....	57
HIPÓTESE.....	57
OBJETIVOS.....	57
OBJETIVO GERAL.....	57
OBJETIVO ESPECÍFICO.....	57
ARTIGO EM INGLÊS.....	58

LISTA DE ABREVIATURAS

IMC – índice de massa corporal

NHANES – National Health and Nutrition Examination Survey

VIGITEL – Sistema de Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico

AVC – acidente vascular cerebral

DAC – doença arterial coronariana

DCV – doenças cardiovasculares

RCQ – relação cintura-quadril

SBCBM – sociedade brasileira de cirurgia bariátrica e metabólica

SAOS – síndrome da apneia obstrutiva do sono

IAH – índice de apneias e hipopneias

IDR – índice de distúrbio respiratório

PSG – polissonografia

HAS – hipertensão arterial sistêmica

CPAP – pressão positiva contínua na via aérea

ANSM – atividade nervosa simpática muscular

ATP – adenosina trifosfato

SNA – sistema nervoso autônomo

OCPE – oclusão circulatória pós-exercício

DC – débito cardíaco

IC – insuficiência cardíaca

LISTA DE TABELAS E FIGURAS

TABELAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Tabela 1: Classificação internacional de subpeso, sobrepeso e obesidade de acordo com IMC para adultos. Adaptada da referência 5.

Tabela 2: Diretrizes para tratamento da obesidade, segundo o *National Heart, Lung and Blood Institute*.

Tabela 3: Critérios diagnósticos para SAOS no adulto.

FIGURAS DA REVISÃO DA LITERATURA

Figura 1: Prevalência de subpeso, sobrepeso e obesidade na população com 20 anos de idade ou mais, por sexo e situação de domicílio, segundo as Regiões – período 2002-2003. Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de índices de preços, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009.

Figura 2: Evolução de indicadores na população de mais de 20 anos de idade, por sexo – Brasil – períodos 1974-75, 1989, 2002-2003 e 2008-2009. Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de índices de preços, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009.

Figura 3: Projeção até o ano 2110 da evolução de IMC e percentagens de sobrepeso e de obesidade nos EUA. Adaptado da referência 50.

Figura 4: Projeção da prevalência de obesidade e sobrepeso entre adultos dos Estados Unidos. Adaptado da referência 50.

Figura 5: Tipos de obesidade. Obesidade andróide apresenta acúmulo de gordura na região abdominal. Obesidade ginóide, acúmulo de gordura na região do quadril. Adaptado da referência 52.

Figura 6: Evolução da cirurgia bariátrica e metabólica no Brasil no período de 2003 a 2010.

Figura 7: (A) Estruturas da via aérea superior normal, mostrando o fluxo aéreo normal pela faringe e o traçado da polissonografia normal. Durante o sono, devido ao relaxamento da

musculatura abdução da faringe, pode ocorrer obstrução parcial do fluxo aéreo, (B) a hipopneia visualizada na polissonografia como redução de mais de 50% do fluxo aéreo, ou obstrução completa, a apneia visualizada como redução do fluxo aéreo a menos de 10% do normal (C). Adaptada da referência 24.

Figura 8: Imagem sagital de crânio e face obtida por ressonância magnética. A: Indivíduo normal. B: Indivíduo com apneia do sono grave. Observa-se que o indivíduo com apneia apresenta acúmulo de gordura na região submentoniana, na língua e na nuca. O aumento do palato mole e da língua tornam a via aérea estreitada na oro faringe. Adaptada da referência 109.

Figura 9: Representação esquemática do mecanismo de ação do metaborreflexo muscular do antebraço. (1) Durante exercício, em intensidades moderadas e elevadas, com aumento da fadiga muscular, há liberação de metabólitos (La , ADP , H^+) na corrente sanguínea. (2) Através da técnica de oclusão circulatória pós-exercício é possível estimular seletivamente fibras do tipo III e IV. (3) O estímulo, via aferências nervosas, é percebido pelo comando central no cérebro. (4) Como resposta, o sistema nervoso autônomo aumenta a atividade nervosa simpática. (5) A partir da hiperatividade simpática a musculatura em repouso entra em vasoconstrição. (6) Com a vasoconstrição, a resistência vascular nos leitos musculares inativos é aumentada. (7) O produto final é a redistribuição do fluxo sanguíneo da musculatura inativa para os músculos em atividade. Adaptado da referência 160.

TABELAS DO ARTIGO EM INGLÊS

Table 1: Antropometric and hemodynamic characteristics of population, and distance reached in 6MWT in pre- and post-bariatric surgery divided by OSA categories..

FIGURAS DO ARTIGO EM INGLÊS

Figure 1: Flow diagram of subjects recruitment.

Figure 2: Mean values of heart rate in rest, in six-minute walk test, and in recovery, in pre- and post-bariatric surgery. * $P < 0.05$ pre versus post-surgery. **Figure 3:** Mean values of heart rate in rest, in six-minute walk test, and in recovery, in pre- and post-bariatric surgery. * $P < 0.05$ pre versus post-surgery.

Figure 3: Mean values of apnea-hypopnea index (AHI) in pre- and post-bariatric surgery. Total group (a), stratified for gender (b) and median of AHI (c). (mean \pm standard error). P values for natural logarithmic transformation of AHI.

Figure 4: Mean blood pressure (MPB), heart rate (HR), forearm blood flow (FBF), and forearm vascular resistance (FVR) in absolute values during the static hangrip exercise, and after exercise with (PECO +) and without (PECO -) circulatory occlusion in pre- (left panels) and post- (right panels) bariatric surgery. Solid line represents protocol with PECO -. Dotted line represents protocol with PECO +. Asterisk generalized estimating equations ($P < 0.05$): PECO + versus PECO-. Dagger generalized estimating equations ($P < 0.05$): pre- versus post-bariatric surgery.

Figure 5: Estimated muscle metaboreflex control of forearm vascular resistance, obtained by subtraction of the area under the curve during PECO- from the area during PECO+. Total group (a), stratified for median of AHI (b). (mean \pm standard error). Asterisk significantly ($P = 0.003$)

INTRODUÇÃO

Obesidade é o maior problema de saúde pública da era moderna.^{1, 2, 3, 4} Apesar desta alarmante constatação e de esforços pessoais, institucionais e governamentais, sua prevalência tem aumentado na população mundial. A Organização Mundial da Saúde projeta que 700 milhões de pessoas (10% da população mundial) serão obesas até 2015.⁵ Nos Estados Unidos, desde o início da década de 80 até o ano de 2002, a prevalência de obesidade dobrou em adultos e triplicou em crianças e adolescentes.^{6, 7, 8} Em uma coorte acompanhada de 1999 a 2010, foi observada prevalência de obesidade em 33,2 % dos homens e 31,9% das mulheres entre 29 e 39 anos; 37,2% dos homens e 36% das mulheres entre 40 e 59 anos e, 36,6% dos homens e 42,3% das mulheres acima de 60 anos.⁸

A obesidade é em si um fator de risco e se associa agravando as principais causas de mortalidade cardiovascular. A obesidade tem sido implicada na patogênese de doenças como cardiopatia isquêmica, hipertensão, diabetes, desordens musculoesqueléticas como osteoartrite e alguns tipos de câncer.^{9, 10, 11, 12, 13, 14, 15} Outra comorbidade prevalente na obesidade é a apneia do sono. A prevalência é de 33% da população em geral¹⁶ e encontra-se em até 70% dos obesos.^{17, 18} A apneia do sono também está associada a doenças cardiovasculares (DCV), metabólicas e inflamatórias.^{19, 20, 21, 22, 23, 24} Os principais gatilhos das consequências são os despertares noturnos cíclicos e a hipóxia intermitente.^{17, 25} As consequências são observadas em termos de aumento da atividade simpática, da frequência cardíaca e da pressão arterial, além de disfunção endotelial, hiperglicemia, síndrome metabólica.^{26, 27, 28}

O sistema nervoso autônomo (SNA) influencia os ajustes cardiovasculares e pressóricos em repouso e em exercício. Um dos mecanismos de controle é o metaborreflexo.²⁹ O metaborreflexo é ativado pelo acúmulo de metabólitos nos músculos durante o exercício, que estimulam aferências quimiossensíveis, principalmente as do tipo IV, induzindo, reflexamente, a elevação da pressão arterial tanto por aumento da atividade do simpático como por retirada do parassimpático.^{30, 31, 32} O metaborreflexo tem sido estudado em diferentes populações e

situações. Apenas três estudos avaliaram o metaborreflexo em obesos.^{33,34,35} Os resultados não são concordantes. Controle muscular do metaborreflexo está diminuído na obesidade, evidenciado por menor ativação nervosa simpática muscular durante exercício isométrico moderado, comparado a mulheres eutróficas.³⁴ Perda de peso pode melhorar o metaborreflexo. Em estudo comparativo, com mulheres obesas submetidas à dieta isolada ou dieta e exercício físico, melhora na condutância vascular periférica ocorreu apenas no grupo com restrição calórica associada a exercício, comparado ao grupo que realizou dieta isolada ou ao grupo controle.³⁵ Técnicas de cirurgia bariátrica reduzem em média 61% do excesso de peso corporal^{36, 37} além de melhorar significativamente quadros de hipertensão, dislipidemia, diabetes, função endotelial, fatores inflamatórios, risco para coronariopatia e apneia do sono.^{38,}

39

Até o momento não foram realizados estudos que investigaram o efeito da perda de peso através de cirurgia bariátrica, assim como a influência que a apneia exerce no metaborreflexo. A hiperatividade simpática causada pela apneia do sono pode participar desses achados, mas nenhum estudo até o presente avaliou o sono nestes grupos. O presente estudo investigará a hipótese de que apneia do sono influencia o metaborreflexo em obesos mórbidos. Outro ponto a ser investigado é a influência da perda de peso após cirurgia bariátrica sobre o metaborreflexo. Sendo assim, destacaremos nesta revisão aspectos clínicos e fisiopatológicos da obesidade e da apneia do sono. Na segunda parte, serão abordadas as respostas e o mecanismo de ação do metaborreflexo, contextualizando o leitor sobre os possíveis efeitos da perda de peso através da cirurgia bariátrica nesta população.

REFERENCIAL TEÓRICO

CAPÍTULO 1

1.1 DEFINIÇÕES DE SOBREPESO E OBESIDADE

Sobrepeso e obesidade são definidos como o peso corporal em excesso em relação a padrões de referência.^{3, 40, 41} Usualmente esse padrão de referência é estipulado por equações simples como a do índice de massa corporal (IMC) que utiliza a estatura e a massa corpórea para determinar o grau de obesidade dos sujeitos (Tabela 1). Como regra, considera-se obeso o indivíduo com IMC acima 30 Kg/m². O IMC é a relação do peso com o quadrado da altura, assim:

$$\text{IMC} = \text{massa corporal (Kg)} / \text{estatura (m)}^2$$

Tabela 1: Classificação internacional para adultos de subpeso, sobrepeso e obesidade de acordo com IMC. Adaptada da referência 5.

Classificação	IMC(kg/m ²)	
	Ponto de corte principal	Ponto de corte adicional
Abaixo do peso	<18.50	<18.50
Subpeso grave	<16.00	<16.00
Subpeso moderado	16.00 - 16.99	16.00 - 16.99
Subpeso leve	17.00 - 18.49	17.00 - 18.49
Normal	18.50 - 24.99	18.50 - 22.99
		23.00 - 24.99
Acima do peso	≥25.00	≥25.00
Sobrepeso	25.00 - 29.99	25.00 - 27.49
		27.50 - 29.99
Obesidade	≥30.00	≥30.00
Obesidade grau I	30.00 - 34.99	30.00 - 32.49
		32.50 - 34.99
Obesidade grau II	35.00 - 39.99	35.00 - 37.49
		37.50 - 39.99
Obesidade grau III	≥40.00	≥40.00

Outro critério para determinar obesidade é o percentual de gordura corporal. A medição pode ser feita por plicometria ou por bioimpedância. Os valores acima de 25% para homens e de 32% para mulheres são os pontos de corte para obesidade.⁴¹

1.2 EPIDEMIOLOGIA DA OBESIDADE

A obesidade é considerada atualmente o mais grave problema de saúde pública, atingindo níveis de epidemia mundial.^{1, 3, 42} Apesar de afetar a população de forma uniforme, a obesidade é mais prevalente em países ricos do primeiro mundo e em países emergentes.⁴³

De acordo com os dados do terceiro *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES III),⁴⁴ sobrepeso e obesidade ultrapassam a marca de dois terços da população dos Estados Unidos.¹ O programa NHANES consiste em uma série de pesquisas transversais de saúde iniciado em 1960. Em cada pesquisa, uma amostra representativa da população nacional americana é selecionada. A coleta de dados consiste em entrevista domiciliar e exame físico. A avaliação física realiza medição de peso e estatura em uma estação móvel de exames. A partir de 1999 tornou-se um inquérito contínuo com dados divulgados a cada dois anos. Entre 1999-2000 e 2005-2006, mexicanos-americanos foram superestimados. A partir de 2007 todos os hispânicos foram superestimados permitindo número suficiente de mexicanos-americanos.⁸

Para o biênio de 2009-2010, o NHANES adicionou 5926 pessoas às 22848 avaliadas entre 1999 e 2008. No estudo foi observada a prevalência de obesidade, nos adultos, de 35,5% nos homens e 35,8% nas mulheres.⁸ Em outros estudo avaliou-se crianças e adolescentes com dados da mesma coorte no mesmo período. Foram entrevistados 4111 indivíduos entre um e 19 anos. Nesta faixa etária da população a prevalência de obesidade é de 16,9%.⁷

O Brasil segue a tendência mundial de aumento de peso da população. Utilizando os dados do sistema de vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico (VIGITEL)⁴⁵ no ano de 2006, 49395 entrevistas telefônicas foram avaliadas. Os resultados apontaram para a prevalência de 47,3% de sobrepeso e 11,3% de

obesidade nos homens e 38,8% de sobrepeso e 11,5 de obesidade nas mulheres.⁴⁶ Para o ano de 2008, o VIGITEL contou com 38371 entrevistas válidas. Os resultados indicaram que 44,4% da população encontra-se em classificação de sobrepeso. Estratificado por sexo, os índices de sobrepeso são de 49,6% entre os homens e 39,7% entre as mulheres.⁴⁷ Outro estudo utilizando os dados do VIGITEL apontou que do ano de 2006 até 2009 a obesidade no Brasil aumentou de 10,8 % para 13,5% da população adulta.⁴⁸

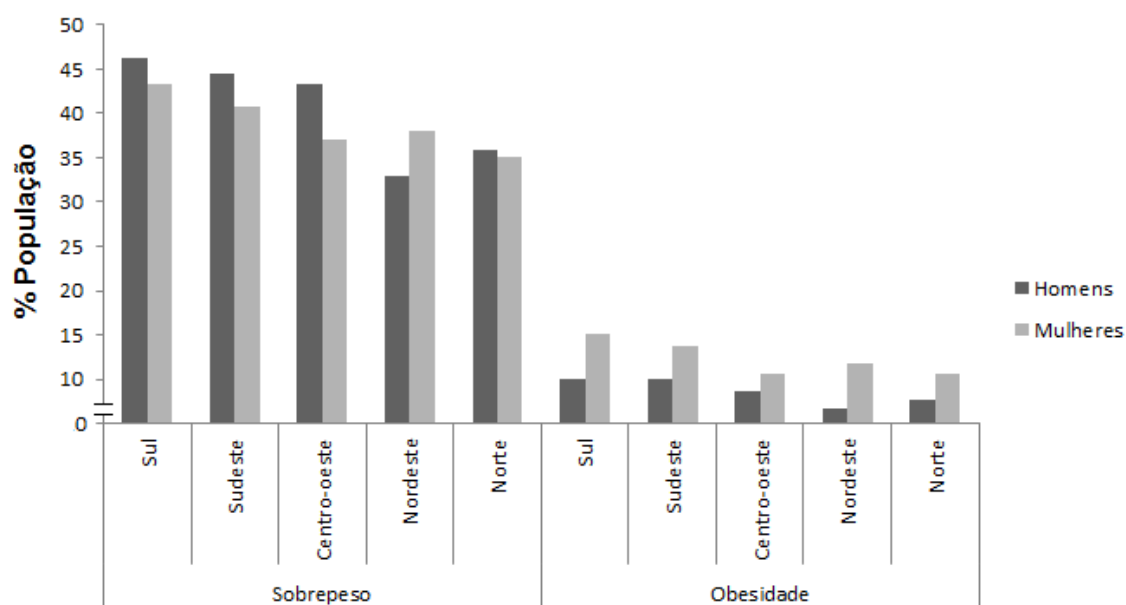


Figura 1: Prevalência de sobrepeso e obesidade na população com 20 ou mais anos de idade por sexo e situação de domicílio segundo as Grandes Regiões – período 2002-2003.
Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de índices de preços, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2002-2003.

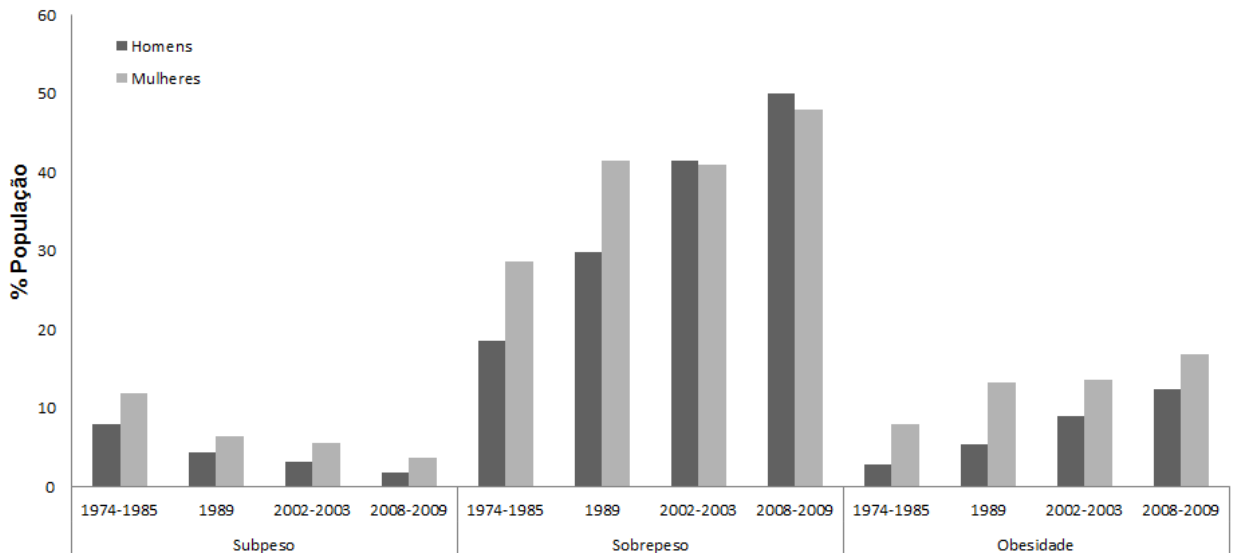


Figura 2: Evolução de indicadores na população de mais de 20 anos de idade, por sexo – Brasil – períodos 1974-75, 1989, 2002-2003 e 2008-2009. Fonte: IBGE, Diretoria de Pesquisas, Coordenação de índices de preços, Pesquisa de Orçamentos Familiares 2008-2009.

Estudo de 2012 indica que, se as tendências de aumento de peso da população se mantiverem, 2,16 bilhões de pessoas estarão com sobrepeso e 1,12 bilhões serão obesas em 2030.⁴⁹ Outro estudo relata a projeção para 2030 como 86,3% dos adultos com sobrepeso ou obesidade. Em 2048, toda a população norte americana adulta estará encaixada nesta classificação.⁵⁰ O total de custos da saúde atribuídos ao sobrepeso/obesidade dobra a cada década, atingindo valores entre 860,7 e 956,9 bilhões de dólares, ou seja, 16-18% dos custos da saúde, até 2030.⁵⁰

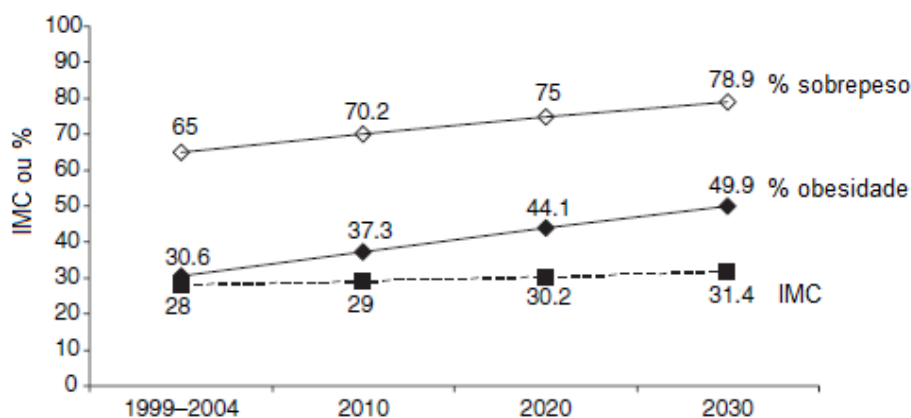


Figura 3 Projeção até o ano 2110 da evolução de IMC e percentagens de sobrepeso e de obesidade nos EUA. Adaptado da referência 50.

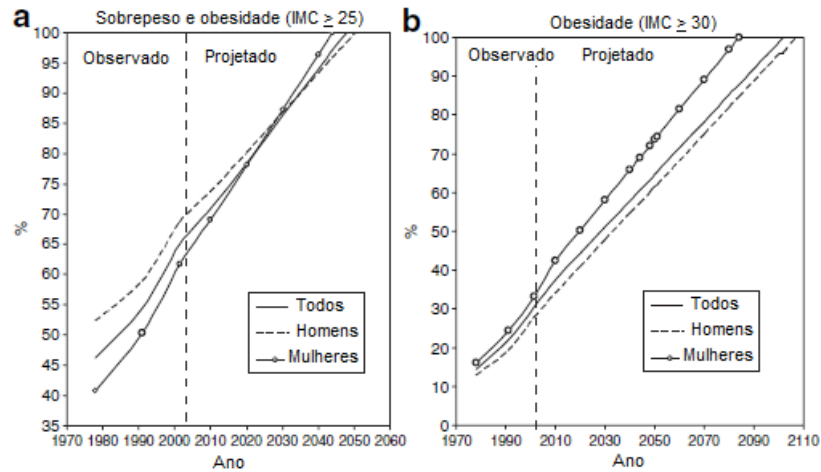


Figura 4: Projeção da prevalência de obesidade e sobrepeso entre adultos dos Estados Unidos. Adaptado da referência 50.

1.3 TIPOS DE OBESIDADE

Mulheres e homens apresentam diferentes características na distribuição de gordura corporal. As mulheres apresentam a gordura ginóide, localizada na região inferior do corpo, principalmente depositada no quadril, coxas e glúteos. Este tipo de obesidade está relacionada a alterações vasculares, frequentemente associa-se a varizes, dores nas pernas e edema.⁵¹

A obesidade androide, em forma de maçã, é prevalente nos homens. Neste caso, o corpo apresenta acúmulo de gordura na parte superior do corpo, ou seja, nos braços, tronco e abdômen. Na obesidade androide, a gordura não é localizada apenas entre a pele e músculos, mas em grande parte, dentro da cavidade abdominal causando compressão interna dos órgãos. Esta adiposidade é denominada gordura visceral e se associa a problemas cardiovasculares como hipertensão, acidente vascular cerebral (AVC), doença arterial coronariana (DAC) e infarto e problemas metabólicos como diabetes e síndrome metabólica.⁵¹

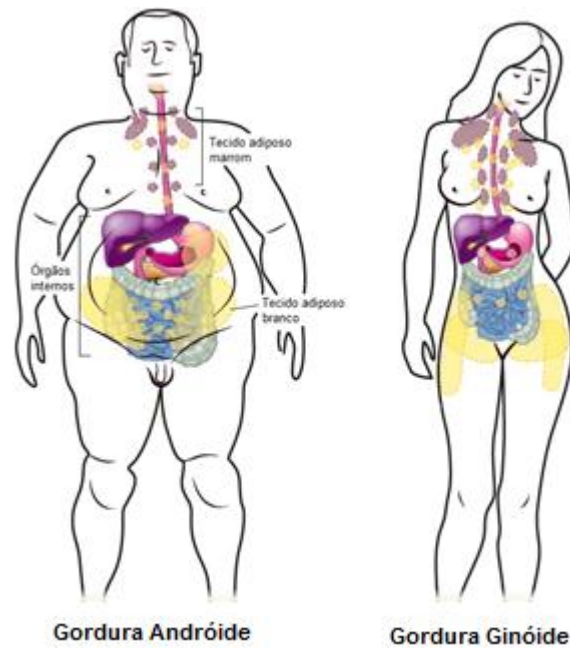


Figura 5: Tipos de obesidade. Obesidade andróide apresenta acúmulo de gordura na região abdominal. Obesidade ginóide, acúmulo de gordura na região do quadril. Adaptado da referência 52.

1.4 DOENÇAS CARDIOVASCULARES ASSOCIADAS À OBESIDADE

A obesidade é o fator desencadeante fundamental das principais DCV e metabólicas.^{9,}
^{10, 12, 53} Em meta-análise envolvendo 26 estudos, $IMC \geq 30 \text{ Kg/m}^2$ apresenta risco relativo de morte de 1,22 por todas as causas, 1,48 por doença cardiovascular e 1,57 por doença coronariana quando comparado a sujeitos sem obesidade.⁵⁴

Circunferência abdominal e relação cintura-quadril (RCQ), expressões de adiposidade visceral, são preditores para comorbidades cardiovasculares associadas à obesidade.^{55, 56, 57}

Em 2008, foi publicado estudo americano de base populacional que acompanhou 44636 mulheres por 16 anos de seguimento com objetivo de avaliar a adiposidade abdominal como causa de doença e mortalidade por DCV e câncer. No período, 3057 mortes foram identificadas, 751 por cardiopatias e 1748 por câncer. Os autores observaram que mesmo em mulheres não obesas, medidas de circunferência abdominal $> 88 \text{ cm}$ ou $RCQ > 0,88$ triplica o risco para desfecho cardiovascular.⁵⁶

Outro estudo, de 2009, acompanhou por 12 anos 5799 mulheres e 6429 homens arrolados no NHANES III. A razão cintura-coxa em ambos os sexos e a razão cintura-quadril

nas mulheres se associaram positivamente com mortalidade em adultos na meia idade (30-64 anos). O risco de mortalidade também se eleva com aumento da razão cintura-coxa e cintura-quadril tanto entre as pessoas de IMC normal (2 vezes) quanto nos obesos (2,4 vezes).⁵⁸

Apesar das grandes coortes, ainda paira a dúvida sobre qual o marcador de obesidade é primordial como descritor de risco e mortalidade por DCV. Para tentar resolver essa questão, em 2011 foi publicado estudo de meta-análise envolvendo nove coortes que juntas envolveram 82864 participantes de ambos os sexos. IMC, RCQ e circunferência abdominal foram medidas diretamente. Com média de 8,1 anos de seguimento foram vistas 6641 mortes, sendo 1998 por DCV. O risco de mortalidade por DCV aumentou linearmente em todos os quintis de ambos os marcadores de obesidade abdominal com um risco 66% maior no quintil mais alto de RCQ. Apesar destes dados, os autores concluíram que mesmo RCQ e circunferência abdominal mostrando maior magnitude de associação, não há diferença entre os três descritores de obesidade para avaliação de risco para DCV e morte.⁵⁹

1.5 OBESIDADE E O SISTEMA NERVOSO SIMPÁTICO

Reconhecendo que o sistema nervoso simpático (SNS) participa da regulação das funções metabólicas e cardiovasculares, alterações no SNS podem participar na etiologia e complicações relacionadas à obesidade.⁶⁰ A associação entre hiperatividade simpática e obesidade foi hipotetizada há quase 50 anos atrás.⁶¹ Embora muito tenha se estudado sobre este tema, ainda não era permitido, naquele momento, um parecer conclusivo sobre o perfil autonômico da obesidade. Vários fatores poderiam influenciar os resultados dos estudos, tornando-os inconclusivos. 1º) Dados obtidos com base em ensaios bioquímicos de norepinefrina plasmática ou seus metabólitos excretados na urina, possuem sensibilidade e reprodutibilidade limitadas para detecção de anormalidades adrenérgicas.⁶² 2º) A concentração plasmática de norepinefrina é dependente de diversos processos biológicos, tanto em nível

sináptico quanto pós-sináptico, além de seu papel funcional como cotransmissor de epinefrina.⁶²

Apenas a partir de duas abordagens distintas, do registro de microneurografia e da técnica de “*spillover*” da norepinefrina, pode-se concluir que o fluxo simpático do sistema nervoso central está potencializado na obesidade.^{63,64} Desta maneira, hiperatividade simpática, expõe a potenciais efeitos deletérios diferentes tecidos e órgãos.⁶⁵ Diminuição da distensibilidade vascular, rigidez arterial, disfunção endotelial, hipertrofia cardíaca e disfunção diastólica esquerda são os efeitos observados mais importantes.⁶⁶ Atualmente, está claramente estabelecido que a obesidade se associa com elevação da atividade do SNS, em particular na vasculatura dos músculos esqueléticos e renais.⁶⁷

Nem todos os obesos apresentam o mesmo nível de ativação simpática, isto parece ser mais saliente em homens do que em mulheres e em casos onde a obesidade visceral é mais proeminente que a obesidade periférica.^{68,69} A estimulação simpática, associada à obesidade, eleva a pressão arterial por via de vasoconstrição periférica e menor pressão de natriurese. Aumento de fluxo simpático para células justaglomerulares granulares do rim estimula liberação de renina, um importante indutor da atividade do sistema renina-angiotensina-aldosterona.⁷⁰

Dentre os mecanismos moleculares observados na obesidade, um dos principais é demarcado pela atividade da leptina. A leptina é um hormônio proteico, produzido pelos adipócitos em proporção direta à taxa de gordura corporal. Atua principalmente sobre o hipotálamo e suas ações principais é a inibição do apetite e aumento da atividade simpática para ativação metabólica dos tecidos (aumento do gasto energético). Ao mesmo tempo, a leptina aumenta o fluxo simpático para os rins e para a vasculatura periférica.⁷¹ A obesidade é caracterizada por elevação dos níveis circulantes de leptina, mas reduzida resposta aos efeitos anorexígenos.⁷² Infusão intravenosa de leptina, em ratos, estimula ativação do disparo simpático para os rins e estrutura vascular dos membros posteriores, bem como estimulação de secreção de epinefrina pela medula adrenal, com aumento na frequência cardíaca.⁷³

Outro fator hormonal importante presente na obesidade é a grelina. A grelina é um hormônio peptídico produzido no estômago em resposta ao jejum e funciona como antagonista dos receptores de melanocortina-4. Surpreendentemente, o nível de grelina nos obesos está diminuído em relação às pessoas com peso normal. Esta evidência reforça a teoria de que a ativação simpática induzida pela leptina, nos obesos, possa ser, em parte, devido à reduzida inibição da via de sinalização pró-opiomelanocortina.^{74,75}

Estudos recentes apontam o envolvimento da adiponectina no quadro de hiperatividade simpática obesidade-relacionada.⁷⁶ A adiponectina é excretada pelo tecido adiposo e seu nível no plasma sanguíneo é inversamente relacionado com o percentual de gordura.⁷⁷ Perda de peso corporal aumenta a concentração de adiponectina plasmática.⁷⁸ Infusão de adiponectina, em animais, provoca redução dose-dependente da atividade do nervo simpático renal e da pressão arterial.⁷⁹

Apneia obstrutiva do sono é apontada como a maior causa da hiperatividade simpática na obesidade.²⁸ A hipóxia intermitente e os despertares noturnos provocam aumento da atividade simpática durante os episódios de apneia, evoluindo para aumento da atividade simpática durante o dia, mesmo em pacientes magros.^{80,81}

1.6 TRATAMENTO DA OBESIDADE E CIRURGIA BARIÁTRICA

Dentre os diversos tipos de tratamento para a obesidade os mais consagrados consistem em dieta, prática regular de exercícios e utilização de fármacos.⁸² A recomendação ideal para diminuição de peso passa pela modificação do estilo de vida. Isto envolve primordialmente adoção de hábitos alimentares saudáveis e rotina diária de exercícios físicos. O tratamento farmacológico permanece como adjunto opcional⁸² e atualmente, bastante regulamentado.

Apesar das consistentes recomendações convencionais para o tratamento da obesidade, para tratar obesidade mórbida (obesidade grau III) a cirurgia bariátrica é considerada a melhor opção. O procedimento cirúrgico reduz em torno de 14 Kg/m², o que se reflete em aproximadamente 40 Kg de peso absoluto e 60% do excesso de peso corporal,⁸³ além de

comorbidades e mortalidade em longo prazo.^{84,85} A adoção da prática regular de exercícios físicos após cirurgia bariátrica potencializa perda de peso corporal, diminuição da massa gorda e comorbidades associadas à obesidade.⁸⁶

Apesar do índice de mortalidade pós-cirúrgico ser mínimo, entre 0,1 e 1,1% de mortes por complicações em até 30 dias,⁸³ a indicação para cirurgia bariátrica passa por avaliação criteriosa de equipe multidisciplinar e segue os preceitos estabelecidos pela Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica (SBCBM). São eles:

1) Em relação ao IMC do paciente:

- IMC acima de 40 kg/m², independentemente da presença de comorbidades.
- IMC entre 35 e 40 kg/m² na presença de comorbidades.
- IMC entre 30 e 35 kg/m² na presença de comorbidades que tenham obrigatoriamente a classificação “grave” por médico especialista na respectiva área da doença. É também obrigatória a constatação de “intratabilidade clínica da obesidade” por endocrinologista.

2) Em relação à idade do paciente:

- Abaixo de 18 anos: A operação deve ser consentida pela família ou responsável legal e estes devem acompanhar o paciente no período de recuperação.
- Entre 18 e 65 anos: sem restrições quanto à idade.
- Acima de 65 anos: avaliação individual pela equipe multidisciplinar, considerando risco cirúrgico, presença de comorbidades, expectativa de vida e benefícios do emagrecimento.

3) Em relação ao tempo de doença:

- Apresentar IMC e comorbidades em faixa de risco há pelo menos dois anos e ter realizado tratamentos convencionais prévios. Além disso, ter tido

insucesso ou recidiva do peso, verificados por meio de dados colhidos do histórico clínico do paciente.

O tipo e técnica cirúrgica são escolhidos e indicados individualmente a cada paciente. As cirurgias diferenciam-se pelo mecanismo de funcionamento. Existem três procedimentos básicos da cirurgia bariátrica e metabólica, que podem ser feitos por abordagem aberta ou por videolaparoscopia. Quanto ao tipo são divididas em:

- Restritivas: diminuem a quantidade de alimentos que o estômago é capaz de comportar.
- Disabsortivas: reduzem a capacidade de absorção do intestino.
- Mistas: com pequeno grau de restrição e desvio curto do intestino com discreta má absorção de alimentos.

No Brasil, são aprovadas quatro técnicas diferentes de cirurgia bariátrica e metabólica. São elas: BYPASS gástrico (gastroplastia com desvio intestinal em “Y de Roux”), banda gástrica ajustável, gastrectomia vertical e duodenal *switch*. O balão intragástrico, colocado por endoscopia, trata-se de terapia auxiliar para preparo pré-operatório, não sendo reconhecido como procedimento cirúrgico.

Tabela 2 – Diretrizes para tratamento da obesidade segundo o *National Heart, Lung and blood institute*.

Tratamento	IMC				
	25 – 26.9	27 – 29.9	30 – 34.9	35 – 39.9	>40
Dieta, atividade física, terapia comportamental ou todas as três	Sim	Sim	Sim	Sim	Sim
Fármacoterapia		Em pacientes com doenças relacionadas a obesidade	Sim	Sim	Sim
Cirurgia				Em pacientes com doenças relacionadas a obesidade	Sim

Recomendações consistentes com *American Heart Association, the American Medical Association, the American Dietetic Association, the Obesity Society (Practical Guide), the American Diabetes Association, the American Academy of Family Physicians, the American College of Sports Medicine, and the American Cancer Society*. Adaptado da referência 82.

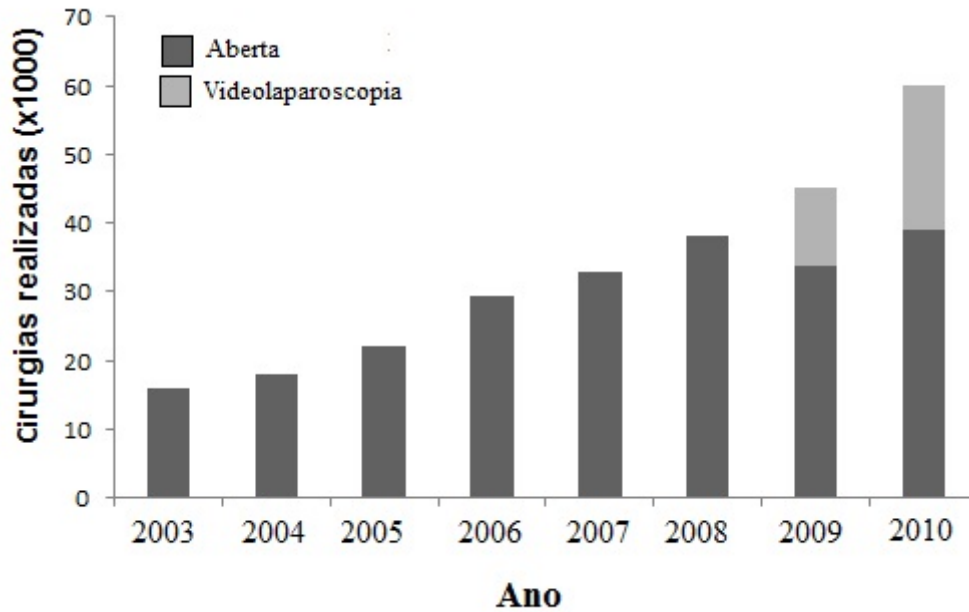


Figura 6: Evolução da cirurgia bariátrica e metabólica no Brasil no período de 2003 a 2010.
Fonte: Sociedade Brasileira de Cirurgia Bariátrica e Metabólica – SBCBM

A cirurgia bariátrica melhora as principais comorbidades associadas à obesidade. Revisão de literatura com meta-análise publicada no ano de 2012, contou com 33 estudos para avaliar o impacto da técnica de gastrectomia “em manga” na hipertensão dos pacientes submetidos à cirurgia da obesidade. Em 16,9 meses de seguimento, a hipertensão foi resolvida em 58% dos casos e melhorada ou resolvida em 75%.⁸⁷ Em outra revisão, envolvendo 136 estudos, publicado em 2004, foi reportada a incidência de hipertensão em 35,4% dos pacientes. Em 61,7 % dos casos a hipertensão foi resolvida e em 78,5% apresentou melhora ou resolução no quadro clínico.⁸³ No mesmo trabalho foi avaliado benefício da cirurgia bariátrica para diabetes tipo 2. Em 76,8 % dos casos diabetes foi completamente resolvida, e para resolução ou melhora, o resultado foi de 86%.

Além de resolver ou melhorar as principais comorbidades associadas à obesidade, a cirurgia bariátrica diminui mortalidade geral dos pacientes.⁸⁵ Num estudo que acompanhou 4047 indivíduos com obesidade (2010 tratados com cirurgia e 2037 com tratamento convencional) por até 15 anos. Durante o período de seguimento ocorreram 129 mortes (6,3%) no grupo controle e 101 mortes (5,0%) no grupo cirurgia. Infarto agudo do miocárdio (grupo

controle, 25 sujeitos e grupo cirurgia, 13 sujeitos) e câncer (grupo controle, 47 e grupo cirurgia, 29) foram as causas de morte mais comuns.⁸⁸

CAPÍTULO 2

2.1 APNEIA DO SONO

Dentre os transtornos respiratórios durante o sono, a apneia é um dos mais prejudiciais à saúde e mais facilmente identificáveis, sendo diagnosticada em torno de um terço da população.¹⁶ A apneia do sono é subdividida em central, obstrutiva e mista,⁸⁹ e é caracterizada por interrupção do fluxo ventilatório por mais de 10 segundos, dessaturação do oxigênio e fragmentação do sono.⁹⁰ Apesar das características semelhantes a principal diferença entre apneias obstrutivas e centrais é a presença ou ausência de esforço respiratório.⁹¹

A apneia central é causada por disfunção dos centros neurais reguladores da respiração. Prevalente na insuficiência cardíaca congestiva^{92,93} ocorre quando cessa o estímulo ventilatório central resultando em períodos repetitivos de ventilação insuficiente com ausência de movimentos tóraco-abdominais.^{94, 95}

A apneia obstrutiva é caracterizada pela oclusão repetitiva, total ou parcial da via aérea superior durante o sono. Observa-se manutenção do esforço respiratório apesar do colapso da faringe. O quadro obstrutivo da apneia do sono pode ser devido à anormalidade anatômica, controle anormal da musculatura da via aérea e deslocamento rostral de fluidos em decúbito.^{96,97}

Juntamente com os episódios de apneia, os pacientes normalmente apresentam eventos de hipopneia durante o sono. Hipopneias diferenciam-se de apneias quanto ao grau de obstrução da faringe e são definidas como redução de 50% do fluxo ventilatório acompanhado de pelo menos 3% de dessaturação da hemoglobina ou despertares acusado por eletroencefalograma.⁸⁹

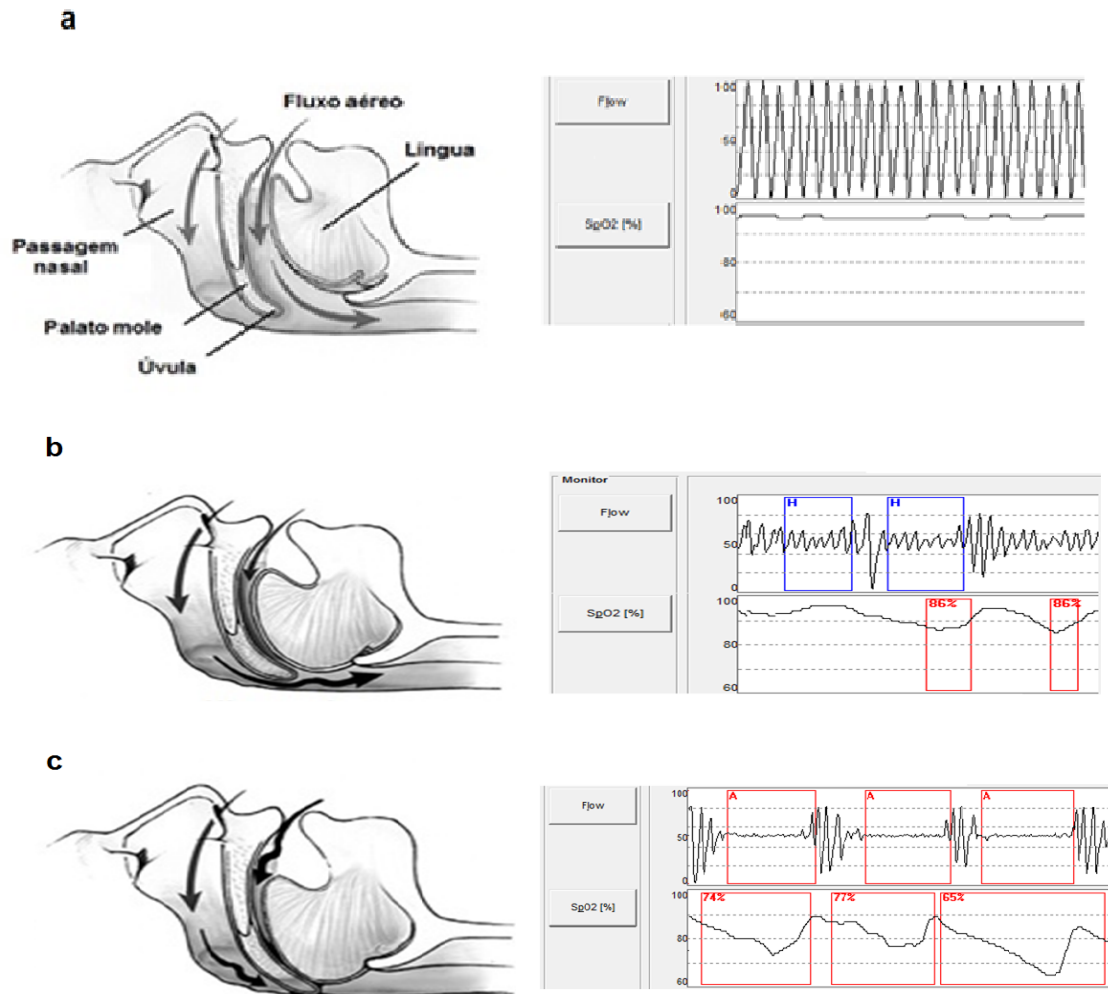


Figura 7: (A) Estruturas da via aérea superior normal, mostrando o fluxo aéreo normal pela faringe e o traçado da polissonografia normal. Durante o sono, devido ao relaxamento da musculatura abduzora da faringe, pode ocorrer obstrução parcial do fluxo aéreo, (B) a hipopneia visualizada na polissonografia como redução de mais de 50% do fluxo aéreo, ou obstrução completa, a apneia visualizada como redução do fluxo aéreo a menos de 10% do normal (C). Adaptada da referência 24.

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) compreende os sinais e sintomas aliado a presença significativa de apneias e hipopneias durante o sono.⁸⁹ Os critérios para diagnóstico da síndrome, segundo a *American Academy of Sleep Medicine*⁸⁹ estão expostos na Tabela 3.

Tabela 3 – Critérios diagnósticos para SAOS no adulto

Critérios (A + B + D) ou (C + D)

A) No mínimo uma das seguintes queixas:

- Episódios involuntários de sono durante a vigília
- Sonolência excessiva diurna (SED)
- Sono não reparador
- Fadiga
- Insônia
- Acordar com pausas respiratórias, engasgos ou asfixia
- Relato de ronco alto e/ou pausas respiratórias no sono por observador

B) Polissonografia (PSG): cinco ou mais eventos respiratórios detectáveis (apneias e/ou hipopneias e/ou despertares relacionados a esforço respiratório)/hora de sono. Evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

C) PSG: 15 ou mais eventos respiratórios detectáveis (apneias e/ou hipopneias e/ou despertares relacionados a esforço respiratório)/hora de sono. Evidência de esforço respiratório durante todo ou parte de cada evento.

D) O distúrbio não pode ser mais bem explicado por outro distúrbio do sono, doenças médicas ou neurológicas, uso de medicações ou distúrbio por uso de substâncias.

A gravidade da SAOS é determinada pelo índice de apneias e hipopneias (IAH), obtido pela divisão do total de apneias e hipopneias pelo número de horas dormidas. É considerado IAH normal até 5AH/h, SAOS leve se o IAH estiver entre 5 e 15AH/h, SAOS moderada IAH entre 15 e 30AH/h e SAOS grave IAH acima de 30 eventos por hora. Utilizando-se critérios para diagnóstico que levam em consideração eventos respiratórios com despertares relacionados à resistência da via aérea superior (*Respiratory effort-related arousal*, RERAs), é obtido o índice de distúrbio respiratório (IDR). Pacientes com IDR maior que cinco eventos/hora são considerados com apneia do sono.⁸⁹

2.2 EPIDEMIOLOGIA DA APNEIA DO SONO

No início da década de 90, a SAOS era prevalente entre 2 a 4% da população americana em geral.⁹⁸ Contudo a prevalência de SAOS pode variar de acordo com o método diagnóstico e a população estudada.^{99,100} Em 2004, na Índia, a prevalência de SAOS foi constatada em 7,5%

dos homens e 4,5% das mulheres.¹⁰¹ Em pacientes coreanos, 4,5% de homens e 2,3% de mulheres apresentaram diagnóstico de SAOS.¹⁰² Na Europa estima-se que entre 26 e 28% da população entre 30 e 70 anos apresente IAH $\geq 5/h$ e entre 7 e 14% IAH $\geq 15/h$.¹⁰³

O estudo epidemiológico mais adequado para avaliar prevalência de SAOS foi realizado na população de São Paulo no Brasil e publicado em 2010.¹⁶ O estudo incluiu 1042 pacientes (40,1% com peso normal, 38,4% com sobrepeso e 21,5% com obesidade), com média de 42 anos de idade, que realizaram polissonografia (PSG) convencional no laboratório do sono. Os resultados apontaram SAOS em 32,8% dos pacientes. Entre os idosos acima de 70 anos, SAOS foi prevalente em 95% dos casos. Estes resultados reforçam a afirmação de que SAOS está entre os maiores problemas de saúde pública.¹⁰⁴

2.3 FATORES DE RISCO PARA APNEIA O SONO

A obesidade está associada com a gravidade da SAOS havendo diferenças entre os gêneros. Em mulheres, o percentual de gordura na região cervical e o IMC explicariam 33% da variância do IAH. Nos homens, a gordura na região abdominal e a razão pescoço/cintura respondem por 37%.¹⁰⁵

A obesidade é um dos principais fatores de risco para SAOS¹⁸ uma vez que nos obesos o tamanho da via aérea está diminuída, predispondo a colapsabilidade. O aumento da circunferência cervical, por acúmulo de gordura, é melhor preditor para apneia do sono do que IMC.^{106, 107} Foi demonstrado que tecidos moles da via aérea superior (língua, paredes laterais da faringe, palato mole e camada de gordura no espaço perifaríngeo) são significativamente maiores em portadores de SAOS (Figura 8).

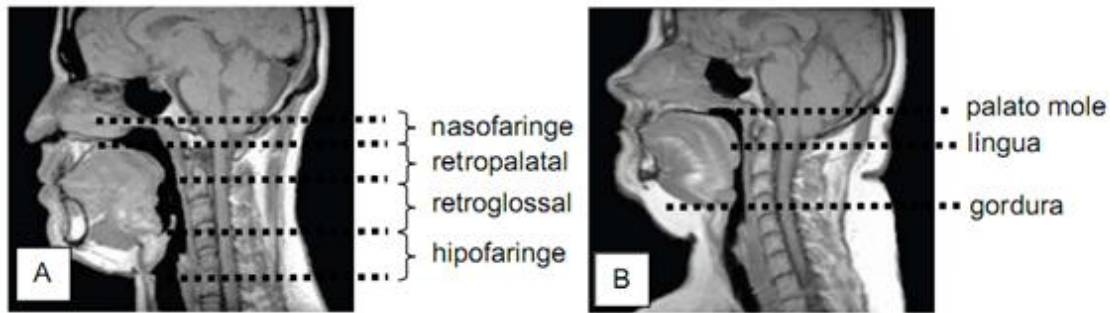


Figura 8: Imagem sagital de crânio e face obtida por ressonância magnética. A: Indivíduo normal. B: Indivíduo com apneia do sono grave. Observa-se que o indivíduo com apneia apresenta acúmulo de gordura na região submentoniana, na língua e na nuca. O aumento do palato mole e da língua tornam a via aérea estreitada na oro faringe. Adaptada da referência 109.

Apesar de a obesidade ser determinante, foi visto que 60% dos pacientes com SAOS não são obesos.¹⁰⁸ Em pacientes com SAOS, são observadas algumas anormalidades craniofaciais que propiciam o desenvolvimento da síndrome. São elas: retrognatia, palato mole rebaixado, hipertrofia tonsilar e macroglossia.^{109, 110}

Anormalidades craniofaciais geram sinergismo com obesidade em pacientes de SAOS. Em obesos apneicos o fechamento da via aérea ocorre principalmente na velofaringe. Se acompanhado de recuo mandibular, o colapso ocorre na velofaringe e na orofaringe.¹¹¹ Essas características agravam ainda mais o risco se associadas à população do sexo masculino, na meia idade ou idosos, roncadores, portadores de fadiga e em presença de sono não reparador.¹¹¹

2.4 CONSEQUÊNCIAS CARDIOVASCULARES DA APNEIA DO SONO

Desde o final da década de 60 a relação entre distúrbios do sono e alterações no sistema respiratório e cardiovascular é encontrada na literatura.¹¹² Sabe-se que hipertensão arterial sistêmica (HAS) é a principal causa de doença cardiovascular e o *Sleep Heart Health Study* relatou associação de apneia do sono, mesmo leve, com maior incidência de doença cardiovascular.¹¹⁵

Em 2000, foram publicados três artigos que amostraram mais de 9 mil pessoas e representam a melhor evidência de que a apneia do sono causa HAS. O *Sleep Heart Health Study* acompanhou 6132 pessoas e observou maior prevalência de HAS em indivíduos com

IAH acima de 5 eventos por hora.²¹ O *Wisconsin Sleep Cohort Study* avaliou 709 pacientes, com seguimento mínimo de 4 anos, demonstrando associação positiva entre IAH e o risco de desenvolvimento de HAS, mesmo a partir de valores de IAH tão baixos quanto 0,1 AH/h.²⁰ O terceiro estudo, transversal, com 2677 participantes demonstrou aumento de 11% no risco de HAS para cada aumento de 10 pontos no IAH.¹¹³ A partir desses dados, comprovou-se existir relação direta e independente entre o grau de transtorno respiratório do sono e o risco para HAS. A associação entre apneia do sono e pressão arterial foi também comprovada em 2002.¹¹⁴

Está consolidado o papel da hipóxia intermitente cíclica e dos despertares nos danos cardiovasculares oriundos da SAOS.²⁵ Pacientes com apneia apresentam risco elevado para diversas cardiopatias^{115,116,117} como arritmia cardíaca,^{118,119} infarto,^{120,121} AVC^{23,122} morte súbita¹²³ e mortalidade por todas as causas.^{124,125}

Subjacente aos acometimentos cardiovasculares resultantes da SAOS é visto uma série de eventos fisiológicos, hemodinâmicos, mecânicos e neurais²⁵. Apesar de não serem totalmente entendidos, os mecanismos apresentam-se como sensibilidade dos quimiorreceptores centrais e periféricos,¹²⁶ hiperatividade do sistema nervoso simpático,^{127,28} diminuição da ativação dos barorreceptores¹²⁸ e disfunção endotelial.^{27,129}

2.5 TRATAMENTO DA APNEIA DO SONO

As opções mais simples para tratamento da SAOS incluem abstinência de álcool e sedativos, higiene do sono, desobstrução nasal e terapia posicional. Redução de peso através de dietas hipocalóricas, também é maneira efetiva de reduzir a gravidade da síndrome, melhorar a eficiência do sono e diminuir o ronco. Mudanças no estilo de vida com intuito de adquirir peso adequado, hábitos alimentares saudáveis e rotina de atividade física, sempre são passos a serem seguidos por portadores de SAOS.^{130,131}

No caso da obesidade mórbida, técnicas de cirurgia bariátrica mostram-se efetivas na redução da gravidade da SAOS em adultos^{132,133,134} e adolescentes.¹³⁵ Em revisão com meta-

análise que avaliou 12 estudos envolvendo 342 pacientes submetidos à cirurgia bariátrica, o IAH foi reduzido de 54,7 eventos/h para 15,8 eventos/hora, em média, 523 dias após o procedimento.¹³⁶

Outras abordagens cirúrgicas podem ser consideradas para tratamento da SAOS. Em pacientes com anormalidades anatômicas como retrognatismo severo, utiliza-se distração osteogênica para avanço mandibular,^{137,138,139} tonsilectomia para casos em que a SAOS é gerada por hipertrofia tonsilar.^{140,141} Traqueostomia também pode ser utilizada em alguns casos.¹⁴²

Tratamento da SAOS com aparelhos intra-orais, utilizados durante o sono, é uma alternativa bem tolerada pelos pacientes. Os aparelhos são de fácil manuseio. Quando presos aos dentes, avançam a mandíbula e língua, ampliando o espaço retrofaríngeo. A utilização destes dispositivos reduz o IAH, o ronco e a sonolência diurna.¹⁴³

Aparelhos de pressão positiva contínua na via aérea (*Continuous positive airway pressure* – CPAP) foram introduzidos em 1981.¹⁴⁴ O aparelho consiste num rotor de pequenas dimensões que gera pressão aérea contínua. Uma máscara aplicada sobre o nariz garante que a pressão do ar inspirado mantenha aberta a faringe. A pressão é ajustada individualmente para manter a faringe permeável e eliminar eventos respiratórios como apneias e hipopneias, ronco e dessaturação da hemoglobina, durante todas as fases do sono e em qualquer posição corporal.^{145,146,147} A eficácia do CPAP foi testada em diversos estudos. A eficiência, porém, depende da adesão do paciente ao tratamento. O equipamento deve ser usado todas as noites. Mesmo com adesão parcial o CPAP reduz a sonolência, sintomas neurocognitivos, a pressão arterial^{148,149} e melhora qualidade de vida.

CAPÍTULO 3

3.1 CONTROLE NEURAL DO FLUXO SANGUÍNEO DURANTE EXERCÍCIO

O controle cardiovascular durante o exercício, estático e dinâmico, resulta da sinergia de mecanismos de excitação e inibição do SNA. No início do exercício a atividade parassimpática é rapidamente reduzida enquanto ocorre um aumento mais lento da atividade simpática.¹⁵⁰ Esta substituição é proporcional à intensidade do esforço e volume de massa muscular solicitada para realização da atividade.¹⁵¹ Durante o exercício, o débito cardíaco (DC) aumenta proporcionalmente com o consumo de oxigênio. Da mesma maneira, o fluxo sanguíneo é redistribuído da musculatura inativa para os músculos em atividade e miocárdio. Durante esse período, o sistema nervoso simpático é o principal responsável pela modulação pressórica através do aumento da pressão arterial e vasoconstrição na musculatura inativa.¹⁵²

Durante exercício unilateral de flexão do tornozelo, foi medido fluxo sanguíneo e atividade nervosa simpática muscular (ANSM) da panturrilha na perna oposta. Adicionado exercício de pressão manual, ANSM elevou-se, mas o fluxo de sangue na panturrilha permaneceu sem alteração. Quando foi aplicada isquemia ao exercício de contração do antebraço, ANSM foi ainda mais elevada, assim como a pressão arterial e resistência vascular da perna.¹⁵³ Estes resultados indicaram que o aumento da resistência vascular na perna e o aumento de pressão arterial, durante a oclusão circulatória, poderiam estar ligados ao aumento da ANSM. Este aumento na atividade simpática foi reflexamente evocado pelo acúmulo de metabólitos no trabalho de antebraço.

Ativação simpática do SNA exerce controle extrínseco sobre a vascularização do músculo esquelético, primariamente através da liberação de norepinefrina.¹⁵¹ Em repouso, os capilares musculares apresentam 50 - 70% do seu diâmetro máximo.¹⁵⁴ Por meio da dilatação das arteríolas e aumento da superfície da área de difusão,¹⁵⁵ a resposta inicial à ativação da unidade motora é o aumento da extração de oxigênio disponível.¹⁵⁶ Com a necessidade de maior liberação aeróbica de adenosina trifosfato (ATP), o fluxo sanguíneo aumenta as custas de

progressiva dilatação de mais e maiores ramos da rede capilar.¹⁵⁷ Nos músculos em repouso, a estimulação nervosa simpática contrai os vasos de resistência.

A contração muscular esquelética ativa dois tipos de receptores: 1) mecanorreceptores, sensíveis à deformação mecânica da unidade músculo-tendão; 2) metaborreceptores, sensíveis ao acúmulo de metabólitos.²⁹ A ativação desses receptores, constituídos por fibras neurais do tipo III e IV, respectivamente, relaxa células musculares vasculares lisas para aumentar a perfusão capilar e condutância vascular. A fibra do tipo IV possui propriedades específicas, principalmente quanto ao período de latência entre o início da contração e o estímulo das fibras e resposta à oclusão pós-exercício. A manutenção da descarga elétrica durante o período de isquemia pós-exercício define que estas fibras são capazes de sinalizar o desequilíbrio entre o fluxo sanguíneo e metabolismo muscular ao final da contração muscular.³¹ Este efeito, resultante de redistribuição do fluxo sanguíneo e resistência vascular pelo exercício, mediado pelas fibras do tipo IV, é chamado de metaborreflexo muscular.^{29, 158}

3.2 METABORREFLEXO

O metaborreflexo é um dos pontos fundamentais para os ajustes cardiovasculares durante o exercício físico. O estudo do metaborreflexo é feito a partir da técnica de oclusão circulatória pós-exercício (OCPE). Com esta técnica, são induzidas as respostas cardiovasculares ao componente metabólico do exercício. Desta maneira, é possível avaliar isoladamente a contribuição das fibras quimiosensíveis e metabosensíveis em resposta ao estímulo motor.¹⁵⁹ Além disso, ANSM, componente primordial para ativação do metaborreflexo, é intensamente responsiva à OCPE. Esta resposta neural, sustentada durante o OCPE em valores acima do repouso, está associada à paralela vasoconstrição nos membros inativos.¹⁶⁰

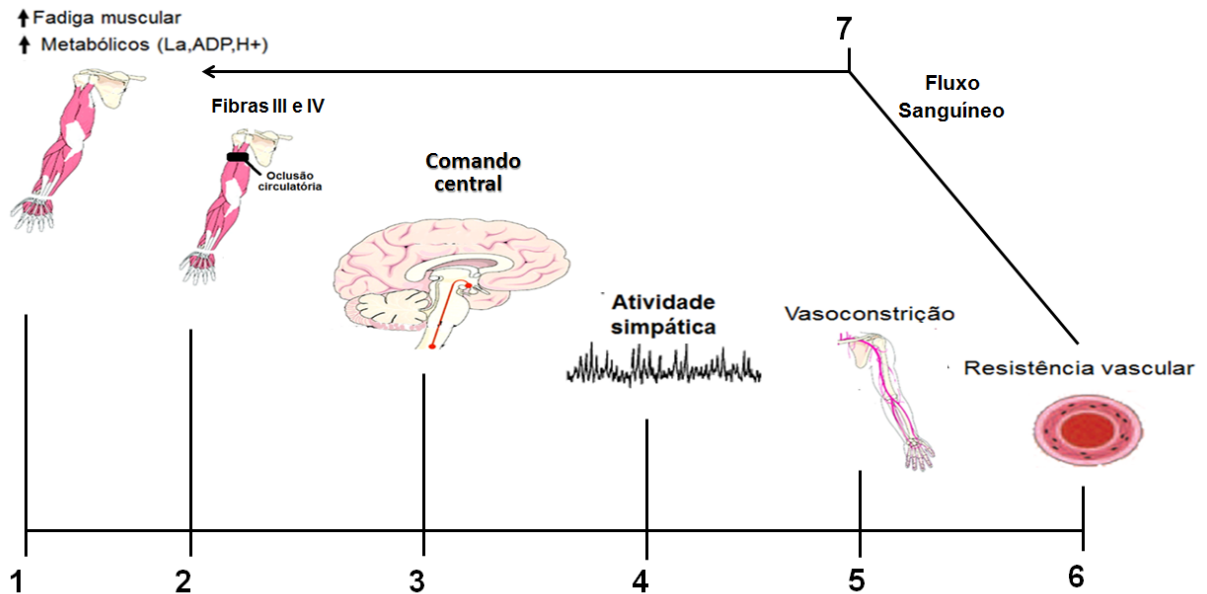


Figura 9: Representação esquemática do mecanismo de ação do metaborreflexo muscular do antebraço. (1) Durante exercício, em intensidades moderadas e elevadas, com aumento da fadiga muscular, há liberação de metabólitos (La, ADP, H⁺) na corrente sanguínea. (2) Através da técnica de oclusão circulatória pós-exercício é possível estimular seletivamente fibras do tipo III e IV. (3) O estímulo, via aferências nervosas, é percebido pelo comando central no cérebro. (4) Como resposta, o sistema nervoso autônomo aumenta a atividade nervosa simpática. (5) A partir da hiperatividade simpática a musculatura em repouso entra em vasoconstrição. (6) Com a vasoconstrição, a resistência vascular nos leitos musculares inativos é aumentada. (7) O produto final é a redistribuição do fluxo sanguíneo da musculatura inativa para os músculos em atividade. Adaptado da referência **Erro! Indicador não definido.**

A ativação do metaborreflexo é desencadeada pela hipoperfusão do músculo esquelético ativo^{161,162} e pela liberação de substâncias advindas do próprio músculo e/ou endotélio vascular em atividade. Durante OCPE, existe associação linear inversa entre diminuição do pH intracelular do músculo ativo e resposta reflexa fisiológica do sistema cardiovascular.¹⁶³ A partir da diminuição do pH, e conseqüente acidose durante o exercício, especialmente em indução seletiva do metaborreflexo pela OCPE, é evidenciada elevação na pressão arterial, resistência vascular e atividade nervosa simpática.^{164,165}

A ativação do metaborreflexo durante exercício leve e moderado evoca aumento da frequência cardíaca, DC, pressão arterial média, desempenho ventricular, mobilização do volume central de sangue e vasoconstrição em músculos esqueléticos não ativos.¹⁶⁶ Tem sido demonstrado que, durante trabalho com cargas leves e moderadas, a resposta pressórica é devida ao aumento do DC. Esta resposta aumenta a quantidade total de sangue disponível para o músculo ativo, exercendo assim, papel importante para contornar as condições isquêmicas que podem ocorrer dentro da musculatura em exercício.¹⁶⁷ A ativação do metaborreflexo é marcada

por importante aumento no DC e mudança na condutância vascular nas áreas não isquêmicas. Contudo, durante exercício isométrico intenso, com aumento substancial da pressão de perfusão sem qualquer aumento do DC provavelmente não melhora o fluxo sanguíneo na musculatura ativa. É necessária uma resposta pressórica substancial através de vasoconstrição periférica no leito vascular inativo.¹⁶⁶ Sendo assim, qualquer redução no fluxo sanguíneo dos membros ativos pode provocar respostas reflexas. Desta forma, em cargas de moderadas e intensas ($\geq 30\%$ da força de contração voluntária máxima mantida isometricamente),¹⁶⁸ o metaborreflexo muscular pode ser tonicamente ativado e pode contribuir para o aumento da atividade simpática.¹⁶⁹

Contudo a resposta do metaborreflexo é muito mais abrangente do que reposição de fluxo sanguíneo à musculatura isquêmica, está ligada primordialmente à entrega de O_2 . Uma vez que a oferta de O_2 cai abaixo de um determinado limiar, o acúmulo de metabólitos é exponencialmente percebido. Este processo é visto no momento em que a entrega O_2 ao músculo ativo apresenta-se reduzida. Neste momento, ocorre aumento na atividade simpática através do metaborreflexo muscular. No sentido de repor esse déficit, pequenos aumentos no teor de O_2 arterial, juntamente com aumentos moderados no fluxo de sangue, são capazes de provocar aumentos significativos na entrega de O_2 para a musculatura. Portanto, a ativação do metaborreflexo durante o exercício dinâmico, expressa uma resposta pressórica que atua para restaurar parcialmente o fluxo sanguíneo e, além disso, este reflexo também atua para aumentar a concentração sanguínea de O_2 arterial.¹⁶⁹

O metaborreflexo é apontado também como um mecanismo de dupla função. Pode tanto elevar quanto diminuir o fluxo sanguíneo do músculo. Isto é dependente de vários fatores; (1) da intensidade (2) do modo de contração, (3) do membro em que o reflexo é evocado, (4) da força do sinal definido pela massa muscular envolvida no esforço, (5) da medida em que o fluxo de sangue é redistribuído de leitos vasculares inativos para aumentar o volume sanguíneo central e (6) da medida em que o DC pode ser aumentado durante o exercício.¹⁶⁷

3.3 MODULAÇÃO DO METABORREFLEXO EM DIFERENTES POPULAÇÕES

O metaborreflexo tem sido estudado em diversas populações e cenários de pesquisa. Em condições normais, a resposta vasoconstritora ao acúmulo de metabólitos parece ser fator limitante do desempenho físico.^{170,171}

Em pacientes com insuficiência cardíaca (IC), sabe-se que o fluxo sanguíneo periférico encontra-se diminuído em repouso.¹⁷² Especula-se que esta defasagem hemodinâmica pode ser um dos mecanismos subjacentes à intolerância ao exercício nesta população.¹⁷³ Estudando grupo de 13 pacientes com IC em protocolo de exercício moderado de prensão manual para avaliar a resposta do fluxo sanguíneo, foi visto que não houve prejuízo na capacidade de vasodilatação durante o esforço comparado ao grupo controle. Isto levou os autores a concluir que a falta de capacidade funcional de exercício na IC, não se deve à anormalidade nos mecanismos vasodilatadores intrínsecos dos vasos sanguíneos.¹⁷⁴

Em 2004, Kon e colaboradores, compararam pacientes com IC com grupo de saudáveis. Avaliaram as respostas cardiovasculares durante indução seletiva do metaborreflexo em protocolo de exercício moderado de prensão manual. Foi visto que, durante o período de OCPE, o aumento da pressão arterial sistólica foi semelhante entre os grupos. Contudo, a mudança na resistência vascular periférica da panturrilha no grupo IC foi significativamente menor assim como a área sob a curva. Estes dados indicaram que o metaborreflexo em portadores de IC está diminuído devido à incapacidade de aumento da resistência vascular na musculatura em repouso. A diminuição da atividade do metaborreflexo foi associado à gravidade da doença.¹⁵⁹ Contudo, este tema está em aberto. Muito se discute a hiperativação simpática como sendo a causa principal da hipertensão essencial.¹⁷⁵ Neste cenário o exercício físico é fundamental na terapia anti-hipertensiva, uma vez que gera redução no tônus simpático cardíaco, ANSM e pressão arterial. O exercício ainda é responsável por melhorar a sensibilidade baroreflexa arterial, e diminuir frequência cardíaca.¹⁷⁶ Desta forma, faz sentido inferir que menor descarga simpática em exercício e durante indução seletiva do metaborreflexo, seria um interessante efeito adaptativo ao exercício.

Em idosos, alguns estudos sugerem que o metaborreflexo está atenuado.^{177, 178} O envelhecimento apresenta declínio da função vascular, está associado com elevação do tônus do sistema nervoso simpático em repouso e maior resposta vasoconstritora. Contudo, outros resultados demonstraram que os indivíduos mais velhos apresentam respostas hemodinâmicas ao exercício de prensão manual estático e ação seletiva do metaboreflexo muscular semelhantes quando comparados com indivíduos jovens.^{179,180}

O metaborreflexo foi investigado em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica.¹⁸¹ Para este experimento, foram avaliados 16 pacientes com doença pulmonar, moderada e grave, e 13 pessoas saudáveis alocados no grupo controle. Os dois grupos eram semelhantes quanto à idade, peso, altura, IMC, pressão arterial sistólica, pressão arterial diastólica, pressão arterial média, fluxo sanguíneo da panturrilha e resistência vascular da perna. Para avaliação do metaborreflexo, os voluntários foram submetidos ao protocolo de exercício estático de prensão manual a 30% da contração voluntária máxima, durante 3 minutos, seguido de recuperação com ou sem OCPE. O fluxo sanguíneo e a resistência vascular foram medidos na perna direita. Durante indução seletiva do metaborreflexo, no período de OCPE, o grupo controle apresentou elevação da pressão arterial média e resistência vascular em comparação ao período sem OCPE. Diferentemente, os pacientes, apesar de manterem a pressão arterial média elevada durante OCPE, resistência vascular da perna não foi diferente em relação ao período sem OCPE. A área sob a curva da resistência vascular no momento OCPE+/- foi comparada entre os grupos. O grupo com doença pulmonar apresentou área significativamente menor em relação ao grupo controle. Estes resultados indicaram que, pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica, apresentam resposta atenuada à indução seletiva do metaborreflexo comparado ao grupo controle.¹⁸¹

Na obesidade, as respostas hemodinâmicas ao exercício parecem estar alteradas. Contudo os resultados dos estudos são contraditórios. Em 2001, Negrão e colaboradores, avaliaram 40 mulheres obesas (IMC = $35 \pm 0,4$ Kg/m²) normotensas e 15 mulheres magras ($22,7 \pm 0,8$ kg/m²). O objetivo do estudo foi comparar a resposta do metaborreflexo ao exercício

estático de preensão manual. Ambos os grupos foram avaliados quanto à resposta da frequência cardíaca, pressão arterial média, resistência vascular do antebraço, fluxo sanguíneo do antebraço e ANSM, em protocolo de exercício isométrico de preensão manual em duas intensidades, 10% e 30% da contração voluntária máxima. Nos resultados, foi observado que, no repouso as mulheres obesas apresentaram maior ANSM, frequência cardíaca resistência vascular do antebraço e menor fluxo sanguíneo no antebraço que as mulheres com peso normal. Durante o exercício com 10% de intensidade, frequência cardíaca, pressão arterial média, resistência vascular, fluxo sanguíneo e ANSM elevaram-se similarmente nos dois grupos. Resultados semelhantes observados durante o exercício moderado (30% da contração voluntária máxima). No período de OCPE, ANSM permaneceu elevada nos dois grupos. Apesar disso, foi observada que a alteração na ANSM em relação ao repouso foi menor no grupo de mulheres com obesidade do que nas mulheres magras. A conclusão foi de que, apesar da resposta vasodilatadora ao exercício isométrico estar preservada, o controle do metaborreflexo muscular apresentou-se diminuído nessa população.³⁴

Os achados de Dipla e colaboradores,³³ em 2010, não concordam com estes resultados. Neste estudo foram avaliados 27 meninos, 14 com obesidade e 13 magros, entre 11 e 12 anos. Foi observado que, nos meninos magros, a resistência periférica total elevou-se durante o exercício de preensão manual e declinou após o estímulo, enquanto nos obesos não houve redução significativa da resistência vascular. No período de OCPE, a sensibilidade média dos barorreceptores voltou ao normal nos meninos magros, porém nos obesos elevou-se em comparação ao repouso e ao grupo controle. A atividade barorreflexa no período pós-exercício foi correlacionada com IMC ($R=0,56$; $P<0,05$). Os autores afirmaram que o metaborreflexo em crianças obesas é similar ao de crianças magras, contudo, a manutenção da pressão arterial elevada durante período de OCPE ocorre por diferentes mecanismos. Como conclusão, relataram que, crianças obesas apresentam alterações hemodinâmicas e no controle reflexo durante exercício e recuperação.³³

Também em 2010, estudo comparou dois grupos de adultos obesos com controle. Um grupo realizou exercício para o antebraço e o outro para membro inferior. O objetivo foi avaliar se as pessoas com obesidade exibem redução do fluxo sanguíneo muscular em resposta ao exercício dinâmico comparados com pessoas eutróficas. Os dados obtidos apontaram para preservação da vasodilatação no músculo esquelético em exercício de antebraços e pernas em adultos jovens obesos.¹⁸²

Os resultados dos estudos apontam para associação positiva entre obesidade e aumento de atividade nervosa simpática, pressão arterial e resistência vascular. Em 2003, foi publicado estudo que investigou os possíveis benefícios da perda de peso no controle neural do metaborreflexo e nas variáveis hemodinâmicas envolvidas.³⁵ Comparado ao grupo controle, dois grupos foram acompanhados durante quatro meses. Um grupo recebeu dieta hipocalórica isolada, o outro grupo realizou exercício associado à dieta. No início do estudo os três grupos não diferenciavam quanto às características físicas, variáveis neurais, características sistêmicas e vasculares. Ao final dos quatro meses de investigação, os grupos dieta isolada e dieta + exercício diminuíram peso e massa gorda. Nos dois grupos ANSM em repouso também diminuiu significativamente. Durante a indução seletiva do metaborreflexo por OCPE, dieta isolada e dieta + exercício mantiveram níveis de ANSM acima do nível basal, enquanto o grupo controle não apresentou diferença. Contudo, condutância vascular do antebraço aumentou apenas no grupo que associou exercício físico à dieta.³⁵ Apesar de os autores concluírem que a perda de peso, tanto por dieta isolada quanto por dieta + exercício melhoram a resposta da atividade do metaborreflexo, não foi possível isolar o efeito da perda de peso no metaborreflexo uma vez que a condutância vascular melhorou apenas no grupo que realizou exercício.

Estudo publicado em 2008¹⁸³ investigou, em sujeitos com sobrepeso e obesidade, o efeito da perda de peso através de dieta hipocalórica na função vascular periférica. O objetivo foi avaliar se a perda de peso estaria associada à melhora na função vascular, representada pela dilatação endotélio-dependente, resistência e condutância vascular. Após 16 semanas, 26

sujeitos que completaram o programa no grupo intervenção haviam reduzido 9 Kg de massa corporal total. Concomitantemente, fluxo sanguíneo da artéria braquial, mediado por dilatação, aumentou 30%. Pico de fluxo sanguíneo no antebraço aumentou 26% durante infusão de acetilcolina. Este achado foi inversamente relacionado com a redução da razão da proporção de gordura visceral abdominal/ gordura subcutânea ($r = -0.46$).¹⁸³

A musculatura respiratória representa uma situação especial quanto a ativação do metaborreflexo. A resposta é mediada pela fadiga da musculatura envolvida na ventilação. Em situações de esforços intensos, o fluxo sanguíneo da musculatura periférica é desviado para a musculatura respiratória, visando a sustentar o trabalho e prorrogar o momento de fadiga. Em indivíduos jovens, saudáveis, praticantes de corrida e sedentários, comparou-se a diminuição do fluxo sanguíneo na panturrilha mediado por metaborreflexo durante fadiga da musculatura inspiratória. Durante o protocolo, o tempo até a falha no exercício, o aumento da pressão arterial média e frequência cardíaca foram semelhantes nos dois grupos. O fluxo sanguíneo da panturrilha e resistência vascular permaneceu inalterado nos indivíduos treinados enquanto nos sedentários houve diminuição do fluxo de sangue e aumento da resistência vascular do membro inferior. Com estes resultados os autores concluíram que em indivíduos treinados aerobiamente o metaborreflexo está atenuado em comparação a indivíduos sedentários.¹⁸⁴

REFERÊNCIAS

- ¹ Wang Y, Beydoun MA. The obesity epidemic in the United States - gender, age, socioeconomic, racial/ethnic, and geographic characteristics: a systematic review and meta-regression analysis. *Epidemiol Rev.* 2007;29:6-28.
- ² Lopez KN, Knudson JD. Obesity: From the Agricultural Revolution to the Contemporary Pediatric Epidemic. *Congenit Heart Dis.* 2012;7:189-99.
- ³ National Task Force on the Prevention and Treatment of Obesity. Overweight, obesity, and health risk. *Arch Intern Med.* 2000;160:898-904.
- ⁴ Flegal KM, Graubard BI, Williamson DF, Gail MH. Excess deaths associated with underweight, overweight, and obesity. *JAMA.* 2005;293:1861-1867.
- ⁵ World Health Organization. <http://www.who.int/en/>.
- ⁶ Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, Carroll MD, Curtin LR, Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA.* 2004;291:2847-2850.
- ⁷ Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of obesity and trends in body mass index among US children and adolescents, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307:483-90.
- ⁸ Flegal KM, Carroll MD, Kit BK, Ogden CL. Prevalence of obesity and trends in the distribution of body mass index among US adults, 1999-2010. *JAMA.* 2012;307:491-7.
- ⁹ Lavie CJ, Milani RV, Ventura HO. Obesity and cardiovascular disease: risk factor, paradox and impact of weight loss. *J Am Coll Cardiol.* 2009;53:1925-32.
- ¹⁰ Van Gaal LF, Mertens IL, De Block CE. Mechanisms linking obesity with cardiovascular disease. *Nature.* 2006;444:875-80.
- ¹¹ Klein S, Allison DB, Heymsfield SB, et al. Waist circumference and cardiometabolic risk: a consensus statement from shaping America's health: association for weight management and obesity prevention. *Am J Clin Nutr.* 2007;85:1197-202.
- ¹² Hubert HB, Feinleib M, McNamara PM, et al. Obesity as an independent risk factor for cardiovascular disease: a 26-year follow-up of participant in the Framingham heart study. *Circulation.* 1983;67:968-77.
- ¹³ Poirier P, Giles TD, Bray GA, et al. Obesity and cardiovascular disease: pathophysiology, evaluation and effect of weight loss. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006; 26:968-76.
- ¹⁴ Chockalingam A. Healthy weight - healthy blood pressure. *Can J Cardiol.* 2010;26:259-60.
- ¹⁵ Whitlock G, Lewington S, Sherliker P, et al; Prospective Studies Collaboration. Body-mass index and cause-specific mortality in 900 000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet.* 2009; 373:1083-1096.
- ¹⁶ Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11:441-6.
- ¹⁷ Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47-112.

-
- ¹⁸ Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 2005;99:1592-9.
- ¹⁹ Garvey JF, Taylor CT, McNicholas WT. Cardiovascular disease in obstructive sleep apnoea syndrome: the role of intermittent hypoxia and inflammation. *Eur Respir J* 2009;33:1195-205.
- ²⁰ Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med* 2000;342:1378-84.
- ²¹ Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. *Sleep Heart Health Study. JAMA* 2000;283:1829-36.
- ²² Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 2007;132:1858-62
- ²³ Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med* 2005;353:2034-41.
- ²⁴ Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing Council. *Circulation* 2008;118:1080-111.
- ²⁵ Torre-Bouscoulet L, Castorena-Maldonado A, Sada-Ovalle I, Meza-Vargas MS. Mechanisms of cardiovascular damage in obstructive sleep apnea. *Rev Invest Clin* 2008;60:502-16.
- ²⁶ Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep* 2007;30:291-303.
- ²⁷ Atkeson A, Yeh SY, Malhotra A, Jelic S. Endothelial function in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis* 2009;51:351-62.
- ²⁸ Narkiewicz K, Van de Borne PJH, Cooley RL, Dyken ME, and Somers VK. Sympathetic activity in obese subjects with and without obstructive sleep apnea. *Circulation* 98: 772-776, 1998.
- ²⁹ O'Leary DS. Autonomic mechanisms of muscle metaboreflex control of heart rate. *J Appl Physiol*. 1993;74:1748-54.
- ³⁰ McCloskey DI, Mitchell JH. Reflex cardiovascular and respiratory responses originating in exercising muscle. *J Physiol*. 1972;224:173-86.
- ³¹ Kaufman MP, Longhurst JC, Rybicki KJ, Wallach JH, Mitchell JH. Effects of static muscular contraction on impulse activity of groups III and IV afferents in cats. *J Appl Physiol*. 1983;55:105-12.
- ³² Coote JH, Hilton SM, Perez-Gonzalez JF. The reflex nature of the pressor response to muscular exercise. *J Physiol*. 1971;215:789-804.
- ³³ Dipla K, Zafeiridis A, Koidou I, Geladas N, Vrabas IS. Altered hemodynamic regulation and reflex control during exercise and recovery in obese boys. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299:H2090-6.

-
- ³⁴ Negrão CE, Trombetta IC, Batalha LT, Ribeiro MM, Rondon MU, Tinucci T, Forjaz CL, Barretto AC, Halpern A, Villares SM. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H469-75.
- ³⁵ Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, Laterza MC, Kuniyoshi FH, Gowdak MM, Barretto AC, Halpern A, Villares SM, Negrão CE. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H974-82.
- ³⁶ Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA*. 2004 Oct13;292:1724-37. Review. Erratum in: *JAMA*. 2005;293:1728.
- ³⁷ Carey DG, Pliego GJ, Raymond RL. Body composition and metabolic changes following bariatric surgery: effects on fat mass, lean mass and basal metabolic rate: six months to one-year follow-up. *Obes Surg*. 2006;16:1602-8.
- ³⁸ Heneghan HM, Meron-Eldar S, Brethauer SA, Schauer PR, Young JB. Effect of bariatric surgery on cardiovascular risk profile. *Am J Cardiol*. 2011;108:1499-507.
- ³⁹ Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122:535-42.
- ⁴⁰ Bray GA, Bouchard C, James WPT. Definitions and proposed current classification of obesity. In: Bray GA, Bouchard C, James WPT, eds. *Handbook of Obesity*. New York, NY: Marcel Dekker Inc; 1998:31-40.
- ⁴¹ Clinical guidelines on the identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults: executive summary: Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight in Adults. *Am J Clin Nutr*. 1998;68:899-917.
- ⁴² Visscher TL, Seidell JC. The public health impact of obesity. *Ann Rev Public Health*. 2001;22:355-75.
- ⁴³ Tsugane S. Alcohol, smoking, and obesity epidemiology in Japan. *J Gastroenterol Hepatol*. 2012;27 Suppl 2:121-6.
- ⁴⁴ Plan and operation of the Third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-94. Series 1: programs and collection procedures. *Vital Health Stat 1*. 1994;1-407.
- ⁴⁵ Moura EC, Morais Neto OL, Malta DC, Moura L, Silva NN, Bernal R, et al. Vigilância de Fatores de Risco para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico nas capitais dos 26 estados brasileiros e no Distrito Federal (2006). *Rev Bras Epidemiol*. 2008;11:20-37.
- ⁴⁶ Gigante DP, Moura EC, Sardinha LM. Prevalence of overweight and obesity and associated factors, Brazil, 2006. *Rev Saude Publica*. 2009;43 Suppl 2:83-9.
- ⁴⁷ Sá NN, Moura EC. Overweight: socio-demographic and behavioral determinants in Brazilian adults, 2008. *Cad Saude Publica*. 2011;27:1380-92.
- ⁴⁸ Moura EC, Claro RM. Estimates of obesity trends in Brazil, 2006-2009. *Int J Public Health*. 2012;57:127-33.
- ⁴⁹ Tanner RM, Brown TM, Muntner P. Epidemiology of Obesity, the Metabolic Syndrome, and Chronic Kidney Disease. *Curr Hypertens Rep*. 2012;14:152-9.

-
- ⁵⁰ Wang Y, Beydoun MA, Liang L, Caballero B, Kumanyika SK. Will all Americans become overweight or obese? Estimating the progression and cost of the US obesity epidemic. *Obesity (Silver Spring)*. 2008;16:2323-2330.
- ⁵¹ Kang SM, Yoon JW, Ahn HY, Kim SY, Lee KH, Shin H, Choi SH, Park KS, Jang HC, Lim S. Android fat depot is more closely associated with metabolic syndrome than abdominal visceral fat in elderly people. *PLoS One*. 2011;6:e27694.
- ⁵² Farmer SR. Obesity: Be cool, lose weight. *Nature* 2009;458:839-40.
- ⁵³ Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009;120:1640–5.
- ⁵⁴ McGee DL; Diverse Populations Collaboration. Body mass index and mortality: a meta-analysis based on person-level data from twenty-six observational studies. *Ann Epidemiol*. 2005;15:87-97.
- ⁵⁵ Cameron AJ, Magliano DJ, Shaw JE, Zimmet PZ, Carstensen B, Alberti KG, Tuomilehto J, Barr EL, Pauvaday VK, Kowlessur S, Söderberg S. The influence of hip circumference on the relationship between abdominal obesity and mortality. *Int J Epidemiol*. 2012;41:484-94.
- ⁵⁶ Zhang C, Rexrode KM, van Dam RM, Li TY, Hu FB. Abdominal obesity and the risk of all-cause, cardiovascular, and cancer mortality: sixteen years of follow-up in US women. *Circulation*. 2008;117:1658-67.
- ⁵⁷ Czernichow S, Kengne AP, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes Rev*. 2011;12:680-7.
- ⁵⁸ Reis JP, Macera CA, Araneta MR, Lindsay SP, Marshall SJ, Wingard DL. Comparison of overall obesity and body fat distribution in predicting risk of mortality. *Obesity (Silver Spring)*. 2009;17:1232-9.
- ⁵⁹ Czernichow S, Kengne AP, Stamatakis E, Hamer M, Batty GD. Body mass index, waist circumference and waist-hip ratio: which is the better discriminator of cardiovascular disease mortality risk?: evidence from an individual-participant meta-analysis of 82 864 participants from nine cohort studies. *Obes Rev*. 2011;12:680-7.
- ⁶⁰ Esler M, Straznicky N, Eikelis N, Masuo K, Lambert G, Lambert E. Mechanisms of sympathetic activation in obesity-related hypertension. *Hypertension*. 2006;48:787–796.
- ⁶¹ Prezio JA, Carreon G, Clerkin E, Meloni CR, Kyle Lh, Canary JJ. Influence of body composition on adrenal function in obesity. *J Clin Endocrinol Metab*. 1964;24:481– 485.
- ⁶² Grassi G, Esler M. How to assess sympathetic activity in humans. *J Hypertens* . 1999;17:719–734

-
- ⁶³ Rahmouni K, Correia ML, Haines WG, Mark AL. Obesity-associated hypertension: new insights into mechanisms. *Hypertension*. 2005;45:9–14.
- ⁶⁴ Lambert E, Ika Sari C, Dawood T, Nguyen J, McGrane M, Eikelis N, Chopra R, Wong C, Chatzivlastou K, Head G, Straznicki N, Esler M, Schlaich M, Lambert G. Sympathetic nervous system activity is associated with obesity-induced subclinical organ damage in young adults. *Hypertension*. 2010;56:351–358.
- ⁶⁵ Grassi G, Seravalle G, Dell'oro R. Sympathetic activation in obesity: a noninnocent bystander. *Hypertension*. 2010 Sep;56:338–40.
- ⁶⁶ Grassi G. Assessment of sympathetic cardiovascular drive in human hypertension: achievements and perspectives. *Hypertension*. 2009;54: 690 – 697.
- ⁶⁷ Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, Bolla GB, Lanfranchi A, Colombo M, Giannattasio C, Brunani A, Cavagnini F, Mancia G. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension*. 1995;25: 560 –563.
- ⁶⁸ Grassi G, Dell'Oro R, Facchini A, Quarti Trevano F, Bolla GB, Mancia G. Effect of central and peripheral body fat distribution on sympathetic and baroreflex function in obese normotensives. *J Hypertens* 2004; 22: 2363–2369.
- ⁶⁹ Tank J, Heusser K, Diedrich A, Hering D, Luft FC, Busjahn A et al . Influences of gender on the interaction between sympathetic nerve traffic and central adiposity. *J Clin Endocrinol Metab* 2008; 93: 4974–4978.
- ⁷⁰ Dorresteyn JA, Visseren FL, Spiering W. Mechanisms linking obesity to hypertension. *Obes Rev*. 2012;13:17–26.
- ⁷¹ Rahmouni K, Morgan DA, Morgan GM, Mark AL, Haynes WG. Role of selective leptin resistance in diet-induced obesity hypertension. *Diabetes* 2005; 54: 2012–2018.
- ⁷² Myers MG, Cowley MA, Munzberg H. Mechanisms of leptin action and leptin resistance. *Annu Rev Physiol* 2008; 70: 537–556.
- ⁷³ Haynes WG, Sivitz WI, Morgan DA, Walsh SA, Mark AL. Sympathetic and cardiorenal actions of leptin. *Hypertension*. 1997;30:619 – 623.
- ⁷⁴ Lin Y, Matsumura K, Fukuhara M, Kagiya S, Fujii K, Iida M. Ghrelin acts at the nucleus of the solitary tract to decrease arterial pressure in rats. *Hypertension* 2004; 43: 977–982.
- ⁷⁵ Matsumura K, Tsuchihashi T, Fujii K, Iida M. Neural regulation of blood pressure by leptin and the related peptides. *Regul Pept* 2003;114 : 79–86
- ⁷⁶ Hoyda TD, Smith PM, Ferguson AV. Adiponectin acts in the nucleus of the solitary tract to decrease blood pressure by modulating the excitability of neuropeptide Y neurons. *Brain Res* 2009;1256: 76–84.
- ⁷⁷ Ukkola O, Santaniemi M. Adiponectin: a link between excess adiposity and associated comorbidities? *J. Mol. Med.* 2002; 80:696–702.

-
- ⁷⁸ Coppola A, Marfella R, Coppola L, Tagliamonte E, Fontana D, Liguori E, Cirillo T, Cafiero M, Natale S, Astarita C. Effect of weight loss on coronary circulation and adiponectin levels in obese women. *Int J Cardiol.* 2009;134:414-6.
- ⁷⁹ Tanida M, Shen J, Horii Y, Matsuda M, Kihara S, Funahashi T et al . Effects of adiponectin on the renal sympathetic nerve activity and blood pressure in rats. *Exp Biol Med (Maywood)* 2007; 232 : 390–397.
- ⁸⁰ Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest .* 1995;96:1897–1904.
- ⁸¹ Grassi G, Facchini A, Trevano FQ, Dell’Oro R, Arenare F, Tana F, Bolla G, Monzani A, Robuschi M, Mancina G. Obstructive sleep apnea-dependent and –independent adrenergic activation in obesity. *Hypertension.* 2005;46:321–325.
- ⁸² Eckel RH. Clinical practice. Nonsurgical management of obesity in adults. *N Engl J Med.* 2008;358:1941-50.
- ⁸³ Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrenbach K, Schoelles K. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis. *JAMA.* 2004;292(14):1724-37. Review. Erratum in: *JAMA.* 2005;293:1728.
- ⁸⁴ DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med.* 2007;356:2176-83.
- ⁸⁵ Sjöström L. Bariatric surgery and reduction in morbidity and mortality: experiences from the SOS study. *Int J Obes (Lond).* 2008;32 Suppl 7:S93-7.
- ⁸⁶ Shang E, Hasenberg T. Aerobic endurance training improves weight loss, body composition, and co-morbidities in patients after laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass. *Surg Obes Relat Dis.* 2010;6:260-6.
- ⁸⁷ Sarkhosh K, Birch DW, Shi X, Gill RS, Karmali S. The Impact of Sleeve Gastrectomy on Hypertension: A Systematic Review. *Obes Surg.* 2012;22:832-7.
- ⁸⁸ Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, Lystig T, Sullivan M, Bouchard C, Carlsson B, Bengtsson C, Dahlgren S, Gummesson A, Jacobson P, Karlsson J, Lindroos AK, Lönroth H, Näslund I, Olbers T, Stenlöf K, Torgerson J, Agren G, Carlsson LM; Swedish Obese Subjects Study. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med.* 2007;357:741-52.
- ⁸⁹ American Academy of Sleep Medicine: The International Classification of Sleep Disorders, 2nd edition, Diagnostic and Coding Manual. Hauri, PJ, (Ed), Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2005.
- ⁹⁰ Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep.* 1999;22:667-89.
- ⁹¹ Flemons WW. Clinical practice. Obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2002;347:498-504.
- ⁹² Caples SM, Wolk R, Somers VK. Influence of cardiac function and failure on sleep-disordered breathing: evidence for a causative role. *J Appl Physiol.* 2005;99:2433-9.

-
- ⁹³ Bradley TD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part II: central sleep apnea. *Circulation*. 2003;107:1822-6.
- ⁹⁴ Malhotra A, Owens RL. What is central sleep apnea? *Respir Care*. 2010;55:1168-78.
- ⁹⁵ Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest*. 2007;131:595-607.
- ⁹⁶ Drazen JM. Sleep apnea syndrome. *N Engl J Med*. 2002;346:390.
- ⁹⁷ Eckert DJ, Malhotra A, Jordan AS. Mechanisms of apnea. *Prog Cardiovasc Dis*. 2009;51:313-23.
- ⁹⁸ Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med* 1993;328:1230-5.
- ⁹⁹ Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293:R1671-83.
- ¹⁰⁰ Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 2008;5:136-143.
- ¹⁰¹ Udawadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;169:168-73.
- ¹⁰² Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, Lee S, Lee J, Lee S, Park C, Shin C. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med* 2004;170:1108-13.
- ¹⁰³ Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):685-9.
- ¹⁰⁴ Phillipson EA. Sleep apnea--a major public health problem. *N Engl J Med* 1993;328:1271-3.
- ¹⁰⁵ Simpson L, Mukherjee S, Cooper MN, Ward KL, Lee JD, Fedson AC, Potter J, Hillman DR, Eastwood P, Palmer LJ, Kirkness J. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2010;33:467-74. Erratum in: *Sleep*. 2010;33:preceding 1003.
- ¹⁰⁶ Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1992;47:101-5.
- ¹⁰⁷ Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson PR, Goodman B. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest*. 2002;122:840-51.
- ¹⁰⁸ Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, Walsleben JA, Finn L, Enright P, Samet JM; Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162:893-900.

-
- ¹⁰⁹ Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168:522-30.
- ¹¹⁰ Schellenberg JB, Maislin G, Schwab RJ. Physical findings and the risk for obstructive sleep apnea. The importance of oropharyngeal structures. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:740-8.
- ¹¹¹ Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:260-5.
- ¹¹² Bristow JD, Honour AJ, Pickering TG, Sleight P. Cardiovascular and respiratory changes during sleep in normal and hypertensive subjects. *Cardiovasc Res.* 1969;3:476-85.
- ¹¹³ Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000;320:479-82.
- ¹¹⁴ Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1217-39.
- ¹¹⁵ Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Javier Nieto F, O'Connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:19-25.
- ¹¹⁶ Lurie A. Cardiovascular disorders associated with obstructive sleep apnea. *Adv Cardiol.* 2011;46:197-266.
- ¹¹⁷ Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003;290:1906-14.
- ¹¹⁸ Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, Sahadevan J, Redline S; Sleep Heart Health Study. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2006;173:910-6.
- ¹¹⁹ Baranchuk A. Sleep apnea, cardiac arrhythmias, and conduction disorders. *J Electrocardiol.* 2012.
- ¹²⁰ Lee CH, Khoo SM, Chan MY, Wong HB, Low AF, Phua QH, Richards AM, Tan HC, Yeo TC. Severe obstructive sleep apnea and outcomes following myocardial infarction. *J Clin Sleep Med.* 2011;7:616-21.
- ¹²¹ Lee CH, Khoo SM, Tai BC, Chong EY, Lau C, Than Y, Shi DX, Lee LC, Kailasam A, Low AF, Teo SG, Tan HC. Obstructive sleep apnea in patients admitted for acute myocardial infarction. Prevalence, predictors, and effect on microvascular perfusion. *Chest.* 2009;135:1488-95.
- ¹²² Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, Aguilar MI, Snyder CR, Wingerchuk D, Demaerschalk BM. Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist.* 2010;16:269-73.

-
- ¹²³ Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 2005;352:1206-14.
- ¹²⁴ Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009:e1000132.
- ¹²⁵ Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, Stubbs R, Hla KM. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;1071-8.
- ¹²⁶ Imadojemu VA, Mawji Z, Kunselman A, Gray KS, Hogeman CS, Leuenberger UA. Sympathetic chemoreflex responses in obstructive sleep apnea and effects of continuous positive airway pressure therapy. *Chest.* 2007;131:1406-13.
- ¹²⁷ Leuenberger U, Jacob E, Sweer L, Waravdekar N, Zwillich C, Sinoway L. Surges of muscle sympathetic nerve activity during obstructive apnea are linked to hypoxemia. *J Appl Physiol.* 1995;79:581-8.
- ¹²⁸ Narkiewicz K, Pesek CA, Kato M, Phillips BG, Davison DE, Somers VK. Baroreflex control of sympathetic nerve activity and heart rate in obstructive sleep apnea. *Hypertension.* 1998;32:1039-43.
- ¹²⁹ Kato M, Roberts-Thomson P, Phillips BG, Haynes WG, Winnicki M, Accurso V, Somers VK. Impairment of endothelium-dependent vasodilation of resistance vessels in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation.* 2000;102:2607-10.
- ¹³⁰ Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M; Kuopio Sleep Apnea Group. Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:320-7.
- ¹³¹ Tuomilehto H, Gylling H, Peltonen M, Martikainen T, Sahlman J, Kokkarinen J, Randell J, Tukiainen H, Vanninen E, Partinen M, Tuomilehto J, Uusitupa M, Seppä J; Kuopio Sleep Apnea Group. Sustained improvement in mild obstructive sleep apnea after a diet- and physical activity-based lifestyle intervention: postinterventional follow-up. *Am J Clin Nutr.* 2010;92:688-96.
- ¹³² Fritscher LG, Canani S, Mottin CC, Fritscher CC, Berleze D, Chapman K, Chatkin JM. Bariatric surgery in the treatment of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients. *Respiration.* 2007;74:647-52.
- ¹³³ Fritscher LG, Mottin CC, Canani S, Chatkin JM. Obesity and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: the impact of bariatric surgery. *Obes Surg.* 2007;17:95-9.
- ¹³⁴ Haines KL, Nelson LG, Gonzalez R, Torrella T, Martin T, Kandil A, Dragotti R, Anderson WM, Gallagher SF, Murr MM. Objective evidence that bariatric surgery improves obesity-related obstructive sleep apnea. *Surgery.* 2007;141:354-8.
- ¹³⁵ Kalra M, Inge T. Effect of bariatric surgery on obstructive sleep apnoea in adolescents. *Paediatr Respir Rev.* 2006;7:260-7.
- ¹³⁶ Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med.* 2009;122:535-42.

-
- ¹³⁷ Padmanabhan S, Chitharanjan AB, Ramkumar S, Nandakumar N, Ravindran C. Surgical-orthodontic management of severe sleep apnea. *J Clin Orthod*. 2011;45:507-12; quiz 516.
- ¹³⁸ Bouchard C, Troulis MJ, Kaban LB. Management of obstructive sleep apnea: role of distraction osteogenesis. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am*. 2009;21:459-75.
- ¹³⁹ Wittenborn W, Panchal J, Marsh JL, Sekar KC, Gurley J. Neonatal distraction surgery for micrognathia reduces obstructive apnea and the need for tracheotomy. *J Craniofac Surg*. 2004;15:623-30.
- ¹⁴⁰ Verse T, Kroker BA, Pirsig W, Brosch S. Tonsillectomy as a treatment of obstructive sleep apnea in adults with tonsillar hypertrophy. *Laryngoscope*. 2000;110:1556-9.
- ¹⁴¹ Mitchell RB. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography. *Laryngoscope*. 2007;117:1844-54.
- ¹⁴² Kim SH, Eisele DW, Smith PL, Schneider H, Schwartz AR. Evaluation of patients with sleep apnea after tracheotomy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;124:996-1000.
- ¹⁴³ Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
- ¹⁴⁴ Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1:862-5.
- ¹⁴⁵ Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006.
- ¹⁴⁶ Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C; Positive Airway Pressure Task Force; Standards of Practice Committee; American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29:381-401.
- ¹⁴⁷ Patel SR, White DP, Malhotra A, Stanchina ML, Ayas NT. Continuous positive airway pressure therapy for treating sleepiness in a diverse population with obstructive sleep apnea: results of a meta-analysis. *Arch Intern Med*. 2003;163:565-71.
- ¹⁴⁸ Rao M, Rajda G, Uppuluri S, Beck GR, Liu L, Bisognano JD. The role of continuous positive airway pressure in the treatment of hypertension in patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a review of randomized trials. *Rev Recent Clin Trials*. 2010;5:35-42.
- ¹⁴⁹ Alajmi M, Mulgrew AT, Fox J, Davidson W, Schulzer M, Mak E, Ryan CF, Fleetham J, Choi P, Ayas NT. Impact of continuous positive airway pressure therapy on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea hypopnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Lung*. 2007;185:67-72.
- ¹⁵⁰ Clausell N, Ludwig E, Narro F, Ribeiro JP. Response of left ventricular diastolic filling to graded exercise relative to the lactate threshold. *European Journal Of Applied Physiology*, 1993; 67: 222-225.
- ¹⁵¹ Thomas GD, Segal SS. Neural control of muscle blood flow during exercise. *J Appl Physiol*. 2004;97:731-8.
- ¹⁵² Rowell LB, O'Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol*. 1990;69:407-18.

-
- ¹⁵³ Saito M, Kagaya A, Ogita F, Shinohara M. Changes in muscle sympathetic nerve activity and calf blood flow during combined leg and forearm exercise. *Acta Physiol Scand.*1992;146:449-456.
- ¹⁵⁴ VanTeeffelen JW and Segal SS. Effect of motor unit recruitment on functional vasodilatation in hamster retractor muscle. *J Physiol* 2000;524:267–278.
- ¹⁵⁵ Sweeney TE and Sarelius IH. Arteriolar control of capillary cell flow in striated muscle. *Circ Res.*1989; 64:112–120.
- ¹⁵⁶ Andersen P and Saltin B. Maximal perfusion of skeletal muscle in man. *J Physiol.* 1985;366:233-49.
- ¹⁵⁷ Granger HJ, Goodman AH, and Granger DN. Role of resistance and exchange vessels in local microvascular control of skeletal muscle oxygenation in the dog. *Circ Res* 1976;38: 379–385.
- ¹⁵⁸ Ribeiro JP, Chiappa GR, Callegaro CC. The contribution of inspiratory muscles function to exercise limitation in heart failure: pathophysiological mechanisms. *Revista Brasileira de Fisioterapia.* 2012.
- ¹⁵⁹ Kon H, Nakamura M, Arakawa N, Hiramori K.A. Muscle Metaboreflex Is Blunted With Reduced Vascular Resistance Response of Noexercised Limb in Patients With Chronic Heart Failure . In *J. Cardiol*; 2004; 10:1016-1024.
- ¹⁶⁰ Hansen J, Thomas GD, Jacobsen TN, Victor RG. Muscle metaboreflex triggers parallel sympathetic activation in exercising and resting human skeletal muscle. *Am J Physiol.* 1994;266:H2508-14.
- ¹⁶¹ Ichinose M, Delliaux S, Watanabe K, Fujii N, Nishiyasu T. Evaluation of muscle metaboreflex function through graded reduction in forearm blood flow during rhythmic handgrip exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2011;30:H609-16.
- ¹⁶² Augustyniak RA, Ansorge EJ, O'Leary DS. Muscle metaboreflex control of cardiac output and peripheral vasoconstriction exhibit different latencies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;278:H530-7.
- ¹⁶³ Nishiyasu T, Ueno H, Nishiyasu M, Tan N, Morimoto K, Morimoto A, Deguchi T, Murakami N. Relationship between mean arterial pressure and muscle cell pH during forearm ischaemia after sustained handgrip. *Acta Physiol Scand.* 1994;15:143-8.
- ¹⁶⁴ Sinoway L, Prophet S, Gorman I, Mosher T, Shenberger J, Dolecki M, Briggs R, Zelis R. Muscle acidosis during static exercise is associated with calf vasoconstriction. *J Appl Physiol.* 1989;66:429-36.
- ¹⁶⁵ Victor RG, Bertocci LA, Pryor SL, Nunnally RL. Sympathetic nerve discharge is coupled to muscle cell pH during exercise in humans. *J Clin Invest.* 1988;82(4):1301-5. Erratum in: *J Clin Invest* 1988;82:following 2181.
- ¹⁶⁶ Augustyniak RA, Collins HL, Ansorge EJ, Rossi NF, O'Leary DS. Severe exercise alters the strength and mechanisms of the muscle metaboreflex. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001;280:645-52.

-
- ¹⁶⁷ Boushel R. Muscle metaboreflex control of the circulation during exercise. *Acta Physiol (Oxf)*. 2010;199:367-83.
- ¹⁶⁸ Rowell LB, O'Leary DS. Reflex control of the circulation during exercise: chemoreflexes and mechanoreflexes. *J Appl Physiol*. 1990;69:407-18.
- ¹⁶⁹ O'Leary DS, Augustyniak RA, Ansorge EJ, Collins HL. Muscle metaboreflex improves O₂ delivery to ischemic active skeletal muscle. *Am J Physiol*. 1999;276:399-403.
- ¹⁷⁰ Dempsey, J.A., McKenzie, D.C., Haverkamp, H.C., Eldridge, M.W., Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest*.2008;134:613–622.
- ¹⁷¹ Dempsey, J.A., Sheel, A.W., St Croix, C.M., Morgan, B.J. Respiratory influences on sympathetic vasomotor outflow in humans. *Respiratory Physiology & Neurobiology*.2002;130:3–20.
- ¹⁷² Zelis R, Flaim SF. Alterations in vaso motor tone in congestive heart failure. *Prog Cardiovasc Dis*.1982;24:437-459.
- ¹⁷³ Wilson JR, Martin JL, Schwartz D, Ferraro N. Exercise intolerance in patients with chronic heart failure: role of impaired nutritive flow to skeletal muscle. *Circulation* 1984;69:1079–87.
- ¹⁷⁴ Arnold JM, Ribeiro JP, Colucci WS. Muscle blood flow during forearm exercise in patients with severe heart failure. *Circulation*. 1990;82:465-72.
- ¹⁷⁵ Esler M, Lambert E, Schlaich M. Point: Chronic activation of the sympathetic nervous system is the dominant contributor to systemic hypertension. *J Appl Physiol*. 2010;109:1996-8.
- ¹⁷⁶ Negrao CE, Negrao MV. Comments on Point:Counterpoint: The dominant contributor to systemic hypertension: Chronic activation of the sympathetic nervous system vs. Activation of the intrarenal renin-angiotensin system. Activation of the sympathetic nervous system is the dominant contributor to systemic hypertension. *J Appl Physiol*. 2010;109:2006.
- ¹⁷⁷ Markel TA, Daley JC 3rd, Hogeman CS, Herr MD, Khan MH, Gray KS, Kunselman AR, Sinoway LI. Aging and the exercise pressor reflex in humans. *Circulation*. 2003;107:675-8.
- ¹⁷⁸ Houssiere A, Najem B, Pathak A, Xhaët O, Naeije R, Van De Borne P. Chemoreflex and metaboreflex responses to static hypoxic exercise in aging humans. *Med Sci Sports Exerc*. 2006;38:305-12.
- ¹⁷⁹ Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, Stein R, Ribeiro JP. Muscle metaboreflex contribution to resting limb haemodynamic control is preserved in older subjects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27:335-9.
- ¹⁸⁰ Vieira PJ, Ribeiro JP, Cipriano G Jr, Umpierre D, Cahalin LP, Moraes RS, Chiappa GR. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112:1327-34.
- ¹⁸¹ Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, Stein R, Knorst MM, Ribeiro JP. Attenuation of muscle metaboreflex in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40:9-14.

¹⁸² Limberg JK, De Vita MD, Blain GM, Schrage WG. Muscle blood flow responses to dynamic exercise in young obese humans. *J Appl Physiol.* 2010;108:349-55.

¹⁸³ Pierce GL, Beske SD, Lawson BR, Southall KL, Benay FJ, Donato AJ, Seals DR. Weight loss alone improves conduit and resistance artery endothelial function in young and older overweight/obese adults. *Hypertension.* 2008;52:72-9.

¹⁸⁴ Callegaro CC, Ribeiro JP, Tan CO, Taylor JA. Attenuated inspiratory muscle metaboreflex in endurance-trained individuals. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;177:24-9.

Artigo em Inglês

CLINICAL RESEARCH

Improvement of exercise capacity and peripheral metaboreflex after weight loss by bariatric surgery is independent of the change in sleep apnea severity.

^{a,b}Roberto P. da Silva • ^{a,b,c}Denis Martinez • ^{a,b}Christiane C. Faria • ^dManoel R. M. Trindade • ^eLuiz A. de Carli • ^{a,b,c}Jorge P. Ribeiro,

^a Graduate Program in Cardiology and Cardiological Sciences, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, Brazil.

^b Exercise Pathophysiology Research Laboratory and ^c Cardiology Division, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

^d Graduate Program in Surgery, Faculty of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, Brazil.

^e Department of Surgery, Grupo Hospitalar Santa Casa de Misericórdia, Porto Alegre, Brazil.

Running Head: Peripheral metaboreflex after bariatric surgery

Address correspondence:

Denis Martinez, MD, PhD
Associate Professor
Hospital de Clínicas de Porto Alegre
Ramiro Barcelos, 2350
90035-003, Porto Alegre, RS, Brazil
Tel: +55 51 3359 8289
E-mail: dm@ufrgs.br

Abstract

Background: Bariatric surgery improves exercise ability and sleep apnea (SA). The sympathetic hyperactivity caused by SA may impair exercise performance by affecting the blood flow redistribution, mediated by metaboreflex activation. Weight reduction after bariatric surgery reduces the SA severity and sympathetic activity. We hypothesized that bariatric surgery improves exercise capacity through improvement of the metaboreflex.

Objective: To examine the effect of bariatric surgery on exercise performance and metaboreflex, controlling for change in SA severity.

Setting: University affiliated tertiary care hospitals.

Methods: Severely obese patients were assessed before and 3 months after bariatric surgery. Metaboreflex was evaluated by the technique of selective induction by post-exercise circulatory occlusion (PECO+) after isometric handgrip exercise at 30% of maximum voluntary contraction. SA was assessed by type III polysomnography. The functional capacity was assessed by six-minute walking test.

Results: Seventeen patients (four males) completed the protocol. Body mass index decreased from 46.4 ± 2 to 36.6 ± 2 ($P < 0.001$). Apnea-hypopnea index decreased from 19 ± 6 to 7 ± 1 ($P = 0.015$). Heart rate, blood pressure, and forearm vascular resistance significantly decreased at rest and during the whole metaboreflex protocol. The distance walked in six minutes increased from 489 ± 14 to 536 ± 14 meters ($P < 0.001$). The metaboreflex activity, expressed by the area under the curve of vascular resistance, was lower after bariatric surgery (42 ± 5 to 20 ± 4 units, $P = 0.003$). The improvement in the metaboreflex was not correlated with the reduction in SA severity.

Conclusion: Loss of weight after bariatric surgery improves exercise performance and peripheral metaboreflex. No association between the improvement in metaboreflex and in SA was observed.

Key words: exercise • blood flow • sleep apnea

Introduction

Sleep apnea is defined as air flow cessation or reduction during sleep for at least 10 seconds. The consequent intermittent hypoxia and sleep fragmentation cause oxidative stress¹ and increased sympathetic tone.² The prevalence of sleep apnea reaches up to one third of the general population,³ 2/3 of the population with obesity,³ and as high as 98% in people with morbid obesity.⁴ Sleep apnea is, independently of obesity, associated with cardiovascular⁵ and metabolic diseases.⁶

The sympathetic hyperactivity seen at the termination of each episode of sleep apnea² may influence autonomic cardiovascular mechanisms such as the metaboreflex.⁷ The metaboreflex mechanism involves diversion of blood flow from inactive muscles to the muscle being exercised. In response to the accumulation of metabolites, sympathetic nerve activity increases and parasympathetic nerve activity is withdrawal,⁸ increasing vascular resistance in the inactive vascular beds. In obese individuals, muscle sympathetic nerve activity (MSNA) is higher, particularly in the vasculature of skeletal muscle and kidney, compared to lean subjects.⁹ The metaboreflex is favorable since the blood flow is redistributed to the exercising muscles allowing for the exercise continuance.

Two discordant studies compared the metaboreflex activity of subjects with and without obesity.^{10,11} Negrao et al, compared 27 women with obesity to 15 eutrophic women. At rest, the group with obesity showed higher sympathetic activity than nonobese women. The sympathetic activity of the obese group had lower percentage of change during metaboreflex induction. The authors conclude that the metaboreflex was blunted in obesity.¹¹ Dipla et al., using similar method, compared the metaboreflex in groups of children with and without obesity and found no significant difference of the metaboreflex between groups¹²

Weight loss improves metaboreflex. Compared to a control group, two intervention groups were followed during four months; one group received a hypocaloric diet, the other group, diet plus exercise. At baseline the measurements of metaboreflex in the three groups

were similar. After four months, both the diet, and the diet plus exercise groups had reduced body weight, fat mass, and sympathetic activity during the metaboreflex induction. Vascular conductance, however, only improved in the group diet plus exercise.¹²

Bariatric surgery results in reduction of, in average, 60% of the excessive body weight, improvement of hypertension, dyslipidemia, diabetes,¹³ sleep apnea,¹⁴ and of exercise capacity.^{15,16} It is not known, however, the mechanism by which the weight loss improves exercise capacity.

We hypothesized that patients undergoing bariatric surgery show an improvement of exercise capacity and the peripheral muscle metaboreflex that is affected by the reduction of sleep apnea severity. Considering that both sleep apnea and obesity cause sympathetic hyperactivity, sleep apnea may be a confounding factor in the analysis of the relationship between obesity and metaboreflex. To date no study assessed the role of sleep apnea in this context. The present study aims to verify in severely obese patients 1) the influence of weight loss through bariatric surgery on the exercise capacity before patients engage exercise programs, and 2) whether sleep apnea and metaboreflex exert influence on exercise capacity.

Methods

Study population

We included male and female subjects with body mass index (BMI) $> 40 \text{ Kg/m}^2$, with ages between 20 and 35 years referred to bariatric surgery. The exclusion criteria were: health-related problems or complaints in the last month, diabetes mellitus, cardiovascular conditions, except controlled hypertension; nervous system diseases, and any condition interfering with locomotion, besides obesity. All procedures were performed before and 3.6 ± 0.3 months after the bariatric surgery, before the subjects engaged in any exercise program. Subjects signed written informed consent forms. The protocol was approved by the Institutional Ethics Committee under the number 08-664.

Muscle metaboreflex

Measurement of muscle metaboreflex was performed as previously described.^{17,18,19} In brief, maximal voluntary contraction (MVC) of the dominant arm was initially determined in triplicate with a handgrip dynamometer (Jamar[®] Hydraulic Hand Dynamometer, Sammons Preston CO, Bolingbrook, Illinois, USA). Tests started after 15 min of rest in the supine position. Static handgrip exercise was then performed at the intensity of 30% of MVC during 3 min, a protocol that all subjects tolerated. Forearm blood flow was measured by venous occlusion plethysmography (Hokanson, TL-400, Bellevue, USA). Heart rate, systolic and diastolic blood pressure, and mean blood pressure were measured in the non-dominant leg using a calibrated oscillometric automatic device (Dinamap 1846SX/P, Critikon, Tampa, Florida, USA) with appropriate cuff. Forearm vascular resistance (FVR) was calculated by mean arterial pressure divided by forearm blood flow. At the end of the exercise, either the subjects rested during six minutes of recovery or a pneumatic cuff on the upper arm was inflated to supra-systolic pressure during three minutes, starting the so called post-exercise circulatory occlusion (PECO) followed by three minutes of recovery. In a crossover design, with a 20-minute interval, all subjects performed the same protocol twice, one with and one without the three minutes of circulatory occlusion (- or + PECO). During PECO-, at the end of the exercise, the sympathetic stimulus to vasoconstriction in the contralateral arm ceases and the vascular resistance returns immediately to pre-exercise levels. During PECO+, the circulatory occlusion imprisons the metabolites in the exercised arm, preventing the cessation of the metaboreflex and maintaining the vascular resistance in the contralateral arm at exercise levels. The metaboreflex is, therefore, summarized by the vascular resistance added during PECO+ to the resistance seen during PECO-, i.e., by the area between the PECO- and PECO+ curves (hatched area in Figure 4d).

Six-minute walk test

The six-minute walk test (6MWT) was conducted along a 30-meter hospital corridor, according to the guidelines of American Thoracic Society.²⁰ Heart rate was monitored continuously by using a heart rate monitor (POLAR model RS800, Kempele, Finland). Blood pressure was evaluated by a standard sphygmomanometer before and after the test. Heart rate was recorded each minute during the test. A Borg 6-20 scale was utilized to measure the subjective perception of effort.

Sleep study

The participants underwent portable sleep monitoring using a level III polysomnography monitor (SomnoCheck, Weinmann, Germany), as previously described.²¹ In short, air flow and snoring were detected through a nasal cannula connected to a pressure transducer; additionally, ventilatory effort, pulse oximetry, heart rate, and sleep position were evaluated. The recordings were made at the subject's home, during nocturnal sleep, usually between 11 PM and 7 AM. The respiratory analyses of the polysomnographic records were made by a nationally certified sleep specialist, blinded to the identity of the patients and to the bariatric surgery status. Apnea was defined as air flow reduction to 10% or less of the baseline value, for 10 s or more; hypopnea, as air flow reduction of 50% or more, associated with at least 3% oxygen desaturation and/or autonomic arousal evidenced by an increase in heart rate greater than five beats per minute at the return of normal ventilation.²² The severity of sleep apnea was assessed by the apnea-hypopnea index (AHI), calculated by dividing the number of apneas and hypopneas by the number of hours of artifact-free sleep recording.

Statistical Analysis

Data were analyzed using SPSS v.18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Values were expressed as mean \pm standard error. A natural logarithmic transformation (ln) of AHI was used. Comparisons between variables pre- and post-bariatric surgery were made by paired t-test. The

sample was divided in two groups, according to presence or absence of obstructive sleep apnea (OSA), at the median of the AHI measured before surgery (6 events per hour; hereinafter called nonOSA and OSA groups) and the individuals were maintained in the same groups after the surgery. Multivariate binary logistic and linear regression models were attempted to control for confounders. In patients low and high AHI, pre- and post-bariatric surgery, variables were compared by generalized estimating equations (GEE). Hemodynamic responses to exercise, to PECO+/PECO-, in pre- and post-bariatric surgery were compared by GEE. The significance level for alpha error was $p < 0.05$ in all analyses.

Results

Of the 222 subjects screened, from a population of candidates to bariatric surgery in three obesity treatment centers, 68 fulfilled the study inclusion criteria, 26 were included, and 17 completed the protocol (Figure 1). Baseline characteristics of the sample, 6MWT results, and hemodynamic variables are shown in Table 1. Three months after the bariatric surgery, weight, BMI, heart rate, and FVR were significantly reduced (Table 1). Distance reached in the 6MWT increased significantly from before to after surgery period. The increases in distance were similar in male and female subjects (46 and 48 meters, respectively) and in nonOSA and OSA groups (54 vs. 41 meters). Forearm blood flow and mean BP changed non-significantly after bariatric surgery.

Figure 2 shows the heart rate responses during 6MWT before and after bariatric surgery. After bariatric surgery the heart rate is significantly reduced in rest, during whole test and during recovery.

The AHI was significantly decreased after bariatric surgery in the total group ($P = 0.015$). When the groups were stratified by gender and by OSA, the reduction was significant in men (Figure 3a) and, as expected, in the OSA group (Figure 3b).

The metaboreflex protocols before and after bariatric surgery are shown in Figure 4. After surgery, mean BP was significantly reduced in exercise and PECO+ periods. After surgery, during all metaboreflex protocol phases, lower levels of heart rate and vascular resistance were observed. Forearm blood flow during exercise and PECO+/- was significantly higher after surgery than before surgery. The vascular resistance was also significantly lower after than before surgery for the entire group (Figure 4d). Overall, these results indicate reduced sympathetic activity.

The significant difference in metaboreflex measured by difference in the area of vascular resistance (hatched area in Figure 4d) is shown in Figure 5a. In the total group, the activity of metaboreflex was reduced (Figure 5a). However, dividing the groups at median of AHI, no significant difference was seen between the nonOSA and OSA groups at the pre- and post-bariatric surgery assessments (Figure 5b). Attempts to control for confounders gender, age, and BMI in multivariate analyses improved only slightly the prediction of metaboreflex change between OSA groups. No significant correlation was encountered between the reduction in AHI and reduction in metaboreflex after surgery.

Discussion

The present study indicates that weight loss by bariatric surgery improves peripheral muscular metaboreflex. Three months after bariatric surgery, the patients showed significantly decreased vascular resistance in the forearm during and after exercise. The area under the curve of vascular resistance was also significantly reduced, suggesting that the stealing of blood flow was reduced after surgery, like it is seen after muscle training²³ even in this population before they could engage in any training.

The technique here employed accurately estimates the metaboreflex activity.^{19,20} This mode of measure have been widely used in different populations and research scenarios. Metaboreflex induced by respiratory muscle fatigue has been implicated in exercise

intolerance, even in healthy subjects.²⁴ In patients with chronic heart failure, metaboreflex appears be one of main mechanism of exercise intolerance.²⁵

The surgical protocols of the institutions involved proscribe exercise in the first three months after surgery. The follow-up time of three months was chosen to guarantee that patients would refrain from physical activity. Otherwise, the improvement in exercise capacity could be attributable to lifestyle changes. Our data show increase in the distance reached during the six-minute walk test after weight loss in all patients. This cannot be attributed to exercise programs but also does not exclude that the whole set of metabolic and nutritional changes has affected the patients' fitness.

The lower body weight carried in the walking, 30 kg less, is certainly a factor in the enhancement of the exercise ability, but the reduced metaboreflex may be contributing. Bariatric surgery decreased heart rate at rest, during walking exercise, and improved post-effort recovery time of heart rate.

Although the heart rates at rest, during the whole test, and the recovery are significantly lower after weight loss, the post-effort recovery time of the heart rate was maintained in 3 minutes, similar to the recovery time seen in the test performed before the surgery (Figure 2). This indicates that the individuals maintained their sedentary habits. Additionally, the scores of the Borg scale at the termination of the 6MWT were significantly lower after surgery than before surgery (12 ± 3 to 9 ± 3 units, $P=0.004$) The systolic blood pressure at rest remained similar before and after bariatric surgery assessments (131 ± 11 to 124 ± 12 mm/Hg, $P=0.15$). However, at the end of the exercise and during the three minutes of recovery, systolic blood pressures were significantly lower after surgery than before surgery (minute 1: 155 ± 20 to 138 ± 13 mm/Hg, $P=0.008$; minute 2: 146 ± 18 to 131 ± 12 mm/Hg, $P=0.004$; minute 3: 134 ± 15 to 125 ± 12 mm/Hg, $P=0.03$). This set of findings regarding the 6MWT indicates higher exercise capacity, less fatigue, and decreased sympathetic activation. The clinical implications of this regarding the outcomes in terms of lifestyle need to be further addressed.

Corroborating that the metaboreflex protocol assess the sympathetic activity, the patients showed significant decrease in heart rate, blood pressure, and forearm vascular resistance, at rest and in the whole metaboreflex protocol. Mean arterial blood pressure was significantly reduced in exercise and PECO+/- period (Figure 4a). The reduction in adrenergic overdrive demonstrated by the lower metaboreflex may impact in reducing vascular, cardiac, and renal organ damage.

Sleep apnea stimulates the sympathetic nervous system in obese and nonobese individuals.¹ The prevalence of sleep apnea among severely obese individuals varies from 50 to 98% of the population.²⁶ In the present study AHI>5 was encountered in 65% of sample. The finding of lower than expected OSA prevalence could be explained by the predominance of women and the relatively young age of the sample. Tufik et al, in an epidemiologic study of the population of Sao Paulo, Brazil, investigated 1042 subjects who were actively sampled and invited to undergo polysomnography. They found AHI >5 in 64% of obese individuals. Prevalence of sleep apnea in the age range of 20 to 29 years was 16% in men and 1.4% in women.³

In a meta-analysis, after an average of 523 days past the bariatric surgery, the observed reduction of AHI was from 55 to 16 events/hour (~70%).¹⁵ Our results showed a reduction of the AHI from 19 to 7 events/hour (~60%) after the bariatric surgery, but, of course, only in the cases that had OSA (Figure 3). Women had mild sleep apnea (mean preoperative AHI of 7 events/hour) and, as expected, showed no significant improvement to 5 events/hour. In men, the preoperative mean AHI of 53 events/hour was reduced to 10 events/hour (~80%; P=0.005) after bariatric surgery.

The improvement of the metaboreflex, in our sample, seems to be independent of improvement in sleep apnea since no correlation was observed between the two variables. In our hypothesis, sleep apnea should influence the control of the muscle metaboreflex. This could not be confirmed in the present sample, probably because of the predominance of female sex, with low AHI.

A previous study showed increase of the metaboreflex and reduction in the sympathetic activity after weight loss. The authors compared women pre and post diet or diet plus exercise. The BMI was reduced from approximately 34 to around 31 kg/m² after four months.¹³ In our sample, the BMI was reduced from approximately 46 to around 36 kg/m² after three months. The difference in initial and final masses and the difference in lost mass may explain the discrepant results. Comparing obese and nonobese women, the same research group reported a lower metaboreflex and sympathetic activity in the nonobese group¹¹, agreeing with the findings of the present study.

Conclusion

We conclude that metaboreflex is reduced by weight loss after bariatric surgery and may be contributing to the improvement in exercise capacity. Reduced sympathetic activity is reflected in the decline of the metaboreflex and in the lower blood pressure and heart rate. The role of OSA on the metaboreflex needs to be further explored in larger samples.

Disclosure Statement

Authors have reported no financial conflicts of interest regarding this article. This is not an industry supported study.

Acknowledgements

The authors thank colleagues from Interdisciplinary Sleep Research Laboratory - LIPES and Exercise Pathophysiology Research Laboratory – LAFIEX (Cardiology Division, HCPA, UFRGS, Porto Alegre, Brazil) for their support. The authors are indebted to staff from the Obesity Treatment Center (CTO) of the Hospital Santa Casa de Misericórdia de Porto Alegre (HSCMPA), and to Dr. Nelson Guardiola Meinhardt and staff from the bariatric surgery department of Hospital Nossa Senhora da Conceição.

Financial Support

Students received grants from the Brazilian government through CAPES and CNPq. The main support was offered by the Research Incentive Fund (FIPE) of the Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

References

- ¹Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90:47-112.
- ²Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993;328:303-7.
- ³Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11:441-6.
- ⁴Valencia-Flores M, Orea A, Castaño VA, et al. Prevalence of sleep apnea and electrocardiographic disturbances in morbidly obese patients. *Obes Res*. 2000;8:262-9.
- ⁵Somers VK, White DP, Amin R, et al. Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. An American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement From the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing Council. *Circulation*. 2008;118:1080-111.
- ⁶Redline S, Quan SF. Sleep apnea: a common mechanism for the deadly triad: cardiovascular disease, diabetes, and cancer? *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jul 15;186:123-4.
- ⁷O'Leary DS. Autonomic mechanisms of muscle metaboreflex control of heart rate. *J Appl Physiol*. 1993;74:1748-54.
- ⁸Ichinose M, Delliaux S, Watanabe K, Fujii N, Nishiyasu T. Evaluation of muscle metaboreflex function through graded reduction in forearm blood flow during rhythmic handgrip exercise in humans. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2011;30:H609-16.
- ⁹Grassi G, Seravalle G, Cattaneo BM, et al. Sympathetic activation in obese normotensive subjects. *Hypertension*. 1995;25: 560 –563.
- ¹⁰Negrão CE, Trombetta IC, Batalha LT, et al. Muscle metaboreflex control is diminished in normotensive obese women. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2001;281:H469-75.

-
- ¹¹Dipla K, Zafeiridis A, Koidou I, Geladas N, Vrabas IS. Altered hemodynamic regulation and reflex control during exercise and recovery in obese boys. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2010;299:H2090-6.
- ¹²Trombetta IC, Batalha LT, Rondon MU, et al. Weight loss improves neurovascular and muscle metaboreflex control in obesity. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2003;285:H974-82.
- ¹⁸⁴³DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med*. 2007;356:2176-83.
- ¹⁴Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of surgical weight loss on measures of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Am J Med*. 2009;122:535-42.
- ¹⁵de Souza SA, Faintuch J, Fabris SM, et al. Six-minute walk test: functional capacity of severely obese before and after bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2009;5:540-3.
- ¹⁶de Souza SA, Faintuch J, Sant'anna AF. Effect of weight loss on aerobic capacity in patients with severe obesity before and after bariatric surgery. *Obes Surg*. 2010;20:871-5.
- ¹⁷Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, Stein R, Ribeiro JP. Muscle metaboreflex contribution to resting limb haemodynamic control is preserved in older subjects. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2007;27:335-9.
- ¹⁸Roseguini BT, Alves CN, Chiappa GR, Stein R, Knorst MM, Ribeiro JP. Attenuation of muscle metaboreflex in chronic obstructive pulmonary disease. *Med Sci Sports Exerc*. 2008;40:9-14.
- ¹⁹Vieira PJ, Ribeiro JP, Cipriano G Jr, et al. Effect of transcutaneous electrical nerve stimulation on muscle metaboreflex in healthy young and older subjects. *Eur J Appl Physiol*. 2012;112:1327-34.
- ²⁰ATS Committee on Proficiency Standards for Clinical Pulmonary Function Laboratories. ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1111-7.
- ²¹Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, et al. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135:330-6.

-
- ²²Ayappa I, Rapoport BS, Norman RG, Rapoport DM. Immediate consequences of respiratory events in sleep disordered breathing. *Sleep Med.* 2005;6:123-30.
- ²³Callegaro CC, Ribeiro JP, Tan CO, Taylor JA. Attenuated inspiratory muscle metaboreflex in endurance-trained individuals. *Respir Physiol Neurobiol.* 2011;177:24-9.
- ²⁴Dempsey JA, McKenzie DC, Haverkamp HC, Eldridge MW. Update in the understanding of respiratory limitations to exercise performance in fit, active adults. *Chest.* 2008;134:613–622.
- ²⁵Arnold JM, Ribeiro JP, Colucci WS. Muscle blood flow during forearm exercise in patients with severe heart failure. *Circulation.* 1990;82:465-72.
- ²⁶Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients who presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg.* 2008;74:834 – 8.

Table 1 – Antropometric and hemodynamic characteristics of population, and distance reached in 6MWT in pre- and post-bariatric surgery divided by OSA categories.

	Pre			P^{a-b}	Post			P^{d-e}	P^{c-f}
	nonOSA^a n=8	OSA^b n=9	Total^c n=17		nonOSA^d n=8	OSA^e n=9	Total^f n=17		
Age (years)			30±1						
Female gender (n)	88% (7)	67% (6)	76% (13)	NS					
Weight (Kg)	114±6	134±10	125±7	NS	89±6	102±7	96±5	NS	<0.001
BMI (Kg/m ²)	44±2	48±3	46±2	NS	34±2	38±2	37±2	NS	<0.001
Hypertension (n)	12% (2)	17% (3)	29% (5)	NS	6% (1)	0	6% (1)	NS	0.7
30% Handgrip force (Kg _f)	9±1	11±1	10±0.7	NS	9±0.8	8±1	9±0.7	NS	0.2
6MWT distance (m)	482±17	495±20	489±14	NS	536±17	536±22	536±14	NS	<0.001
<i>Hemodynamic characteristics</i>									
HR (bpm)	87±6	90±3	88±4	NS	68±3	74±4	71±2	NS	<0.001
MBP (mmHg)	92±2	98±5	95±3	NS	87±3	93±4	90±3	NS	0.1
FBF (ml min ⁻¹ g ⁻¹)	1.79±0.2	1.57±0.6	1.67±0.1	NS	1.86±0.1	1.79±0.1	1.8±0.1	NS	0.2
FVR (units)	58±6	63±3	61±4	NS	49±4	56±4	53±3	NS	0.03

Values are mean ± standard error or % (n); P for paired-sample t-test (c-f) and generalized estimating equations (a-b; d-e); OSA, obstructive sleep apnea; BMI, body mass index; 6MWT, six-minute walk test; HR, heart rate; MBP, mean blood pressure; FBF, forearm blood flow; FVR, forearm vascular resistance.

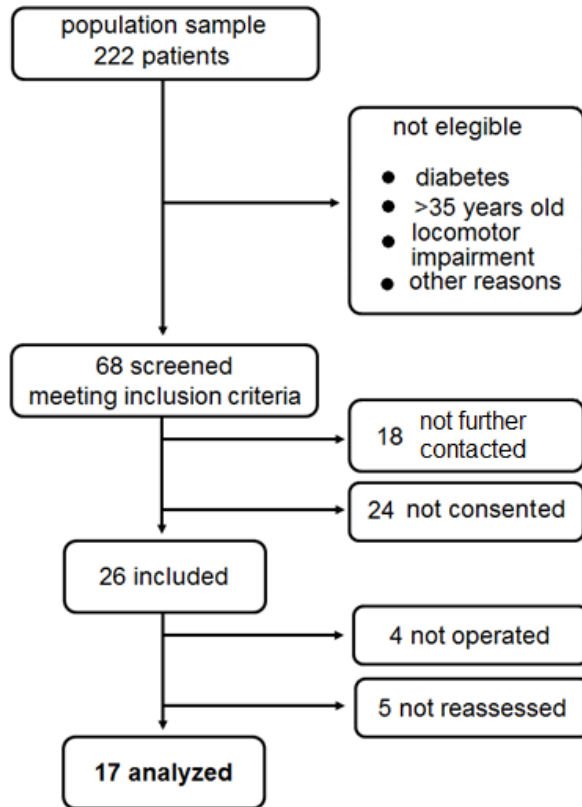


Figure 1: Flow diagram of subject recruitment.

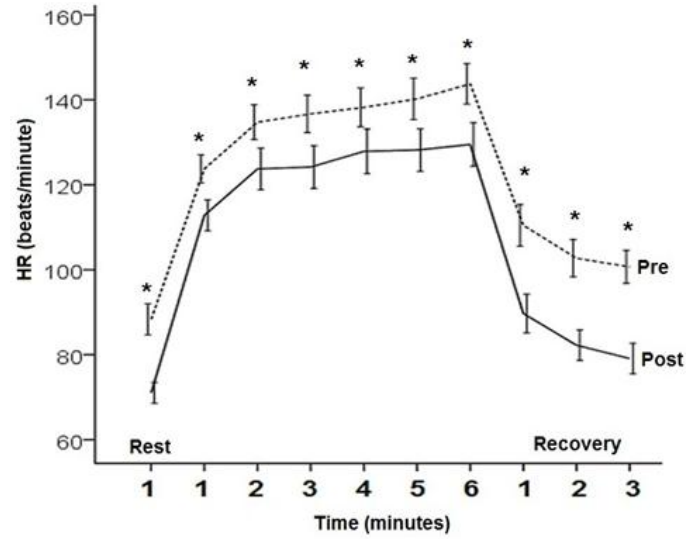


Figure 2: Mean values of heart rate in rest, in six-minute walk test, and in recovery, in pre- and post-bariatric surgery. * $P < 0.05$ pre versus post-surgery.

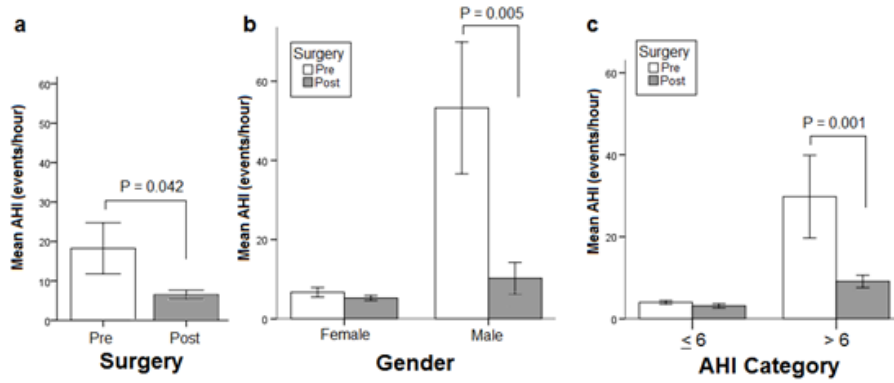


Figure 3: Mean values of apnea-hypopnea index (AHI) in pre- and post-bariatric surgery. Total group (a), stratified for gender (b) and median of AHI (c). (mean \pm standard error). P values for natural logarithmic transformation of AHI.

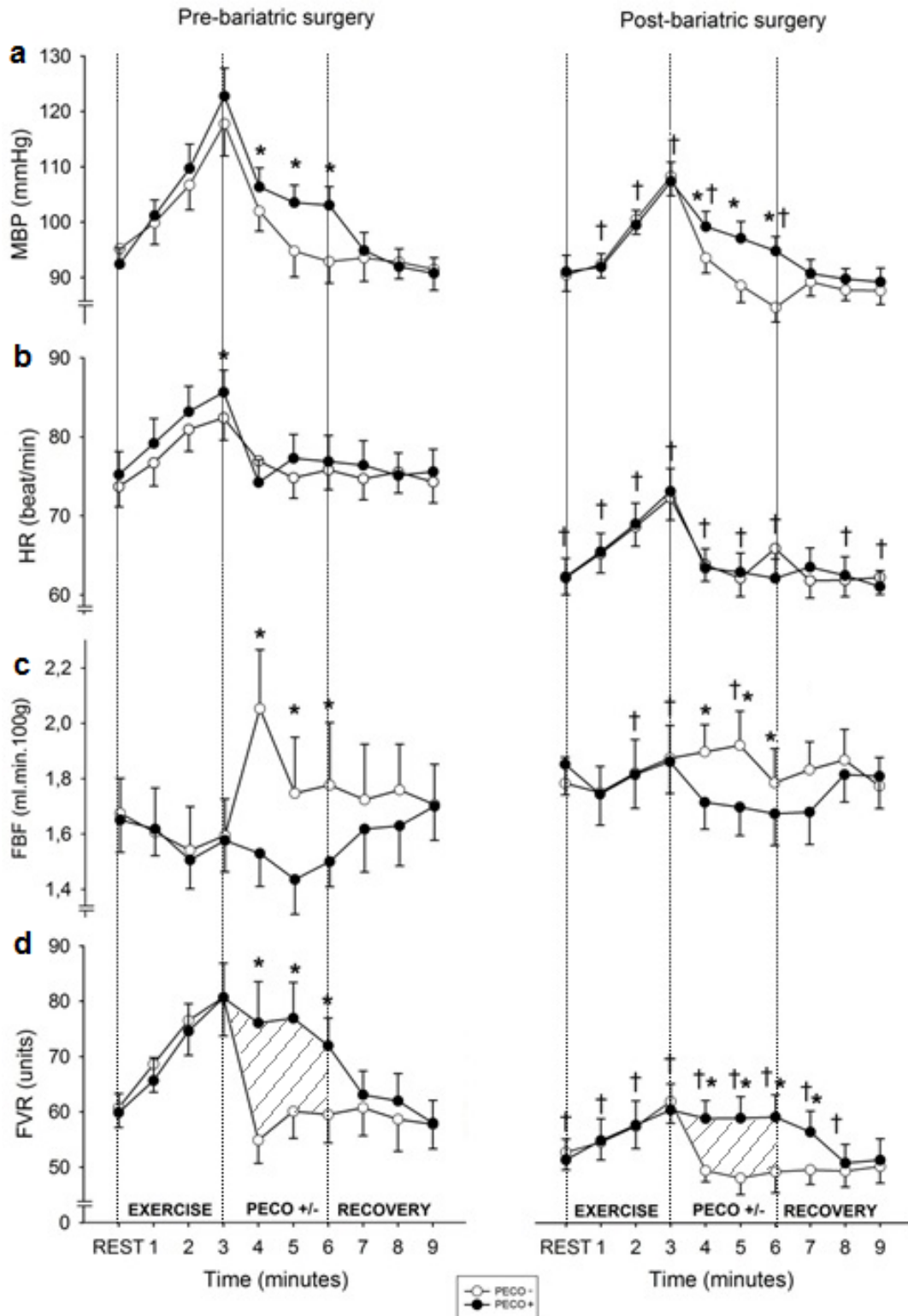


Figure 4: Mean blood pressure (MPB), heart rate (HR), forearm blood flow (FBF), and forearm vascular resistance (FVR) in absolute values during the static hangrip exercise, and after exercise with (PECO +) and without (PECO -) circulatory occlusion in pre- (left panels) and post- (right panels) bariatric surgery. Solid line represents protocol with PECO -. Dotted line represents protocol with PECO +. Asterisk generalized estimating equations ($P < 0.05$): PECO + versus PECO-. Dagger generalized estimating equations ($P < 0.05$): pre- versus post-bariatric surgery.

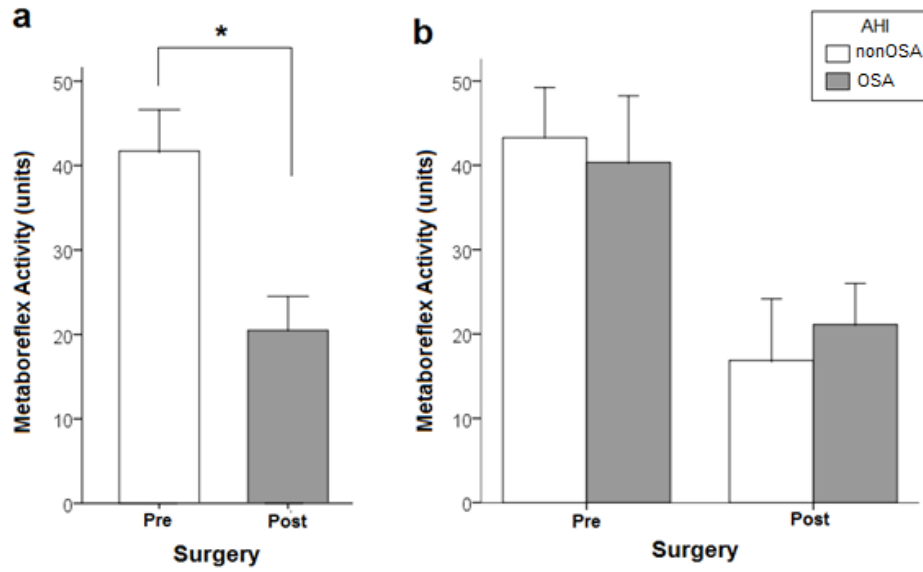


Figure 5: Estimated muscle metaboreflex control of forearm vascular resistance, obtained by subtraction of the area under the curve during PECO- from the area during PECO+. Total group (a), stratified for median of AHI (b). (mean \pm standard error). Asterisk significantly (P=0.003)