

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS

BÁRBARA MATTEI PEUKERT

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO, SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO E
SINTOMAS DE DOR EM IDOSOS

Porto Alegre, RS

2015

BARBARA MATTEI PEUKERT

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO, SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO E
SINTOMAS DE DOR EM IDOSOS

Dissertação apresentada como requisito parcial para obtenção do título de
Mestre em Medicina: Ciências Médicas, da Universidade Federal do Rio
Grande do Sul, Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências
Médicas.

Orientador: Prof. Dr. Denis Martinez

Porto Alegre

2015

Aos que amo, principalmente minha mãe Maria Luiza,
Agradeço por me incentivarem a chegar até aqui,
Por me ensinarem os valores e a buscar sempre mais.

Agradecimentos

Agradeço á vida, a capacidade de estar escrevendo essa dissertação, as boas condições físicas, mentais, em chegar onde cheguei, também por ter colocado pessoas e oportunidades boas em minha vida.

A meus pais, Maria Luiza e Luiz Carlos, meu infinito agradecimento. Sempre acreditaram em minha capacidade e me acharam a melhor de todas, mesmo muitas vezes não sendo. Isso só me fortaleceu e me fez tentar, não ser a melhor, mas a fazer o melhor de mim. Obrigada pelo amor incondicional e pelos auxílios financeiros e psicológicos em todo esse período.

Ás minhas melhores amigas: Bruna e Rafaela, que vibraram comigo desde a aprovação na prova, e sempre fizeram “propaganda” positiva a meu respeito, me colocando pra frente e acreditando que sempre poderia ir mais além.

Obrigada pela força!

Enfim, ao meu orientador Denis Martinez, que embora com seu pulso firme e muitas vezes assustador, me ensinou que para conquistarmos qualquer coisa só existe uma maneira. “TRABALHO! e, “NO INPUT, NO OUTPUT”. Apesar das minhas dificuldades, sempre acreditou em meu potencial. Sempre disponível e disposto a ajudar, querendo que eu aproveitasse cada segundo dentro do mestrado para absorver qualquer conhecimento científico. Me fez enxergar que existe mais que pesquisadores e resultados por trás de uma tese, mas vidas humanas buscando conhecimento através da ciência, de forma eficaz e verdadeira. Você não foi somente orientador. É referência profissional e pessoal para meu crescimento.

Ao meu coorientador Ruy Moraes, obrigada pela simpatia e dedicação de sempre, me ensinando com muita paciência seus conhecimentos de sistema nervoso e cardíaco, és também um exemplo profissional e pessoal.

A todos os pacientes da comunidade e Hospital de Clínicas que participaram espontaneamente deste trabalho. Por causa deles é que esta dissertação se concretizou. Vocês merecem meu eterno agradecimento!

A todos os colegas do grupo LIPES, professores e funcionários do Hospital de Clínicas, com ensinamentos, orientações e amizade, me ajudaram ativa ou passivamente neste projeto. Vocês também foram referenciais para mim! Agradeço, também, ao PPGCM, a UFRGS, CAPES e FAPERGS pelo apoio financeiro.

“De certa forma não posso acreditar que haja tantas barreiras que não possam ser escaladas por um homem que sabe os segredos de como tornar os sonhos realidade.

Esse segredo especial pode ser resumido em quatro C’s. Eles são curiosidade, confiança, coragem, e constância. E o maior de todos eles é a Confiança. Quando você acreditar em uma coisa, acredite nela até o fim.”

Walt Disney

RESUMO

Base teórica: Na apneia obstrutiva do sono (AOS) ocorrem obstruções totais ou subtotais da faringe, levando a despertares e/ou hipoxemia. Atinge principalmente pessoas acima de 70 anos. Causa despertares que contribuem para sonolência e diminuição da qualidade de vida. Nos despertares, ocorrem mudanças no controle autonômico. Indivíduos com dor possuem uma estimulação simpática constante durante o sono e episódios frequentes de excitação e despertar. Pacientes com dor e apneia apresentam redução da modulação vagal. O presente estudo avalia a atividade do sistema nervoso autonômico por meio de parâmetros cardíacos, sonolência, dimensões de dor com gravidade da apneia obstrutiva do sono em idosos.

Métodos: Estudo transversal com indivíduos de ambos os sexos, com idade entre 65 a 80 anos, fisicamente independentes, com e sem dor crônica. A amostra foi dividida em dois grupos de acordo com a gravidade da AOS determinada pelo índice de apneia-hipopneia (IAH) obtido por polissonografia portátil (IAH <15 / hora e IAH > 15 / hora). Questionários validados foram empregados para avaliar a dor e sonolência. Para avaliar a modulação simpática, utilizou-se análise espectral, avaliada durante 10 minutos de descanso, seguidos por 10 minutos de estimulação simpática com Stroop Color test.

Resultados: Cinquenta e oito indivíduos, com idades entre 71 ± 4 anos, 40% homens, foram incluídos. Não foram observadas diferenças significativas em qualquer escala de dor ou sonolência entre grupos de gravidade da AOS. Os indivíduos com IAH > 15 mostraram atenuada resposta simpática ao estresse em comparação a indivíduos com IAH <15, apenas na presença de presença de dor crônica. Indivíduos com queixa de dor, mas com IAH <15 tiveram uma resposta simpática normal.

Conclusão: Idosos com apneia, moderada a grave possuem atenuada reatividade simpática ao estresse mental na presença de dor crônica.

Palavras chave: Apneia obstrutiva do sono, dor, sistema nervoso autonômico, variabilidade da frequência cardíaca.

ABSTRACT

Background: In obstructive sleep apnea (OSA) occurs total or subtotal obstruction of the pharynx, leading to arousals and / or hypoxemia. Mainly affects people over 70 years. Awakenings contributing to cause drowsiness and decreased quality of life. In awakenings, changes occur in the autonomic control. People with pain have a constant sympathetic stimulation during sleep and frequent episodes of excitement and awakening. Patients with pain and apnea have reduced vagal modulation. This study evaluates the activity of the autonomic nervous system, drowsiness, score dimensions with severity of obstructive sleep apnea in the elderly.

Methods: This cross-sectional study included individuals of both sexes, aged 65 to 80 years, physically independent, with and without chronic pain. The sample was divided in two groups according to OSA severity determined by the apnea-hypopnea index (AHI) obtained by out-of-center polysomnography (AHI< 15/hour and AHI>15/hour). Validated questionnaires were employed to assess pain and sleepiness. To assess sympathetic modulation, heart rate spectral analysis was evaluated during 10 minutes of rest, followed by 10 minutes of sympathetic stimulation with the Stroop Color Test.

Results: Fifty-eight subjects, aged 71 ± 4 years, 40% men, were included. No significant differences were seen in any scale of pain or sleepiness between OSA severity groups. Individuals with AHI>15 showed attenuated sympathetic response to stress compared to individuals with AHI<15, only in the presence of presence of chronic pain. Individuals reporting pain but with AHI<15 had a normal sympathetic response.

Conclusion: Elderly subjects with moderate to severe sleep apnea present attenuated sympathetic reactivity to mental stress in the presence of chronic pain.

Key words: obstructive sleep apnea, pain, autonomic nervous system, heart rate variability.

LISTA DE FIGURAS DA DISSERTAÇÃO

1. **Figura 1** - Modelo esquematizado de estratégia de busca
2. **Figura 2** - Marco teórico esquematizado
3. **Figura 3** - Desenho esquemático da faringe na respiração normal e na apneia obstrutiva do sono
4. **Figura 4** - Imagem de ressonância magnética adaptada de um paciente sem e com apneia grave.
5. **Figura 5** - Dados de prevalência da apneia obstrutiva do sono

LISTA DE FIGURAS DO ARTIGO:

1. **Figura 1.** Delta from rest to stimulation by Stroop Color test of heart rate variability
2. **Figure 2.** Low frequency (LF) to high frequency (HF) ratio at rest (A) and during stimulus by Stroop test. Delta of the LF/HF ratio in both apnea-hypopnea index groups.

LISTA DE TABELAS DO ARTIGO

1. **Table 1** - Characteristics of patients
2. **Table 2** - Assessment of pain
3. **Table 3** - Binary logistic regression

LISTA DE ABREVIATURAS

1. VFC – Variabilidade da Frequência Cardíaca
2. AOS/OSA - Apneia obstrutiva do sono
3. SCT – Stroop Color Test
4. SNA – Sistema Nervoso Autônômico
5. EEG – Eletroencefalograma
6. AHI/IAH – Índice de apneia e hipopneia
7. TRS – Transtornos respiratórios do sono
8. IDR – Índice de distúrbio respiratório
9. PSG – Polissonografia
10. IMC – Índice de massa corporal
11. CPAP – Continuous positive airway pressure
12. LF – frequência baixa/low frequency
13. HF – frequência alta/high frequency
14. PT – potência total
15. LF/HF – razão entre low e high frequency
16. FM - fibromialgia
17. Nu – unidades normalizadas
18. LTF – Long term facilitation
19. HRV – Heart rate variability

SUMÁRIO

Resumo.....	6
Abstract.....	7
Lista de figuras da dissertação	8
Lista de figuras do artigo:	8
Lista de tabelas do artigo.....	9
Lista de abreviaturas.....	10
INTRODUÇÃO	12
REVISÃO DA LITERATURA	14
ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES	14
Modelo esquematizado de estratégia de busca.....	15
Marco teórico esquematizado	16
Apneia obstrutiva do sono	18
Diagnóstico da apneia do sono.....	20
Epidemiologia da apneia do sono	22
Tratamento para apneia do sono	24
O sono do idoso.....	27
Mortalidade e apneia obstrutiva do sono	28
Mortalidade em idosos e apneia obstrutiva do sono.....	28
DOR.....	31
SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO.....	34
A medula adrenal e o sistema simpático:.....	35
Os receptores colinérgicos	36
Os receptores adrenérgicos:.....	36
Sistema nervoso autonômico, dor e apneia do sono	37
Variabilidade de frequência cardíaca	39
Função autonômica cardíaca e envelhecimento	40
Estresse mental e stroop color test.....	41
JUSTIFICATIVA.....	42
OBJETIVOS.....	43
OBJETIVO GERAL	43
OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	43
REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO	44

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono é caracterizada por repetidas obstruções da faringe. Pode ocorrer uma obstrução total e ou subtotal da faringe, nesse caso hipopneia. Ambas levam a despertares e/ou hipoxemia.¹ As principais consequências das apneias são as cardiovasculares.²

A prevalência da apneia obstrutiva do sono aumenta com a idade.³ Ela ocorre em até 1/3 da população, atingindo principalmente pessoas acima de 70 anos.⁴

Na apneia do sono ocorrem despertares durante a noite e segundos antes do acordar ocorre um surto de estimulação do sistema nervoso simpático. Os episódios de despertares contribuem para sonolência e diminuição da qualidade de vida. Por sua alta prevalência e pela gravidade das suas consequências, as apneias do sono são consideradas um problema de saúde pública.^{5,6}

Esses eventos de excitação são caracterizados por mudanças de atividade do sistema reticular ascendente, demonstradas através de eletroencefalograma (EEG). Nesse sistema ocorrem ativações e alterações concomitantes de parâmetros fisiológicos do controle autonômico. A ativação cardíaca e do sistema nervoso autônomo diferem com as fases do sono, e mesmo o tônus parassimpático predominando durante estágios profundos,^{7,8} pode existir uma hiperreatividade do simpático em indivíduos com AOS.⁹ A intensificação da atividade do sistema simpático ocasiona aumento na sensibilidade e diminuição do limiar do indivíduo à dor.^{10,11}

Estudos polissonográficos mostram que indivíduos com dor possuem uma estimulação simpática constante durante o sono e episódios frequentes de excitação e despertar.^{12,13}

O sono não restaurador ocorre em 76 a 90% dos pacientes com dor, quando comparado com 10 a 30% em sujeitos normais.¹⁴ A privação das fases profundas do sono em voluntários jovens saudáveis resultou em queixas semelhantes quando comparados aos pacientes com dor.¹⁵ Com exceção de dor músculo esquelética difusa e de pontos sensíveis, os sintomas de pacientes com apneia obstrutiva do sono, são similares aos da fibromialgia e aos que possuem dor crônica.^{16,17} Pacientes com dor e apneia apresentam redução da modulação vagal (parassimpática) em repouso e redução

da resposta simpática ao estresse, o que explica os sintomas multissistêmicos como a fadiga excessiva quando colocados em situações de estresse.¹²

Sendo apneia do sono frequente na população idosa, pode haver aumento de quadros dolorosos e diminuição do limiar de dor. O presente estudo avalia a atividade do sistema nervoso autonômico por meio de parâmetros cardiovasculares, frequência e intensidade de dor com gravidade da apneia obstrutiva do sono em idosos.

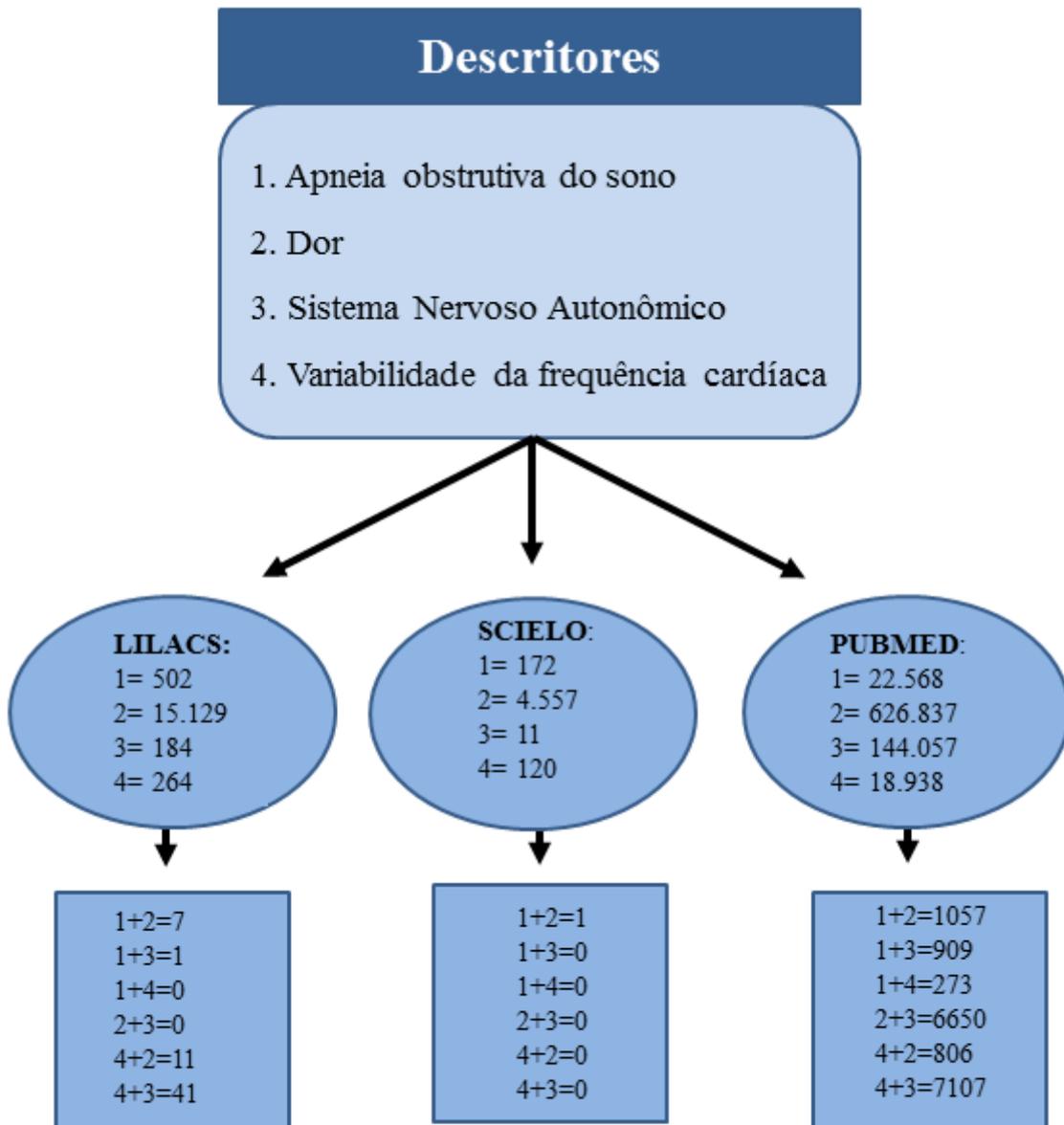
A estrutura dessa dissertação segue as normas do Programa de Pós graduação em Medicina: Ciências Médicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

REVISÃO DA LITERATURA

ESTRATÉGIAS PARA LOCALIZAR E SELECIONAR AS INFORMAÇÕES

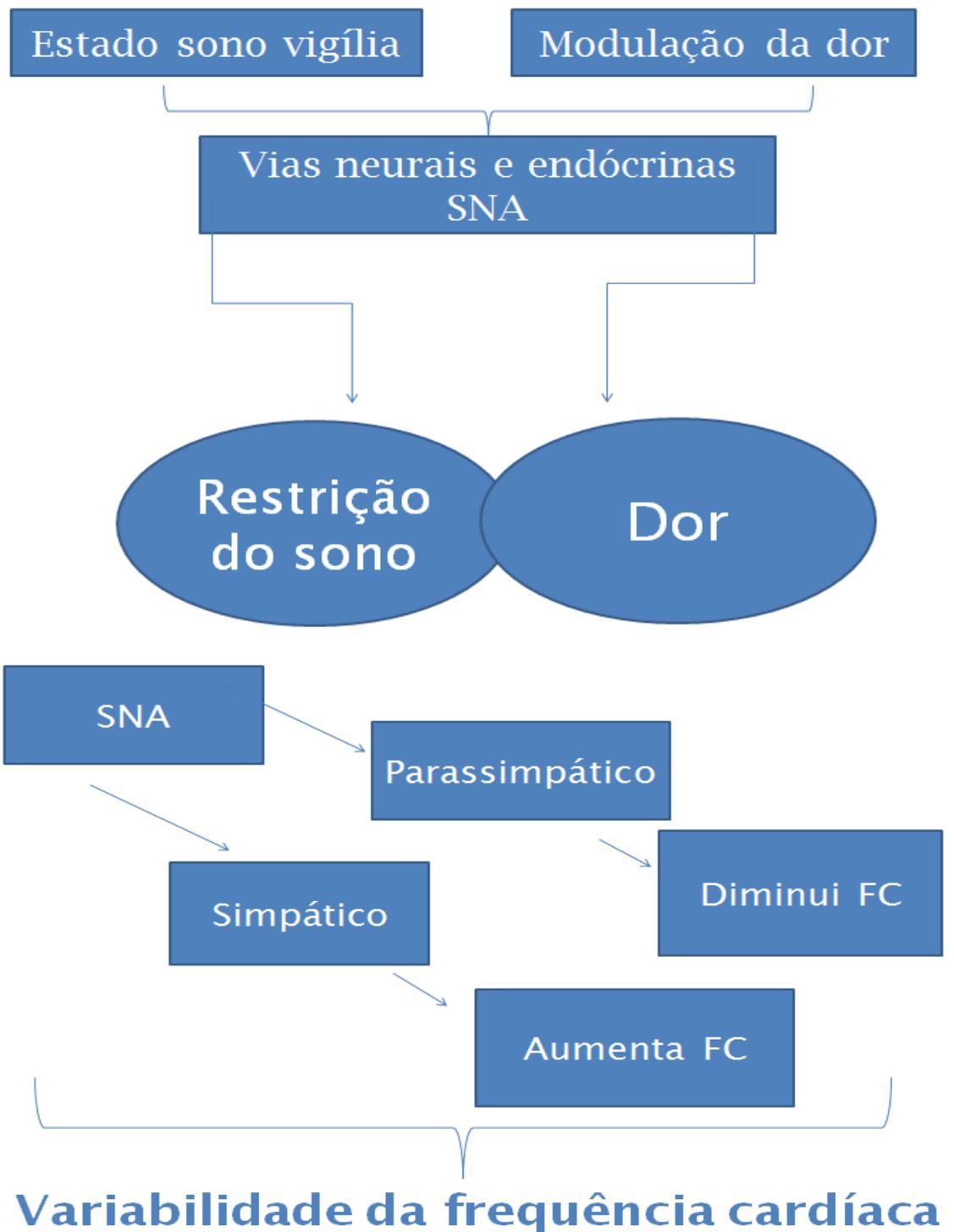
Esta revisão da literatura está focada nos aspectos relacionados a apneia obstrutiva do sono, dor e sistema nervoso autonômico. Também são alvo de interesse o teste de “Stroop Color test”, variabilidade da frequência cardíaca, questionários de dor e catastrofismo e idosos. A estratégia de busca envolveu as seguintes bases de dados: LILACS, SciELO, PubMed e banco de teses da CAPES, no período de 1960 a 2015. Foram realizadas buscas através dos termos “ apneia do sono” (AOS) , “dor” , “ sistema nervoso autonômico”(SNA), “variabilidade da frequência cardíaca” (VFC)e seus respectivos significados em inglês.

MODELO ESQUEMATIZADO DE ESTRATÉGIA DE BUSCA



Fonte: A autora (2015)

MARCO TEÓRICO ESQUEMATIZADO



APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Burwell e cols. em 1956 descreveram um paciente obeso e sonolento, denominando seu problema como “síndrome pickwickiana” devido à semelhança do paciente com Joe, um personagem sonolento do livro de Charles Dickens escrito em 1836 – *The Pickwick Papers*.¹⁸ Esse termo descrevia inicialmente os indivíduos portadores de uma síndrome respiratória depois denominada síndrome de hipoventilação-obesidade.¹⁹

Na década de 60, esses pacientes pickwickianos foram submetidos a monitorização do sono, uma forma incipiente de polissonografia. Esses exames mostraram que a sonolência excessiva diurna era devida às noites agitadas por interrupções repetidas na respiração durante o sono, resultando em hipoxemia e despertares.²⁰

Durante um simpósio realizado na Itália, em 1972, um neurologista pesquisador do sono, iniciou discussões sobre problemas respiratórios relacionados ao sono. Essas pesquisas evoluíram e o problema passou a ser denominado de “apneia do sono”.²¹

Na apneia obstrutiva do sono (AOS) ocorre oclusão repetitiva, total (apneia) ou parcial (hipopneia), da via aérea superior durante o sono, causando despertar para o retorno ventilatório (Figura 3). Como consequência, essas obstruções resultam em dessaturação de oxigênio²² e despertares breves.²³

O colapso das paredes da faringe (Figura 4) ocorre devido à complacência destes tecidos durante o sono. Os mecanismos que contribuem para o colapso da via aérea superior incluem: 1) redução da atividade dos músculos abdutores da faringe na transição da vigília para o sono²⁴; 2) luz da faringe diminuída²⁵; 3) diminuição do volume de reserva expiratória pulmonar²⁶; 4) instabilidade do controle ventilatório²⁷; 5) deslocamento de líquidos das pernas em direção à região do pescoço no decúbito.²⁸

As causas anatômicas da apneia do sono afeta também crianças com síndromes craniofaciais. Um exemplo, é a síndrome de Pierre Robin, na qual ocorre uma hipoplasia do terço médio da face em crianças com craniossinostose e glossoptose em crianças, fazendo com que ocorra uma obstrução das vias aéreas a vários níveis. Nesses casos, o tratamento inclui ventilação com pressão positiva e nos casos refratários, a traqueostomia.²⁹

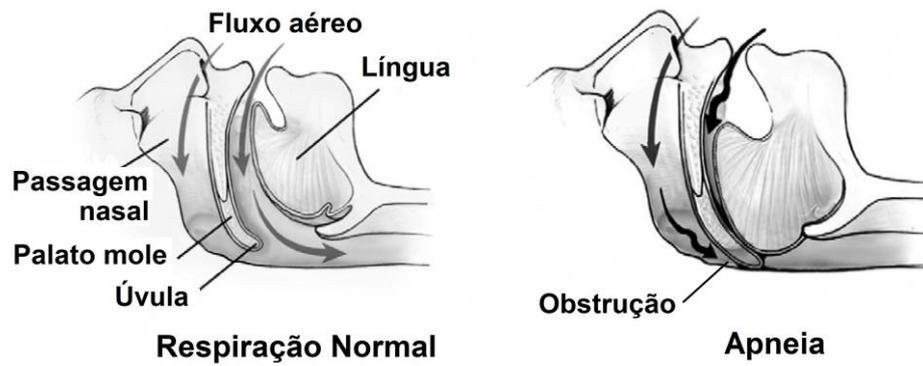


Figura 3. Desenho esquemático da faringe na respiração normal e na apneia obstrutiva do sono.³⁶

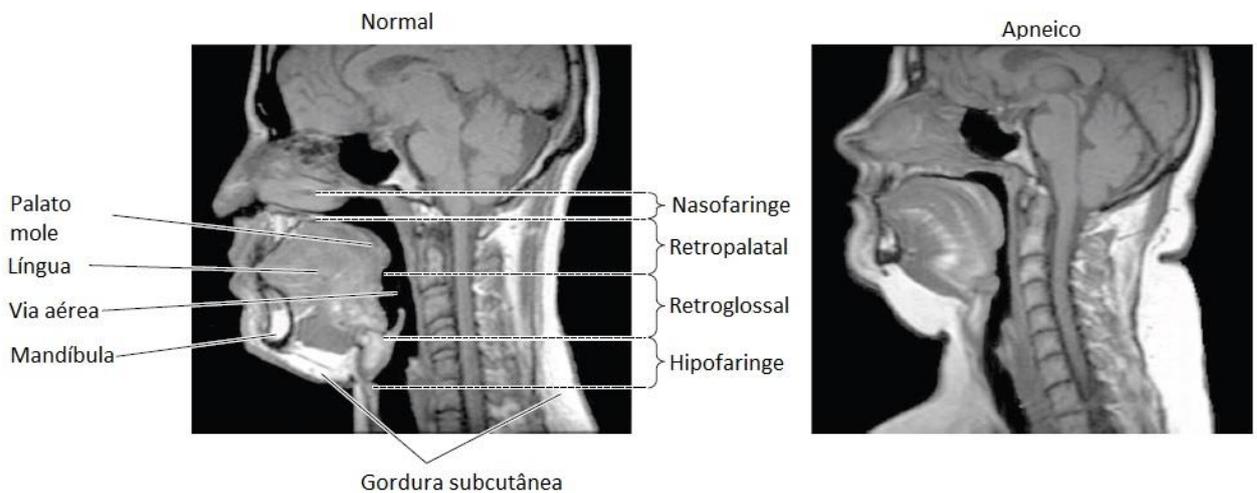


Figura 4. Adaptada de Dempsey et.al 2010¹: Imagem de ressonância magnética adaptada de um paciente sem e com apneia grave. Depósitos de gordura são vistos em branco sobre a imagem. No paciente com apneia, a via aérea superior é menor, tanto na região retropalatal e retroglossal; o palato mole é mais longo e o tamanho da língua é maior; a quantidade de gordura subcutânea é maior.

DIAGNÓSTICO DA APNEIA DO SONO

A polissonografia é o exame padrão para o diagnóstico da apneia do sono.³⁰ Esse é um exame complexo, com alto custo e os laboratórios do sono onde o paciente deve passar a noite são limitados.

Para identificar casos de risco e com indicação para polissonografia utilizam-se questionários validados. Os principais são: 1) escala de sonolência de Epworth³¹; 2) questionário de Berlin³² e 3) STOP-BANG³³.

A escala de sonolência de Epworth^{34,35,36,37} é a mais utilizada em estudos para quantificar esse sintoma nem sempre presente na apneia do sono, mas indicativo de distúrbio do sono. A escala alcança valor máximo de 24, sendo considerados anormais valores acima de 10.

O STOP-BANG classifica pacientes com risco para apneia do sono com três itens positivos das oito questões do instrumento. A sensibilidade do STOP-BANG é de 84% para prever $AIH > 5$, 93% para $AIH > 15$ e 100% para $AHI > 30$. Devido à alta sensibilidade, o questionário é efetivo no rastreamento de pacientes com apneia.^{38, 39}

O Questionário de Berlin é um método simples e validado para diagnosticar AOS na população em geral e, recentemente, foi também validado em pacientes com doenças cardiovasculares.³¹

As apneias e hipopneias do sono se enquadram dentro dos transtornos respiratórios do sono (TRS). A apneia é definida como a total interrupção do fluxo aéreo para os pulmões por pelo menos 10 segundos e hipopneia como a redução de cerca de 50% do fluxo acompanhada de dessaturação de oxigênio maior que 3% e/ou de evidência de despertares no eletroencefalograma.³²

A gravidade da apneia do sono pode ser classificada de acordo com o índice de apneia e hipopneia (IAH). Obtêm-se o IAH dividindo o número total de episódios de apneias e hipopneias pelo número de horas totais de sono. O índice de distúrbios respiratórios (IDR), contabiliza os episódios de apnéia (adicionando RERAs por hora de sono para o IAH).³²

Conforme a Academia Americana de Medicina do Sono considera-se o IAH ou IDR normal quando menor que 5 eventos/hora. Se o IAH ou IDR estiver entre 5 e 15

eventos/h, o caso será considerado leve; IAH ou IDR maior que 15 e menor que 30 eventos/h, moderado; e acima de 30 eventos/h, grave.³²

As apneias do sono são classificadas como síndromes na Classificação Internacional dos Transtornos do Sono. A síndrome da apneia obstrutiva do sono compreende os sinais e sintomas aliados à presença significativa de apneias e hipopneias durante o sono. Os critérios para diagnóstico da síndrome, segundo a Academia Americana do Sono estão expostos no Quadro 1.

Quadro 1 – Critérios diagnósticos para a síndrome da apneia obstrutiva do sono 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 esforço respiratório-relacionados)/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.

EPIDEMIOLOGIA DA APNEIA DO SONO

A primeira tentativa de levantamento da prevalência de apneia do sono em uma população foi realizada por Peretz Lavie, em 1980. Em estudo com 1502 trabalhadores industriais de Israel, relatou a prevalência de 5% de sonolência excessiva diurna. O autor interpretou que 1,5% da amostra poderia sofrer de apneia do sono. Entretanto, foi utilizado apenas questionários para avaliação da apneia do sono.⁴⁰

Os primeiros dados baseados em polissonografia vieram do estudo de Young e cols. publicados em 1993 no *The New England Journal of Medicine*.⁴¹ Seiscentas e duas pessoas, homens e mulheres de 30 a 60 anos, da coorte de Wisconsin (Wisconsin Sleep Cohort Study) foram avaliadas. Sexo masculino e obesidade foram preditores significativos de apneia do sono. Nessa amostra, o índice de apneia-hipopneia ≥ 5 eventos/hora foi encontrado em taxas surpreendentes, 24% em homens e 9% em mulheres. No entanto, os autores consideraram que doença existia apenas se houvesse sonolência e acrescentaram três perguntas sobre esse sintoma como critério diagnóstico. Com isso, a prevalência caiu para 4% em homens e 2% em mulheres. Esse dado ainda hoje é repetido na maioria dos estudos sobre apneia, tendo sido citado mais de 5800 vezes na base Scopus.

Bixler e cols., em 2001,⁴² estudaram 1000 mulheres e 741 homens. Utilizando IAHS ≥ 10 eventos/hora e sintomatologia diurna (sonolência diurna, hipertensão ou outras complicações cardiovasculares) os autores encontraram prevalência de apneia do sono em 3,9% dos homens e 1,2% das mulheres.

Em 2004, foram publicados três estudos sobre a prevalência da apneia do sono. Cada um deles ofereceu dados sobre diferentes populações do mundo.

Na Espanha, Durán e cols. avaliaram 2148 indivíduos com idade entre 30 e 70 anos. Índice de apneia-hipopneia ≥ 5 eventos/hora foi prevalente em 26% dos homens e 28% das mulheres. A prevalência de apneia do sono foi de 19% em homens e 15% em mulheres quando utilizado o critério de índice de apneia-hipopneia ≥ 10 eventos/hora. Ao utilizarem IAHS ≥ 10 associado a sonolência excessiva diurna, a prevalência caiu para 3,4% em homens e 3% em mulheres. Este estudo é o único a demonstrar maior prevalência de OSA em mulheres do que em homens. As mulheres também apresentavam mais sonolência do que homens.⁴³

Na Índia, Udawadia e cols. realizaram polissonografia em 250 homens entre 35 e 65 anos. A prevalência de índice de apneia-hipopneia ≥ 5 foi de 19,5%. Utilizando sintomas de sonolência essa prevalência caiu para 7,5%.⁴⁴

Na Coreia, Kim e cols. avaliaram 457 homens e mulheres entre 40 e 69 anos. Índice de apneia-hipopneia ≥ 5 foi prevalente em 27% dos homens e 16% das mulheres. Ao associarem IAH ≥ 5 e sonolência excessiva diurna a prevalência diminuiu para 4,5% em homens e 3,2% em mulheres.⁴⁵

Em 2010, Tufik e cols.⁴ publicaram o primeiro estudo epidemiológico aplicado numa população selecionada com base na demografia. Os autores avaliaram a prevalência de apneia do sono utilizando polissonografia em laboratório. O estudo incluiu 1042 pessoas dos diversos bairros da cidade de São Paulo com 20 a 80 anos, média de 42 anos.

Os resultados novamente surpreenderam e os autores tiveram o trabalho rejeitado em muitas revistas de peso. Como não se exigiu a presença de sonolência para o diagnóstico, a exemplo de Young et al., a prevalência de apneia realmente parece inaceitável. Um terço da população ou 32,8%, apresentaram índice de apneia-hipopneia ≥ 5 . Mais impressionante ainda, IAH ≥ 5 ocorreu em 96% dos homens e 94% das mulheres com idade entre 70 e 80 anos. A prevalência de IAH ≥ 15 foi 24,8% em homens e 9,6% em mulheres.

Essa alta prevalência é a maior entre todos os estudos até hoje.^{46,47} Os autores justificam essa diferença devido a diferentes metodologias aplicadas, diminuição das perdas, proporções maiores de índice de massa corporal (IMC), ponto de corte diferente no IAH e inclusão de pessoas com mais de 70 anos. Outro aspecto importante é a alta prevalência de obesidade.

Em 2013, Young e cols.⁴⁸ publicaram novos dados, agora de 1520 indivíduos examinados entre 2007 e 2010. Esse estudo atualizou os dados do estudo de 1993⁴¹, coletados entre 1988 e 1993. A faixa etária dos servidores públicos do Winsconsin Sleep Cohort Study era inicialmente entre 30 e 60 anos, passando no segundo relato para 30 a 70 anos. A prevalência de IAH ≥ 5 e sonolência excessiva diurna cresceu de 4 para 14% em homens e de 2 para 12% em mulheres. Usando critério de IAH ≥ 15 a prevalência ficou em 13% para homens e 6% para mulheres. Os autores observaram aumento na prevalência da apneia do sono de 14 a 55% dependendo dos subgrupos analisados. A principal causa para isso é a obesidade que quadruplicou nos EUA entre os anos 80, quando foram colhidos os dados do primeiro estudo e o século XXI.

Como visto acima, estudos de prevalência da apneia do sono têm ampla faixa de resultados utilizando o critério diagnóstico de $IAH \geq 5$, 14 a 27% entre homens e 9 a 28% entre mulheres. Ao utilizarem como critério $IAH \geq 5$ + sintomas os dados variam entre 3,4 e 13% entre homens e entre 1,2 e 6% entre as mulheres. Nota-se nos estudos mais recentes de Tufik e Young aumento substancial da prevalência da apneia do sono, devido ao aumento de peso e idade da população.

Analisando-se a figura 5, com os dados de prevalência do estudo de São Paulo, nota-se que, acima dos 70 anos, 95% das pessoas apresentam $IAH > 5$. A maioria são casos de apneia leve (IAH entre 5 e 15/h).⁴

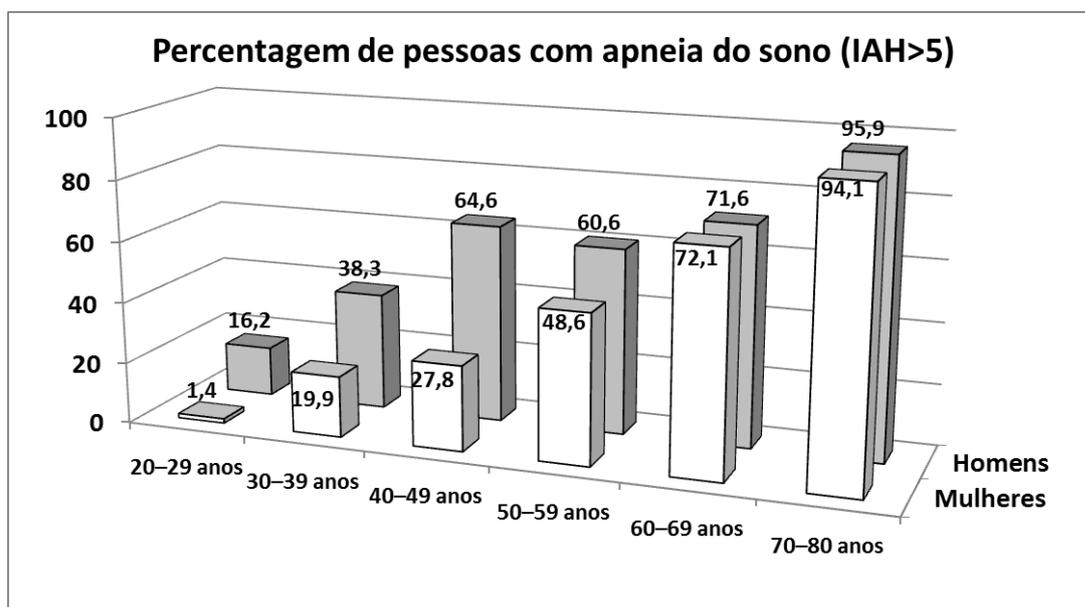


Figura 5, criada a partir de dados do estudo de Tufik et. al⁴

TRATAMENTO PARA APNEIA DO SONO

Redução do peso corporal através de dieta é uma maneira efetiva de reduzir a gravidade da apneia do sono,⁴⁹ o ronco e melhorar a qualidade do sono. Mudanças no estilo de vida, hábitos alimentares saudáveis e atividades físicas beneficiam pacientes com apneia do sono.^{50, 51} Em casos de obesidade mórbida, redução de peso através de cirurgia bariátrica. Entre os diferentes tipos de perda de peso, a cirurgia bariátrica é a única alternativa com resultados sustentados.⁵² A cirurgia bariátrica é indicada quando o índice de massa corporal é acima de 40 kg / m² ou superior a 35 kg / m² com uma comorbidade. Síndrome de apnéia do sono é considerada uma comorbidade para a indicação de cirurgia de redução de peso.⁵³

Abordagens cirúrgicas para tratamento da apneia do sono também trazem benefícios aos pacientes. Técnicas para avanço mandibular^{54, 55, 56} e tonsilectomia em casos das apneias serem geradas por hipertrofia tonsilar mostram-se efetivas para redução de IAH.^{57, 58} Traqueostomia também pode ser realizada em alguns casos.⁵⁹

O uso de aparelhos de pressão positiva contínua na via aérea (*continuous positive airway pressure* – CPAP) foi introduzido em 1981⁶⁰ para o tratamento de pacientes com apneia do sono e atualmente é o tratamento mais eficaz e de menor risco para a apneia do sono.⁶¹ 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.^{61, 62, 63} A eficácia do CPAP foi testada em diversos estudos. Este tratamento só é eficaz se o doente aderir, mas a falta de adesão varia entre 10 e 50% dos casos. As causas de abandono do tratamento com CPAP estão ligadas a dificuldades de adaptação, alto custo do aparelho, intolerância a pressões elevadas e efeitos secundários como boca seca, rinite e dor mandibular.^{64, 65}

O equipamento deve ser usado todas as noites. Mesmo com adesão parcial o CPAP reduz a sonolência, melhora qualidade de vida, sintomas neurocognitivos,⁶⁶ e pressão arterial^{67, 68, 69} A terapia com CPAP também melhora a vitalidade, aspectos sociais e saúde mental.⁷⁰ Após o tratamento com CPAP, pacientes com AOS tiveram aumento nos estágios N3, N4 e no REM do sono.^{71, 72} CPAP também pode ser associado com significativos benefícios econômicos reduzindo os gastos com cuidados de saúde.⁷³

Alternativa para tratamento de pacientes com apneia do sono é o uso de aparelho removível oral para o avanço da mandíbula.^{74, 75} Foi demonstrado que o avanço mandibular, proporcionado pelo aparelho intraoral é capaz de reduzir significativamente a gravidade da apneia do sono.^{76,77}

Em estudo de Anandam e cols.⁷⁸ foram acompanhados pacientes com apneia do sono grave por aproximadamente 6 anos. Para os pacientes sem adesão ao tratamento com CPAP foi indicado o aparelho de avanço mandibular. Após o seguimento do estudo os autores descreveram que o aparelho intraoral foi efetivo na redução do risco de eventos cardiovasculares fatais nesses pacientes com apneia do sono grave.

No estudo de Taranto et al., sabendo que pacientes AOS grave não se queixam de sonolência diurna excessiva possivelmente devido ao aumento do SNS. Os autores

testaram a hipótese de que pacientes com AOS, sem sonolência, teriam maior VLF. Para isso, utilizaram pacientes com AOS grave, com e sem sonolência. Observaram que, os indivíduos sem sonolência e com AOS grave, possui uma maior VFC, dessa forma, uma melhor ativação do SNA quando comparados a indivíduos com sonolência.⁷⁹

O SONO DO IDOSO

O grupo de pesquisa que mais consistentemente pesquisou sobre transtornos do sono em idosos é o da Universidade da Califórnia em San Diego. Em 1982, Kripke e colaboradores relataram que as queixas comuns, consideradas antes como “típicas” do idoso, como insônia, sonolência e perambulações noturnas, estão associadas a duas condições médicas tratáveis: a apneia do sono e os movimentos periódicos, acometendo cada um deles de 20 a 30% dos idosos.⁸⁰ Os autores consideram “irracional e perigosa” a ampla prescrição de hipnóticos para idosos, devido a possíveis interações com esses transtornos do sono. Eles concluem que são necessários testes clínicos para definir quais tratamentos são eficazes em longo prazo e quais são custo-efetivos. A prevalência de apneia do sono aumenta após a menopausa, aproximando o risco homens e mulheres idosas em termos de TRS.⁸¹

Pesquisas têm relacionado apneia do sono e demência. O grupo de San Diego investigou 235 idosos institucionalizados e confirmou os dados sobre apneia do sono, do ponto de vista de saúde pública. Confirmando a universalidade dos TRS em idosos, os autores encontraram IAH > 5/h em 70% dos idosos. Mais importante, o IAH se correlacionou com os escores de demência nesses idosos. Apesar de não demonstrarem causalidade, os autores reforçam a hipótese de que apneia do sono por causar hipoxemia transitória pode afetar as funções mentais. O estudo hipotetizou que a AOS causa distúrbio na função cerebral, principalmente nas estruturas corticais e subcorticais.⁸² Mais tarde, esses autores mostraram que o tratamento da AOS com CPAP melhora a cognição de idosos com Alzheimer.⁸³

A queixa mais comum entre os adultos idosos refere-se à dificuldade de iniciar ou manter o sono, o que resulta em sono insuficiente, aumento de quedas, dificuldade de concentração e memória e diminuição global da qualidade de vida.⁸⁴ Noctúria é causa frequentemente negligenciada de distúrbio do sono em pessoas idosas.⁸⁵

No idoso, a associação entre TRS e hipertensão noturna, aferida por MAPA de 24 horas está bem estabelecida. Em 69 idosos, com média de idade de 74,9 anos e média de IAH de 13/h, um terço dos participantes tiveram IAH >15, indicando TRS moderado a grave. Nesses a associação com hipertensão noturna foi significativa.⁸⁶

O primeiro estudo que objetivou saber o gênero com maiores queixa de dor, foi em 1997. Verificaram que mulheres tem mais dor que homem, demonstrando a influencia do sexo no limiar de dor em humanos por sensação álgica induzida por estímulo térmico, elétrico e mecânico. Concluíram, portanto, que mulheres tem maior atividade em regiões cerebrais envolvidas com vias nociceptivas.⁸⁷

MORTALIDADE E APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Em ampla revisão da literatura foram encontrados mais de 60 estudos que avaliam mortalidade e apneia do sono desde 1988 até dezembro de 2014. A maioria desses estudos demonstra associação entre gravidade da apneia do sono e morte por todas as causas. Terapia com CPAP reduz o risco de mortalidade por infarto agudo do miocárdio⁸⁸, acidente vascular cerebral⁸⁹ e insuficiência cardíaca.⁹⁰

Indivíduos com apneia do sono grave sem tratamento tiveram 4 vezes maior risco de ocorrência de evento cardiovascular comparado com pacientes tratados com aparelho de avanço mandibular.⁹¹ Esses indivíduos tiveram diminuição de sobrevivência logo no primeiro ano de seguimento.

Mortalidade teve aumento de até sete vezes em mulheres com apneia do sono do sono grave não tratada em relação às que usam CPAP.⁹² Neste estudo a média de idade do grupo com apneia do sono grave não tratada era 64 anos. As mulheres tiveram aumento da mortalidade a partir do primeiro ano de seguimento.

No estudo de Marin e cols.⁹³, incidência de óbitos ocorreu com indivíduos com apneia grave não tratada, alcançando 3% em três anos,

MORTALIDADE EM IDOSOS E APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Entre 1988 e 2014 foram publicados nove estudos de coorte avaliando relação entre mortalidade de idosos e apneia do sono. Outros dois estudos avaliaram indivíduos de todas as faixas etárias e descreveram a parte também os dados especificamente em idosos.

O primeiro relato sobre mortalidade e apneia do sono, publicado por Bliwise e cols.⁹⁴ em 1988, analisou doze anos de seguimento de 198 idosos, com média de idade

de 67 anos. Os resultados do estudo demonstraram relação pouco consistente entre apneia do sono e mortalidade. A maioria faleceu até os 3 anos de seguimento.

Em 1989, Ancoli-Israel e cols.⁹⁵ analisaram os dados de 233 idosos acompanhados entre 1984 e 1988, 82 homens e 151 mulheres. A mediana de idade para homens foi 83 anos e para mulheres 79 anos. Homens começaram a falecer antes dos 2 anos. Mulheres com índice de apneia-hipopneia do sono entre 30 e 50 eventos por hora (26%) faleceram antes de 2 anos de seguimento. E mulheres com IAH > 50 faleceram ainda antes do primeiro ano

Em 1995, Mant e cols.⁹⁶ recrutaram 163 idosos acima de 75 anos sem demência de um complexo de residentes aposentados em Sydney, Austrália, para realizar polissonografia. A média de idade dos idosos foi 82 anos. Vinte e sete por cento dos idosos com índice de apneia-hipopneia >15 e 22% dos idosos com índice de apneia-hipopneia <15 faleceram até os 4 anos de seguimento. O índice de apneia-hipopneia não foi um preditor de mortalidade nesta população de idosos sem demência.

Em 1996, Ancoli-Israel e cols.⁹⁷ analisaram dados de 426 indivíduos com idade entre 65 e 95 anos de San Diego, Estados Unidos. Nessa coorte de 9,5 anos, 121 faleceram, 99 homens e 92 mulheres. A média de idade dos idosos foi de 73 anos. Idosos com índice de apneia-hipopneia >30 viveram em média 8 anos, e idosos com índice de apneia-hipopneia <30 viveram em média 10 anos. A sobrevivência de idosos com índice de apneia-hipopneia >30 começou a diminuir aos 5 anos de seguimento comparado a idosos com índice de apneia-hipopneia <30. Idosos com índice de apneia-hipopneia >30 eventos por hora tiveram taxa de mortalidade significativamente maior que os demais com índice de apneia-hipopneia <30.

Noda e cols.⁹⁸ avaliaram 148 pessoas, 136 homens e 12 mulheres, entre 17 e 78 anos. O período de seguimento foi aproximadamente 10 anos. A média de idade dos idosos incluídos no estudo foi de 71 anos. A média de sobrevida deles foi de 3,9 anos. Eles relataram hipertensão como única variável significativamente associada com menor sobrevida em pacientes de meia idade, mas não em indivíduos acima de 65 anos. Índice de apneia-hipopneia não foi preditor de mortalidade nessa coorte.

Marti e cols.⁹⁹, em 2002, relataram os dados de sobrevivência de uma coorte de 444 pacientes com apneia do sono entre 1982 e 1992. Os autores compararam a relação com mortalidade por todas as causas relacionada à apneia do sono. O tratamento com cirurgia, perda de peso ou CPAP reduziu a mortalidade por todas as causas. Em comparação com dados da população geral, mortalidade foi significativamente maior

em pacientes não tratados. Em pacientes com menos de 60 anos, apneia não tratada teve risco maior do que nos mais idosos.

Ancoli-Israel e cols.¹⁰⁰ analisaram entre 1985 e 1989 os dados de 353 idosos, dos quais 32% tinham insuficiência cardíaca. A média de idade foi de 69 anos. Após 17,5 anos de seguimento, os autores observaram 86% de óbitos. Idosos com apneia do sono central associado a insuficiência cardíaca tiveram tempo de sobrevida em média 2,7 anos comparado a 4 anos de sobrevida em idosos apenas com insuficiência cardíaca. Na análise de sobrevivência, pacientes com insuficiência cardíaca associada à apneia do sono central tiveram menor taxa de sobrevivência do que pacientes apenas com insuficiência cardíaca ou apneia central.

Em 2009, Lavie e cols.¹⁰¹ analisaram os dados de 611 idosos acompanhados por 5 anos. A média de idade foi de 73 anos. Treze por cento dos idosos faleceram até o final do seguimento de 5 anos. Idosos com apneia do sono moderada tiveram mais baixa taxa de mortalidade do que idosos pareados da coorte populacional. Essa vantagem de sobrevivência foi mostrada principalmente em idosos com índice de apneia-hipopneia entre 20 e 40 eventos por hora.

Gooneratne e cols.¹⁰² seguiram por 13,8 anos 289 idosos com e sem sonolência excessiva diurna. A média de idade foi de 78 anos. Sobrevivência começou a se diferenciar entre casos e controles no sexto ano de seguimento. Poucos casos tinham apneia do sono grave. Índice de apneia-hipopneia > 20 associada a sonolência aumentou 2,3 vezes o risco de mortalidade.

Em 2011, Johansson e cols.¹⁰³ analisaram após 6 anos de acompanhamento os dados de 331 idosos entre 71 e 87 anos. A média de idade foi de 78 anos. Ao final, faleceram 47 indivíduos. Não houve diferenças na mortalidade dentre os diferentes graus de apneia do sono ou sem apneia do sono. Idosos acima de 75 anos com apneia do sono, segundo os autores, podem não ter associação com mortalidade. 47

No artigo de Martínez-García e cols.¹⁰⁴, os autores avaliaram uma coorte de pacientes idosos em 1998 e 2009. A média de idade foi de 71 anos. No total foram estudados 939 idosos e morreram 190. Destes, 100 morreram de causas cardiovasculares. A razão de risco para mortalidade foi de 2,25 (IC: 1,41-3,61) para indivíduos não tratados com CPAP. Aumento da mortalidade ocorreu em todos os grupos desde o primeiro ano, alcançando 10% em três anos.

Nestes 11 estudos analisados, se observou que 5 não demonstraram associação entre mortalidade e apneia do sono em idosos. Alguns demonstram até mesmo uma

vantagem de sobrevivência que idosos possam ter sobre indivíduos de meia idade. Provavelmente isso foi devido ao insuficiente tamanho das amostras e número de eventos observados. A maioria desses estudos também tinham outras limitações como: estudo de natureza retrospectiva, maior número de indivíduos do sexo feminino, falta de controle para tratamentos prévios/atuais e para comorbidades como doenças cardiovasculares. Não existem estudos utilizando técnicas de meta-análise para avaliar essa relação em idosos.

Continua sendo uma questão controversa se a apneia do sono em idosos representa uma entidade clínica distinta do que a observada em adultos de meia idade. Os dados sobre morbidade e mortalidade atribuível a apneia obstrutiva do sono em adultos mais velhos têm sido inconsistentes, com alguns estudos que concluem o aumento do risco, enquanto outros relatam pouca ou nenhuma associação.

DOR

Atualmente, para a *International Association for the Study of Pain*,¹⁰⁵ o conceito da dor se refere a uma experiência sensorial e emocional desagradável associada ou não a danos teciduais. Além de ser um incômodo para, possui impacto social e econômico.
108

Na raiz dorsal, encontram-se as fibras sensoriais não-mielinizadas (que levam impulsos nociceptivos) e as fibras aferentes mielinizadas. Tendo em conta que estímulos nocivos são difundidos por todas as fibras sensoriais, quer sejam não-mielinizadas quer sejam mielinizadas, essas sensações necessitam ser moduladas ao nível da medula espinal. Este processo consiste na teoria do portão, publicada em 1965, na revista *Science*. A modulação da dor ocorre em nível do corno posterior da medula.¹⁰⁶

Estudos demonstram que a plasticidade cerebral desempenha papel fundamental na dor, como a dor fantasma. Nesse caso o sistema nervoso responde mesmo não existindo impulsos periféricos dos nociceptores ou da medula.¹¹⁴

Estímulo nocivo, seja ele mecânico, térmico ou químico, é detectado pelo sistema nervoso. Nesse momento, transdutores especializados alteram mudanças neurais ou inflamatórias, amplificando ou inibindo.¹⁰⁷ Ocorre um acúmulo de substâncias algôgenas. A informação dolorosa, através das fibras nociceptivas A delta e C, vão

para o corno posterior da medula, até chegar a formação reticular, tálamo, substância cinzenta periaquedutal, sistema límbico e córtex cerebral.

A dor pode ser aguda ou crônica. A primeira pode ser vista apenas como sintoma protetivo. Já a dor crônica é definida como disfunção ou processo patológico, ou ação de neuroplasticidade “mal adaptada”.¹⁰⁸ De acordo com o Colégio Americano de Reumatologia, dor crônica é definida como a dor que tem a duração de pelo menos três meses.¹⁰⁸

É importante a descrição de algumas definições correlacionadas à dor e suas formas de percepção:

- Nociceptor: receptor periférico que responde a estímulos nocivos.
- Limiar à dor: a menor intensidade de estímulo que permite ao indivíduo perceber a dor.
- Alodinia: dor que surge como resultado de estimulação não-nociva sobre a pele normal.
- Hiperalgisia: aumento da resposta dolorosa produzida por um estímulo nocivo.
- Hiperalgisia primária: hiperalgisia na região da lesão tecidual.
- Hiperalgisia secundária: hiperalgisia na região que circunda a lesão tecidual.
- Analgesia: redução ou anulação da dor.
- Hiperestesia: sensibilidade aumentada à estimulação.
- Neuralgia ou nevralgia: dor localizada em uma região inervada por nervo específico ou grupo de nervos.¹⁰⁹

Estímulos mecânicos, térmicos ou químicos intensos, potencialmente lesivos, sendo aplicados ao organismo, ativam os nociceptores, informando agressão. Por meio de vias ascendentes do corno anterior da medula, causa despolarização de células corticais no sistema nervoso central.^{105, 110}

Existem três classes de nociceptores: os mecanoreceptores, que são sensíveis a estímulos mecânicos; os termoreceptores, sensíveis a estímulos térmicos; e os nociceptores polimodais, que respondem a estímulos mecânicos, térmicos e químicos.

¹⁰⁸

Em um estudo de meta-análise, foi visto que dor musculoesquelética crônica em uma amostra brasileira variou de 14,1% para 85,5%.¹¹¹ A Associação Internacional para o Estudo da Dor encontrou taxas de prevalência que variam de 10,1% a 55,2%.¹¹²

A alta prevalência de dor crônica no Brasil, o colocou como um dos países mais afetados por este problema.¹¹³

Dentro dos mecanismos da dor, existe a sensibilização central. Isso envolve estruturas de captação dos estímulos, condução e modulação desencadeada por impulsos sensoriais veiculados pelas fibras amielínicas C, e ocorre quando há uma inflamação e/ou danos nervosos, levando a modificações na resposta do sistema nervoso. É uma forma de neuroplasticidade, observado em uma lesão cutânea, articulações, músculos e vísceras inflamados.¹¹⁴

Essas fibras encontram-se no corno dorsal da medula espinhal e produzem potenciais excitatórios pós-sinápticos lentos. As fibras A de baixo limiar de excitabilidade produzem potenciais excitatórios pós-sinápticos que duram alguns milissegundos, ao passo que os aferentes de pequeno calibre produzem potenciais lentos que podem durar até 20 segundos.¹¹⁴

O sistema simpático é mediado por neurotransmissores, as catecolaminas, liberadas pela glândula supra-renal. São elas: noradrenalina, adrenalina e dopamina. As catecolaminas sofrem transformações metabólicas que pode ser por metilação através da catecol-O-metiltransferase ou por desaminação oxidativa através da monoaminoxidase (MAO). Essas substâncias são enzimas. Quando ocorre transformação de catecolamina por metilação, a catecolamina é catalisada pela COMT.¹¹⁵

O gene da COMT tem polimorfismos. As mutações da COMT, podem tanto aumentar como reduzir a atividade da enzima. Por exemplo, a mutação A forma da enzima com menor afinidade por catecolaminas permite o acúmulo destes neurotransmissores e tornam o SNA hiperadrenérgico. E isso está associado a hipersensibilidade a dor.¹¹⁶

A modificação da resposta do sistema nervoso central leva a: aumento de respostas inflamatórias, diminuição do limiar nociceptivo e aumento de inflamação dos locais não inflamados. As respostas a estímulos aplicadas ao tecido não inflamado em torno da zona inflamada indicam que a sensibilidade dos neurônios da medula espinhal é reforçada para que uma nova entrada de dor ative o neurônio. Após essa sensibilização, aumenta o número de neurônios para responder à estimulação de um tecido inflamado. Esse fenômeno pode persistir por semanas.¹¹⁷

A informação sobre o dano tecidual é conduzida por neurônios de projeção através de cinco vias ascendentes principais

1. Trato espinotalâmico.

2. Trato espinorreticular.
3. Trato espinomesencefálico.
4. Trato espinocervical.
5. Trato espinohipotálamico.¹¹⁸

Em 1934, Copperman e colegas iniciaram os estudos de que a interrupção do sono poderia ter efeitos diretos sobre a nocicepção. Perceberam que através da privação de 60 horas de sono, os indivíduos tiveram uma diminuição do limiar de dor.¹¹⁹ Mais tarde, 30 anos depois, Moldovsky e colaboradores demonstraram que a dor e os distúrbios do sono eram um ciclo vicioso, ou seja, um influenciava no outro.¹²⁰

Germanowics e colaboradores demonstraram em seu estudo que os sintomas dolorosos dos pacientes com fibromialgia pode estar relacionado com a quantidade reduzida de ondas delta durante o sono, secundária à fragmentação do sono, demonstrando que existe associação entre apneia obstrutiva do sono e a síndrome fibromiálgica.^{121, 122}

Um artigo publicado recentemente mostrou que existe uma relação entre o número de tender points em pacientes com e sem apneia obstrutiva do sono. Foi testado em 31 mulheres com apneia e 31 mulheres saudáveis. Os escores de dor foram de 73.95 ± 18.09 em pacientes com SAOHS, e 84.18 ± 24.31 no grupo controle, obtendo uma diferença significativa entre os grupos.¹²³

SISTEMA NERVOSO AUTONÔMICO

O sistema nervoso autonômico é o principal sistema de regulação dos órgãos, sendo então responsável pela manutenção de funções involuntárias essenciais, tais como sinais vitais. Equilibra a função de todos os órgãos internos, como a frequência cardíaca, motilidade intestinal, micção, e atividade sexual. É um sistema de rápida resposta e intensidade de início e dissipação de ação. É ativado por centros localizados na medula espinhal, cérebro, tronco, hipotálamo e tálamo. Estes centros também recebem a entrada do sistema límbico e outras regiões do cérebro.¹¹⁷

Os núcleos autonômicos estão localizados no tronco cerebral e estão perto do sistema ascendente, envolvido no processamento de sono¹²⁴. Portanto, a atividade simpática pode desempenhar um papel ruim na dor induzida pelo sono.¹²⁵

O sistema autonômico periférico é dividido em dois ramos: simpático e parassimpático. Estas duas divisões têm ações antagônicas e realizam a homeostase, permanentemente exercidas sobre o coração. A influência tônica resulta em um balanço vago-simpático basal, às vezes com predominância simpática, as vezes parassimpática ou equilíbrio entre as duas. Essas ações são mediadas por neurotransmissores. As catecolaminas são os neurotransmissores simpáticos (noradrenalina, adrenalina e dopamina).¹²⁶

A atividade simpática é facilitadora, isto é, aumenta a frequência cardíaca, diminui tempo de condução atrioventricular, aumenta contratilidade do tecido e das fibras miocárdicas. Já a atividade parassimpática, exerce efeitos inibidores, fornecendo estabilidade eletrofisiológica ao coração.¹²¹

No sistema nervoso simpático, os neurônios pré-ganglionares estão na medula espinhal. Esses mesmos neurônios, porém do parassimpático ficam no tronco encefálico e na medula. Os neurônios pós-ganglionares, do sistema simpático ficam nos gânglios paravertebrais. Os do parassimpático, estão no núcleo motor dorsal do nervo vago(secretor) e no núcleo ambíguo(visceromotor).¹²⁷ A diferença entre as fibras dos neuronios pré e pós ganglionares, são que a primeira são mielinizadas, e a outra não-mielinizadas. Os pré-ganglionares simpáticos controlam a função autonômica ipsilateral, com exceção do intestino e vísceras pélvicas.¹³⁰

No simpático (tóraco-lombar), as fibras simpáticas saem da medula e fazem sinapses com gânglios simpáticos e inervam vasos sanguíneos, glândulas e órgãos. As fibras pré e pós ganglionares fazem sinapse num gânglio antes de atingirem o órgão alvo. As pré ganglionares ou colinérgicas liberam acetilcolina no gânglio autonômico. As fibras pós-ganglionares parassimpáticas são colinérgicas e adrenérgicas (liberam noradrenalina ou adrenalina).¹³⁰

A MEDULA ADRENAL E O SISTEMA SIMPÁTICO:

As medulas das adrenais, acionadas pelo simpático, estimulam produção de neurotransmissores, liberados na corrente sanguínea, garantindo respostas rápidas e generalizadas. A adrenalina e noradrenalina e os órgãos, são estimulados pelo sistema simpático e agem ao mesmo tempo. A estimulação pela acetilcolina dura mais que a estimulação adrenérgica.¹³⁰

OS RECEPTORES COLINÉRGICOS

São os muscarínicos e nicotínicos. O primeiro, são classificados em M1,M2,M3,M4 e M5. Os nicotínicos são divididos em N1 e N2. Diferem um do outro quanto a estimulação, portanto com respostas distintas. ¹³⁰

OS RECEPTORES ADRENÉRGICOS:

O receptor α_2 ou receptor pré-ganglionar, inibe a função da noradrenalina. A noradrenalina produz vasoconstrição, contribuindo no aumento da pressão arterial. Os receptores β_1 , normalmente se localizam no coração, aumentam a frequência cardíaca e o inotropismo. ¹³⁰

SISTEMA NERVOSO AUTÔNOMICO, DOR E APNEIA DO SONO

A causa da excitação simpática crônica em OSA não é conhecida, embora a pressão arterial seja elevada em muitos destes pacientes. Sabe-se que os picos de atividade simpática são desencadeados por hipóxia e ativação dos quimiorreceptores aórticos. Como essa ativação ocorre em grande parte do tempo durante a noite, ela permanece assim alterada durante o dia. Em um estudo, com um modelo animal, a hipóxia crônica intermitente demonstrou um aumento da pressão arterial pela atividade quimiorreflexa, o aumento da pressão arterial e hipocapnia. No estudo, observaram que a atividade do nervo simpático foi maior em pacientes com SAOS em comparação com indivíduos controle. As respostas a hipoxia foram maiores em OSA ($p < 0,001$). As respostas simpáticas à estimulação quimiorreflexa hipóxico são reforçadas em OSA e pode normalizar em parte seguindo o tratamento com CPAP.¹²⁸

Evidências acumuladas ao longo dos anos tem demonstrado que disfunção autonômica é frequente em indivíduos com dor. Bengtsson e colaboradores publicou o primeiro estudo, em 1988, que era um estudo controlado do bloqueio do gânglio estrelado. Tal bloqueio melhorou a dor relatada regional e a sensibilidade.¹²⁹

Wang et al., testou a hipótese de que a análise espectral dos índices de variabilidade da frequência cardíaca, tais como alta frequência (HF), baixa frequência (LF), estão correlacionados com a severidade de distúrbios do sono. Foram selecionados 288 amostras com registros de sinais no eletrocardiograma. Esse estudo mostrou que os índices de controle autonômico cardíaco são correlacionados com a gravidade dos distúrbios do sono. Em ambos os sexos, a modulação vagal aumenta enquanto diminui a modulação simpática da vigília para o sono.¹³⁰

Embora existam medidas mais diretas da atividade autonômica, a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) tornou-se uma ferramenta amplamente utilizada devido à sua facilidade de aplicação. Além disso, a média do intervalo RR derivado do eletrocardiograma (ECG), o espectro de tempo HRV de potência fornece informações sobre a modulação parassimpática (vagal) e simpática da frequência cardíaca. Os componentes de alta frequência (HF) (0.15- 0,40 Hz) é de origem parassimpática e baixa frequência (LF) (0.04- 0,15 Hz) reflete uma combinação de ambas as atividades simpático e parassimpático. A razão entre a potência de baixa para alta-frequência ($R =$

LF / HF) tem sido amplamente utilizado para representar o equilíbrio entre a atividade simpática e vagal.¹³¹

No entanto, o cuidado deve ser exercido quando as alterações na VFC representam mudanças nas atividades vagal e simpática. Por exemplo, um aumento na LHR que ocorre concomitantemente com uma redução de HF devido ao aumento simultâneo da atividade simpática e diminuição da atividade vagal, ou uma diminuição da atividade vagal. Por outro lado, um aumento na LHR sem que ocorra uma redução correspondente HFP sugere um aumento na atividade simpática cardíaca.¹³²

A energia de alta frequência está intimamente associada com a modulação respiratória de frequência cardíaca, conhecida como arritmia sinusal respiratória (RSA). O fato de que tanto o volume corrente e frequência de respiração pode ser altamente variável dentro de um determinado indivíduo em momentos diferentes, introduz algumas complicações na interpretação de HFP como uma medida de atividade do parassimpático. Os meios tradicionais, através do qual os pesquisadores têm procurado contornar a influência de confusão da respiração tem sido a de controlar a respiração padrão. A respiração é controlada voluntariamente a uma dada taxa e / ou a profundidade, enquanto as respostas em RSA a várias intervenções farmacológicas que afetam balanço simpático são medidas. As alterações em RSA deve ser determinado apenas com a frequência e volume respiratório controlado. Além disso, este tipo de controle voluntário do padrão de respiração não é possível durante o sono, quando a nível de ventilação e padrão de respiração pode mudar consideravelmente com vários estágios do sono.¹³³

Em indivíduos com distúrbios do sono, o padrão ventilatório pode passar por mudanças temporais ainda maiores como episódios de apnéia e hipopneia durante a noite. Sendo assim, os padrões ventilatórios podem influenciar LFP e HFP, e também interferir na frequência muito baixa (VLF, <0,04 Hz). Estes efeitos podem complicar a interpretação das medidas espectrais tradicionais de HFP e LHR como índices de regulação autonômica.¹³⁴

Dessa forma, diversos estudos concordam com o conceito de que os indivíduos com dor têm uma deficiente resposta simpática a diferentes tipos de estresse. Sobre as bases dessa evidência apresentada pode-se seguramente afirmar que os pacientes com fibromialgia exibem disautonomia quando estudados por meio da análise da variabilidade da frequência cardíaca e/ou o teste de inclinação.^{135, 136}

As disfunções do SNA podem explicar as diversas manifestações clínicas da fibromialgia. Tem sido sugerido que o sistema nervoso simpático hiperativo de pacientes com fibromialgia torna-se incapaz de responder a diferentes estressores, explicando assim a fadiga constante e a rigidez matinal.¹³⁶

O controle autonômico cardíaco está ligado à FC, a qual sofre oscilações batimento a batimento. Esse mecanismo de controle ocorre através de vias aferentes medulares e vagais, onde a informação que atinge o sistema nervoso central é modulada e volta ao coração através das fibras eferentes vagais rápidas e eferentes simpáticas lentas. Como a dissipação da norepinefrina liberada nas terminações simpáticas é mais lenta que a da acetilcolina nas terminações vagais, essa diferença na velocidade de transmissão nas vias colinérgicas e adrenérgicas resultarão em desigualdades na frequência de modulação desses dois sistemas no nó sinoatrial.¹³⁷ As oscilações da FC dentro de um padrão de normalidade é o resultado dessa interação que proporciona a VFC.¹³⁸

A diminuição na VFC é um fator prognóstico para o aparecimento de eventos cardíacos em indivíduos aparentemente saudáveis¹³⁹, em portadores de cardiopatias¹⁴⁰ e também nos portadores de HAS, havendo indícios de que essa redução esteja relacionada a aumento da atividade simpática ou a diminuição da atividade vagal.¹⁴¹

VARIABILIDADE DE FREQUÊNCIA CARDÍACA

Disfunções na modulação autonômica cardíaca, avaliadas pela variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC), são associadas a doenças cardiovasculares e a doenças do sono. As análises espectrais das oscilações em curto prazo que afetam a frequência cardíaca (intervalo R-R do eletrocardiograma) fornecem índices do balanço da modulação cardíaca entre o simpático e parassimpático.¹⁴²

A análise da VFC consiste na medida das variações sucessivas dos intervalos RR normais coletados através do eletrocardiograma, de forma simples, não invasiva e com baixo custo.¹⁴³ A VFC pode ser analisada em períodos de curta duração (5 a 30 minutos) ou de longa duração (24 horas), realizados em repouso ou durante manobras de estimulação simpática (estresse físico ou mental) e respiratórias.¹⁴⁴ As variações de RR podem ser estudadas através de métodos no domínio do tempo, no domínio da frequência e por métodos não lineares.

Os métodos no domínio do tempo avaliam basicamente dispersão em torno da média dos RR normais, durante o período de tempo escolhido.¹⁴⁵ Estes são os índices mais comumente utilizados: SDNN (desvio padrão dos RR normais expresso em ms); SDANN (desvio padrão das médias dos RR normais, a cada cinco minutos e expresso em ms); RMSSD, mesmo em longa duração está fortemente correlacionado com o vago (raiz quadrada da média do quadrado das diferenças entre RR normais adjacentes expresso em ms) e pNN50 (porcentagem da diferença entre RR adjacentes superior a 50 ms). Os índices SDNN e SDANN, quando obtidos em registros de longa duração, são considerados índices mistos que refletem a modulação autonômica global, sem permitir a individualização dos ramos autonômicos.^{148,149}

A análise no domínio da frequência utiliza algoritmos matemáticos para decompor os componentes de frequência da série temporal de intervalos RR. Habitualmente, são utilizados tanto a Transformação Rápida de Fourier como modelo autorregressivo paramétrico.¹⁴⁶

Os principais componentes de frequência utilizados são os seguintes: potência espectral total (PT) - 0,003 a 0,5 Hz; muito baixa frequência (VLF) - 0,003 a 0,04 Hz; baixa frequência (LF) - 0,04 e 0,15 Hz; alta frequência (HF) - 0,15 a 0,5 Hz. A relação LF/HF costuma ser utilizada para caracterizar o balanço simpato-vagal sobre o coração.^{148,149,150}

A densidade da potência espectral habitualmente é expressa em valores absolutos de (ms²Hz) e em unidades normalizadas (nu), representando o valor de cada um desses componentes em relação à potência total menos o componente de VLF. São calculados por meio das seguintes fórmulas:

$$\text{HF (nu)} = \text{HF} / (\text{PT} - \text{VLF}) \times 100;$$

$$\text{LF (nu)} = \text{LF} / (\text{PT} - \text{VLF}) \times 100.$$

Isto permite reduzir os efeitos de eventual perda na série temporal refletida pelos componentes de VLF.¹⁵⁰

FUNÇÃO AUTONÔMICA CARDÍACA E ENVELHECIMENTO

O envelhecimento altera mecanismos neuro-humorais que controlam o sistema cardiovascular. Estudos demonstram redução na atividade parassimpática e aumento na atividade simpática sobre o nodo sinoatrial durante o envelhecimento.^{147,148}

Fauvel et al.¹⁴⁹, por 5 anos, fizeram um estudo com indivíduos entre 18 e 55 anos utilizando análise espectral da frequência cardíaca. Avaliaram que houve diminuição na sensibilidade barorreflexa por ano de estudo. Dessa forma, concluíram que há queda na atividade autonômica com o passar dos anos. Isso pode alterar a VFC, interferindo de forma negativa no sistema cardiovascular. Tsuji et al. verificou que a VFC reduzida é indicador de eventos cardiovasculares em pessoas de meia-idade.¹⁵⁰

A VFC pode ser utilizada como indicador de disfunção cardiovascular. O envelhecimento altera o sistema parassimpático e simpático. Ocorre redução da VFC, maior balanço simpátovagal (LF/HF), indicando aumento simpático.^{151,152}

ESTRESSE MENTAL E STROOP COLOR TEST

O Sistema nervoso autônomo tem uma grande relação com a atenção. Em um estudo, foi avaliada a relação entre função cognitiva e frequência cardíaca. Foi visto que o estado de atenção mantida é acompanhado por uma desaceleração cardíaca.¹⁵³ Estudos com bloqueios farmacológicos, mostraram que essa desaceleração da frequência cardíaca, é mediada por neurotransmissores colinérgicos vagais.¹⁵⁴ O sistema cardiovascular participa das respostas em situações de estresse, com aumento da frequência cardíaca, débito cardíaco e pressão arterial.¹⁵⁵

A versão inicial do teste de Stroop, iniciou em 1935 por John Ridley Stroop. Nesse teste, o indivíduo enxerga palavras coloridas impressas em tinta colorida não coincidente. O teste verifica a função cognitiva, de forma que o indivíduo precise alternar entre modos de resposta em conflito.¹⁵⁶ Atualmente, esse teste é feito com um power point no computador, onde mostradas telas sucessivas de cores, com outra cor escrita, dita em voz alta. O teste estimula respostas cardiovasculares, mas ainda não é provado que ele seja capaz de prever respostas terapêuticas ou guiar intervenções.¹⁵²

JUSTIFICATIVA

Conhecer como a apneia obstrutiva influencia a variabilidade da frequência cardíaca é importante para se promover aprimoramento do tratamento dessa doença. Distúrbios do sono são frequentes em doenças caracterizadas por presença de dor, na abordagem de pacientes com manifestações dolorosas e distúrbios do sono, o tratamento deve focar não apenas o alívio da dor, mas também diagnóstico e tratamento dos distúrbios do sono.

Cerca de um terço da população apresentará algum tipo de dor crônica durante a vida. À medida que vivemos mais, cresce o número de pessoas com dores na coluna, articulações, doenças reumáticas, câncer, degenerações ou inflamações nos órgãos internos e outros problemas que podem provocar dores crônicas.

Apneia do sono aumenta a morbimortalidade por doença cardiovascular e por câncer e causa hiperatividade do simpático. A variabilidade da frequência cardíaca é um método com adequada acurácia para detecção de hiperatividade do simpático.

Dessa forma, estudar a relação entre apneia do sono, dor e hiperatividade do simpático medida pela variabilidade da frequência cardíaca se justifica na busca de menor morbimortalidade e melhor qualidade de vida e desempenho físico para o idoso.

OBJETIVOS

OBJETIVO GERAL

Verificar a atividade do sistema nervoso autonômico cardíaco, presença, frequência e intensidade de dor, sonolência e gravidade da apneia obstrutiva do sono em idosos.

OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Avaliar em idosos com apneia do sono relevante e não relevante :

- Catastrofização da dor avaliada por questionário “pensamento catastrófico”.
- Dor crônica avaliada pela “escala de perfil da dor crônica”.
- Sonolência avaliada pela “escala de sonolência de Epworth”

REFERÊNCIAS DA DISSERTAÇÃO

1 Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010 Jan;90(1):47-112.

2 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.

3 Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol.* 2013.

4 Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010.11(5):441-6.

5 Phillipson EA. Sleep apnea – a major public health problem. *The New England Journal of Medicine.* 1993. 328(17):1271-3.

6 Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015 Apr;3(4):310-8.

7 Lavigne G, McMillan D, Zucconi M. "Pain and Sleep. In: " Principles and Practice of Sleep Medicine 4th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005. pp 1246- 1255.

8 Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1997;102:390–6.

9 Chouchou F, Pichot V, Perchet C, Legrain V, Garcia-Larrea L, Roche F, Bastuji H. Autonomic pain responses during sleep: a study of heart rate variability. *Eur J Pain*. 2011 Jul;15(6):554-60.

10 Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive Sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005; 142: 187-97.

11 Dempsey JA, Xie A, Patz DS, Wang D. Physiology in medicine: obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment--considerations beyond airway anatomy. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Jan 1;116(1):3-12.

12. Mart da bibliainez-Lavin M: A novel holistic explanation for the fibromialgia enigma. Autonomic nervous system dysfunction. *Fibromyalgia Frontiers* 10:3-6, 2002.

13. Lerma C, Martinez A, Ruiz N, Vargas A, Infante O, Martinez-Lavin M. Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. *Arthritis Research and Therapy* 2011;13(6):R185

14 Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum*. 2001;44(1):222-30.

15 Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev*. 2001; 5(5):385-96.

16 Gold AR, Dipalo F, Gold MS, O'Hearn D. The symptoms and signs of upper airway resistance syndrome: a link to the functional somatic syndromes. *Chest*. 2003;123(1):87-95.

17 Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research (Hoboken)* 2010;62:600–10.

18 Lavie P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. *Sleep Med Rev*. 2008; 12: 5-17.

-
- 19 Burwell CS, Robin ED, Whaley RD, Bickelmann AG. Extreme obesity associated with alveolar hypoventilation--a Pickwickian Syndrome. 1956. *Obes Res.* 1994;2(4):390-7.
- 20 Gastaut H, Tassinari CA, Duron B. Polygraphic study of the episodic diurnal and nocturnal (hypnic and respiratory) manifestations of the Pickwick syndrome. *Brain Res.* 1966;1(2):167-86.
- 21 Symposium. 1972. Hypersomnia with periodic breathing, ed. P. Sadoul, E. Lugaresi. *Bull. Physio-P athol. Respir.* 8:967-1288
- 22 Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N England J Med* 2002;347(7):498-504.
- 23 Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev* 2010;90(1):47-112.
- 24 Orem J, Lovering AT, Dunin-Barkowski W, Vidruk EH. Tonic activity in the respiratory system in wakefulness, NREM and REM sleep. *Sleep* 25: 488 – 496, 2002.
- 25 Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med.* 1986;315(21):1327-31.
- 26 Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Trinder J, Edwards JK, Schory K, White DP. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep* 26: 851– 856, 2003.
- 27 Wellman A, Jordan AS, Malhotra A, Fogel RB, Katz ES, Schory K, Edwards JK, White DP. Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 170: 1225–1232, 2004.

28 White LH, Motwani S, Kasai T, Yumino D, Amirthalingam V, Bradley TD. Effect of rostral fluid shift on pharyngeal resistance in men with and without obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2014;192:17-22.

29 Tan HL, Kheirandish-Gozal L, Abel F, Gozal D. Craniofacial syndromes and sleep-related breathing disorders. *Sleep Med Rev.* 2015 Jun 6;27:74-88.

30 American Academy of Sleep Medicine, & Iber, C. (2007). The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. American Academy of Sleep Medicine.

31 Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-5.

32 Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-91.

33 Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med.* 2011;7(5):459-65B.

34 Johns MW - A new method for measuring daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-45.

35 Johns MW - Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15: 376-81.

36 Gus M, Nunes DS, Fernandes J, Cunha CP, Sant'Anna GD. Escala de Sonolência de Epworth em pacientes com diferentes valores na Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 21-4.

37 Martinez D, Breitenbach TC, Lumertz MS, Alcântara DL, da Rocha NS, Cassol CM, Lenz M do C. Repeating administration of Epworth Sleepiness Scale is clinically useful. *Sleep Breath*. 2011;15(4):763-73.

38 Chung F, Yegneswaran B, Liao P, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008; 108: 812-21.

39 Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang equivalent model and prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med* 2011; 7:459-65.

40 Lavie P. Sleep habits and sleep disturbances in industrial workers in Israel: main findings and some characteristics of workers complaining of excessive daytime sleepiness. *Sleep*. 1981;4(2):147-58.

41 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.

42 Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, Kales A. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;163(3 Pt 1):608-13.

43 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.

44. Udwadia 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(2):168-73.

45. 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(10):1108-13.

46 Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:136–43.

47 Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population—a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015 Aug;7(8):1311-22.

48 Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14.

49 American Heart Association. "Restricting calories may improve sleep apnea, blood pressure in obese people." *ScienceDaily.* ScienceDaily, 2014. www.sciencedaily.com/releases/2014/09/140910190102.htm [Acessado em 20 de setembro de 2014].

50 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.

51 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.

52 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.

53 SAGES Guidelines Committee. SAGES guideline for clinical application of laparoscopic bariatric surgery. *Surg Obes Relat Dis.* 2005;387-405.

54 Padmanabhan S, Chitharanjan AB, Ramkumar S, Nandakumar N, Ravindran C. Surgical-orthodontic management of severe sleep apnea. *J Clin Orthod.* 2011;45:507-12;516.

55 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.

56 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.

57 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.

58 Mitchell RB. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography. *Laryngoscope.* 2007;117:1844-54.

59 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.

60 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.

61 Giles TL, Lasserson TJ, Smith B, White J, Wright JJ, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;3:CD001106.

62 Gay P, Weaver T, Loubé 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.

63 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.

64 Gotsopoulos H, Kelly JJ, Cistulli PA. Oral Appliance therapy reduces blood pressure in obstructive Sleep apnea: a randomized, controlled Trial. *Sleep*, Winchester 2004; 27(5): 934-941.

65 Milman RP, Redline S, Carlisle CC, Assaf A, Levinson PD. Daytime hypertension in obstructive Sleep apnea. Prevalence and contributing risk factors. *Chest*, 1991; 99: 861-866.

66 Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, Williamson B, Windler S, McEvoy RD. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011;34(1):111-9.

67 Claudia de Oliveira A, Martinez D, Massierer D, Gus M, Cadaval Gonçalves S, Ghizzoni F, Maria Steinhorst A, Beltrami Moreira L, Costa Fuchs S, Fuchs FD. The antihypertensive effect of positive airway pressure on resistant hypertension of patients with obstructive sleep apnea: a randomized, double-blind, clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(3):345-7.

68 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.

69 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.

70 D'Ambrosio C, Bowman T, Mohsenin V. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: effect of nasal continuous positive airway pressure—a prospective study. *Chest*. 1999;115(1):123-9.

71 Rajagopal KR, Bennett LL, Dillard TA, Tellis CJ, Tenholder ME Overnight nasal CPAP improves hypersomnolence in sleep apnea. *Chest* 1986; 90:172-7

72 Derderian SS, Bridenbaugh RH, Rajagopal KR. Neuropsychologic symptoms in obstructive sleep apnea improve after treatment with nasal continuous positive airway pressure. *Chest* 1988;94(5):1023-7.

73 AlGhanim N, Comondore VR, Fleetham J, Marra CA, Ayas NT. The economic impact of obstructive sleep apnea. *Lung* 2008;186(1):7-12.

74 Bloch KE. Alternatives to CPAP in the treatment of the obstructive sleep apnea syndrome. *Swiss Med Wkly* 2006;136(17-18):261-7.

75 Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, et al. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev* 2006;(1):CD004435.

76 Haviv Y, Bachar G, Aframian DJ, Almoznino G, Michaeli E, Benoliel R. A 2-year mean follow-up of oral appliance therapy for severe obstructive sleep apnea; a cohort study. *Oral Dis*. 2014. doi: 10.1111/odi.12291. [Epub ahead of print]

77 i S, Qin Y, Wu D. Lingual-occlusal surface position predicts retroglottal obstruction in patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Acta Otolaryngol*. 2015 Jun 24:1-6.

78 Anandam A, Patil M, Akinnusi M, Jaoude P, El-Solh AA. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. *Respirology*. 2013;18(8):1184-90.

⁷⁹ Taranto Montemurro L, Floras JS, Picton P, Kasai T, Alshaer H, Gabriel JM, Bradley TD. Relationship of heart rate variability to sleepiness in patients with obstructive sleep apnea with and without heart failure. *J Clin Sleep Med*. 2014 Mar 15;10(3):271-6.

80 Kripke DF, Ancoli-Israel S, Okudaira N. Sleep apnea and nocturnal myoclonus in the elderly. *Neurobiol Aging*. 1982;3(4):329-36.

81 Ancoli-Israel S, Kripke DF, Mason W. Characteristics of obstructive and central sleep apnea in the elderly: an interim report. *Biol Psychiatry*. 1987;22(6):741-50.

82 Ancoli-Israel S, Klauber MR, Butters N, Parker L, Kripke DF. Dementia in institutionalized elderly: relation to sleep apnea. *J Am Geriatr Soc*. 1991;39(3):258-63.

83 Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, Corey-Bloom J, Fiorentino L, Natarajan L, Liu L, Ayalon L, He F, Loredó JS. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56(11):2076-81.

84 Ancoli-Israel S, Ayalon L, Salzman C. Sleep in the elderly: normal variations and common sleep disorders. *Harv Rev Psychiatry*. 2008;16(5):279-86.

85 Bliwise DL, Foley DJ, Vitiello MV, Ansari FP, Ancoli-Israel S, Walsh JK. Nocturia and disturbed sleep in the elderly. *Sleep Med*. 2009;10(5):540-8.

86 Endeshaw YW, White WB, Kutner M, Ouslander JG, Bliwise DL. Sleep-disordered breathing and 24-hour blood pressure pattern among older adults. *J. Gerontol. A Biol. Sci. Med. Sci*. 2009 Feb ;64(2):280-285.

⁸⁷ Rainville P, Duncan GH, Price DD, Carrier B, Bushnell MC. Pain affect encoded

in human anterior cingulate but not somatosensory cortex. *Science*. 1997 Aug 15;277(5328):968-71.

88 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(6):616-21.

89 Martínez-García MA, Soler-Cataluña JJ, Ejarque-Martínez L, Soriano Y, Román-Sánchez P, Illa FB, Canal JM, Durán-Cantolla J. Continuous positive airway pressure treatment reduces mortality in patients with ischemic stroke and obstructive sleep apnea: a 5-year follow-up study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009. 180(1):36-41.

90 Wang H, Parker JD, Newton GE, Floras JS, Mak S, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Tomlinson G, Bradley TD. Influence of obstructive sleep apnea on mortality in patients with heart failure. *J Am Coll Cardiol*. 2007. 49(15):1625-31.

91 Anandam A, Patil M, Akinnusi M, Jaoude P, El-Solh AA. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. *Respirology*. 2013;18(8):1184-90.

92 Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012. 17;156(2):115-22.

93 Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005. 365(9464):1046-53.

94 Bliwise DL, Bliwise NG, Partinen M, Pursley AM, Dement WC. Sleep apnea and mortality in an aged cohort. *Am J Public Health*. 1988;78(5):544-7.

95 Ancoli-Israel S, Klauber MR, Kripke DF, Parker L, Cobarrubias M. Sleep apnea in female patients in a nursing home. Increased risk of mortality. *Chest*. 1989;96(5):1054-8.

96 Mant A, King M, Saunders NA, Pond CD, Goode E, Hewitt H. Four-year follow-up of mortality and sleep-related respiratory disturbance in non-demented seniors. *Sleep*. 1995;18(6):433-8.

97 Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, Fell R, Stepnowsky C, Estline E, Khazeni N, Chinn A. Morbidity, mortality and sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep*. 1996;19(4):277-82.

98 Noda A, Okada T, Yasuma F, Sobue T, Nakashima N, Yokota M. Prognosis of the middle-aged and aged patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci*. 1998;52(1):79-85.

99 Marti S, Sampol G, Muñoz X, Torres F, Roca A, Lloberes P, Sagalés T, Quesada P, Morell F. Mortality in severe sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients: impact of treatment. *Eur Respir J*. 2002;20(6):1511-8.

100 Ancoli-Israel S, DuHamel ER, Stepnowsky C, Engler R, Cohen-Zion M, Marler M. The relationship between congestive heart failure, sleep apnea, and mortality in older men. *Chest*. 2003;124(4):1400-5.

101 Lavie P, Lavie L. Unexpected survival advantage in elderly people with moderate sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2009;18(4):397-403.

102 Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, Lam RW, Pack F, Staley B, Dinges DF, Pack AI. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. *Sleep*. 2011;34(4):435-42.

103 Johansson P, Alehagen U, Ulander M, Svanborg E, Dahlström U, Broström A. Sleep disordered breathing in community dwelling elderly: associations with

cardiovascular disease, impaired systolic function, and mortality after a six-year follow-up. *Sleep Med.* 2011;12(8):748-53.

104 Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, Durán-Cantolla J, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;186(9):909-16.

105 International Association for the Study of Pain – IASP, Global Year Against Musculoskeletal Pain, October 2009 – October 2010: Musculoskeletal Pain. Seattle: IASP; 2009:2. Available at <http://www.iasp-pain.org>. Accessed Mar 17, 2010.

¹⁰⁶ Melzack R, Wall PD. Pain mechanisms: a new theory. *Science.* 1965 Nov 19;150(3699):971-9.

107 WOOLF CJ, MANNION RJ . Neuropathic pain. *Lancet* 1999, 353:1959-1964.

108 Wolfe F, Smythe H, Yunus MB, Bennett RM, Bombardier C, Goldenberg DL, et al. The American College of Rheumatology 1990 criteria for the classification of fibromyalgia: report of the multicenter criteria committee. *Arthritis & Rheumatism* 1990;33:160–72.

109 Garry, E.M.; Jones, E.; Fleetwood-Walker, S.M. Nociception in vertebrates: key receptor participating in spinal mechanisms of chronic pain in animals. *Brain Research Reviews*, v. 46, n. 2, p. 216-224, 2004.

110 Abbadie C, Bhangoo S, De Koninck Y, Malcangio M, Melik-Parsadaniantz S, White FA. Chemokines and pain mechanisms. *Brain Res Rev* 2009;60:125–134.

111 Chaimowicz F: Health of the Brazilian elderly population on the eve of the 21st century: current problems, forecasts and alternatives. *Rev Saude Publica* 1997, 31(2):184–200.

112 Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística – IBGE: Sinopse dos resultados do Censo 2010. Distribuição da população por sexo, segundo os grupos de idade. Rio de Janeiro: IBGE; 2010. graph. Available at <http://www.censo2010.ibge.gov.br/sinopse/webservice>. Accessed July 22, 2011.

113 United Nations, Department of Economic and Social Affairs, Population Division: World population ageing 2009. New York: United Nations; 2009:66.

114 Latremoliere A, Woolf CJ. Central sensitization: a generator of pain hypersensitivity by central neural plasticity. *J Pain*. 2009 Sep;10(9):895-926.

115 Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Cruz-Robles D, Vargas A, Vargas A, Lao-Villadóniga JI, García-Fructuoso F, Ramos-Kuri M, Hernández F, Springall R, Bojalil R, Vallejo M, Martínez-Lavín M: Catechol- O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2007, 9:R110.

116 Vargas-Alarcón G, Fragoso JM, Cruz-Robles D, Vargas A, Vargas A, Lao-Villadóniga JI, García-Fructuoso F, Ramos-Kuri M, Hernández F, Springall R, Bojalil R, Vallejo M, Martínez-Lavín M: Catechol- O-methyltransferase gene haplotypes in Mexican and Spanish patients with fibromyalgia. *Arthritis Res Ther* 2007, 9:R110.

117 Abe T, Matsumura S, Katano T, Mabuchi T, Takagi K, Xu L, Yamamoto A, Hattori K, Yagi T, Watanabe M, Nakazawa T, Yamamoto T, Mishina M, Nakai Y, Ito S. Fyn kinase-mediated phosphorylation of NMDA receptor NR2B subunit at Tyr1472 is essential for maintenance of neuropathic pain. *Eur J Neurosci* 2005;22:1445–1454.

118 LAMONT, L. A.; TRANQUILLI, W. J. Physiology of Pain. *The Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice*. Philadelphia:Saunders, v.30, n.4, p. 703-728, 2000.

119 Copperman NR, Mullin FJ, Kleitman N. Further observations on the effects of prolonged sleeplessness. *Am J Physiol* 1934; 107: 589—594.

120 Moldofsky H, Scarisbrick P. Induction of neurasthenic musculoskeletal pain syndrome by selective sleep stage deprivation. *Psychosom Med* 1976; 38: 35—44.

121 Martinez D, Cassol CM. Fibromyalgia and sleep-disordered breathing: the missing link. *Arthritis Res Ther.* 2008;10(6):408; author reply 409.

122 Germanowicz D, Lumertz MS, Martinez D, Margarites AF. Sleep disordered breathing concomitant with fibromyalgia syndrome. *J Bras Pneumol.* 2006 Jul-Aug;32(4):333-8.

123 Terzi R, Yılmaz Z. Evaluation of pain sensitivity by tender point counts and myalgic score in patients with and without obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Rheum Dis.* 2015 Aug 10.

124 Melzack R. The McGill pain questionnaire: major properties and scoring methods. *Pain* 1975;1:277–99.

125 Cimmino MA, Salaffi F, Olivieri I, Trotta F, Frizziero L, Sarzi Puttini P, et al. Pain patterns in Italian patients with osteoarthritis: preliminary results of the M.I.D.A. study (Misurazione del Dolore nell' Artrosi). *Reumatismo* 2004;56:253–61 [in Italian].

126 Hoffman BB, Taylor P: Neurotransmission. the autonomic and somatic nervous system. In *The pharmacological basis of therapeutics*. Goodman & Gilman's 10th ed. Edited by Hardman JG, Limbird LE. New York: McGraw-Hill; 2001:115-154.

127 Berne RM, Levy MN *Cardiovascular Physiology*. St. Louis: Mosby; 2001.

128 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 May;131(5):1406-13.

129 Bengtsson A, Bengtsson M: Regional sympathetic blockade in primary fibromyalgia. *Pain* 1988, 33:161-167.

130 Wang W, Tretriluxana S, Redline S, Surovec S, Gottlieb DJ, Khoo MC. Association of cardiac autonomic function measures with severity of sleep-disordered breathing in a community-based sample. *J Sleep Res.* 2008 Sep;17(3):251-62.

¹³¹ Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. *Circulation.* 1996 Mar 1;93(5):1043-65.

132 Eckberg DL. Sympathovagal balance: a critical appraisal. Reply. *Circulation.* 1998 Dec 8;98(23):2643-4.

133 Grossman P, Karemaker J, Wieling W. Prediction of tonic parasympathetic cardiac control using respiratory sinus arrhythmia: the need for respiratory control. *Psychophysiology* 1991;28:201–216.

134 Khoo MC, Kim TS, Berry RB. Spectral indices of cardiac autonomic function in obstructive sleep apnea. *Sleep* 1999;22:443–451.

135 Raj RR, Brouillard D, Simpsons CS, Hopman WM, Abdollah H: Dysautonomia among patients with fibromyalgia: a noninvasive assessment *J Rheumatol* 2000, 27:2660-2665.

136 Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, Nava A, Vallejo M: Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol* 1997, 24:714- 718.

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

138 Marães VRFS. Frequência cardíaca e sua variabilidade: análises e aplicações. *Rev Andal Med Deporte*. 2010;3(1):33-42.

139 ebelo AC, Verlengia R, Kunz VC, Tamburus NY, Silva de Sá MF, Hirata RD, et al. Association of estrogen receptor alpha gene polymorphisms with autonomic modulation of heart rate in users and nonusers of oral contraceptives. *Contraception*. 2013;88(1):183-8.

140 Novais LD, Sakabe D, Takahashi ACM, Gongora H, Taciro C, Martins LEB, et al. Avaliação da variabilidade da frequência cardíaca em repouso de homens saudáveis sedentários e de hipertensos e coronariopatas em treinamento físico. *Rev Bras Fisioter*. 2004;8(3):207-13.

141 Menezes Júnior AS, Moreira HG, Daher MT. Análise da variabilidade da frequência cardíaca em pacientes hipertensos, antes e depois do tratamento com inibidores da enzima conversora da angiotensina II. *Arq Bras Cardiol*. 2004;83(2):165-8.

142 Goldberger JJ. Sympathovagal balance: how should we measure it? *Am J Physiol*. 1999 Apr;276

143 Sztajzel J. Heart rate variability: a noninvasive electrocardiographic method to measure the autonomic nervous system. *Swiss Med Wkly*. 2004;134(35-36):514-22.

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

145 Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc*. 2009;24(2):205-17.

146 Rassi A Jr. [Internet]. Compreendendo melhor as medidas de análise da variabilidade da frequência cardíaca [citado 2005 Fev 25]. Disponível em: <http://www.cardios.com.br/noticias_detalhes.asp?idNoticia=331&IdSecao=24&IdTipoNoticia=7&cientifico=¬icias=&idmenu=>

147 Mancia G, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Tarazi RC, editores. Handbook of hypertension (v. 7 (Pathophysiology of hypertension cardiovascular aspects). Amsterdam: Elsevier Science Publishers (Biomedical Division); 1986. p. 125-52

148 Mark AL. Sympathetic dysregulation in heart failure: mechanisms and therapy. Clin Cardiol. 1995;18:I3-8.

149 Fauvel JP, Cerutti C, Mpio I, Ducher M. Aging process on spectrally determined spontaneous baroreflex sensitivity: a 5-year prospective study. Hypertension. 2007;50:543-6

150 Tsuji H, Larson MG, Venditti FJ Jr, et al. Impact of reduced heart rate variability on risk for cardiac events. The Framingham Heart Study. Circulation. 1996;94:2850-5.

151 Colosimo A, Giuliani A, Mancini AM, Piccirillo G, Marigliano V. Estimating a cardiac age by means of heart rate variability. Am J Physiol. 1997;273(4 Pt 2):H1841-7

152 Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S. Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation. 1991;84:482-92.

153 Porges SW. Orienting in a defensive world: mammalian modifications of our evolutionary heritage. A Polyvagal Theory. Psychophysiology. 1995 Jul;32(4):301-18. Review.

154 Venables PH. Autonomic activity. Ann N Y Acad Sci. 1991;620:191-207. Review.

155 Krantz DS, Manuck SB. Acute psychophysiologic reactivity and risk of cardiovascular disease: A review and methodologic critique. Psychol Bull 1984; 96: 435-64.

156 Golden, C.J. & Freshwater, S.N. (2002). *Stroop color and word test: revised examiners manual*. Wood Dale, IL: Stoelting Co

OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA, AUTONOMIC NERVOUS SYSTEM AND SYMPTOMS OF PAIN IN THE ELDERLY

Bárbara Mattei Peukert,³ Denis Martinez,^{2,3,4} Carolina Caruccio Montanari,³ Martina Madalena Pedroso,¹ Micheli Fagundes,¹ Emerson Ferreira Martins,¹ Sinara Franciscatto,² Kacylen Costa da Silva dos Santos,² Cintia Zappe Fiori,¹ Roberto Pacheco da Silva,¹ Ruy Silveira Moraes,^{2,4}

Affiliations: ¹Graduate Program in Cardiology and Cardiovascular Sciences, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. ²Cardiology Division, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA), UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil. ³Graduate Program in Medical Sciences, School of Medicine, UFRGS, Porto Alegre, RS, Brazil, Department of Medicine, Faculty of Medicine, Federal University of Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Rio Grande do Sul, Brazil. ⁴

Correspondence: Bárbara Mattei Peukert

Cardiology Division, Hospital de Clinicas de Porto Alegre; Ramiro Barcelos, 2350, Porto Alegre, RS, Brazil. Tel.: +55 51 3359 8000; Fax: +55 51 3022 2282 ext: 23. E-mail: barpfisio@gmail.com

Abstract

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by total or subtotal obstruction of the pharynx during sleep, causing repeated awakenings with concomitant hyperactivity of the sympathetic system. Aging increases rates of chronic pain that may be related with the elevated prevalence of OSA in this age group. The intensification of the sympathetic system activity causes a decrease in sensitivity and not the individual threshold to pain.

Objective: To assess associations among sympathetic modulation, dimensions of pain, sleepiness, and severity of obstructive sleep apnea in the elderly.

Methods: This cross-sectional study included individuals of both sexes, aged 65 to 80 years, physically independent, with and without chronic pain. The sample was divided in two groups according to OSA severity determined by the apnea-hypopnea index (AHI) obtained by out-of-center polysomnography (AHI < 15/hour and AHI > 15/hour). Validated questionnaires were employed to assess pain and sleepiness. To assess sympathetic modulation, heart rate spectral analysis was evaluated during 10 minutes of rest, followed by 10 minutes of sympathetic stimulation with the Stroop Color.

Results: Fifty-eight subjects, aged 71 ± 4 years, 40% men, were included. No significant differences were seen in any scale of pain or sleepiness between OSA severity groups. Individuals with AHI > 15 showed attenuated sympathetic response to stress compared to individuals with AHI < 15, only in the presence of presence of chronic pain. Individuals reporting pain but with AHI < 15 had a normal sympathetic response.

Conclusion: Elderly subjects with moderate to severe sleep apnea present attenuated sympathetic reactivity to mental stress in the presence of chronic pain.

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by repeated obstructions of the pharynx during sleep. The obstruction may be total, in apnea or subtotal, in hypopnea. Both events lead to awakenings and hypoxemia during sleep.¹ The main consequences of apneas are cardiovascular.²

Each apnea ends with an awakening. Repeated arousals cause diurnal drowsiness and decreased quality of life. Drowsiness has been linked to hyperactivity of the sympathetic nervous system.³ Upon nocturnal awakening, there is a surge of activity in the ascending reticular system, demonstrated by the presence of alpha waves in the electroencephalogram, and stimulation of the sympathetic nervous system, demonstrated by increased heart rate and blood pressure.^{4, 5, 6}

Non-restorative sleep occurs in 76 to 90% of patients with chronic pain compared with 10 to 30% in individuals without pain.⁷ Deprivation of slow wave sleep reduces pain threshold in young volunteers.⁸ Individuals with chronic pain show episodes of arousal and awakening and increased sympathetic stimulation during sleep.⁹ Sympathetic hyperactivity has been implicated in pain mechanisms.¹⁰ OSA may be a link with fibromyalgia by activating the sympathetic and lowering the threshold for pain.^{2, 11, 11, 12} Patients with OSA may have functional somatic symptoms similar to those observed in fibromyalgia.^{13, 14}

The prevalence of OSA increases with age.^{15, 16, 17} Apnea-hypopnea index (AHI) > 5 occurs in up to 1/3 of the population, reaching almost every people over 70 years.¹⁸ For its high prevalence and the severity of its consequences, OSA is considered a public health problem.^{19, 20} In the same way, prevalence of chronic pain tends to increase with aging reaching a prevalence of 25% to 50% after 55 years of age.^{4, 21, 22}

It is plausible, therefore, to hypothesize that the increase in prevalence of pain in the elderly could be related to the high prevalence of OSA. To our knowledge, this is the first study to evaluate the link between the cardiac autonomic nervous system, dimensions of pain, sleepiness and severity of obstructive sleep apnea in the elderly individuals.

METHODS

Study design

This is a cross-sectional study nested in the randomized clinical trial ORACLE approved by the institutional Ethics Committee in Research under number 140069; and registered at clinicaltrials.gov as NCT02325089. The research followed the guidelines and regulatory standards for research involving human beings, Resolution No. 466/12 of the National Health Council and the Good Clinical Practices.

To include a volunteer in the ORACLE study, we read and explained the Term of Informed Consent, approved by the ethics committee, which was signed by the volunteer and the researcher in case of acceptance. The patient could withdraw from the study at any time without harming your current or future medical treatment. The study was completely free to volunteers. Adverse event reports and the progress of the study would be sent to the Ethics Committee.

Participants

We recruited individuals of both sexes, aged 65 and 80, physically independent, with 100 points in the Barthel's scale.²³

The initial recruitment was done by telephone, from a database provided by the Basic Health Unit affiliated to the university hospital. During the call the inclusion and exclusion criteria were verified. Eligible individuals were invited to attend the Clinical Research Center for further screening. Exclusion criteria were: being treated for sleep apnea; self-reported terminal illness; serious chronic diseases; use of cardiac pacemakers; locomotor disability or communication; participation in another clinical trial; dental impossibility. After signing the informed consent, the participants received the polysomnography monitor and were instructed on how to perform the sleep monitoring at home. All carried out the pain symptoms questionnaires, Epworth sleepiness scale and measures of heart rate variability.

Out-of-center polysomnography

The polysomnography was done with portable type III polysomnography monitors, Embletta Gold III (Embla, Broomfield, Colorado, USA) or SomnoCheck Effort (Weinmann, Hamburg, Germany). Sensors used were: 1) chest and abdominal effort, 2) oximetry, 3) nasal airflow 4) position. A nasal cannula connected to a pressure transducer within the monitor was used to record air flow and snoring. The pulse

oximeter with finger probe recorded the oxygen saturation and heart rate. The studies were conducted at home during usual bedtime of each participant, mostly between 23:00 and 7:00 a.m.. Printed instructions and a mobile phone number were provided in case questions arise at the time of device placement. Subjects received a sleep diary to record bedtime, quality of sleep, medications. They were also instructed on how to use the equipment and how to change the location of the sensor case occurred discomfort. In case of technical failure or recordings with duration shorter than four hours, the monitoring was repeated.

The recordings were downloaded from the device the next day and stored on a computer. An experienced scorer, according to standard rules, analyzed the record in five-minute epochs. Apneas, hypopneas, RERAs, and apnea-hypopnea index were defined according to the regulations of AASM.²⁴ Apnea was defined as a reduction in airflow below 10% of baseline airflow for longer than 10 seconds. Hypopnea was defined as an airflow reduction below 50% of baseline for longer than 10 seconds, accompanied by a drop of 3% or more in oxygen saturation or increase of six beats per minute in heart rate for at least 2 seconds in the 10 seconds following the event, indicating an autonomic arousal.

Sleep diary information and body position were used to exclude the epochs where wakefulness could be inferred indirectly, eg, individual standing, shifting position, elevated heart rate, irregular breathing. The AHI was defined as the total number of apneas and hypopneas divided by the number of hours of artifact-free recording. Only individuals with AHI>15 were considered with relevant OSA.

Heart rate variability

For the analysis of heart rate variability, participants underwent 30 minutes of electrocardiogram recording (ECG) with a digital recorder EEG SEER Light (GE Medical Systems Information Technologies). The data were analyzed using a MARS 8000 analyzer (GE Medical Systems Information Technologies).

The individuals rested calmly in the supine position, in a quiet and dark room for 10 minutes. After that, the participants underwent during 10-minute of mental stress by the Stroop Test.²⁵ The Stroop Color and Word Test requires to switch attention between two dimensions of the stimulus (color and word) in accordance with the instruction.

When technical problems arose or reliable data were not obtained at rest, measurements were repeated.

The name of a color was presented in a screen with a color different from the color of the word. For example, the word 'blue' was written in a red screen, and the participant was asked to name the color screen, instead of the word color. Our group has validated this test as a way to produce sympathetic activation.⁴⁴

The researcher performing the heart rate variability measurements was blind to the apnea-hypopnea index of the volunteer. The characteristics of heart rate variability were calculated using the time and frequency indices in the time domain using 5-minute segments, as recommended by the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology.²⁶ The following variables were used: 1) Low Frequency (0.04 to 0.15 Hz); 2) High frequency (0.15-0.5 Hz); 3) spectral components expressed in normalized units; 4) the ratio between low and high frequency.²⁷

Epworth Sleepiness Scale

The Epworth sleepiness scale^{28, 29} consists of eight soporific situations to which a person responds with the likelihood of falling asleep in scores from 0 (never) to 3 (high chance), reaching a maximum of 24. The scores are considered abnormal when greater than 10.

Pain Catastrophizing Scale

This scale including thoughts and feelings that relate to the pain evaluates the so-called catastrophic thoughts. Psychological factors such as somatization, helplessness and catastrophism, can exacerbate chronic pain, these aspects are questioned on the scale. The self-administered questionnaire comprises 13 questions. The individuals respond the degree in which they are affected by a thought or feeling, with a score of 0-5 points. Whether or not feeling pain at the time of the interview, the answers should be related to pain.^{30, 31, 32} We used the version adapted for Brazil.³³

Profile of chronic pain

The instrument consists of 15 questions; four related to the severity of pain (from 0, no pain, to 10, maximum pain), six related to interference of pain in functionality (from 0, never interferes, to 6, interferes daily) and five related to the emotional aspects of pain (depression, irritability and anxiety, from 0, never, to 5, often). This scale was validated in Portuguese.³⁴

Statistical analysis

Data were analyzed using SPSS v.18 (SPSS Inc., Chicago, IL, USA). Values were expressed as mean±standard deviation, median [interquartile range], or n (%). The sample was divided in two groups at median AHI. Comparisons between groups were made by independent samples t test; correlations by Spearman`s rho. Binary logistic regression was employed to control for confounders. In all analyses, findings with P<0.05 of alpha error were considered significant. The cutoff point for chronic pain profile used was 5, with respect to frequency of pain ranging 0-10.

Results

Fifty-eight subjects participated in the study (Table 1). The median AHI of the total sample was 11 [25-75 quartiles: 4-20] events/hour.

Table 2 shows the results of the pain scales. There was no significant difference in any subscale between both groups.

Table 1. Characteristics of patients

	All patients	AHI<15	AHI>15	P
	(n=58)	(n=35)	(n=23)	
Male, n (%)	23 (40)	15 (43)	8 (35)	0.3
Age, years	71±4	71±5	70±3	0.2
Anthropometric characteristics				
Body mass index kg/m ²	28±3	28±3	29±3	0.8
Blood pressure				
Systolic (mmHg)	125±12	125±13	125±10	0.9
Diastolic (mmHg)	70±9	68±7	74±10	0.1
Out-of-center polysomnography				
Apnea-hypopnea-index (events/hour)	15±15	6±4	29±15	-
Hypertension, n (%)	48 (83)	29 (83)	19 (83)	0.6
Diabetes, n (%)	4 (7)	2 (9)	2 (6)	0.5

Data are presented as mean ± standard deviation or percentage.

Table 2. Assessment of pain.

Assessment scale	All patients	AHI<15	AHI>15	P
	(n=58)	(n=35)	(n=23)	
Catastrophizing				
Total score	9±12	6±12	11±12	0.2
Rumination	3±4	2±4	4±4	0.1
Magnification	2±3	1±3	2±3	0.4
Helplessness	4±5	3±5	5±6	0.2
Chronic pain profile				
Severity	8±10	6±8	11±12	0.9
Interference with functionality	4±6	3±6	5±6	0.1
Emotional interference	5±8	4±8	6±8	0.3

Data are presented as mean ± standard deviation.

Correlations between AHI and pain and sleepiness scales were non-significant. Exceptions were the questions referring to "average pain intensity" ($p = 0.01$), and "the pain interferes in the home chores" ($P = 0.049$).

Figure 1 shows, for both groups of AHI, the delta between measurements performed at rest and during stimulation by Stroop Color test of low (A) and high frequency of heart rate variability (B). The graph clearly depicts that the change in the normalized high and low frequencies from rest to stimulus by Stroop (delta) was non-significant only in the low frequency of the cases with $AHI > 15$. Individuals with $AHI > 15$ present lower sympathetic activation compared to the other participants, although the difference did not reach significance. The drop in vagal activity, demonstrated by the delta of high frequency from rest to stimulation by Stroop was virtually identical in both AHI groups.

Figure 1.

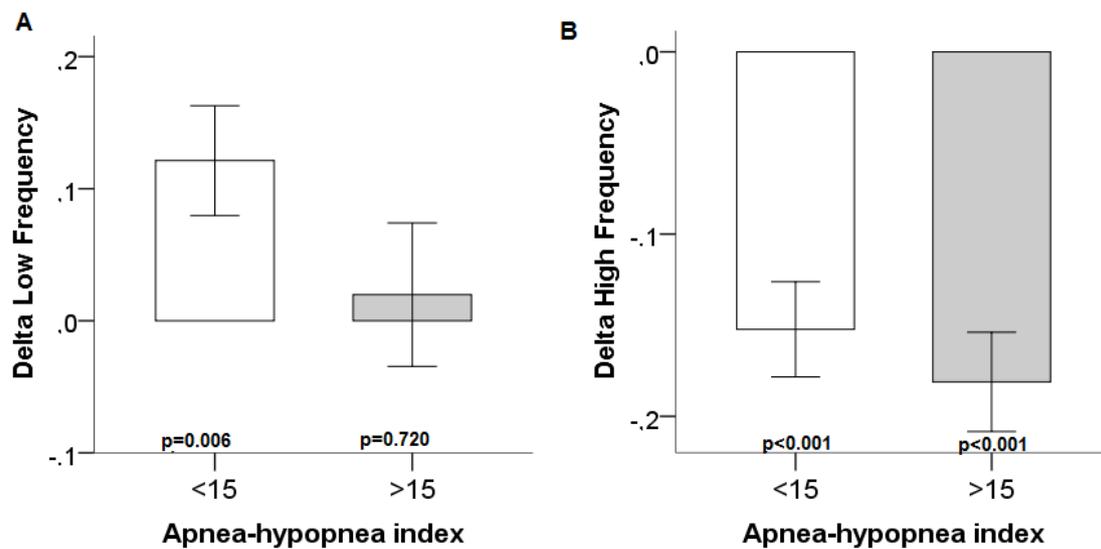


Figure 1. Delta from rest to stimulation by Stroop Color test between measurements of low (A) and high frequency of heart rate variability (B). P values at the top of figure are for differences between apnea-hypopnea index groups; P values at the bottom are for deltas, estimated by paired t test.

Figure 2.

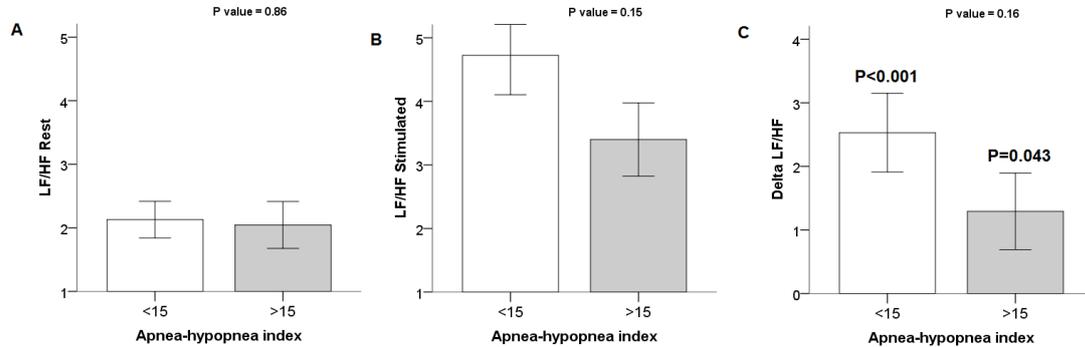


Figure 2. Low frequency (LF) to high frequency (HF) ratio at rest (A) and during stimulus by Stroop test (B) in both apnea-hypopnea index groups. Delta of the LF/HF ratio in both apnea-hypopnea index groups (C). P values at the top of figure are for differences between apnea-hypopnea index groups; P values above the bars are for deltas, estimated by paired t test.

Individuals with AHI>15 have a LF/HF ratio at rest similar to the ones with AHI<15. Subjects with AHI>15 showed a response from rest to stimulus that was marginally significant, while those with AHI<15 showed an ample and significant response (Figure 2).

In binary logistic analysis, to predict AHI>15, controlling for sex, pain, and sleepiness in three separate models we observed that only pain among these three variables makes the model and its R square significant (Table 3). Presence of pain increases almost four times the odds for AHI>15, while delta LF has a protective effect. The greater the increase in low frequency, the lower the odds for AHI>15.

Table 3. Binary logistic regression

Dependent variable	Regressors	Odds ratio (95% CI)	P value	Nagelkerke R Square
AHI>15	Univariate			
	Delta LF	0.18 (0.02-1.80)	0.14	0.05
	Presence of pain	2.59 (0.83-8.13)	0.10	0.06
	Multivariate			
Model 1	Delta LF	0.11 (0.01-1.36)	0.09	0.16
	Presence of pain	3.80 (1.09-13.2)	0.04	
Model 2	Delta LF	0.14 (0.01–1.57)	0.11	0.08
	Male sex, 1	0.34 (0.17-1.84)	0.56	
Model 3	Delta LF	0.18 (0.02-1.78)	0.14	0.05
	ESS>10	0.77 (0.12-4.81)	0.78	

CI: confidence interval; Significant values are shown in bold typeface.

DISCUSSION

This study is, to the best of our knowledge, the first to evaluate the effect of obstructive sleep apnea on activity of the cardiac autonomic system in the elderly, controlling for the effect of pain. Previous studies have analyzed activity of the peripheral autonomic system in OSA⁴⁴ and in patients with and without pain⁴⁵, but not in elderly, and not including all three variables in the model.

Our main finding is the absent sympathetic response to stimulation by the Stroop test, indicated by a non-significant change in delta LF, in the participants with AHI> 15 (Figure 1A). We attribute this phenomenon, most likely, to a maximal sympathetic activity at rest, making the system incapable to respond with further activity during the standing plus Stroop test.³⁵

Another important finding is that neither delta LF nor report of pain change significantly the odds to predict AHI>15 in the univariate model. However, when both

variables are included in the bivariate model, they significantly explain 16% of the odds for AHI>15 (Table 3). Although delta LF lowers the probability of AHI>15 it does not reach significance, while, report of pain increases almost four times the odds for AHI>15 and this is significant only when delta LF is included. This could be interpreted as an additive effect of pain and OSA on sympathetic hyperactivity.

Our findings are in agreement with Martinez-Lavin et al. that suggested sympathetic hyperactivity as an explanation for fibromyalgia. They consider fibromyalgia a sympathetically maintained neuropathic pain syndrome.³⁸ These same authors have found in a previous study that there is a close relationship between fibromyalgia and related disorders with cardiovascular disorders, especially dysautonomia.

The pattern observed by Martinez-Lavin et al. involves not only a baseline sympathetic hyperactivity, but also hypotension due to inadequate or insufficient sympathetic responses to stimuli, such as to stand in the upright position.³⁵ This supports our assumption of a maximal sympathetic activity at rest in our elderly volunteers with AHI>15.

The lack of sympathetic activation in patients with AHI>15 may be due to chronic sympathetic excitement since sympathetic activity peaks at each apnea triggered by hypoxic activation of carotid chemoreceptors. Carotid body long-term facilitation may cause the hyperactivity at night to be maintained during the day³⁶.

In 2003, Gold et al. found in patients with sleep-disordered breathing a set of symptoms not related exclusively to breathing difficulties. They reported that patients with mild sleep apnea have more often orthostatic intolerance, although not significant, and significantly more headaches.³⁷

Orthostatic intolerance bears relationship to chronic fatigue syndrome and has been related to fibromyalgia. Stewart et al. speculated that the dysautonomic changes in orthostatic intolerance and chronic fatigue syndrome are due to changes in microvascular reactivity leading to venous pooling in the dependent limbs, increasing the pain.³⁸ Félix and Fontenele³⁹ attributed symptoms of orthostatic intolerance seen in most patients with fibromyalgia as a consequence of sympathetic hyperactivity.

Blagestad et al. studied the relationship between sleep disorders and chronic pain in the elderly. The group with chronic pain had significantly more time spent in bed and slept less than the control group. However, the duration of sleep and time spent in each

sleep stage did not differ between the two groups. They conclude that the quality of sleep in people with chronic pain is characterized by difficulties in the sleep-wake transition and a lower intensity of the deep restorative sleep.⁴⁰ In our out-of-center polysomnography protocol only ventilatory variables were monitored, not including sleep stages. Nevertheless, the number of respiratory events is closely related to the number of arousals, making the sleep of people with AHI>15 more fragmented and less restorative than that of people without apneas.

Ziegler et al. studied the effect of CPAP on sympathetic nerve activity in patients with AHI>15, who underwent polysomnography on three occasions with the use of 24-h Holter at home. They observed that CPAP treatment decreased the blood pressure and associated sympathetic activation with the AHI.⁴¹

Aging changes neurohumoral mechanisms that control the cardiovascular system. reduction in parasympathetic activity in sinoatrial node and increased sympathetic activity of the heart have been demonstrated.^{42,43} In future studies, it would be interesting to compare the autonomic activity in young and old adults, so to confirm that the activation deficit with AHI>15 is age-specific. Our results are hypothesis-generating in terms of the role of aging on the findings.

Our study consisted of a small sample, with only 17 individuals reporting pain. The number was lower than anticipated, probably due to the criteria required for inclusion in the ORACLE project. In future studies with a larger sample and different exclusion criteria it will be possible obtain a more accurate depiction of the role of pain in the autonomic nervous system dysfunction.

In the present study, there was a selection bias, although small. We excluded individuals with poor oral status because the sample was being selected for the ORACLE study that required good dental conditions for the use of mandibular advancement oral appliance. Among 3950 individuals screened, 209 were excluded due to dental problems. Thus, excluding individuals who might have a different level of self-care as well as chronic diseases may have caused the exclusion of individuals with the worst OSA and pain condition.

Using the Stroop Color Test could be considered a limitation. Many studies use the tilt-test as sympathetic activating factor, rather than the Stroop Color Test. The tilt-test was the default in previous studies of our group.^{44,45,46} However, our experience

with sympathetic activation by the Stroop test has shown similar results with both types of stimulus, without the drawbacks of the tilt test. After the rest period in the supine position to the baseline measurement, the subjects moved to the standing position to perform the Stroop for 10 minutes. Thus, it ensured the activation of the sympathetic system both by change of position as the psychological stress. Additionally, an operator accompanied the testing pointing errors, what made the experience tenses. Although there are more direct measures of autonomic activity, heart rate variability has become widely used tool because of its ease of application.

In conclusion, patients with moderate to severe OSA have lack of sympathetic response to stress. The concomitance of pain increases the odds of more severe OSA. Further research with large number of subjects and use of CPAP to revert OSA is ongoing in our group to clarify many of the questions raised by these preliminary results.

Bibliography

¹ Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.

² 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.

³ Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Ryan CM, Newton GE, Mak S, Parker JD, Floras JS, Bradley TD. Sleepiness and sleep in patients with both systolic heart failure and obstructive sleep apnea. *Arch Intern Med.* 2006 Sep 18;166(16):1716-22.

⁴ Lavigne G, McMillan D, Zucconi M. "Pain and Sleep. In: " Principles and Practice of Sleep Medicine 4th Edition. Philadelphia, PA: Elsevier Saunders, 2005. pp 1246- 1255.

⁵ Bonnet MH, Arand DL. Heart rate variability: sleep stage, time of night, and arousal influences. *Electroencephal Clin Neurophysiol* 1997;102:390–6.

⁶ Chouchou F, Pichot V, Perchet C, Legrain V, Garcia-Larrea L, Roche F, Bastuji H. Autonomic pain responses during sleep: a study of heart rate variability. *Eur J Pain.* 2011;15(6):554-60.

⁷ Roizenblatt S, Moldofsky H, Benedito-Silva AA, Tufik S. Alpha sleep characteristics in fibromyalgia. *Arthritis Rheum.* 2001;44(1):222-30.

⁸ Moldofsky H. Sleep and pain. *Sleep Med Rev.* 2001; 5(5):385-96.

⁹ Lerma C, Martinez A, Ruiz N, Vargas A, Infante O, Martinez-Lavin M. Nocturnal heart rate variability parameters as potential fibromyalgia biomarker: correlation with symptoms severity. *Arthritis Research and Therapy* 2011;13(6):R185

¹⁰ Crown ED, Grau JW, Meagher MW. Pain in a balance: noxious events engage opposing processes that concurrently modulate nociceptive reactivity. *Behav Neurosci.* 2004 Dec;118(6):1418-26.

¹¹ Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive Sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005; 142: 187-97.

¹² Dempsey JA, Xie A, Patz DS, Wang D. Physiology in medicine: obstructive sleep apnea pathogenesis and treatment--considerations beyond airway anatomy. *J Appl Physiol* (1985). 2014 Jan 1;116(1):3-12.

¹³ Gold AR, Dipalo F, Gold MS, O'Hearn D. The symptoms and signs of upper airway resistance syndrome: a link to the functional somatic syndromes. *Chest.* 2003;123(1):87-95.

¹⁴ Wolfe F, Clauw DJ, Fitzcharles MA, et al. The American College of Rheumatology preliminary diagnostic criteria for fibromyalgia and measurement of symptom severity. *Arthritis Care and Research (Hoboken)* 2010;62:600–10.

¹⁵ Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015 Apr;3(4):310-8.

¹⁶ Franklin KA, Lindberg E. Obstructive sleep apnea is a common disorder in the population-a review on the epidemiology of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015 Aug;7(8):1311-22.

-
- ¹⁷ Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *Am J Epidemiol*. 2013.
- ¹⁸ Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010.11(5):441-6.
- ¹⁹ Phillipson EA. Sleep apnea – a major public health problem. *The New England Journal of Medicine*. 1993. 328(17):1271-3.
- ²⁰ McNicholas WT, Luo Y, Zhong N. Sleep apnoea: a major and under-recognised public health concern. *J Thorac Dis*. 2015 Aug;7(8):1269-72.
- ²¹ Rastogi R, Meek BD. Management of chronic pain in elderly, frail patients: finding a suitable, personalized method of control. *Clin Interv Aging*. 2013;8:37-46.
- ²² Davies KA, Macfarlane GJ, Nicholl BL, et al. Restorative sleep predicts the resolution of chronic widespread pain: results from the EPIFUND study. *Rheumatology*. 2008;47:1809–1813.
- ²³ Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel index. *Md State Med J*. 1965;14:61-5.
- ²⁴ Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, Marcus CL, Mehra R, Parthasarathy S, Quan SF, Redline S, Strohl KP, Davidson Ward SL, Tangredi MM; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012.8(5):597-619
- ²⁵ MacLeod CM. Half a century of research on the Stroop effect: an integrative review. *Psychol Bull* 1991;109:163–203.

²⁶Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996;93:1043–65.

²⁷ Vanderlei LCM, Pastre CM, Hoshi RA, Carvalho TD, Godoy MF. Noções básicas de variabilidade da frequência cardíaca e sua aplicabilidade clínica. *Rev Bras Cir Cardiovasc.* 2009;24(2):205-17.

²⁸ Johns MW - A new method for measuring daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-45.

²⁹ Johns MW - Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15: 376-81.

³⁰ Sullivan MJ, Stanish W, Waite H, Sullivan M, Tripp DA. Catastrophizing, pain, and disability in patients with soft-tissue injuries. *Pain.* 1998 Sep;77(3):253-60.

³¹ Edwards RR, Goble L, Kwan A, Kudel I, McGuire L, Heinberg L, Wigley F, Haythornthwaite J: Catastrophizing, pain, and social adjustment in scleroderma: Relationships with educational level. *Clin J Pain* 2006. 22:639-646.

³² Geisser ME, Robinson ME, Keefe FJ: Catastrophizing, depression and the sensory, affective and evaluative aspects of chronic pain. *Pain* 59:79-83, 1994

³³ Sehn F, Chachamovich E, Vidor LP, Dall-Agnol L, de Souza IC, Torres IL, Fregni F, Caumo W. Cross-cultural adaptation and validation of the Brazilian Portuguese version of the pain catastrophizing scale. *Pain Med.* 2012;13(11):1425-35

³⁴ Caumo W, Ruhlman LS, Karoly P, Sehn F, Vidor LP, Dall-Ágnol L, Chassot M, Torres IL. Cross-cultural adaptation and validation of the profile of chronic pain: screen for a Brazilian population. *Pain Med.* 2013;14(1):52-61.

-
- ³⁵ Martínez-Lavín M, Hermosillo AG, Mendoza C, Ortiz R, Cajigas JC, Pineda C, Nava A, Vallejo M. Orthostatic sympathetic derangement in subjects with fibromyalgia. *J Rheumatol*. 1997 Apr;24(4):714-8.
- ³⁶ Prabhakar NR. Sensory plasticity of the carotid body: role of reactive oxygen species and physiological significance. *Respir Physiol Neurobiol*. 2011 Sep 30;178(3):375-80.
- ³⁷ Gold AR, Dipalo F, Gold MS, O'Hearn D. The symptoms and signs of upper airway resistance syndrome: a link to the functional somatic syndromes. *Chest*. 2003 Jan;123(1):87-95.
- ³⁸ Stewart J, Taneja I, Medow MS. Reduced central blood volume and cardiac output, and increased vascular resistance during static handgrip exercise in postural tachycardia syndrome. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2007.
- ³⁹ Félix FHC, Fontenele JB: Is fibromyalgia a cardiovascular disease? A comment on Martinez-Lavin's review 'Stress, the stress response system, and fibromyalgia'. *Arthritis Res Ther* 2007, 9:404.
- ⁴⁰ Blågestad T, Pallesen S, Lunde LH, Sivertsen B, Nordhus IH, Grønli J. Sleep in older chronic pain patients: a comparative polysomnographic study. *Clin J Pain*. 2012 May;28(4):277-83.
- ⁴¹ Ziegler MG, Mills PJ, Loredó JS, Ancoli-Israel S, Dimsdale JE. Effect of continuous positive airway pressure and placebo treatment on sympathetic nervous activity in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2001
- ⁴² Mancia G, Zanchetti A. Blood pressure variability. In: Zanchetti A, Tarazi RC, editores. *Handbook of hypertension (v. 7 (Pathophysiology of hypertension cardiovascular aspects))*. Amsterdam: Elsevier Science Publishers (Biomedical Division); 1986. p. 125-52

⁴³ Mark AL. Sympathetic dysregulation in heart failure: mechanisms and therapy. *Clin Cardiol.* 1995;18:13-8.

⁴⁴ Di Domenico K, Wiltgen D, Nickel FJ, Magalhães JA, Moraes RS, Spritzer PM. Cardiac autonomic modulation in polycystic ovary syndrome: does the phenotype matter? *Fertil Steril.* 2013 Jan;99(1):286-92.

⁴⁵ Harthmann AD, Souza WI, Ferlin EL, Moraes RS. Effect of peripheral cholinergic stimulation on autonomic modulation in Type 2 diabetes with autonomic neuropathy: a randomized controlled trial. *Diabet Med.* 2014 Jun;31(6):761-2.

⁴⁶ Franz R, Maturana MA, Magalhães JA, Moraes RS, Spritzer PM. Central adiposity and decreased heart rate variability in postmenopause: a cross-sectional study. *Climacteric.* 2013 Oct;16(5):576-83.

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

As perguntas se referem ao seu modo de vida habitual, nos tempos atuais. Ainda que você desconheça ou não tenha passado por essas situações, tente imaginar como elas poderiam o afetar. Marque a opção que melhor descreve sua chance de cochilar.

0 – Nunca cochilaria.

1 – Chance pequena de cochilar.

2 – Chance média de cochilar.

3 – Chance alta de cochilar.

1- Sentado e lendo	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
2 – Assistindo TV	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
3- Sentado em um lugar público, por ex. sala de espera, igreja	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
4 – Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando uma hora sem parar	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
5 – Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
6 – Sentado ou conversando com alguém	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
7 – Sentado calmamente, após almoço sem álcool	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3
8 – Se você tiver carro, enquanto pára por alguns minutos, no trânsito intenso	<input type="radio"/> Nenhuma chance 0 <input type="radio"/> Pouca chance 1 <input type="radio"/> Chance média 2 <input type="radio"/> Grande chance 3



Nome: _____ No banco: _____

Data: _____ Entrevistador: _____ Testagem: _____

Escala de Pensamento Catastrófico sobre a Dor

Instruções:

Listamos 13 declarações que descrevem diferentes pensamentos e sentimentos que podem lhe aparecer na cabeça quando sente dor. Indique o **GRAU** destes pensamentos e sentimentos quando está com dor

	0	1	2	3	4
1 A preocupação durante todo o tempo com a duração da dor é	Mínima	leve	Moderada	Intensa	Muito intensa
2 O sentimento de não poder prosseguir (continuar) é	Mínimo	leve	Moderado	Intenso	Muito intenso
3 O sentimento que a dor é terrível e que não vai melhorar é	Mínimo	leve	Moderado	Intenso	Muito intenso
4 O sentimento que a dor é horrível e que você não vai resistir é	Mínimo	leve	Moderado	Intenso	Muito intenso
5 O pensamento de não poder mais estar com alguém é	Mínimo	leve	Moderado	Intenso	Muito intenso
6 O medo que a dor pode se tornar ainda pior é	Mínimo	leve	Moderado	Intenso	Muito intenso
7 O pensamento sobre outros episódios de dor é	Mínimo	leve	Moderado	Intenso	Muito intenso
8 O desejo profundo que a dor desapareça é	Mínimo	leve	Moderado	Intenso	Muito intenso
9 O sentimento de não conseguir tirar a dor do pensamento é	Mínimo	leve	Moderado	Intenso	Muito intenso
10 O pensamento que ainda poderá doer mais é	Mínimo	leve	Moderado	Intenso	Muito intenso
11 O pensamento que a dor é grave porque ela não quer parar é	Mínimo	leve	Moderado	Intenso	Muito intenso
12 O pensamento de que não há nada para fazer para diminuir a intensidade da dor é	Mínimo	leve	Moderado	Intenso	Muito intenso
13 A preocupação que alguma coisa ruim pode acontecer por causa da dor é	Mínima	leve	Moderada	Intensa	Muito intensa



Escala para Avaliar a Capacidade Funcional de Pacientes com Dor Crônica

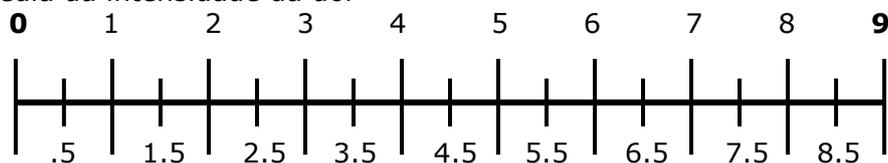
Estas perguntas avaliam as conseqüências da dor que vem sentindo, para respondê-las considere o que ocorre NA MAIOR PARTE DO TEMPO DOS ULTIMOS 6 MESES.

FREQÜÊNCIA E INTENSIDADE DA DOR (range 0 a 30)

1. A freqüência que sentiu algum tipo de dor

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que uma vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

2. A média da intensidade da dor



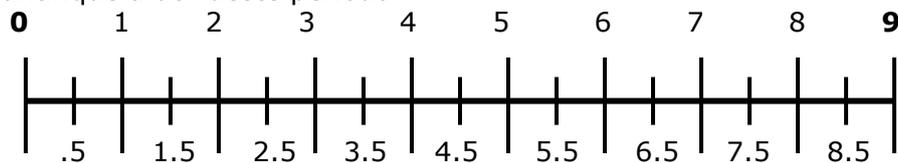
nenhuma dor

dor insuportável

3. Com que freqüência sentiu dor intensa que durou de 1 hora ou mais

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que uma vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

4. Quantifique a dor deste período



nenhuma dor

dor insuportável

INTERFERÊNCIA DA DOR NAS ATIVIDADES (range 0 a 36)

5. A dor interfere nas atividades de lazer

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

6. A dor interfere nas atividades do lar

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

7. A dor interfere nos relacionamentos

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente



8. A dor interfere nos objetivos pessoais

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

9. A dor interfere no auto-cuidado

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

10. A dor interfere na organização do pensamento, resolução de problemas, concentração ou memória.

0	1	2	3	4	5	6
Nunca	Menos que 1 vez ao mês	Uma vez ao mês	Duas vezes por mês	Uma vez por semana	Várias vezes durante a semana	Diariamente

EFEITO DA DOR NAS EMOÇÕES (range 0 a 25)

11. A dor faz você se sentir triste ou deprimido (a)

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

12. A dor faz você se sentir tenso (a), ansioso (a) ou nervoso (a)

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

13. A dor faz você se sentir irritado (a) [bravo(a)]

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

14. A dor faz você se sentir isolado (a) e sozinho (a)

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

15. A dor tem diminuído sua vontade de aproveitar a vida

0	1	2	3	4	5
Nunca	Quase nunca	Às vezes	Quase sempre	Freqüentemente	Extremamente freqüente

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apneia do sono aflige parcela significativa e heterogênea da população, principalmente idosos. Pacientes com dor crônica e apneia do sono apresentam hiperativação do sistema simpático o que poderia afetar o limiar de dor. O tratamento da apneia do sono poderá se tornar parte importante do cuidado aos pacientes com o sintoma dor. Profissionais da saúde deverão abordar o indivíduo com dor como um potencial caso apneia.