

Fisioter Bras 2020;21(6):565-70

<https://doi.org/10.33233/fb.v21i6.4133>

ARTIGO ORIGINAL

Avaliação da capacidade funcional, força muscular respiratória e pico de fluxo expiratório em pacientes com apneia obstrutiva do sono

Evaluation of functional capacity, respiratory muscular strength and expiratory flow peak in patients with obstructive sleep apnea

Kamila Giovanna da Conceição*, Marília Mendes Rodrigues**, Kelly Christina de Faria Nunes, Ft., M.Sc.***, Lays Magalhães Braga, Ft., M.Sc.****

Pós-graduanda em Fisioterapia Respiratória e Terapia Intensiva pelo Instituto Brasileiro de Reabilitação e Aprimoramento (IBRAESP)*, *Residente de Fisioterapia em Urgência e Emergência do Hospital Regional Antônio Dias (HRAD), Patos de Minas/MG*, ****Doutoranda em Engenharia Biomédica pela UFU, Docente do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)*, *****Doutoranda em Ciências pela Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), Docente do Centro Universitário de Patos de Minas (UNIPAM)*

Recebido em 16 de maio de 2020; aceito em 23 de novembro de 2020.

Correspondência: Kamila Giovanna da Conceição, Rua Eliezer José de Santana, 290 Cidade Nova 38706-402 Patos de Minas MG

Kamila Giovanna da Conceição: kmila_giovanna@hotmail.com

Marília Mendes Rodrigues: mariliamendesr@outlook.com

Kelly Christina de Faria Nunes: kellyfaria@unipam.edu.br

Lays Magalhães Braga: laysbraga@unipam.edu.br

Resumo

Introdução: A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é caracterizada pela obstrução das vias aéreas superiores durante o sono, o que causa efeitos sistêmicos durante a vigília. **Objetivo:** O objetivo deste estudo é avaliar a capacidade funcional, a força da musculatura respiratória e o pico de fluxo expiratório (PFE) de pacientes com SAOS. **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal realizado na cidade de Patos de Minas/MG no ano de 2019, no qual foram incluídos 14 indivíduos que possuíam SAOS moderada e grave. Primeiramente os pacientes responderam a um questionário sociodemográfico elaborado pelos autores. Em seguida, foi realizada a manovacuometria, a mensuração do PFE e o teste de caminhada de seis minutos (TC6M). **Resultados:** A maioria dos pacientes eram homens (71,4%), obesos (78,6%) e hipertensos (57,1%). Como resultados dos testes obtivemos - PImáx obtida vs predita = 86,4 vs 102,8 ($p = 0,004$), PEmáx obtida vs predita = 98,5 vs 113,5 ($p = 0,05$), PFE obtido vs predito = 381,3 vs 495,8 ($p < 0,001$) e TC6M obtido vs predito = 485,3m vs 536,6m ($p = 0,03$). **Conclusão:** Nessa amostra de indivíduos com SAOS grave e moderada houve redução da força muscular respiratória, do PFE, e da capacidade funcional.

Palavras-chave: síndromes da apneia do sono, músculos respiratórios, tolerância ao exercício.

Abstract

Introduction: Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) is characterized by upper airway obstruction during sleep, which causes systemic effects during wakefulness. **Objective:** The objective of this study is to assess functional capacity, respiratory muscle strength and peak expiratory flow (PEF) in patients with OSAS. **Methods:** This is a cross-sectional study held in the city of Patos de Minas/MG in the year of 2019, that included 14 individuals who had severe and moderate sleep apnea. First, the patients answered to a sociodemographic questionnaire prepared by the authors. Then, manovacuometry, PEF and six-minute walk test (6MWT) were performed. **Results:** Most patients were men (71.4%), obese (78.6%) and hypertensive (57.1%). As results of the tests we obtained - MIP obtained vs predicted = 86.4 vs 102.8 ($p = 0.004$), MPE obtained vs predicted = 98.5 vs 113.5 ($p = 0.05$), PEF obtained vs predicted = 381.3 vs 495.8 ($p < 0.001$) and 6MWT obtained vs predicted = 485.3m vs 536.6m ($p = 0.03$). **Conclusion:** In this sample of individuals with severe and moderate OSAS, we observed a reduction in respiratory muscle strength, PEF, and functional capacity.

Keywords: sleep apnea syndromes, respiratory muscles, exercise tolerance.

Introdução

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é caracterizada pela obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores (VAS) durante o sono. Tem como resultado a hipóxia, hipercapnia, e fragmentação do sono causando sintomas na vigília [1]. O ronco é o sinal mais evidente da síndrome ocorrendo no estágio mais profundo do sono quando o relaxamento muscular é maior [2]. A etiologia da SAOS é multifatorial, incluindo alterações anatômicas, craniofaciais e principalmente a obesidade que tem sido descrita como o maior fator de risco para oclusão da faringe e alteração da mecânica respiratória [3]. O diagnóstico da apneia do sono é realizado através do exame clínico e da polissonografia (PSG) que é considerada um exame padrão ouro. O tratamento usual para a SAOS é a aplicação da Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas (CPAP) durante o sono. Esse aparelho possui várias interfaces que mantêm as VAS abertas através da pressão positiva e é amplamente aceito como padrão para o tratamento, diminuindo ou eliminando assim as apneias. O principal problema é que o CPAP não tem uma boa adesão entre os pacientes mesmo com as novas tecnologias das máscaras [4].

A fraqueza dos músculos respiratórios pode causar dispnéia e intolerância aos esforços, sendo assim de suma importância a avaliação dessa musculatura nos pacientes com SAOS, visto que as disfunções pulmonares podem estar presentes nesses indivíduos devido à má qualidade do sono. O colapso das vias aéreas superiores durante a noite acaba limitando o fluxo inspiratório e diminuindo o volume expiratório [5]. Os esforços repetitivos contra a obstrução das VAS e a hipóxia intermitente afetam negativamente os músculos inspiratórios dos pacientes com SAOS, e esses músculos se tornam significativamente mais fracos [6].

Alguns estudos randomizados [7-9] realizaram protocolos de treinamento da musculatura respiratória em pacientes com SAOS de diferentes graus, durante um período entre 5 e 12 semanas. Foi observado que o fortalecimento dessa musculatura contribuiu para a melhora da qualidade do sono e redução do número de apneias noturnas. Eles concluem que o treinamento é eficaz, simples, econômico e auxilia na redução da gravidade da síndrome. Por esse motivo é preciso realizar avaliações desses pacientes a fim de entender o comportamento da SAOS nos indivíduos e elaborar protocolos individuais de acordo com a necessidade de cada um.

Além dos prejuízos à musculatura respiratória, esses pacientes têm maior predisposição a eventos cardiovasculares adversos. As apneias e hipopneias são associadas ao estresse oxidativo criando uma cascata inflamatória aumentando os níveis de proteína C reativa, a diminuição da atividade parassimpática e aumento da atividade simpática além de grandes oscilações de pressão intratorácicas. Essas oscilações negativas aumentam a pressão de todas as estruturas intratorácicas inclusive das câmaras cardíacas [10].

Tais consequências sugerem que a SAOS interfere de maneira sistêmica no organismo podendo afetar, inclusive, a capacidade funcional do paciente (aptidão que o indivíduo apresenta para a execução das atividades que garantem sua autonomia). Alguns estudos mostraram que a SAOS prejudica essa capacidade, enquanto outros sugeriram que ela continua preservada [11]. A capacidade funcional e consequentemente a tolerância ao exercício nos pacientes com SAOS ainda não é totalmente compreendida.

A medida do pico de fluxo expiratório (PFE) que mostra indiretamente resistência das VAS, ainda não é bem descrita na literatura na avaliação de pacientes com apneia do sono. Somente um estudo [12] mensurou essa variável e encontrou similaridade entre os valores de pacientes com SAOS quando comparados a sujeitos saudáveis. Desta forma, faz-se necessário avaliar a capacidade funcional de exercício e a musculatura respiratória como um todo desses pacientes, a fim de compreender as suas limitações podendo assim nortear condutas de treinamento individualizadas para essa população, além de estratégias preventivas.

Assim, o presente estudo tem como objetivo avaliar a capacidade funcional, a força da musculatura respiratória e o PFE de pacientes com SAOS atendidos em uma clínica de Patos de Minas/MG.

Material e métodos

Tratou-se de um estudo transversal de caráter quantitativo, aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Centro Universitário de Patos de Minas – UNIPAM, sob parecer nº 3.306.495. A amostragem foi do tipo não probabilística por conveniência. O período de recrutamento e coleta de dados foi realizado de junho a setembro de 2019, à medida que

contatamos os pacientes as avaliações foram sendo realizadas de acordo com a disponibilidade dos mesmos. Foram incluídos no estudo voluntários que possuíam o diagnóstico clínico de SAOS de grau moderado a grave confirmado pelo exame de PSG, atendidos na Clínica do Sono localizada na cidade de Patos de Minas/MG, em uso ou não de CPAP, com idade ≥ 35 e ≥ 70 anos e concordância com termo de consentimento livre e esclarecido. O estudo teve como critérios de exclusão: indivíduos que apresentaram patologias pulmonares, neuromusculares ou ortopédicas impeditivas à realização dos testes. Os pacientes foram orientados a comparecer em horário previamente agendado na Clínica Escola de Fisioterapia do UNIPAM onde foram avaliados e realizaram os testes propostos em um único momento.

Inicialmente foi aplicado um questionário geral elaborado pelos autores contendo informações sociodemográficas e clínicas como: idade, sexo, patologias prévias, além de questões relacionadas ao uso do CPAP. Em seguida o exame de PSG foi avaliado para a confirmação do diagnóstico de SAOS e a certificação do grau de apneia do sono.

Posteriormente, realizou-se a avaliação da força dos músculos respiratórios que foi mensurada pela manovacuometria, seguindo as recomendações metodológicas da *American Thoracic Society/European Respiratory Society* [13]. Para este teste foi utilizado o equipamento analógico da marca Wika® (Mv150). O paciente permaneceu sentado e com o clip nasal. Para a medida da pressão inspiratória máxima (PI_{máx}) foi solicitada uma expiração a nível do volume residual seguida de um esforço inspiratório até cerca da capacidade pulmonar total (CPT). A pressão expiratória máxima (PE_{máx}) foi mensurada a partir da CPT, seguida de uma expiração máxima. Foram selecionadas três medidas que atendessem aos critérios de reprodutibilidade. A medida de maior valor foi considerada (com variação menor ou igual a 10% entre os demais). O cálculo do valor predito foi realizado em função da idade e sexo de acordo com Neder *et al.* [14].

Em seguida, a medida do PFE foi realizada por meio do aparelho Peak Flow (Mini-Wright™). O paciente foi posicionado sentado com clip nasal, em seguida solicitada uma inspiração em nível da CPT seguida de uma expiração rápida, na mesma velocidade da tosse [13]. As medidas foram coletadas três vezes, com intervalo de dois minutos entre elas e a de maior valor foi considerada. Os valores preditos foram de acordo com os estabelecidos por Leiner *et al.* [15].

Para finalizar, a capacidade funcional de exercício dos pacientes foi avaliada pelo teste de caminhada de seis minutos (TC6M). Para o início do teste foi dado um intervalo de repouso (10 a 15 minutos) para que o paciente se recuperasse e não houvesse interferência dos testes realizados anteriormente a esse. Os pacientes foram orientados a caminhar em um corredor demarcado de 30 metros, no maior ritmo tolerado. O TC6M foi realizado seguindo as recomendações da *American Thoracic Society* [16]. A distância predita para cada paciente foi calculada por meio da equação proposta por Enright e Sherrill [17].

A análise estatística foi conduzida por meio do *Software Statistical Package for the Social Sciences* 23.0. A normalidade dos dados foi testada por meio do teste Shapiro-Wilk. Para a análise descritiva dos dados foi empregada média \pm desvio padrão, números absolutos e frequências (%). Para comparar os valores obtidos com os preditos foi empregado o Teste t Student para amostras independentes e adotado um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

Resultados

Foram recrutados para o estudo 20 indivíduos, destes, seis foram excluídos durante as avaliações por não atenderem aos critérios de inclusão, tais como apneia de grau leve (2), idade fora da estabelecida (3) e patologia ortopédica (1). Ao fim, a amostra foi composta por 14 voluntários.

Em relação à adesão ao uso do CPAP, 11 pacientes (78,6%) relataram utilizar o recurso, e três (21,4%) não faziam o uso do mesmo devido ao custo elevado e ao incômodo da máscara. Somente um indivíduo realizava acompanhamento com fisioterapeuta da área do sono, e o restante, 13 indivíduos (92,9%), não possuíam nenhum tipo de acompanhamento.

A caracterização da amostra dada pelo questionário geral está apresentada na Tabela I. Dentre os pacientes, 11 possuíam SAOS grave sendo dois desses com sobrepeso e nove com obesidade.

Tabela I – Características clínicas e sociodemográficas dos participantes com SAOS (N = 14). Patos de Minas; 2019.

Participantes n = 14	
Idade, anos	55,7 ± 12,0
Sobrepeso	3 (21,4%)
Obesidade	11 (78,6%)
Sexo, n (%)	
Feminino	4 (28,6%)
Masculino	10 (71,4%)
Patologias associadas, n (%)	
Hipertensão	8 (57,1%)
Diabetes	4 (28,6%)
Depressão	3 (21,4%)
Disfunções tireoidianas	2 (14,3%)
Tabagismo	
Sim	2 (14,3%)
Não	9 (64,3%)
Ex-tabagista	3 (21,4%)
Realiza exercício físico, n (%)	
Sim*	6 (42,9%)
Não	8 (57,1%)
Grau da SAOS, n (%)	
Grave	11 (78,6%)
Moderada	3 (21,4%)

N = número de pacientes; %: porcentagem; ±: desvio padrão; SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono; *: mínimo de 3 vezes por semana. Fonte: Autores.

Na Tabela II, são apresentados os valores obtidos e preditos da manovacuometria, PFE e TC6M. Foi observada uma diferença estatisticamente significativa em todas as variáveis obtidas quando comparadas aos valores preditos.

Tabela II - Valores obtidos e preditos dos testes realizados no estudo. Indivíduos com SAOS (N = 14). Patos de Minas, 2019.

Variáveis	Valores preditos	Valores obtidos	Valor de p
	Média ± DP	Média ± DP	
Plmáx	102,8 ± 16,9	86,4 ± 28,4	0,004
PE máx	113,5 ± 28,4	98,5 ± 20,7	0,05
PFE	495,8 ± 75,4	381,4 ± 106,5	0,001
TC6M	536,6 ± 105,5	485,3 ± 65,9	0,03

Plmáx = pressão inspiratória máxima; PE máx = pressão expiratória máxima; PFE = pico de fluxo expiratório; TC6M = teste de caminhada de 6 minutos; DP = desvio padrão; p = valor obtido pelo teste t independente, sendo estatisticamente significativa a diferença para p < 0,05. Fonte: Autores.

Discussão

Alguns estudos apontam a maior prevalência de SAOS no sexo masculino e a obesidade como o maior fator de risco [18-20], corroborando os achados deste estudo.

Para Lim *et al.* [19] existem diferenças na distribuição de gordura corporal entre homens e mulheres. Em homens obesos, a deposição de gordura ocorre na parte superior do corpo, o que implica maior acúmulo de tecido adiposo na região do abdômen e pescoço. O estudo de Valipour [20] sugere que os hormônios femininos como a progesterona, parecem ter efeito protetor sobre a faringe, reduzindo o risco de colapso durante o sono.

A obesidade e a SAOS são fatores que potencialmente alteram a capacidade aeróbica e a tolerância ao exercício. Assim como em nosso estudo, na revisão sistemática de Mendelson *et al.* [21] ficou claro que a capacidade máxima ao exercício era prejudicada em pacientes com SAOS quando comparados com controles e quando expressos em relação aos valores preditivos. Já, o estudo de Carvalho *et al.* [3] verificou que a distância percorrida nos testes de shuttle e TC6M, foi inferior à distância de referência para indivíduos saudáveis na população brasileira, indicando que os pacientes obesos e com SAOS apresentavam uma redução na tolerância ao exercício.

Além da redução na capacidade funcional, o presente estudo teve como achado a diminuição dos valores de força muscular respiratória e PFE. Resultados divergentes ao de Tassinari *et al.* [12], em que foram avaliados 19 indivíduos com SAOS e não foi observado prejuízo na função pulmonar e na força da musculatura respiratória. Entretanto, a população estudada por eles não incluía pacientes obesos e sim indivíduos com sobrepeso, diferentemente deste estudo no qual mais de 78% dos pacientes tinham obesidade. Acredita-se que a redução do PFE está relacionada à redução da capacidade funcional dos pacientes corroborando o achado de Carvalho *et al.* [3], que observaram uma diminuição do VEF1 avaliado pela espirometria, e associou esse achado com a menor tolerância ao esforço, comprovado também pelo TC6M.

Em relação às patologias apresentadas, a mais prevalente foi a hipertensão. Na pesquisa de Kanda *et al.* [22] foi analisado o perfil clínico, antropométrico e metabólico de pacientes com apneia do sono, na qual 90% da população estudada apresentava HAS, semelhante aos nossos achados. O estudo epidemiológico sobre a relação entre SAOS e HAS mais citado na literatura é o coorte de Peppard *et al.* [23] que acompanharam 709 indivíduos por oito anos e encontraram uma associação entre a SAOS e a hipertensão, mesmo em pacientes com apneia do sono leve e moderada. A maioria das evidências verifica a relação positiva entre SAOS e hipertensão, doença arterial coronariana, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca [24].

Este estudo possui limitações, entre elas estão o tamanho reduzido da amostra, escassez de estudos recentes sobre a função pulmonar de indivíduos com apneia do sono, avaliação de somente um grupo de pacientes com SAOS não havendo um grupo controle de obesos sem SAOS, e o uso do CPAP por alguns indivíduos. Desta forma, estudos com amostras maiores, ensaios clínicos randomizados e metodologia rígida são imprescindíveis para a elucidação da fisiopatologia da síndrome, principalmente no que se refere a comprometimentos pulmonares já que a literatura possui uma maior variedade de artigos no âmbito de comprometimento cardiovascular na SAOS.

Conclusão

Conclui-se que na amostra de indivíduos com apneia do sono grave e moderada, a força muscular respiratória, o pico de fluxo expiratório e a capacidade funcional mostraram-se reduzidas. Essas alterações podem indicar a necessidade de intervenções fisioterapêuticas para a redução de fatores de risco cardiopulmonares e estratégias de treinamento mais específicas para essa população.

Referências

1. Wimms A, Woehrl H, Ketheeswaran S, Ramanan D, Armitstead J. Obstructive sleep apnea in women: specific issues and interventions. *Biomed Res Int* 2016;1-9. <https://doi.org/10.1155/2016/1764837>
2. Silva MMM, Tavares TE, Pinto VSR. A relação entre a apneia e hipopneia obstrutiva do sono, respiração oral e obesidade com enfoque no tratamento fonoaudiológico: um estudo bibliográfico. *Disturb Comun* 2015;27(2):355-363. Disponível em: <https://revistas.pucsp.br/index.php/dic/article/view/20790>
3. Carvalho TMCS, Soares AF, Climaco DCS, Secundo IV, Lima AMJ. Associação entre função pulmonar, força muscular respiratória e capacidade funcional de exercício em indivíduos obesos com síndrome da apneia obstrutiva do sono. *J Bras Pneumol* 2018;44(4):279-84. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000031>
4. Zhang M, Liu Y, Liu Y, Yu F, Yan S, Chen L et al. Effectiveness of oral appliances versus continuous positive airway pressure in treatment of OSA patients: An updated meta-analysis. *Cranio* 2019;37(6):347-64. <https://doi.org/10.1080/08869634.2018.1475278>
5. Butner KL, Hargens TA, Kaleth AS, Miller L, Zedalis D, Herbert WG. Association of obstructive sleep apnea severity with exercise capacity and health-related quality of life. *North Am J Med Sci* 2013;5(6):362-6. <https://doi.org/10.4103/1947-2714.114168>
6. Kline CE, Crowley EP, Ewing GB, Burch JB, Blair SN, Durstine JL et al. The effect of exercise training on obstructive sleep apnea and sleep quality: a randomized controlled trial. *Sleep* 2011;34(12):1631-40. <https://doi.org/10.5665/sleep.1422>

7. Lin HC, Chiang LL, Ong JH, Tsai K, Hung CH, Lin CY. The effects of threshold inspiratory muscle training in patients with obstructive sleep apnea: a randomized experimental study. *Sleep Breathing* 2019;24(1):201-9. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01862-y>
8. Souza AKF, Andrade AD, Medeiros AIC, Aguiar MIR, Rocha TDS, Pedrosa RP et al. Effectiveness of inspiratory muscle training on sleep and functional capacity to exercise in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Sleep Breath* 2017;22(3):631-39. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1591-5>
9. Kuo YC, Song TT, Bernard JR, Liao YH. Short-term expiratory muscle strength training attenuates sleep apnea and improves sleep quality in patients with obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol* 2017;243:86-91. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2017.05.007>
10. Javaheri S, Barbe F, Rodriguez FC, Dempsey JA, Khayat R, Javaheri S et al. Sleep apnea. *Journal of the American College of Cardiology* 2017;69(7):841-58. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2016.11.069>
11. Berger M, Kline CE, Cepeda FX, Rizzi CF, Chapelle C, Laporte S et al. Does obstructive sleep apnea affect exercise capacity and the hemodynamic response to exercise? An individual patient data and aggregate meta-analysis. *Sleep Medicine*. 2019;45:42-53. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.03.002>
12. Tassinari CCR, Piccin CF, Beck MC, Scapini F, Oliveira LCA, Signor LU et al. Capacidade funcional e qualidade de vida entre sujeitos saudáveis e pacientes com apneia obstrutiva do sono. *Rev USP Medicina* 2015;49(2):152-9. <https://doi.org/10.11606/issn.2176-7262.v49i2p152-159>
13. American Thoracic Society/European Respiratory Society. ATS/ERS. Statement on respiratory muscle testing. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(4):518-624. <https://doi.org/10.1164/rccm.166.4.518>
14. Neder JA, Andreoni S, Lerario MC, Nery LE. Reference values for lung function tests. II. Maximal respiratory pressures and voluntary ventilation. *Braz J Med Biol Res* 1999;32(6):719-27. <https://doi.org/10.1590/S0100-879X1999000600007>
15. Leiner GC, Abramowitz S, Small MJ, Stenby VB, Lewis WA. Expiratory peak flow rate. Standard values for normal subjects. Use as a clinical test of ventilatory function. *Am Rev Respir Dis* 1963;644-51. <https://doi.org/10.1164/arrd.1963.88.5.644>
16. American Thoracic Society. Guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med*. Statement 2002;166(1):111-7. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.166.1.at1102>
17. Enright PL, Sherrill DL. Reference equations for the six-minute walk in healthy adults. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;158(5):1384-87. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.158.5.9710086>
18. Hein M, Lanquart JP, Loas G, Hubain P, Linkowski P. Prevalence and risk factors of moderate to severe obstructive sleep apnea syndrome in insomnia sufferers: a study on 1311 subjects. *Resp Res* 2017;18(1):1-10. <https://doi.org/10.1186/s12931-017-0616-8>
19. Lim YH, Choi J, Kim KR, Shin J, Hwang KG, Ryu S et al. Sex-specific characteristics of anthropometry in patients with obstructive sleep apnea. *Ann Otol Rhinol Laryngol* 2014;123(7):517-23. <https://doi.org/10.1177/0003489414526134>
20. Valipour A. Gender-related differences in the obstructive sleep apnea syndrome. *Pneumologie* 2012;66(10):584-8. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1325664>
21. Mendelson M, Marillier M, Bailly S, Flore P, Borel J-C, Vivodtzev I et al. Maximal exercise capacity in patients with obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Eur Resp J* 2018;51(6):1-51. <https://doi.org/10.1183/13993003.02697-2017>
22. Kanda GM, Priore NC, Toledo C, Shimizu RN, Arata YP, Gonzaga C et al. Perfil clínico e laboratorial de pacientes com e sem apneia obstrutiva do sono. *Rev Soc Bras Clin Med* 2018;16(2):108-112. Disponível em: <http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/09/913371/162108-112.pdf>
23. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *New Eng J of Med* 2000;342(19):1378-84. <https://doi.org/10.1056/NEJM200005113421901>
24. Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens* 2015;29(12):705-12. <https://doi.org/10.1038/jhh.2015.15>