



**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

**Estudo do comportamento autonômico cardíaco e do  
acoplamento cardiorrespiratório em pacientes  
portadores da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do  
Sono: Efeitos da Obesidade e do Envelhecimento**

**Aluna:** Renata Trimer

**Orientadora:** Prof<sup>ª</sup>.Dr<sup>ª</sup>. Audrey Borghi e Silva

São Carlos-SP

Janeiro/2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA

**Estudo do comportamento autonômico cardíaco e do  
acoplamento cardiorrespiratório em pacientes  
portadores da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do  
Sono: Efeitos da Obesidade e do Envelhecimento**

**ESTUDO I:** Existe um prejuízo autonômico cardíaco linear e não linear, crônico e estágio dependente em pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono?

**ESTUDO II:** Variabilidade da frequência cardíaca e acoplamento cardiorrespiratório durante o sono de pacientes candidatos a cirurgia bariátrica.

**ESTUDO III:** Contrastes da variabilidade da frequência cardíaca e do acoplamento cardiorrespiratório em jovens e idosos com SAOS

**Aluna:** Renata Trimer

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>.Dr<sup>a</sup>. Audrey Borghi e Silva

São Carlos-SP

Janeiro/2014

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS**

**CENTRO DE CIÊNCIAS BIOLÓGICAS E DA SAÚDE  
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM FISIOTERAPIA**

**Renata Trimer**

**ESTUDO DO COMPORTAMENTO AUTÔNOMICO CARDÍACO  
E DO ACOPLAMENTO CARDIORRESPIRATÓRIO EM  
PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DA APNÉIA  
OBSTRUTIVA DO SONO: EFEITOS DA OBESIDADE E DO  
ENVELHECIMENTO**

Tese apresentada ao programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos como parte dos requisitos para obtenção do Título de Doutor em Fisioterapia, na área de concentração: Processos de Avaliação e Intervenção em Fisioterapia.

**Orientadora:** Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Audrey Borghi e Silva

São Carlos-SP

Janeiro/2014

**Ficha catalográfica elaborada pelo DePT da  
Biblioteca Comunitária/UFSCar**

T831ec

Trimer, Renata.

Estudo do comportamento autonômico cardíaco e do acoplamento cardiorrespiratório em pacientes portadores da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono : efeitos da obesidade e do envelhecimento / Renata Trimer. -- São Carlos : UFSCar, 2014.

111 f.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal de São Carlos, 2014.

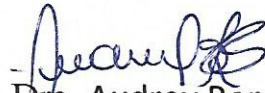
1. Fisioterapia. 2. Síndrome das apnéias do sono. 3. Variabilidade da frequência cardíaca. 4. Obesidade. 5. Envelhecimento. 6. Acoplamento cardiorrespiratório. I. Título.

CDD: 615.82 (20<sup>a</sup>)

FOLHA DE APROVAÇÃO

Membros da Banca Examinadora para Defesa de Tese de Doutorado de Renata Trimer, apresentada ao programa de Pós-Graduação em Fisioterapia da Universidade Federal de São Carlos, em 17 de Janeiro de 2014.

Banca Examinadora



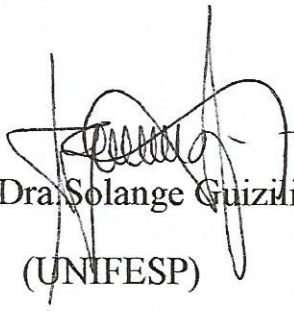
Prof. Dra. Audrey Borghi Silva

(UFSCar)



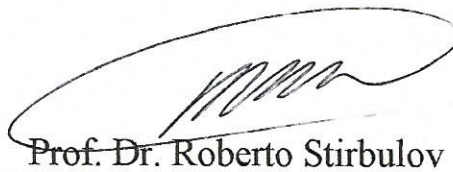
Prof. Dra. Aparecida Maria Catai

(UFSCar)



Prof. Dra. Solange Guizilini

(UNIFESP)



Prof. Dr. Roberto Stirbulov

(FM Santa Casa- SP)



Prof. Dra. Dalva Lúcia Rollemberg Poyares

(UNIFESP)

Pesquisa conduzida no Laboratório de Fisioterapia Cardiopulmonar -LACAP da Universidade Federal de São Carlos, e no Instituto do Sono de São Carlos e no Politecnico di Milano, Itália.

## DEDICATÓRIAS

---

*A minha filha Luiza que é minha razão de viver e de continuar acreditando que os nossos sonhos são possíveis. Minha grande companheira de todos os momentos e de todas as aventuras da vida. Meu maior tesouro. Te amo mais do que tudo.*

*Aos meus pais Ronaldo e Maria do Carmo, pelo imenso amor e confiança, paciência, compreensão e dedicação em todos os momentos da minha vida, por me apoiarem incondicionalmente todas as decisões e fazerem o possível e o impossível para que esta conquista se tornasse real. Amo muito vocês.*

*Aos meus irmãos e minha tia que são meu suporte, minha força e minha alegria e que constantemente me auxiliam e incentivam minhas escolhas. Amo muito vocês.*

## AGRADECIMENTOS

---

*A Deus pela vida e por me permitir nela viver mais este sonho e aprendizado.*

*A minha orientadora, amiga e irmã Audrey por me ensinar, orientar, compartilhar tanto nesta nossa convivência. Muito obrigada pela oportunidade e pelo incentivo infinito.*

*A Professora Anna Maria Bianchi pelo acolhimento e aprendizado no período de estágio no Politecnico di Milano. A Ramona Cabiddu, pela paciência e amizade e alegria em nossa estadia.*

*Aos amigos fisioterapeutas Renata e Fernando pela total disponibilidade e oportunidade da realização da pesquisa.*

*Aos amigos que compartilharam todos os desafios, frustrações e conquistas por toda minha vida. As grandes amigas e incentivadoras Solange Guizilini e Valéria Papa, pelo apoio, amizade e incentivo.*

*Ao Dr. Antonio Delfino Júnior, o qual permitiu o acesso total e possibilitou a viabilidade de nossos estudos.*

*A equipe técnica e administrativa do Instituto do Sono de São Carlos que contribuíram para a realização deste trabalho.*



*A equipe de desenvolvimento do I-Celera que disponibilizaram e desenvolveram todos os recursos técnicos dos equipamentos para possibilitar nossas análises.*

*Ao órgão de Fomento CAPES (Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior) pelo suporte financeiro (Processo no. 12883-12-3)*

*Aos queridos pacientes pela compreensão, paciência e confiança. Sem o auxílio de vocês o trabalho não seria possível.*

*Aos Funcionários da UFSCar e a todos aqueles que, direta ou indiretamente, colaboraram para que este trabalho pudesse se concluir.*

*Muito obrigada!!*

*'Sem dúvida o sonho é para o espírito o que o sono é para o corpo'*

*Christian Hebbel*

## RESUMO

---

A tese constou de três estudos descritos a seguir. O estudo I, intitulado: “Existe um prejuízo autonômico cardíaco linear e não linear, crônico e estágio dependente em pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono?” teve como objetivo realizar a análise da VFC em trechos livres de apnéia durante o estágio 2 (S2) e sono REM em pacientes com SAOS leve, moderada e indivíduos sem SAOS. Foram incluídos no estudo 20 pacientes com SAOS leve e 20 com SAOS moderada e 18 pacientes sem SAOS. Todos os sujeitos foram submetidos à polissonografia (PSG) com gravação do eletrocardiograma (ECG). OS índices de VFC foram obtidos através da análise dos intervalos RR (i-RR) em trechos de 5 minutos livres de apnéia aplicando métodos lineares no domínio da frequência (LF, LF e razão LF/HF) e não lineares Poincaré Plot ( $SD_1$  e  $SD_2$ ), Recurrence Plot [(Mean line length (Lmean)], Recurrence rate (REC), Determinism (DET) e Entropia de Shannon (ShanEn)]. O grupo com SAOS moderada apresentou maiores valores de LF, LF/HF e DET, quando comparado ao grupo sem SAOS e menores valores de HF (que corresponde à atividade parassimpática) sugerindo uma hiperatividade simpática nesta população. Interessantemente, pacientes com SAOS leve falharam em demonstrar as diferenças esperadas através dos índices lineares entre os diferentes estágios de sono, como observado nos indivíduos sem SAOS, podendo representar um desbalanço autonômico precoce neste estágio de severidade de SAOS. Nossos dados sugerem que em pacientes com SAOS, ocorre um prejuízo crônico estágio dependente da modulação linear e não linear autonômica cardíaca. Interessantemente, este desbalanço pode ser identificado em fases mais leves da doença. O estudo II, intitulado: “Variabilidade da frequência cardíaca e

acoplamento cardiorrespiratório durante o sono de pacientes candidatos a cirurgia bariátrica” teve como objetivos determinar se a gravidade da obesidade altera a regulação autonômica cardíaca e o acoplamento cardiorrespiratório durante o sono usando análise espectral da VFC e os sinais de variabilidade respiração (VR) em pacientes com indicação a cirurgia bariátrica (CB). 29 pacientes consecutivos em pré operatório de CB e 10 sujeitos (controles) submetidos a polissonografia. Parâmetros espectrais e de espectro cruzado (ACR) da VFC a VR foram analisados durante diferentes estágios do sono. As análises espectrais da VFC e da VR indicaram baixa regularidade da respiração durante o sono e baixa VFC nos pacientes obesos durante todos os estágios de sono quando comparados aos controles ( $p < 0.05$ ). Obesos graves e superobesos apresentam menores valores de razão LF/HF e potência LF durante o sono REM e altos valores de potência HF ( $p < 0.05$ ), enquanto obesos mórbidos apresentam menores valores de razão LF/HF e potência durante estágio 2 de sono (S2) quando comparados aos controles ( $p < 0.05$ ). Parâmetros do ACR demonstram que superobesos apresentaram menores % de potência coerente do tacograma com a respiração durante o estágio 3 de sono (S3) comparados os controles ( $p < 0.05$ ). Nossos dados sugerem que pacientes em pré operatório de CB apresentam VFC e VR alteradas durante todos os estágios de sono. Obesos graves, mórbidos e superobesos apresentam sincronia cardiorrespiratória alterada durante o sono e estas alterações estão correlacionadas com a severidade da obesidade e da SAOS. Nosso terceiro estudo intitulado: “Contrastes da variabilidade da frequência cardíaca e do acoplamento cardiorrespiratório em jovens e idosos com SAOS”, teve como objetivo contrastar a o impacto da SAOS entre jovens e idosos na VFC e no ACR. Além disso, visou estabelecer se a idade impacta diferentemente na VFC e no ACR durante as

diferentes fases do sono, utilizando análise espectral da VFC e sinal de VR em jovens e idosos com e sem SAOS. As análises espectrais da VFC indicaram que a presença de SAOS impactou negativamente na VFC de jovens, com maiores valores de LF/HF ( $p < 0,05$ ) durante a vigília e nas diferentes fases do sono com menores valores de LF/HF durante S2 e sono REM ( $p < 0,05$ ). Observamos também que a idade afetou negativamente a VFC durante a vigília e durante o sono de idosos com maiores valores de LF/HF durante a vigília. Jovens com SAOS e idosos apresentaram menores valores de % de potência coerente do tacograma com a respiração apenas durante a vigília ( $p < 0,05$ ). A presença de SAOS impacta negativamente na VFC de jovens e de idosos, com redução na modulação autonômica durante a vigília e sono REM. A idade impacta negativamente na VFC durante a vigília e durante o sono de idosos. A presença da SAOS e a idade afetam negativamente no ACR durante a vigília

## ABSTRACT

---

The thesis consisted of three studies described below. The Study I, entitled: "Is there a chronic sleep stage-dependent linear and nonlinear cardiac autonomic impairment in obstructive sleep apnea?" The aim of this study was to perform HRV analysis in apnea-free samples as well as during stage 2 and rapid eye movement (REM) sleep in mild and moderate OSA (MiOSA and MOSA, respectively) subjects as well as health controls (NonOSA). Methods This study included 20 MiOSA (37±14 years), 20 MOSA (39±8 years), and 18 NonOSA (36±8 years) subjects. Subjects underwent in-laboratory overnight polysomnography with electrocardiography recording. HRV indices were obtained by analyzing the R-R intervals (RRi) in 5-min apnea-free samples by the linear frequency domain [low frequency (LF), high frequency (HF) and LF/HF], Poincaré plot [standard deviation (SD1) and (SD2)], recurrence plot [mean line length (Lmean)], recurrence rate (REC), determinism (DET), and Shannon entropy (ShanEn). The MOSA group presented with higher LF, LF/HF and DET indices compared to NonOSA as well as a lower parasympathetic index (HF), suggesting sympathetic hyperactivity in MOSA subjects. Interestingly, MiOSA subjects failed to show the expected linear HRV difference between sleep stages, as observed in NonOSA, which may represent an early onset of autonomic impairment at this stage of OSA. In OSA patients, there is a chronic sleep stage dependent impairment of linear and nonlinear cardiac autonomic modulation. Interestingly, this impairment may be identifiable during the early stages of the disease.

The Study II, entitled: "Heart Rate Variability and Cardio-Respiratory Coupling during sleep in Patients prior to Bariatric Surgery" The aim of this study was to determine the

relationship among severity of obesity, autonomic cardiac regulation, respiratory variations, and cardio-respiratory coupling during different sleep stages (SS), using spectral analysis of HRV and respiration variability (RS) signals in patients pre-operative BS. 29 consecutive pre-operative BS and ten eutrophic subjects (controls) underwent polysomnography. The spectral and cross-spectral parameters of the HRV and RS were computed during different SS. Spectral analysis of the HRV and RV indicated lower respiration regularity during sleep, and a lower HRV in obese patients (OP) during all SS when compared with controls ( $p < 0.05$ ). Severely (SO) and super obese patients (SOP) presented lower values of LF/HF ratio and LF power during REM sleep and higher HF power ( $p < 0.05$ ), while morbidly obese (MO) presented lower LF/HF ratio and LF power in SS-S2 and higher HF power when compared to controls ( $p < 0.05$ ). The cross-spectral parameters showed that SOP presented lower % of tachogram power coherent with respiration in SS-S3 when compared to controls ( $p < 0.05$ ). Patients prior to BS presented altered HRV and RV in all SS. SO, MO and SOP presented altered cardio-respiratory coupling during sleep and these alterations are related with severity of obesity and OSA parameters.

Our third study entitled "Contrasts of heart rate variability and cardio respiratory coupling in young and elderly patients with OSA", aimed to contrast the impact of OSAS between young and old in HRV and CRC. It also seeks to establish whether age impacts differently on HRV and CRC during different sleep stages using spectral analysis of HRV and RV in young and elderly patients with and without OSA. The spectral analysis of HRV showed that the presence of OSA negatively impacted on HRV youth, with higher values of LF/HF ( $p < 0.05$ ) during wakefulness and different sleep stages with lower values of LF/HF during S2 and REM sleep ( $p < 0.05$ ). We also observed

that age negatively affected HRV during wakefulness and sleep in elderly with higher LF/HF during waking. Young and old with OSA had significantly lower % of tachogram power coherent with respiration only during wakefulness ( $p < 0.05$ ). The presence of OSA has a negative impact on HRV in young and elderly, with reduced autonomic modulation during waking and REM sleep. Age has a negative impact on HRV during wakefulness and sleep in the elderly. The presence of OSA and age affect negatively the ACR during wakefulness



## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

SAOS	Síndrome da apnéia obstrutiva do sono
AASM	American Academy of Sleep Medicine
IAH	Índice de Apnéias ou Hipopnéias por horas de sono
SNAS	Sistema nervoso autonômico simpático
PAS	Pressão arterial sistêmica
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
iR-R	Intervalos R-R do eletrocardiograma
ECG	Eletrocardiograma
LF	Componente de baixa frequência da análise espectral
HF	Componente de alta frequência da análise espectral
REM	Movimento rápido dos olhos
S2	Estágio 2 do sono
S3	Estágio 3 do sono
ACR	Acoplamento cardiorrespiratório
FC	Frequência cardíaca
CPAP	Pressão positiva contínua em vias aéreas
SD1	Desvio padrão dos pontos perpendicular à linha de identidade do gráfico
SD2	Desvio padrão dos pontos ao longo da linha de identidade do gráfico
Lmean	Duração média da linha
REC	Taxa de recorrência

DET	Determinismo
ShanEn	Entropia de Shannon
IDO	Índice de dessaturação de oxigênio abaixo de 4%
T90	Tempo com a saturação periférica de oxigênio abaixo de 90 %
VR	Variabilidade respiratória
IMC	Índice de massa corpórea
CB	Cirurgia bariátrica
% pt coerente	% de potencia coerente entre o tacograma e a respiração
%pt não coerente	% de potencia não coerente entre o tacograma e a respiração
Coerência HF	Coerência entre o tacograma na banda de alta frequência

## LISTA DE FIGURAS

---

### CONTEXTUALIZAÇÃO

**Figura 1:** Ilustração da tela de aquisição de uma polissonografia pelo *Polígrafo I-Celera Fast Poli I*.....21

**Figura 2:** Ilustração dos eventos obstrutivos durante o sono. Fonte: [www.roncoapneia.com.br](http://www.roncoapneia.com.br).....22

**Figura 3:** Hipnograma de uma polissonografia de um paciente com SAOS grave.....23

### ESTUDO I

**Figura 1:** Tela ilustrativa do Software Kubios de análise da VFC. Tela da análise não linear.....40

**Figura 2:** Tela ilustrativa do Software Kubios de análise da VFC. Tela da análise espectral.....41

**Figura 3:** Índices lineares e não lineares durante o estágio 2 (barras cinzas) e sono REM (barras brancas) de controles e indivíduos com SAOS. (A) LF un; (B) HF un; (C) LF/HF; (D) DET. \* diferenças entre os estágios de sono; #diferença comparadas aos controles.....45

### ESTUDO II

**Figura 1:** Tela ilustrativa da análise da VFC pela plataforma Matlab.....62

**Figura 2:** Tela ilustrativa da análise espectral da VFC pela plataforma Matlab.....62

**Figura 3:** Tela ilustrativa da análise espectral cruzada do acoplamento cardiorrespiratório pela plataforma Matlab.....63

**Figura 4:** Índices de VFC durante diferentes estágios de sono (médias  $\pm$  DP) (A) Grupo Controle (B) Obesos Graves; (C) Obesos Mórvidos; (D) Super Obesos. S2: estágio 2; S3: estágio 3; REM: rapid eye movement; barras negras: razão LF/HF; barras cinza claro: HF un; Barras cinza escuro: LF un \*diferença com acordado ( $p < 0.05$ ).....66

**Figura 5:** Índices de VFC dos pacientes obesos (médias  $\pm$  DP) (A) Grupo Controle; (B) Obesos Graves; (C) Obesos Mórvidos; (D) Super Obesos. \*diferença com grupo controle ( $p < 0.05$ ).....67

**Figura 6:** Coerência entre a VFC e a respiração (médias  $\pm$  DP) (A) coerência entre o tacograma e a respiração na Banda HF (B) % potência coerente do tacograma com a respiração; (C) % potência não coerente do tacograma com a respiração; S2: estágio 2; S3: estágio 3; REM: rapid eye movement; \*diferença com grupo controle (p<0.05).....68

### ESTUDO III

**Figura 1:** Variabilidade da frequência cardíaca nas transições vigília e estágios de sono. (A) Jovens; (B) SAOS Jovens; (C) Idosos; (D) SAOS idosos. S2: estágio2; S3: estágio 3; \*diferença significativa entre S3 e REM;# diferença significativa entre vigília e REM .....87

**Figura 2:** Razão LF/HF durante a vigília e os diferentes estágios de sono. (A) Vigília; (B) S2; (C) S3; (D) REM. \* diferença significativa (p<0,05).....89

## LISTA DE TABELAS

---

### CONTEXTUALIZAÇÃO

<b>Tabela 1:</b> Classificação da SAOS segundo os critérios da AASM.....	20
--------------------------------------------------------------------------	----

### ESTUDO I

<b>Tabela 1:</b> Parâmetros demográficos e polissonográficos : Grupo controle, SAOS leve e SAOS moderada.....	43
<b>Tabela 2:</b> Índices lineares e não lineares da VFC durante o Estágio 2 e REM de controles e indivíduos com SAOS.....	44

### ESTUDO II

<b>Tabela 1:</b> Características dos pacientes: Parâmetros Clínicos e polissonográficos .....	65
<b>Tabela 2.</b> Estratificação da SAOS entre os pacientes obesos.....	65

### ESTUDO III

<b>Tabela 1:</b> Características dos sujeitos: Parâmetros clínicos e polissonográficos.....	85
<b>Tabela 2:</b> Índices de VFC durante a vigília e sono de jovens e idosos.....	88
<b>Tabela 3:</b> Sincronia cardiorrespiratória durante a vigília e diferentes estágios do sono.....	91

## SUMÁRIO

---

<b>CONTEXTUALIZAÇÃO</b> .....	20
<b>ESTUDO I: Existe uma deficiência autonômica cardíaca linear e não-linear, crônica e estágio dependente em pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono?</b> .....	33
Resumo.....	34
Introdução.....	35
Métodos.....	37
Resultados.....	42
Discussão.....	46
Conclusões.....	52
Referências Bibliográficas.....	53
<b>ESTUDO II: Variabilidade da frequência cardíaca e acoplamento cardiorrespiratório durante o sono de pacientes candidatos a cirurgia bariátrica</b> .....	56
Resumo.....	57
Introdução.....	58
Métodos.....	59
Resultados.....	64
Discussão.....	69
Conclusões.....	74
Referências Bibliográficas.....	75
<b>ESTUDO II: Contrastes da variabilidade da frequência cardíaca e do acoplamento cardiorrespiratório em jovens e idosos com SAOS</b> .....	78
Resumo.....	79
Introdução.....	80
Métodos.....	81
Resultados.....	84
Discussão.....	91
Conclusões.....	98
Referências Bibliográficas.....	99
<b>CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS</b> .....	101
<b>APÊNDICES E ANEXOS</b> .....	103
<b>APÊNDICE A- Termo de consentimento dos estudos I,II e III</b> .....	103
<b>ANEXO A. Submissão Estudo I ao Periódico Internacional</b> .....	106
<b>ANEXO B. Submissão Estudo I ao Periódico Internacional</b> .....	107
<b>ANEXO C. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa dos estudos I,II,III</b> .....	108
<b>ANEXO D. Artigos publicados no Doutorado</b> .....	109



## CONTEXTUALIZAÇÃO

---

A síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS) é um distúrbio respiratório caracterizado por obstrução recorrente do fluxo nas vias aéreas causado por um colapso total ou parcial das vias aéreas superiores<sup>1-3</sup>. Estudos epidemiológicos realizados no Brasil demonstraram uma prevalência aproximada de 33% na população entre 50-70 anos de idade<sup>4</sup>. Os sintomas mais comuns da SAOS incluem ronco alto, sonolência excessiva diurna<sup>5</sup>, mudanças de personalidade<sup>6</sup> e deterioração da qualidade de vida<sup>7</sup>.

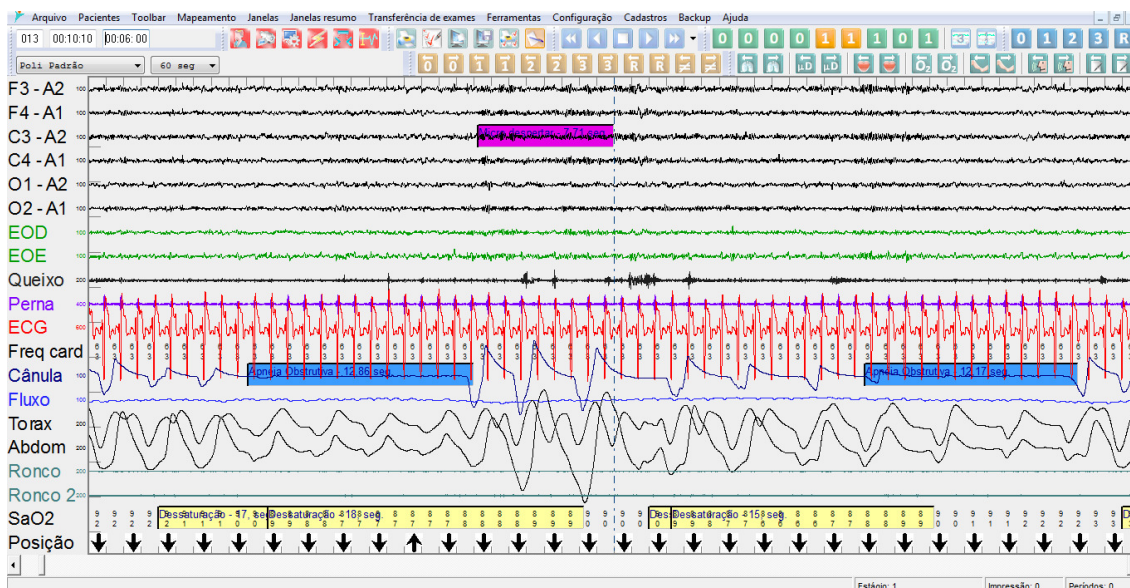
O diagnóstico da gravidade da SAOS é estabelecido de acordo com o número de eventos obstrutivos por hora de sono, através da realização da polissonografia. A SAOS é classificada segundo os critérios da *American Academy of Sleep Medicine (AASM)* como demonstrado na Tabela 1, a qual caracteriza a SAOS de acordo com o índice de apneia-hipopneia por horas de sono. Na Figura 1, esta representada uma ilustração da tela de aquisição de uma polissonografia, pelo sistema de aquisição de dados utilizado no presente estudo.

**Tabela 1: Classificação da SAOS segundo os critérios da AASM<sup>8</sup>.**

SAOS Leve	IAH $\geq 5$ e $\leq 15$
SAOS Moderada	IAH $> 15$ e $\leq 30$
SAOS Grave	IAH $> 30$

SAOS=Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono; IAH= Índice de Apnéias ou Hipopnéias por horas de sono.



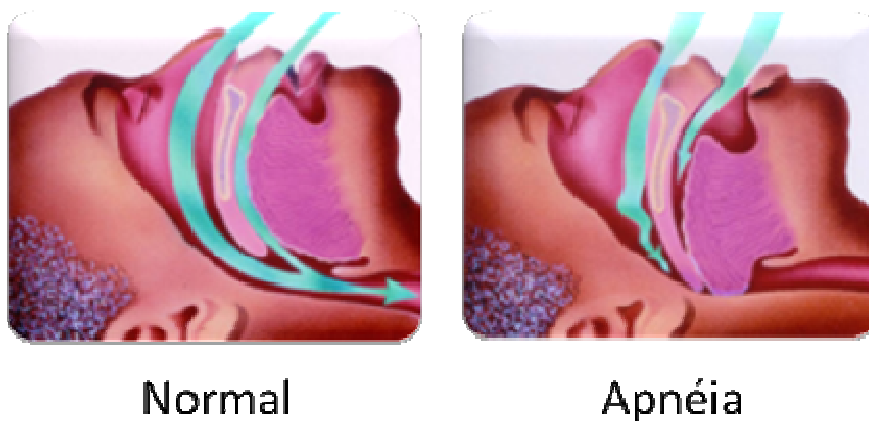


**Figura 1:** Tela de aquisição de uma polissonografia pelo *Polígrafo I-Celera Fast Poli I* (Homed, São Paulo, Brasil).

Os episódios de apnéia são geralmente acompanhados por hipoxemia que são encerrados por micro despertares, resultando em fragmentação do sono<sup>3,4</sup>. As apnéias repetidas expõem o sistema cardiovascular a uma cascata intermitente de hipóxia, pressão intratorácica exageradamente negativa, com aumento da atividade do sistema nervoso autonômico simpático (SNAS), aumento da pressão arterial sistêmica (PAS) e frequentes despertares que podem levar ao aumento do estresse oxidativo e contribuir para o aumento do risco cardiovascular<sup>8,11</sup>. A dessaturação noturna constitui uma das mais relevantes consequências da SAOS e da morte súbita, sendo desta maneira, SAOS é associada a uma mortalidade e morbidade elevada<sup>12,13</sup> apesar da fisiopatologia da apnéia obstrutiva ser complexa e variar entre os pacientes<sup>14-16</sup>.

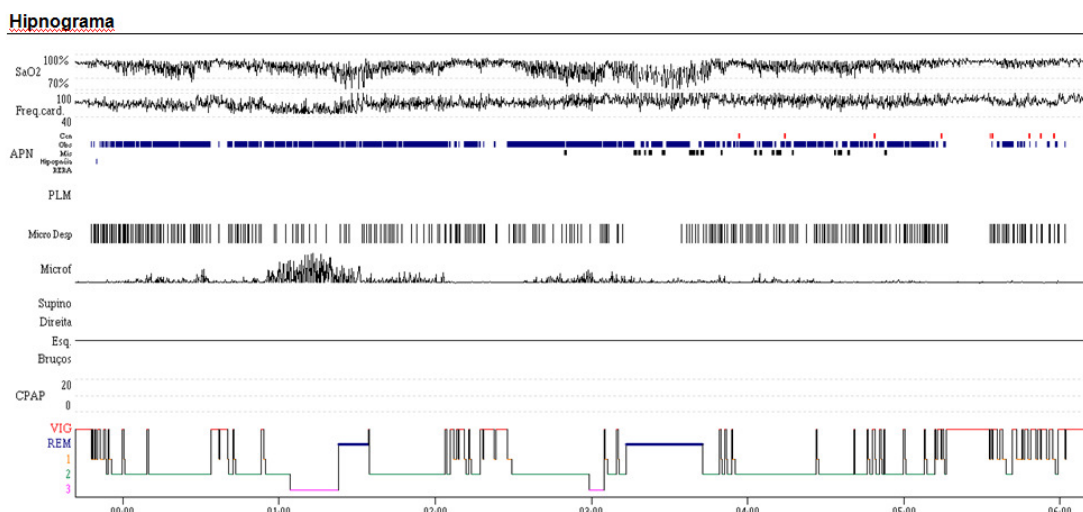
Cada evento respiratório obstrutivo resulta em um episódio de hipóxia e a re-oxigenação ocorre quando o episódio é terminado por um despertar que restaura a

patência das vias aéreas<sup>17,18</sup>. A Figura 2 demonstra uma ilustração do mecanismo de obstrução durante o sono. Na SAOS, já se tem bastante esclarecido que cada episódio de hipóxia estimula os quimiorreceptores carotídeos, resultando em ativação nervosa simpática e subsequente aumento na pressão sanguínea<sup>16,19-22</sup>. O longo tempo de exposição aos episódios e apnéia e despertares constituem um fator de risco independente para hipertensão arterial sistêmica, insuficiência cardíaca, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico<sup>19-22</sup>. A Figura 3 ilustra um hipnograma de um paciente com SAOS grave. Podemos observar os inúmeros episódios de apnéia, de despertares e de dessaturações.



**Figura 2:** ilustração dos eventos obstrutivos durante o sono. Fonte:

[www.roncoeapneia.com.br](http://www.roncoeapneia.com.br)



**Figura 3:** Hipnograma de uma polissonografia de um paciente com SAOS grave.

A obesidade foi declarada uma epidemia global Segundo a Organização Mundial da Saúde e está associada com o aumento do risco cardíaco e altos índices de morbidade e mortalidade, além de ser considerada como o maior fator de risco independente para o desenvolvimento da SAOS<sup>23-29</sup>. A prevalência de SAOS em indivíduos obesos é aproximadamente duas vezes maior do que em eutróficos<sup>24-29</sup>.

A SAOS associada à obesidade pode ser responsável pela desregulação autonômica, refletindo em uma variabilidade da frequência cardíaca (VFC) alterada e pode contribuir para o aparecimento de isquemias miocárdicas ou arritmias<sup>29-32</sup>, portanto, o melhor entendimento sobre o desbalanço autonômico, as variações respiratórias e a sincronia cardiorrespiratória em pacientes obesos que serão submetidos à cirurgia bariátrica pode ser importante para o manejo pós-operatório.

Adicionalmente, o envelhecimento é conhecido por ser um dos principais fatores que contribuem para o aumento do risco da SAOS, uma vez que com a progressão da idade ocorre o aumento da prevalência de apnéia<sup>33-35</sup>.

Portanto, a coexistência da obesidade associada à SAOS<sup>32-35</sup>, assim como a idade avançada<sup>36,37</sup> poderia magnificar os eventos de hiperatividade simpática, tanto em vigília quanto no sono, impactando em maior prejuízo nos fatores de risco, na morbimortalidade e no prognóstico destes indivíduos. Neste contexto, marcadores do controle autonômico e da associação da variabilidade respiratória e autonômica cardíaca poderiam ser marcadores precoces de tais disfunções.

Portanto, a avaliação do controle autonômico da FC tem sido uma valiosa ferramenta quantitativa não invasiva da modulação cardiovascular, e pode ser verificada por meio VFC, tanto em condições de repouso quanto em exercício físico<sup>38</sup>. A VFC é definida como as oscilações periódicas da FC ou dos intervalos R-R (iR-R) do eletrocardiograma (ECG) modulados pelo sistema nervoso autonômico cardíaco<sup>38,39</sup> e vem sendo largamente utilizada como uma avaliação não invasiva da função cardíaca autonômica em pacientes com SAOS<sup>40-44</sup>.

A análise espectral da VFC é uma estratégia para se obter informações da atividade parassimpática e simpática na função cardíaca. Mudanças na VFC são altamente influenciadas pelos estágios do sono<sup>45</sup>. A diminuição do componente de baixa frequência (LF) e o aumento do componente de alta frequência (HF) da análise espectral caracteriza a fase não REM de sono e o comportamento oposto caracteriza a fase REM em indivíduos saudáveis<sup>46,47</sup>.

A SAOS leva a alterações autonômicas tanto durante os períodos de sono como também durante a vigília<sup>48</sup>. Estudos indicam que a SAOS altera a VFC com aumento da modulação simpática e diminuição da atividade parassimpática, resultando em um menor componente de HF e maiores valores de LF, e portanto, em uma maior razão

LF/HF<sup>49,50</sup>. Sabendo-se que a redução do componente de HF pode estar associada a um aumento da morbidade e da mortalidade em indivíduos com SAOS<sup>51,52</sup>, a análise do comportamento autonômico durante o sono na presença SAOS pode trazer importantes informações sobre o risco de eventos cardiovasculares e de mortalidade<sup>51-53</sup>. Além destas importantes informações do controle autonômico na FC durante o sono, para o nosso conhecimento, ainda permanecem sem investigação se a SAOS mesmo em estágios mais leves de severidade impacta negativamente na coexistência da obesidade, bem como se o envelhecimento pode influenciar negativamente na VFC durante estágios específicos do sono, e, ainda, se estes índices lineares podem ser sensíveis para a avaliação destas populações de pacientes.

Metodologias de análise não linear da VFC vêm sendo exploradas recentemente com amplo reconhecimento científico, por demonstrarem serem mais sensíveis em detectar disfunções autonômicas quando comparadas às metodologias mais tradicionais. Mäkikallio e colaboradores<sup>54</sup> demonstraram que índices não lineares são mais sensíveis às mudanças sutis da FC, e sugerem que os mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular têm um comportamento não linear. No entanto, poucos estudos foram realizados até o momento, utilizando índices não lineares de VFC durante o sono<sup>54-56</sup>.

Um estudo recente<sup>55</sup> demonstrou a complexidade da VFC analisada durante o sono por métodos não lineares (Entropia de Shannon e Entropia Condicional) em jovens e idosos sem SAOS, onde os autores observaram que a idade está correlacionada com a redução da complexidade da VFC tanto durante a vigília como durante os diferentes estágios do sono, e que está mais evidente durante o sono REM,

sugerindo uma diminuição da habilidade do sistema cardiovascular dos idosos em responder a eventos adversos<sup>55</sup>. Contudo, até o momento, não é do nosso conhecimento estudos que apliquem métodos lineares e não lineares de análise de VFC em pacientes com SAOS com a comparação entre os diferentes estágios do sono.

A regulação cardiorrespiratória opera através da interação entre sistema nervoso autônomo (SNA), sistema cardiovascular e sistema respiratório<sup>57</sup>. O controle neural da respiração e da frequência cardíaca são intimamente ligados funcional e anatomicamente<sup>57</sup>. Portanto, o acoplamento cardiorrespiratório (ACR) pode ser exemplificado através da arritmia sinusal respiratória (ASR)<sup>58</sup>. A ASR ocorre durante a respiração tranquila e durante suspiros. É caracterizada por um aumento da FC durante a inspiração e uma diminuição durante a expiração<sup>58</sup> e do ponto de vista prático, corresponde a um índice de atividade vagal, que pode fornecer importantes informações clínicas<sup>58, 60</sup>. A análise bivariada do tacograma e do respirograma pode ser realizada com o objetivo de quantificar a sincronia cardiorrespiratória durante períodos de vigília e também em diferentes estágios de sono<sup>58-61</sup>. A banda de alta de frequência da VFC coincide com o ritmo respiratório, sendo o componente de alta frequência que provem informação sobre a frequência respiratória e sua modulação<sup>46</sup>.

O nível de ACR é altamente associado com resposta vagal autônoma<sup>58-61</sup> ao integrar VFC com o ritmo respiratório<sup>46</sup>. Assim, índices de ARC podem apresentar diferentes aspectos da interação cardiorrespiratória e da VFC<sup>58-61</sup> e podem ser associados com a qualidade do sono em pacientes com SAOS<sup>62</sup>. Estudos recentes utilizando a ACR relataram diminuição da sincronia em pacientes com SAOS<sup>62</sup> com melhora significativa dos índices após a utilização de pressão positiva contínua em vias

aéreas (CPAP) <sup>63</sup>. Contudo não é descrito até o momento na literatura o comportamento da sincronia cardiorrespiratória em pacientes obesos e em idosos tanto durante vigília e durante o sono. Adicionalmente, considerando as diferentes fases do sono (fases superficiais e profundas do sono), para o nosso conhecimento, nenhum estudo avaliou a SAOS associada à obesidade, bem como analisou se a presença da SAOS em jovens e idosos pode influenciar nos índices de VFC e ACR.

Considerando-se, portanto, as possibilidades de avaliação da VFC por meio de diferentes parâmetros lineares e não lineares conhecidos na literatura e da sincronia cardiorrespiratória, de simples aplicação na prática clínica, além da relevância da avaliação do comportamento destas variáveis durante o período de vigília e em diferentes estágios de sono, consideramos importante a realização do presente estudo. Tais resultados puderam auxiliar no entendimento do comportamento autonômico na presença da SAOS, bem como na própria diferenciação entre as diferentes condições clínicas como obesidade e senescência, permitindo assim estabelecer relação entre os diferentes graus de severidade nestes subgrupos.

Considerando-se que as alterações autonômicas encontradas na SAOS podem levar a maiores prejuízos no SNA, optamos por realizar os três estudos com o objetivo de investigar o impacto da SAOS na VFC em pacientes com SAOS leve e moderada no Estudo I intitulado “Existe um prejuízo autonômico cardíaco linear e não-linear, crônico e estágio dependente em pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono?”. Secundariamente objetivamos investigar o impacto da SAOS na VFC e no acoplamento cardiorrespiratório em pacientes candidatos a cirurgia bariátrica no Estudo II, intitulado “Variabilidade da frequência cardíaca e acoplamento cardiorrespiratório

durante o sono de pacientes candidatos a cirurgia bariátrica”. Finalmente, objetivamos comparar o impacto da SAOS no acoplamento cardiorrespiratório em jovens e idosos no Estudo III, intitulado “Contrastes da variabilidade da frequência cardíaca e do acoplamento cardiorrespiratório em jovens e idosos com SAOS”. O objetivo do nosso estudo foi testar a hipótese de que a SAOS poderia levar a prejuízos autonômicos e no acoplamento cardiorrespiratório em diferentes populações tanto durante a vigília bem como durante o sono.



## REFERÊNCIAS

1. Kapur VK. Obstructive Sleep Apnea: Diagnosis, Epidemiology, and Economics. *Respir Care* 2010; 55(9):1155–1164.
2. Floras JS. Sleep apnea and cardiovascular risk. *J Cardiol* 2013; S0914-5087(13)00252-9.
3. Caples SM, Gami AS, Somers VK. Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 2005; 1; 142(3):187-97.
4. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine* 2010; 11: 441–446.
5. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonffito P, Palumbo A, Minenna A, Giorgino R, De Pergola G. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int Obes Relat Metab Disord* 2001;25(5):669-75.
6. Gugliemi O, Sánchez AL, Jurado-Gámez B, Buela-Casal G, Bardwell WA. Obesity and sleep quality: the predictors of depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Rev Neurol* 2011; 52(9):515-21.
7. Bradley TTD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation*, 2003; 107(12):1671-1678.
8. Bradley VV, Giallanza P. Technical Review of Polysomnography. *Chest* 2008;134:1310–1319.
9. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G. Early Signs of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:613–618.
10. Figueroa MS, Peters JI. Congestive Heart Failure: Diagnosis, Pathophysiology, Therapy, and Implications for Respiratory Care. *Respir Care* 2006; 51(4):403– 412.
11. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knudman MW, Grustein RR. *Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health Study. Sleep* 2008; 31(8): 1079-1085.
12. Gami AS. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 2005; 352(12): 1206-1214,.
13. Rabe KF, Hurd S, Anzueto A, Barnes PJ, Buist SA, Calverley P, et al. Global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease: GOLD executive summary. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176 (6):532-555.
14. Schwab R.J., Pasirstein M., Pierson R., Mackley A., Hachadoorian R., Arens R., Maislin G., Pack A.L. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Care Med*, 2003;168:522-530.
15. Shea S.A., White D.P. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Care Med*, 2001; 164: 2025-2030.
16. Somers V.K., White D.P., Amin R., Abraham W. T. Et Al. Sleep and cardiovascular disease. *JACC* 2008;52 (8), 686-717.
17. Golbin JM, Somers VK, Caples SM. Obstructive Sleep Apnea, Cardiovascular Disease, and Pulmonary Hypertension. *Proc Am Thorac Soc*, 2008; 5: 200–206.
18. Jafari B, Mohesenin V. Endothelial dysfunction and hypertension in obstructive sleep apnea - Is it due to intermittent hypoxia? *J Cardiovasc Dis Rev* 2013; 4(2):87-91.
19. Jafari B, Mohesenin V. Endothelial dysfunction and hypertension in obstructive sleep apnea - Is it due to intermittent hypoxia? *J Cardiovasc Dis Rev* 2013; 4(2):87-91.

20. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiaman MW, Grustein RR. *Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health Study. Sleep 2008; 31(8): 1079-1085.*
21. Caples SM, Wolk R, Somers VK. Influence of cardiac function and failure on sleep-disordered breathing: evidence for a causative role. *J Appl Physiol* 2005; 99: 2433–2439.
22. Jafari B, Mohesenin V. Endothelial dysfunction and hypertension in obstructive sleep apnea - Is it due to intermittent hypoxia? *J Cardiovasc Dis Rev* 2013; 4(2):87-91.
23. 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 - 689 .
24. Ogden CL , Carroll MD , Curtin LR , McDowell MA , Tabak CJ , Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004 . *JAMA*. 2006 ; 295 ( 13 ): 1549 - 1555.
25. Romero-Corral A , Montori VM , Somers VK , et al . Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368 ( 9536 ): 666 - 678 .
26. Wolk R, Somers VK. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea . *Diabetes Obes Metab* 2006; 8 ( 3 ): 250 - 260 .
27. Peppard PE , Young T , Palta M , Dempsey J , Skatrud J .Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing . *JAMA*. 2000; 284 (23): 3015 - 3021.
28. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea: Implications for Treatment. *CHEST* 2010; 137( 3): 711 – 719.
29. Naimark A , Cherniack RM . Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity . *J Appl Physiol* 1960 ; 15 : 377 - 382 .
30. Malhotra A , White DP . Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002 ; 360 ( 9328 ): 237-245.
31. Pepperell JC. Sleep apnoea syndromes and the cardiovascular system. *Clinical Medicine* 2011, Vol 11, No 3: 275–8.
32. Batsis JA, Sarr MG, Collazo-Clavell ML, Thomas RJ, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Cardiovascular Risk After Bariatric Surgery For Obesity. *Am J Cardiol*. 2008 October 1; 102(7): 930–937.
33. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiaman MW, Grustein RR. *Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health Study. Sleep 2008; 31(8): 1079-1085.*
34. Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F et al. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand* 1997;160:235-241.
35. Edwards BA, O’Driscoll DM, Ali A et al. Aging and Sleep: Physiology and Pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31(5): 618–633.
36. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6:e1000132.
37. O’Brien IA, O’Hare P, Corral RJ. Heart rate variability in healthy subjects: effect of age and the derivation of normal ranges for tests of autonomic function. *Br Heart J* 1986;55:348-354

38. TASK FORCE OF THE EUROPEAN SOCIETY OF CARDIOLOGY AND THE NORTH AMERICAN SOCIETY OF PACING AND ELECTROPHYSIOLOGY. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. *Circulation* 1996; 93: 1043-65.
39. Vanolli E, Adamson PB, Ba-Lin, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC. Heart rate variability during specific sleep stages. *Circulation* 1995;91:1918-1922.
40. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM. Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 1989; 67:2101-6.
41. Jo JA, Blasi A, Valladares, Juarez R, Baydur A, Khoo K. Determinants of heart rate variability in obstructive sleep apnea syndrome during wakefulness and sleep. *Am J Physiol Heart Circ Physiol* 2004; 288: 103-112.
42. Wang W, Tretriluxama S, Redline S, Surovec S, Gottlieb, Khoo M. Association of cardiac autonomic function measures with severity of sleep-disordered breathing in a community-based sample. *J Sleep Res* 2008; 17(3): 251-262.
43. Guilleminault C, Poyares D, Rosa A, Huang YS. Heart rate variability sympathetic and vagal balance and EEG arousals in upper airway resistance and mild obstructive sleep apnea syndromes. *Sleep Med* 2005; 6:451-5.
44. Gula LJ, Krahan AD, Skanes A, Ferguson KA, George C, Yee R, Klein G.J. Heart rate variability in obstructive sleep apnea: A prospective study and frequency domain analysis. *ANE* 2003; 8(2): 144-149.
45. Reynolds EB, Seda G, Ware JC, Vinik A, Risk MR, Fishback NF. Autonomic function in sleep apnea patients: increased heart rate variability except during REM sleep in obese patients. *Sleep Breath* 2007;11(1):53-60.
46. Cabiddu R, Cerutti S, Viardot G, Werner S Bianchi AM (2012). Modulation of the sympatho-vagal balance during sleep: frequency domain study of heart rate variability and respiration. *Frontiers in physiology* 3:45:1-10.
47. Parish JM, Somers VK. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease. *Mayo Clin Proc* 2004; 79(8):1036-1046.
48. Noda A, Yasuma F, Okada T et al. Circadian rhythm of autonomic activity in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Clin Cardiol* 1998; 21:271-276. Baharav A, Kotagal S, Rubin BK et al. Autonomic cardiovascular control in children with obstructive sleep apnea. *Clin Auton Res* 1999; 9:345-351.
49. Salo TM, Jula AM, Piha JS et al. Comparison of autonomic withdrawal in men with obstructive sleep apnea syndrome, systemic hypertension, and neither condition. *Am J Cardiol* 2000; 85:232-238.
50. Wiklund U, Olofsson BO, Franklin K et al. Autonomic cardiovascular regulation in patients with obstructive sleep apnoea: a study based on spectral analysis of heart rate variability. *Clin Physiol* 2000; 20:234-241.
51. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee E, Newman AB, Javier Nieto F, O'connor GT, Boland LL, Schwartz JE, Samet JM. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(1): 19-25.
52. Peker Y, Hedner J, Norum J, Kraiezi H, Carlson J. Increased incidence of cardiovascular disease in middle-aged men with obstructive sleep apnea: a 7-years follow-up. *Am J Respir Care Med* 2002; 166:159-65.

53. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C et al. Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 98:1071–1077.
54. Mäkikallio TH, Tapanaine JM, Tulppo M, Huikuri HV. Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on non linear dynamics. *Card Electrophysiol Rev* 2002; 6(3):250–255.
55. Smietanowski M, Szelenberger W, Trezebski A. Non linear dynamics of the cardiovascular parameters in sleep and sleep apnea. *J of Physiol and Pharmacol* 2006; 57 (11) 55-68.
56. Trimer R, Mendes RG, Costa FSM, Sampaio LMM et al. Is there a chronic sleep stage-dependent linear and nonlinear cardiac autonomic impairment in obstructive sleep apnea? *Sleep Breath* 2013; 000-000.
57. Dicka TE, Baekeya DE, Patonb JFR, Lindseyc BG, Morrisc KF. Cardio-respiratory coupling depends on the pons. *Respiratory Physiology & Neurobiology* 2009; 168 76–85.
58. Denver JV, Reed JF, Porges SW. Methodological Issues in the Quantification of Respiratory Sinus Arrhythmia. *Biol Psychol* 2007; 74(2): 286–294.
59. Bahraminasab A, Kenwright D, Stefanovska F, Ghasemi F, McClintock PVE. Phase Coupling in the Cardiorespiratory Interaction *IET Syst Biol* 2008; 2(1): 48–54.
60. Bernardi L, Porta C, Gabutti A, Spicuzza L, Sleight P. Modulatory effects of respiration *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical* 2001; 47–56.
61. Atae P, Belingard L, Dumont GA, Noubari HA, Boyce WT. Autonomic-Cardiorespiratory Regulation: A Physiology-Based Mathematical Model. 34th Annual International Conference of the IEEE EMBS San Diego, California USA, 28 August - 1 September, 2012.
62. Kabir MM, Dimitri H, Sanders P, Antic R, Nalivaiko E, Abbott D, Baumert M. Cardiorespiratory phase-coupling is reduced in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS ONE* 2011; 5, 10602.
63. Chang JS, Don Lee S, Ju G, Kim JW, Ha K, In-Young Yoon. Enhanced cardiorespiratory coupling in patients with obstructive sleep apnea following continuous positive airway pressure treatment. *Sleep Medicine* 2013;14,1132-8.

**ESTUDO I**

---

**Existe um prejuízo autonômico cardíaco linear e não-linear, crônico e estágio dependente em pacientes com síndrome da apnéia obstrutiva do sono?**

Manuscrito submetido e publicado no periódico internacional Sleep and Breathing.  
Sleep Breath DOI 10.1007/s11325-013-0900-x

Versão em português com inclusão de ilustrações.

## RESUMO

Apnéia obstrutiva do sono (SAOS) é uma doença respiratória que pode impactar negativamente na variabilidade da frequência cardíaca (VFC) durante os diferentes ciclos de sono. No entanto, não se sabe se há deficiência autonômica cardíaca crônica linear e não linear e estágio dependente na SAOS. O objetivo deste estudo foi realizar a análise da VFC em trechos livres de apnéia durante o estágio 2 (S2) e sono REM em pacientes com SAOS leve, moderada e indivíduos sem SAOS.

**Métodos:** 20 pacientes com SAOS leve ( $37\pm 14$  anos) e 20 com SAOS moderada ( $39\pm 8$  anos) e 18 indivíduos sem SAOS, foram submetidos à polissonografia com registro do ECG. Os índices de VFC foram obtidos através da análise dos intervalos RR em trechos de 5 minutos livres de apnéia, aplicando métodos lineares [domínio da frequência (LF, HF e razão LF/HF)] e não lineares [Poincaré Plot ( $SD_1$  e  $SD_2$ ), Recurrence Plot (Lmean), Recurrence rate (REC), Determinismo (DET) e Entropia de Shannon (ShanEn)].

**Resultados:** O grupo com SAOS moderada apresentou maiores valores de LF, LF/HF e DET, quando comparado ao grupo sem SAOS e menores valores de HF (que corresponde à modulação parassimpática) sugerindo uma hiperatividade simpática nesta população. Interessantemente, pacientes com SAOS leve falharam em demonstrar as diferenças esperadas entre os diferentes estágios de sono através dos índices lineares como observado nos indivíduos sem SAOS. **Conclusões:** Em pacientes com SAOS, ocorre um prejuízo crônico e estágio dependente da modulação linear e não linear autonômica cardíaca. Interessantemente, este desbalanço pode ser identificado em fases mais leves da doença.

## INTRODUÇÃO

A SAOS é um distúrbio respiratório caracterizado por obstrução ao fluxo aéreo recorrente, causado pelo colapso total ou parcial das vias aéreas superiores<sup>1-3</sup>. Um grande estudo epidemiológico realizado na cidade de São Paulo demonstrou uma prevalência de 33% da SAOS entre a população de 50-70 anos de idade<sup>2,4</sup>. Ronco alto crônico, sonolência diurna excessiva<sup>5</sup>, mudanças de personalidade<sup>6</sup> e deterioração da qualidade de vida<sup>7</sup> são os sintomas mais comuns da SAOS.

Pesquisas anteriores já haviam demonstrado que a SAOS tem um impacto negativo sobre a função autonômica cardíaca<sup>5</sup>. Especificamente, o sistema nervoso autônomo (SNA) simpático e parassimpático, um dos sistemas de controle de FC parece tornar-se instável em pacientes com SAOS e tem sido associada ao risco aumentado de eventos cardiovasculares e mortalidade<sup>8-12</sup>.

A VFC é uma medida não-invasiva de valor clínico que fornece informações sobre o equilíbrio SNA<sup>15</sup>. Estudos têm proposto o uso dos índices da VFC a partir de gravações dos intervalos R-R do ECG, que é parte do monitoramento do sono durante a polissonografia, como uma solução simples e econômica para o diagnóstico de SAOS<sup>16-18</sup>. Tradicionalmente, a VFC é calculada por modelos matemáticos no domínio do tempo e frequência<sup>19, 20</sup>. Mais recentemente, a análise não linear da VFC vem recebendo reconhecimento crescente, por parecer ser mais sensível na detecção de disfunções autonômicas em comparação com outras abordagens diagnósticas. Por exemplo, Mäkikallio e colaboradores<sup>21</sup> relataram que alguns índices não lineares são capazes de detectar alterações sutis na dinâmica da FC de maneira mais efetiva do que

as análises lineares convencionais, sugerindo que os mecanismos envolvidos na regulação cardiovascular, são mais bem caracterizados de forma não linear.

A maioria destes estudos sobre a VFC no sono são baseados na análise de uma noite completa dos sinais da FC, comparando SAOS com indivíduos saudáveis ou subgrupos de SAOS de acordo com a gravidade da doença, com o objetivo de descobrir medidas fisiológicas que permitem a distinção entre eles. Lado e colegas<sup>22</sup> conduziram um estudo sobre a VFC durante o sono analisando períodos livres de apnéia para determinar se as mudanças da VFC representam um desequilíbrio autonômico crônico na SAOS. Estes autores mostraram que a análise espectral pode discriminar SAOS leve de SAOS grave. Neste contexto, a combinação de análise linear e não linear da VFC não foi investigada nesta população, o que poderia detectar a disfunção no SNA em até estágios mais precoces da doença.

Além disso, as diferenças na VFC, durante as diferentes fases do sono durante toda a noite foram demonstradas<sup>21</sup>. Embora o comportamento da VFC possa ser influenciado pelos estágios do sono, alguns pesquisadores postulam que essas mudanças não diferem significativamente quando se comparam indivíduos com SAOS e sem SAOS<sup>23</sup>. Além disso, os registros da VFC em diferentes estágios de sono utilizados para confirmar esta hipótese não utilizaram trechos de amostras de livres de apnéia. Mais especificamente, nenhum estudo investigou até o momento: 1) a existência de alterações lineares e não lineares da VFC, utilizando intervalos de sinal de FC, sem episódios de apnéia em pacientes com SAOS ou 2) se a mudança da VFC é estágio de sono dependente. Desta maneira, nossos objetivos foram investigar se as alterações da SNA em pacientes com SAOS é uma condição crônica (avaliação de



índices de VFC lineares e não lineares durante um período de sono livre de apnéia) e para descobrir se essas mudanças variam de acordo com as diferentes fases do sono, ou seja, S2 e REM em SAOS leve e moderada.

Nossa hipótese é que: 1) SAOS pode afetar modulação SNA de forma linear e não linear, mesmo durante os períodos de sono que estavam livres de eventos de apnéia e 2) existe diferença na VFC linear e não linear entre indivíduos aparentemente saudáveis e em indivíduos com SAOS durante as diferentes fases do sono.

## **MÉTODOS**

Este foi um estudo transversal, por análise de prontuário, envolvendo pacientes com SAOS leve e moderada. Os participantes foram selecionados a partir do banco de dados do Instituto do Sono de São Carlos, entre fevereiro e dezembro de 2012. O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética da UFSCar (parecer N.401/2010) e todos os participantes assinaram termo de consentimento informado antes da realização da polissonografia, e o estudo foi realizado em plena conformidade com a Declaração de Helsinki. Ensaio Clínico registrado na RBR-3jbm6d.

### *Pacientes e registros polissonográficos*

O banco de dados utilizado no presente estudo consistiu de registros de polissonografias (PSG) de 58 pacientes encaminhados ao laboratório de sono para investigação de SAOS que apresentavam como sintomas o ronco e a sonolência diurna excessiva.

Foram seguidos os seguintes critérios de exclusão:

- pacientes menores de 18 anos,
- fibrilação atrial permanente ou paroxística,

- marcapasso cardíaco,
- tabagismo atual,
- doença pulmonar,
- movimentos periódicos das pernas
- participação em estudos com a utilização de CPAP nos 6 meses anteriores.

Os registros de PSG com tempo de sono REM insuficiente ou má qualidade dos sinais de ECG também foram excluídos.

Foram realizadas PSG completas utilizando o polígrafo Icelera Fast- Poli 26i (Homed, São Paulo, Brasil), dispositivo que registra simultaneamente eletroencefalograma, eletrooculograma, fluxo oronasal por termistor, transdutor de pressão nasal, movimento toracoabdominal, eletrocardiograma, ronco e posição corporal<sup>24</sup>. Um especialista cego ao estudo analisou e estagiou os registros polissonográficos. Também foram registrados o tempo total de sono, o número e a duração dos estágios de sono e o número e a duração dos despertares<sup>25</sup>.

O estagiamento dos exames seguiu o padrão recomendado pela Academia Americana de Medicina do Sono (AASM)<sup>26</sup>. Apnéia foi definida como a ausência de fluxo por mais de 10 segundos, e hipopnéia como a redução do fluxo respiratório durante pelo menos 10 segundos acompanhadas por uma diminuição de 4 % ou mais da saturação da hemoglobina.

A SAOS foi diagnosticada pelo índice de apnéia/hipopnéia (IAH), calculado dividindo-se o número de apnéias e hipopnéias pelo número de horas de sono<sup>27</sup>. Os sujeitos foram então divididos em três grupos, SAOS moderada ( $n = 20$ ,  $15 < \text{IAH} < 30$ ), SAOS leve ( $n = 20$ ,  $5 < \text{IAH} < 15$ ) e não SAOS ( $n = 18$ ,  $\text{IAH} < 5$ )<sup>24</sup>.

### Análise linear e não linear da VFC

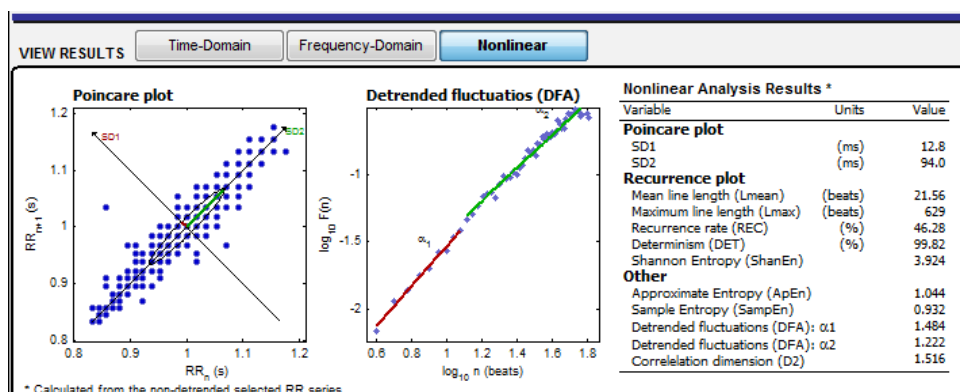
Os sinais eletrocardiográficos foram adquiridos pelo dispositivo da PSG a uma taxa de amostragem de 128 Hz. Após a aquisição, os sinais foram inspecionados visualmente e retirados os batimentos ectópicos. Apenas segmentos com > 90% de batimentos sinusais puros foram incluídos na análise final. Os dados foram transferidos para o software de análise de VFC Kubios (MATLAB, versão 2 beta, Kuopio, Finlândia). A análise da VFC foi realizada durante o sono REM e S2.

A fim de padronizar a seleção dos segmentos, todo o registro de PSG (aproximadamente 6h), foi dividido em três partes de aproximadamente 2h. Segmentos de cinco minutos livres de despertares e apnéias foram selecionados dentro de cada parte de gravação da PSG (1/3, 2/3 e 3/3 da noite) de sono REM e S2. Os índices da VFC foram analisados nos seguimentos de 5 minutos, e a média de cada trecho foi considerada para análise estatística.

Foram aplicados métodos de análise não linear dos iRR e foram utilizados os seguintes dois descritores de Poincaré :  $SD_1$ , geralmente interpretado como uma medida da VFC de curto prazo , que é causada principalmente pela arritmia sinusal respiratória (modulação parassimpática); e  $SD_2$ , que é interpretada como uma medida de tanto a curto como a longo prazo, e reflete na VFC global<sup>28</sup>. Estes índices podem inferir a noção de diferentes efeitos temporais na mudança da modulação vagal e simpática da FC nos iR-R subsequentes, sem a exigência de uma qualidade estacionária dos dados<sup>28-30</sup>.

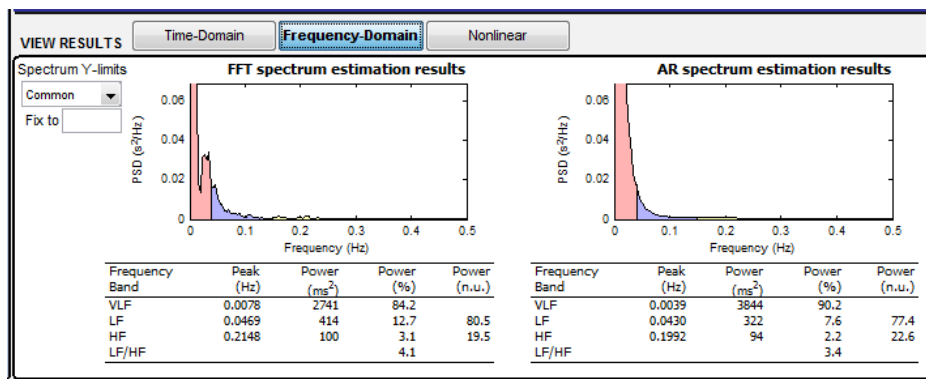
Também foram realizadas a análise de Recorrência (REC) e os seguintes índices foram avaliados: duração média de linha (Lmean), a taxa de recorrência (REC), o

determinismo (DET) e entropia de Shannon (ShanEn)<sup>29,30</sup>. Estas medidas de VFC são relacionadas com a previsibilidade e complexidade da VFC<sup>29-31</sup>. A Figura 1 demonstra a tela de análise não linear pelo software Kubios.



**Figura 1:** Tela ilustrativa do Software Kubios (Kuopio, Finlândia) de análise da VFC. Tela da análise não linear.

A análise linear da VFC no domínio da frequência foi calculada através da aplicação da transformada rápida de Fourier na serie temporal. Dois componentes espectrais foram obtidos: baixa frequência (LF), de 0,04 a 0,15 Hz e de alta frequência (HF), 0,15 a 0,4 Hz. Os componentes espectrais foram expressos em unidades normalizadas (un). A normalização foi obtida dividindo-se o poder absoluto de um componente espectral (LF ou HF) pela potência total menos a potência do componente, com uma gama de frequência entre 0 e 0,03 Hz (muito baixa frequência) e multiplicando a esta relação por 100<sup>32,33</sup>. A Figura 2 ilustra a tela de análise espectral da VFC pelo software Kubios.



**Figura 2:** Tela ilustrativa do Software Kubios (Kuopio, Finlândia) de análise da VFC. Tela da análise espectral.

### Análise estatística

A análise estatística foi realizada para verificar possíveis diferenças entre os grupos (pacientes com SAOS leve e moderada e grupo controle) e entre os estágios do sono S2 e REM (intra grupo). Os resultados foram apresentados como valores de médias e desvio padrão. O teste t pareado foi realizado para comparações VFC entre os estágios do sono e a análise ANOVA de uma via (com *pos-hoc* de Tukey) foi utilizada para testar diferenças entre os grupos (índices de VFC, parâmetros polissonográficos e demográficos). O coeficiente de correlação de Pearson foi calculado para avaliar a relação entre os índices lineares e não lineares de VFC. Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado significativo para todos os testes. As análises foram realizadas com o programa estatístico Sigma Plot versão 11.0 (Systat Software, Alemanha).

## RESULTADOS

Foram analisados 20 pacientes com SAOS leve, 20 com SAOS moderada, e 18 indivíduos sem SAOS, que foram denominados como controles. As características demográficas e parâmetros da PSG estão resumidos na Tabela 1. Não houve diferenças significativas na idade e na eficiência de sono entre os grupos estudados.

Como esperado, os pacientes de SAOS leve e moderada apresentaram maiores valores do IAH quando comparados com o grupo sem SAOS. O IAH também foi maior no grupo com SAOS moderada em comparação ao grupo SAOS leve. O grupo SAOS moderada também apresentou maiores valores de índice de dessaturação de oxigênio (IDO) em comparação com ao grupo SAOS leve e controle. Independentemente da severidade, os indivíduos com SAOS também permaneceram tempo maiores com a saturação de oxigênio abaixo de 90% em comparação aos sem SAOS.

**Tabela 1:** Parâmetros demográficos e polissonográficos: Grupo controle, SAOS leve e SAOS moderada.

	<b>Controles (N=18)</b>	<b>SAOS leve (N=20)</b>	<b>SAOS moderada (N=20)</b>
<b>Homens</b>	8 (44%)	6 (30%)	13 (65%)
<b>Idade (anos)</b>	36±8	37± 14	39±8
<b>IMC (Kg/m<sup>2</sup>)</b>	25± 3	27± 5	30±5
<b>IAH (eventos/h)</b>	2.8±1.2	8.4±2.5*	19.6±3.7*†
<b>Eficiência do sono (%)</b>	92±3	85 ±7	88±4
<b>IDO (nível 4%)</b>	3.6± 2.5	6.9±3.3	23.4± 8.0*†
<b>T90 (min)</b>	2.1±3.5	7.7 ±12*	17.7±16*†

Dados estão expressos em médias ± desvio padrão. SAOS: Síndrome da apnéia obstrutiva do sono; IMC: índice de massa corpórea; IAH: índice de apnéia/ hipopnéia; IDO: índice de dessaturação de oxigênio; T90: Tempo com a saturação de oxigênio abaixo de 90% . \* Diferenças com Controles ; † Diferenças com SAOS leve.

Os resultados obtidos da análise de Poincaré e REC de cada grupo e as fases do sono são apresentados na Tabela 2. Diferenças na VFC entre estágios de sono são aparentes entre todos os grupos. Durante o sono REM, todos os grupos demonstraram valores mais elevados para os índices de VFC (SD<sub>2</sub>, Lmean, REC e ShanEn) com exceção do índice SD<sub>1</sub>.

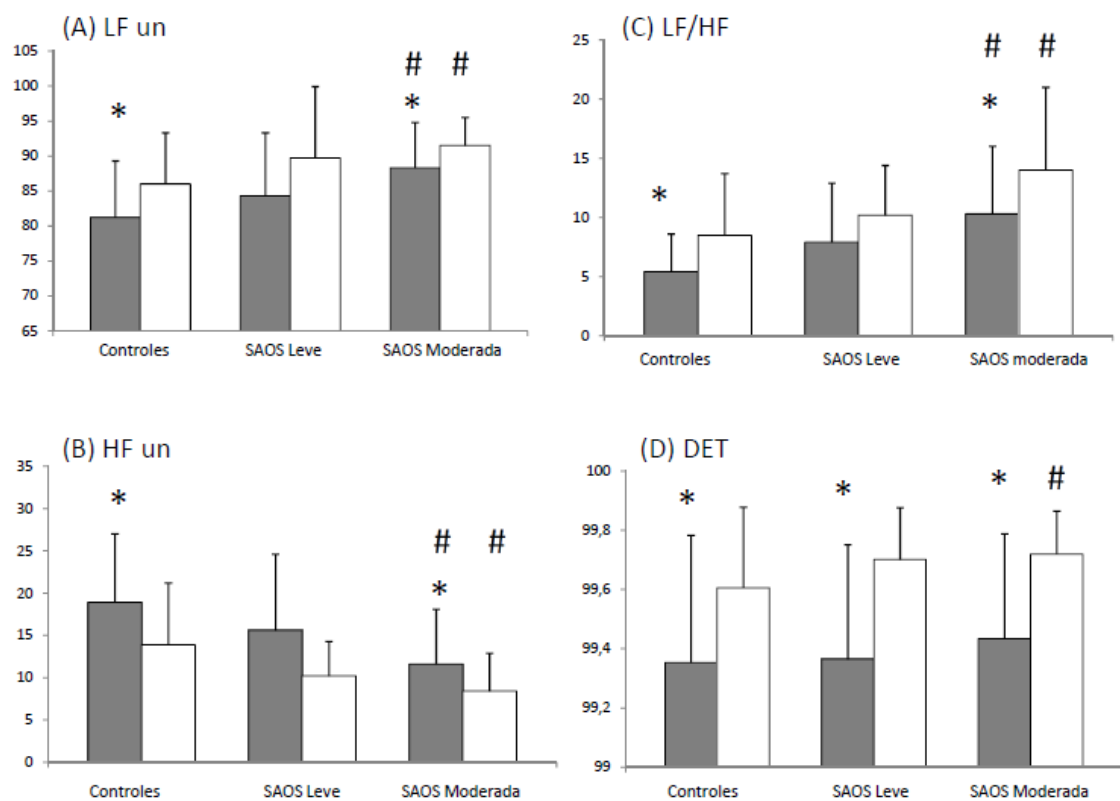
**Tabela 2:** Índices não lineares da VFC durante o Estágio 2 e REM de controles e indivíduos com SAOS.

	Controles		SAOS leve		SAOS moderada	
	S2	REM	S2	REM	S2	REM
<b>SD<sub>1</sub>, ms</b>	7.2±2.7	7.9±3.2	7.48±2.4	8.1±2.5	7.8±2.9	8.1±2.3
<b>SD<sub>2</sub>, ms</b>	35.4±16	51.2±26*	36.0±13	60.2±26*	38.4±16	65.0±29*
<b>Lmean (batimentos)</b>	12.17±2.52	15.88±4.39*	12.20±3.08	17.57±3.91*	13.61±4.32	16.67±4.32*
<b>REC (%)</b>	38.56±5.78	43.25±7.47*	37.72±6.95	45.56±5.18*	40.57±7.37	45.08±5.94*
<b>ShanEn</b>	3.22±0.33	3.46±0.34*	3.21±0.36	3.58±0.18*	3.34±0.26	3.51±0.20*

Dados estão expressos em medias  $\pm$  desvio padrão. SAOS: Síndrome da apnéia obstrutiva do sono; SD<sub>1</sub>: desvio padrão das medidas de dispersão dos pontos de Poincaré perpendiculares a linha de identidade; SD<sub>2</sub>: desvio padrão das medidas de dispersão dos pontos de Poincaré ao longo da linha de identidade Lmean: média da linha de identidade;; REC: Análise de recorrência;; ShanEn: Entropia de Shannon \* diferenças significantes entre estágio 2 e REM.

A Figura 3 mostra os resultados dos índices de VFC da análise não linear (DET) e dos índices espectrais de cada grupo durante S2 e REM. Como esperado, os indivíduos sem SAOS apresentaram valores mais elevados de LF e LF/HF no sono REM em comparação com a S2, enquanto o grupo SAOS leve não demonstraram o mesmo comportamento autonômico. Pacientes com SAOS moderada também apresentaram valores mais elevados de LF e LF/HF no sono REM, quando comparados com o S2 e sono REM dos controles. O grupo com SAOS moderada demonstraram valores mais elevados para o índice DET durante o sono REM em comparação com S2.





**Figura 3:** Índices lineares e não lineares durante o estágio 2 (barras cinzas) e sono REM (barras brancas) de controles e indivíduos com SAOS. (A) LF un; (B) HF un; (C) LF/HF; (D) DET. \* diferenças entre os estágio de sono; #diferença comparadas aos controles.

O coeficiente de correlação de Pearson demonstrou uma correlação significativa entre DET e HF durante o S2 ( $r = -0,58$ ,  $p = <0,01$ ) e REM ( $r = -0,22$ ,  $p = <0,05$ ). Além disso, encontramos uma correlação positiva significativa entre DET e LF durante o S2 ( $r = 0,58$ ,  $p = <0,01$ ) e REM ( $r = 0,22$ ,  $p = <0,05$ ).

## DISCUSSÃO

O presente estudo foi realizado para investigar possíveis alterações crônicas do sono e estágio dependentes na modulação do SNA em pacientes com SAOS. Para nosso conhecimento, este é o primeiro estudo a revelar uma deficiência do SNA em pacientes com SAOS, mesmo durante os períodos do sono livres de apnéia, e que essa mudança é dependente do estágio de sono analisado.

Este principal achado foi demonstrado por diferentes índices de análise linear e não lineares da VFC em períodos livres de eventos respiratórios. O grupo SAOS moderada apresentou maiores valores de índices lineares como LF e razão LF/HF e não lineares DET, em comparação com o grupo sem SAOS em ambas as fases do sono analisadas, bem como valores mais baixos de HF que reflete a modulação parassimpática, sugerindo que o grau de severidade da SAOS produz uma maior hiperatividade simpática. Além disso, pacientes com SAOS leve não demonstraram uma diferença esperada entre os estágios do sono através do LF e razão LF/HF, como observado em pacientes sem SAOS, o que pode representar o início precoce do prejuízo autonômico, já em níveis mais leves de SAOS. Assim, como nós hipotetizamos, a modulação do SNA já pode demonstrar uma característica de prejuízo crônico mesmo em estágios iniciais da SAOS.

Uma série de estudos tem demonstrado que a SAOS tem uma estreita relação com a doença cardiovascular<sup>34-37</sup>. Anormalidades no SNA, incluindo um aumento da FC de repouso, diminuição da ritmicidade cardíaca e aumento do tônus simpático em pacientes com SAOS são considerados fatores que interligam o desenvolvimento de doenças cardiovasculares nesta população<sup>38</sup>. Portanto, a análise da modulação

cardíaca do SNA em pacientes com SAOS tem uma utilidade clínica em potencial como, entre outras coisas, um meio para identificar indivíduos com alto risco de eventos cardiovasculares adversos.

Sabe-se que alterações deletérias na função cardiovascular acompanham cada evento de apnéia<sup>39</sup>. Durante um episódio de apnéia, observa-se um período de bradicardia, e com a reconstituição da respiração observa-se uma taquicardia relativa<sup>40</sup>. No entanto, a análise da VFC em segmentos com períodos de apnéia pode ser difícil porque os eventos respiratórios, por si só, causam alterações dramáticas na VFC, o que viola a condição estacionária necessária para análise da VFC no domínio da frequência<sup>17</sup>. Neste estudo, foram utilizados apenas os períodos livres de apnéia para a análise linear e não linear da VFC, metodologia esta que só recentemente foi aplicada em outras condições crônicas, como no infarto do miocárdio<sup>43</sup>.

A maioria dos estudos que avaliaram sinais de ECG durante o sono incluíram eventos de apnéia e despertares e poucos estudos analisaram a VFC durante o sono com períodos livres de apnéia. Song e colaboradores<sup>20</sup> estudaram a influência da SAOS na VFC, por meio da análise no domínio do tempo e da frequência em SAOS moderada e grave. Estes pesquisadores descobriram que a razão LF/HF, que está intimamente relacionada com a atividade do sistema nervoso simpático, e assim pode ser afetada pela gravidade da apnéia do sono. No entanto, neste estudo, os sinais de FC utilizados foram relatados ser livre de artefatos, enquanto nenhuma informação detalhada sobre o período do sinal da FC analisada foi fornecido.

Vanoli e colaboradores<sup>44</sup> compararam a VFC durante o sono REM e não REM pela análise do domínio da frequência entre pacientes pós infarto do miocárdio e

controles. Eles observaram redução da atividade vagal no sono não REM e atividade simpática pronunciada durante o sono REM no grupo pós infarto do miocárdio. Em nosso estudo, encontramos resultados semelhantes em pacientes com SAOS moderada, embora haja diferenças metodológicas distintas, especificamente, monitorando os sinais de FC sem eventos de apnéia ou despertares.

Dingli e colaboradores<sup>18</sup> aplicaram a análise da VFC no domínio da frequência para janelas de 2 minutos dos iRR centradas no período final de eventos apneicos e os resultados encontrados foram consistentes com aumento da atividade do SNA simpático durante o sono devido a presença de apnéia, o que poderia ajudar a explicar o aumento do risco cardíaco nesta população. Em um estudo recente, Jilek e colegas<sup>19</sup> também demonstraram que pacientes com SAOS apresentam hiperativação simpática, não apenas durante as fases de apnéia e hipopnéias, mas também em intervalos livres de apnéia, que ocorrem antes e após os eventos. Os resultados também demonstraram valores mais elevados para a razão LF/HF durante episódios de apnéia e hipopnéia obstrutiva.

No grupo SAOS leve, não observamos diferenças estatísticas entre S2 e REM na análise linear da VFC. Este é um resultado bastante interessante e pode ser interpretado como uma identificação precoce do prejuízo na modulação cardíaca do SNA, uma vez que a resposta de variação entre as fases de sono (S2 e REM) é esperada, como observada em indivíduos sem SAOS não ocorreu neste grupo. Também não foram observadas diferenças entre esses valores obtidos, quando comparados com indivíduos sem SAOS, o que contrasta com os resultados observados no estudo por Lado e colaboradores<sup>22</sup>. Eles observaram que os indivíduos com SAOS

leve e grave apresentaram menores valores de índices lineares de VFC em relação aos controles quando avaliados durante toda a noite de sono. O grupo SAOS moderada, apresentou maiores valores de índices relacionados à predominância simpática e balanço simpatovagal (LF e razão LF/HF) e dos índices não lineares da VFC durante o sono REM, em comparação ao S2.

Outro estudo<sup>22</sup> analisou os índices de VFC em trechos de cinco minutos para investigar se havia diferenças na VFC entre os intervalos com e sem episódios de apnéia. Nossos resultados estão de acordo com o observado pelos autores, que demonstraram que a análise da VFC através dos índices espectrais, tanto em períodos de apnéia como em intervalos normais de respiração são estatisticamente diferentes entre os pacientes com SAOS e controles sem SAOS, sugerindo menor VFC em indivíduos com SAOS durante toda a noite de sono. Estes resultados contribuíram para a hipótese de que o risco cardiovascular permanece constante para os pacientes com SAOS. A diferença metodológica do nosso estudo foi a análise adicional de índices de VFC não lineares.

Em nosso estudo, as análises da VFC foram feitas apenas durante períodos livres de apnéia, o que representa uma diferença metodológica importante. Assim, foi possível demonstrar que independentemente das alterações de VFC que ocorrem durante os episódios de apnéia, há uma alteração crônica na modulação cardíaca do SNA em pacientes com SAOS leve e moderada. Enquanto essas mudanças foram mais evidentes nos pacientes com SAOS moderada, os indivíduos com SAOS leve também apresentaram diferenças em comparação com indivíduos sem SAOS. Especificamente, a modulação cardíaca do SNA em indivíduos com SAOS leve não responde da mesma

forma que indivíduos sem SAOS nos diferentes estágios do sono. Isto pode ser considerada uma informação útil para o reconhecimento de que pacientes com SAOS mesmo em estágios mais iniciais apresentam um aumento do risco de eventos cardiovasculares.

Neste contexto, a escolha de um período do ECG durante o sono livre de apnéia para análise representa uma possibilidade interessante para a análise da VFC, refletindo em uma condição mais estável do sinal, o que, no entanto, pode ser difícil, dependendo da gravidade da doença. Pacientes com SAOS grave não têm longos períodos livres de eventos durante o sono e apresentam muitos eventos subclínicos que não estão marcados na PSG, e ainda estão associados a alterações significativas da função cardíaca do SNA. Em nosso estudo, analisamos trechos do ECG a partir de três partes da noite, com a média dos intervalos de 5 minutos correspondentes às fases do estudo (S2 e REM) para representar a análise da VFC nestes pacientes. Além disso, o presente estudo não incluiu pacientes com SAOS grave, já que estes indivíduos poderiam apresentar instabilidade respiratória e possíveis arritmias produzidas pela dessaturação de oxigênio, o que poderia ser interpretado como um viés metodológico.

Para o nosso conhecimento, somente alguns estudos avaliaram a VFC apenas por análise espectral durante as diferentes fases do sono. Scholz e colaboradores<sup>42</sup> e Cabiddu e colaboradores<sup>43</sup>, já demonstraram que em indivíduos sem SAOS, o sono REM é marcado por um aumento da modulação simpática. Eles observaram que a razão LF/HF foi maior durante o sono REM, quando comparado ao estágio 2 do sono. Em nosso estudo, embora o grupo SAOS leve tenha apresentado o mesmo comportamento dos outros grupos, não pudemos ver diferenças estatísticas entre o S2

e REM. Acreditamos que esta descoberta é importante, uma vez que, mesmo com um número relativamente pequeno de indivíduos analisados, já pudemos observar estas diferenças. No entanto, em contraste com o presente estudo, Scholz colaboradores<sup>42</sup> e Cabiddu e colaboradores<sup>43</sup> não estudaram índices não lineares de VFC, e adicionalmente, não excluíram intervalos de apnéia durante suas análises.

Em relação à análise não linear da VFC, o descritor  $SD_2$  de Poincaré demonstrou maiores valores durante o sono REM em todos os sujeitos, quando comparado ao S2. Este índice infere a VFC global e demonstrou uma variação maior no sono REM dos grupos SAOS quando comparados aos não SAOS. Quando aplicamos a análise de recorrência, observamos também que os índices Lmean, REC, Entropia de Shannon e DET foram maiores na fase REM em todos os sujeitos.

Entre todos os índices não lineares, apenas DET foi capaz de demonstrar diferenças entre os grupos, com valores mais elevados no sono REM em pacientes com SAOS moderada, em comparação com o grupo sem SAOS, o que pode ser atribuído a uma hiperativação simpática, nesta fase de sono, uma vez que observamos uma correlação positiva significativa DET e LF. Estes resultados sugerem que a análise não linear da VFC pode não ser um indicador tão sensível de disfunção do SNA durante os estágios mais leves de SAOS, em comparação com os índices lineares como os espectrais.

A análise não linear da VFC pode ser caracterizada como padrões randomizados aleatórios da FC. Assim, dois pacientes poderiam ter os mesmos valores para os iRR, mas um deles pode ter um padrão de FC normal e organizado e o outro pode ter um

padrão de FC altamente desorganizada . Deste modo, os índices não lineares podem ser úteis para detectar as alterações dinâmicas VFC em pacientes com SAOS<sup>29,30</sup> .

#### Limitações do estudo

Uma limitação do estudo foi o tamanho relativamente pequeno da amostra, nenhum cálculo formal foi realizado para encontrar o número necessário de pacientes para comparação devido a nenhum conhecimento prévio sobre a precisão para a análise não linear da VFC e a assimetria da sua distribuição. Outra limitação do estudo foi a exclusão de pacientes com SAOS grave, devido a dificuldade na obtenção de sinais de FC completamente livres de eventos. Além disso, o efeito da primeira noite de sono em um laboratório de polissonografia não foi considerado neste estudo. O aumento da latência do sono, diminuição do tempo total de sono, aumento da frequência de vigília e invasão de ondas alfa no sono não REM podem ocorrer devido aos efeitos de primeira noite<sup>44</sup>. No entanto, a polissonografia foi realizada sob as mesmas condições em todos os sujeitos, assim os efeitos da primeira noite de sono em um laboratório provavelmente não influenciaram as comparações entre os grupos.

Outra possível limitação é o fato de que neste estudo analisamos apenas os sujeitos durante o sono e, portanto, não poderíamos comparar os valores de VFC obtidos com períodos de vigília. A avaliação da ativação simpática durante a vigília em repouso seria um dado complementar para a nossa análise , assim como a análise da modulação do SNA durante outras condições, tais como o exercício físico.



## **CONCLUSÕES**

Em indivíduos com SAOS, há um prejuízo crônico e estágio de sono dependente da modulação autonômica cardíaca linear e não linear do SNA. Curiosamente, este prejuízo pode ser identificado nas fases mais leves da doença.

**REFERÊNCIAS**

1. Kapur VK (2010) Obstructive Sleep Apnea: Diagnosis, Epidemiology, and Economics. *Respir Care*; 55(9):1155–1164.
2. Park JG, Ramar K, Olson EJ (2011) Updates on Definition, Consequences, and Management of Obstructive Sleep Apnea. *Mayo Clin Proc.* 86(6):549-555.
3. Caples SM, Gami AS, Somers VK (2005) Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 1; 142(3):187-97.
4. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA (2010) Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine* 11: 441–446.
5. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonffito P, Palumbo A, Minenna A, Giorgino R, De Pergola G (2001) Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int Obes Relat Metab Disord* 25(5):669-75.
6. Gugliemi O, Sánchez AL, Jurado-Gámez B, Buéla-Casal G, Bardwell WA (2011). Obesity and sleep quality: the predictors of depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Rev Neurol* 52(9):515-21.
7. Bradley TTD, Floras JS (2003). Sleep apnea and heart failure: Part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 107(12):1671-1678.
8. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G (2005) Early Signs of Atherosclerosis in Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 172:613–618.
9. Figueroa MS, Peters JI (2006) Congestive Heart Failure: Diagnosis, Pathophysiology, Therapy, and Implications for Respiratory Care. *Respir Care* 51(4):403– 412.
10. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grustein RR (2008) Sleep Apnea as an Independent Risk Factor for All-Cause Mortality: The Busselton Health Study. *Sleep*, 31(8): 1079-1085.
11. Gami AS (2005) Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*, 352(12): 1206-1214.
12. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK (1998) Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 97:943–5.
13. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK (1998) Altered Cardiovascular Variability in Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 98:1071-1077.
14. Park DH, Shin CHJ, Hong SCH, Yu J, Ryu SH, Kim EJ, Shin HB (2008). Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *J. Korean Med. Sci.* 23 226–231.
15. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK (2009) Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 290:1906–14.
16. Gula LJ, Krahn AD, Skanes A, Ferguson KA, George C, Yee R, Klein JG (2003). Heart rate variability in obstructive sleep apnea: a prospective study and frequency domain analysis. *Ann. Noninvasive Electrocardiol.* 8 ;144–149.

17. Stein PK and Pu Y (2012) Heart rate variability sleep and sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews* 16 ;47-66.
18. Dingli K, Assimakopoulos T, Wraith PK, Fietze I, Witt C, Douglas NJ (2003) Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnoea/hypopnea syndrome patients. *Eur Respir J* 22: 943–950.
19. Jilek C, Gebauer J, Muders F, Arzt M, Riegger G, Pfeifer M, Wensel R (2012) Polysomnography underestimates altered cardiac autonomic control in patients with obstructive sleep apnea. *Herzschr Elektrophys* 23:45–51.
20. Song MK, Hyun Ha J, Ryu SH, Yu J and Park DH (2012) The Effect of Aging and Severity of Sleep Apnea on Heart Rate Variability Indices in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Psychiatry Investig* 9:65-72.
21. Mäkikallio TH, Tapanaine JM, Tulppo M, Huikuri HV (2002) Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on non linear dynamics. *Card Electrophysiol Rev* 6 (3):250-5.
22. Lado MJ, Mendez AJ, Rodriguez-Linares L, Otero A, Vila XA (2012) Nocturnal evolution of heart rate variability indices in sleep apnea. *Computers in Biology and Medicine* 42: 1179–1185.
23. Penzel T, Kantelhardt JW, Lo CC, Voigt K, Vogelmeier C (2003) Dynamics of heart rate and sleep stages in normals and patients with sleep apnea. *Neuropsychopharmacology* 28 Suppl 1: S48–53.
24. Bradley VV, Giallanza P (2008) Technical Review of Polysomnography. *Chest* 134:1310–1319.
25. Patil SP (2010) What Every Clinician Should Know About Polysomnography. *Respir Care* 55(9):1179–1193.
26. Redline S, Budhiraja R, Kapur V, Marcus CL, Mateika JH, Mehra R, Parthasarthy S, Somers VK, Strohl KP, Sulit LG, Gozal D, Wise MS, Quan SF (2007) The scoring of respiratory events in sleep: reability and validity. *J Clin Sleep Med* 3(2); 169-200.
27. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger, Hirshkowitz M, Kapen S, Keenan SA, Kryger MH, Penzel T, Pressaman MR, Iber C (2007) The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* 3(2);121-13.
28. Piskorski J, Guzik P (2007) Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas* 28:287-300.
29. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Cho Lim Mim, Jasjit S Suri (2006) Heart Rate Variability a Review. *Med Bio Eng Comput.* 44:1031-1051.
30. Webber Jr, C L, Zbilut, J P (1994) Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *Journal of Applied Physiology* , 76 (2): 965–973
31. Voss A, Shulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P (2009) Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Phil Trans R Soc A.* 277-296.
32. Heart rate variability. Standards of measurement, physiological interpretation, and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology (1996). *Eu Heart J.* 17(3):354-81.

33. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S (1991) Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation*. 84(2):482-92.
  34. Kasai T, and Bradley D (2011) Obstructive Sleep Apnea and Heart Failure: Pathophysiologic and Therapeutic Implications. *J Am Coll Cardiol* 57:119.
  35. Park JG, Ramar K, Olson EJ (2011) Updates on Definition, Consequences, and Management of Obstructive Sleep Apnea. *Mayo Clin Proc*. 86(6):549-555.
  36. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM (2009) Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. *PLoS Med* 6(8): e1000132.
  37. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HC (2009) Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Type 2 Diabetes. *The American Journal of Medicine* 122, 1122-1127.
  38. Parish JM, Sommers VK (2004) Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc* Aug;79(8):1036-46.
  39. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM(1989) Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 67:2101– 6.
  40. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM (1989) Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol*67:2095–100.
  41. Guilleminault C, Poyares D, Rosa A, Huang YS (2005) Heart rate variability, sympathetic and vagal balance and EEG arousals in upper airway resistance and mild obstructive sleep apnea syndromes. *Sleep Med* 6(5):451-7.
  42. Scholz UJ, Bianchi AM, Cerutti S, Kubicki S (1997) Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability. *Physiol Behav* 62(5):1037-4.
  43. Cabiddu R, Cerutti S, Viardot G, Werner S Bianchi AM (2012). Modulation of the sympatho-vagal balance during sleep: frequency domain study of heart rate variability and respiration .*Frontiers in physiology* 3:45:1-10.
  44. Vanolli E, Adamson PB, Ba-Lin, Pinna GD, Lazzara R, Orr WC (1995) Heart rate variability during specific sleep stages. *Circulation* 91:1918-1922.
-

**ESTUDO II**

---

**Variabilidade da frequência cardíaca e acoplamento  
cardiorrespiratório durante o sono de pacientes candidatos a  
cirurgia bariátrica**

Manuscrito aceito no periódico internacional Obesity Surgery (2013).

Versão em português com inclusão de ilustrações.

**RESUMO**

**Introdução:** A obesidade está associada ao aumento do risco cardíaco e de morbimortalidade e para o desenvolvimento e progressão da SAOS. A gravidade da obesidade afeta negativamente a VFC em pacientes com indicação de cirurgia bariátrica (CB). **Objetivos:** determinar se a gravidade da obesidade altera a regulação autonômica cardíaca e o acoplamento cardiorrespiratório durante o sono, usando análise espectral da VFC e os sinais de variabilidade da respiração (VR) em pacientes com indicação a CB. **Métodos:** 29 pacientes consecutivos em pré operatório de CB e 10 sujeitos (controles) foram submetidos a PSG. Parâmetros espectrais e do espectro cruzado da VFC e VR foram analisados durante diferentes estágios do sono. **Resultados:** As análises espectrais da VFC e da VR indicaram baixa regularidade da respiração durante o sono e baixa VFC nos pacientes obesos durante todos os estágios de sono quando comparados aos controles ( $p < 0.05$ ). Obesos graves e super obesos apresentam menores valores de razão LF/HF e potência LF durante o sono REM e altos valores de potência HF ( $p < 0.05$ ), enquanto obesos mórbidos apresentam menores valores de razão LF/HF e potência LF durante estágio 2 de sono (S2) quando comparados aos controles ( $p < 0.05$ ). Parâmetros do espectro cruzado demonstram que superobesos apresentaram menores % de potência coerente do tacograma com a respiração durante o estágio 3 de sono (S3) comparados os controles ( $p < 0.05$ ). **Conclusões:** Pacientes em pré operatório de CB apresentam VFC e VR alteradas durante todos os estágios de sono. Obesos graves, mórbidos e superobesos apresentam sincronia cardiorrespiratória alterada durante o sono e estas alterações estão associadas com a severidade da obesidade e da SAOS.

## INTRODUÇÃO

A obesidade foi declarada uma epidemia global Segundo a Organização Mundial da Saúde e está associada com o aumento do risco cardíaco e altos índices de morbidade e mortalidade, além de ser considerada como o maior fator de risco para o desenvolvimento da SAOS<sup>1-4</sup>. A prevalência de SAOS em indivíduos obesos é aproximadamente duas vezes maior do que em eutróficos<sup>4-6</sup>.

A SAOS associada à obesidade pode ser responsável pela desregulação autonômica, refletindo em uma alterada VFC, que pode contribuir para o aparecimento de isquemias miocárdicas ou arritmias<sup>7-10</sup>. Um melhor entendimento sobre o desbalanço autonômico, as variações respiratórias e a sincronia cardiorrespiratória em pacientes obesos que serão submetidos à CB pode ser importante para o manejo no pós operatório.

A VFC é afetada pela organização dos estágios de sono e pela presença de eventos de apnéia. A respiração muda durante o sono, sendo mais profunda e regular durante os estágios de sono mais profundos (estagio 2: S2 e estágio 3: S3) e torna-se mais superficial e mais rápida durante o sono REM. Contudo, não é conhecido até o presente momento, como a severidade da obesidade afeta o SNA durante o sono e se a organização dos estágios do sono influencia a VFC em pacientes obesos. Devido ao fato de que presença da SAOS em indivíduos obesos é considerada um maior risco para a disfunção autonômica, nós hipotetizamos que o aumento da severidade da obesidade levaria a maior alteração da VFC.

Desta maneira, o objetivo do nosso estudo foi determinar a relação entre a severidade da obesidade, a regulação autonômica cardíaca, as variações respiratórias e

o acoplamento cardiorrespiratório durante os diferentes estágios do sono, utilizando a análise espectral da VFC e a variabilidade do sinal respiratório em pacientes encaminhados para cirurgia bariátrica.

## **MÉTODOS**

### *Sujeitos*

Foram incluídos no estudo, pacientes encaminhados para o Instituto do Sono de São Carlos, de forma consecutiva, para avaliação pré operatória de cirurgia bariátrica, que referiam sonolência excessiva diurna. Para a classificação dos pacientes de acordo com o nível de obesidade, nós utilizamos uma escala de acordo com o IMC dos pacientes<sup>12</sup>:

- Obesos Graves (IMC 35–39.9 kg/m<sup>2</sup>),
- Obesos Mórbidos (IMC 40–49.9 kg/m<sup>2</sup>)
- Superobesos (IMC>50 kg/m<sup>2</sup>)

Todos pacientes responderam um questionário auto aplicado sobre sintomas diurnos e noturnos relacionados ao sono, antecedentes pessoais, patologias prévias, medicações em uso, questionário de sonolência diurna de Epworth e o termo de consentimento livre e esclarecido, conforme os critérios de Helsink. Os critérios de inclusão foram: Eletrocardiograma normal em repouso, ausência de doenças cardiovasculares, respiratórias e outros distúrbios do sono.

Um grupo de sujeitos (grupo controle), foi selecionado entre pacientes encaminhados para o Instituto do Sono de São Carlos com suspeita diagnóstica de



SAOS, que apresentaram um índice de apnéia/hipopnéia (IAH) $<5$ , ou seja SAOS negativa, pareados por sexo e idade.

#### Processamento dos sinais

Foram obtidos os sinais polissonográficos de todos os sujeitos, através do polissonógrafo ICelera Fast-Poli 26i (Homed, São Paulo, Brasil) que incluíram os sinais do eletroencefalograma, eletrooculograma, fluxo nasal, pressão nasal, movimento torácico e abdominal, eletrocardiograma, sensor de ronco e de posição corporal<sup>13</sup>.

Um especialista experiente em sono analisou os dados e realizou a classificação dos dados da polissonografia para o estagiamento das fases do sono e a detecção dos episódios de apnéia. O tempo total de sono, número e duração dos períodos REM e número e duração de despertares também foram mensurados<sup>14</sup>. A classificação dos estágios do sono, bem como das apnéias e hipopnéias foram realizadas seguindo as orientações da *American Academy of Sleep Medicine (AASM)*<sup>15</sup>. A SAOS foi diagnosticada com base no índice de apnéia /hipopnéias (IAH), calculado pela divisão do número total de apnéias e hipopnéias ocorridas na noite completa de sono pelo número de horas de sono<sup>16</sup>.

Os picos das ondas R foram detectados em cada sinal do eletrocardiograma (ECG) utilizando o algoritmo de Pan-Tompkins<sup>17</sup>. O respirograma foi extraído de cada sinal respiratório e captado por amostragem em correspondência de cada pico da onda R identificada no sinal do ECG<sup>18</sup>.

#### Análise espectral da VFC e do ACR

As rotinas aplicadas para a análise da VFC e do ACR foram desenvolvidas pelo grupo de pesquisa da Professora Doutora Anna Maria Bianchi, do Politecnico di

Milano, em Milão na Itália. A realização de todas as análises foram efetuadas durante o estágio de doutorado em Milão, na Itália. Em ambos tacograma e respirograma, foram selecionados manualmente 3 trechos de cinco minutos de trechos livres de artefatos, durante a vigília, estágio 2 e 3 e sono REM. Após a plotagem dos sinais dos três trechos, for escolhido o que se apresentava mais estável. A análise auto-regressiva foi realizada em cada trecho do respirograma e do tacograma para que se obtivesse um modelo de análise para podermos calcular o poder da densidade espectral (PSD). Foi utilizado o *Akaike Information Criterion* (AIC) para escolha da ordem do modelo e equação de Yule-Walker e implementada para o cálculo do coeficiente do modelo<sup>19</sup>. A PSD foi decomposta em um único componente de sinal espectral, seguindo o método descrito anteriormente por Baselli e colaboradores<sup>20</sup>. As Figuras 1 e 2 demonstram ilustrações das telas de análise espectral pela plataforma Matlab, já utilizada em estudo anterior do grupo<sup>11</sup>.

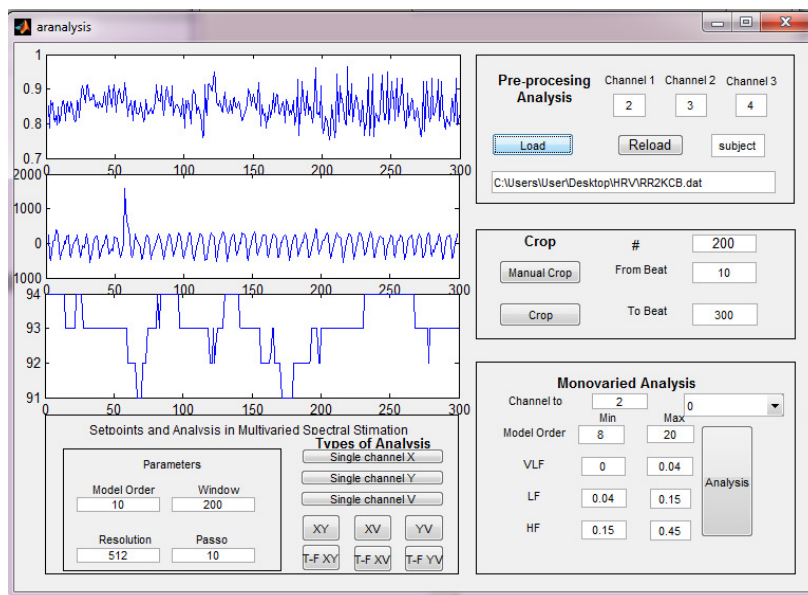
Os componentes espectrais de interesse foram identificados no espectro da VFC, denominados potência de banda de baixa frequência (LF: 0.04–0.15 Hz), e potencia de banda de alta frequência (HF: 0.15–0.4 Hz); unidades normalizadas de LF (LFnu) e unidades normalizadas de HF (HFnu) computadas como:

$$(1) \quad LFnu = \frac{LF}{Pt - VLF}$$

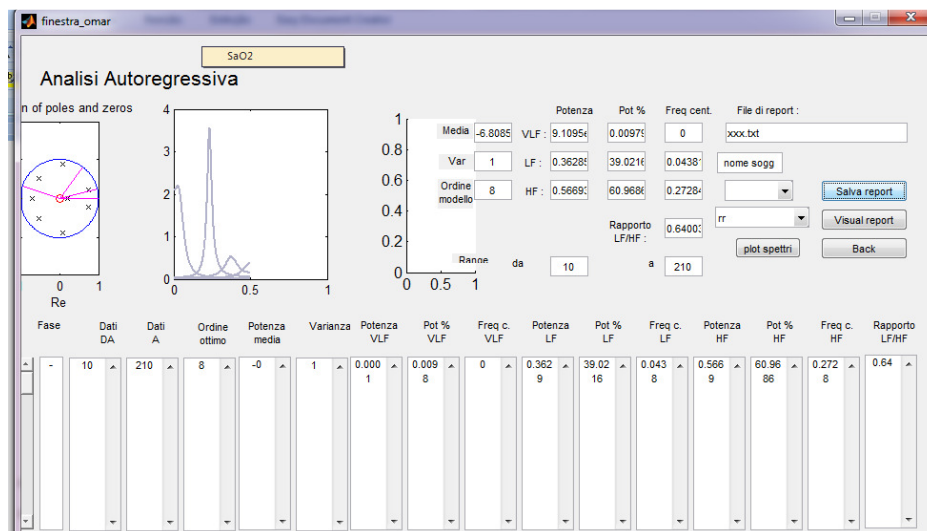
$$(2) \quad HFnu = \frac{HF}{Pt - VLF}$$

Onde Pt é a potência total do espectro e VLF é a potência da banda de muito baixa frequência (MBF: <0.01 Hz). Os valores das bandas LF e HF e a relação LF/HF

foram calculados para cada sinal de VFC, enquanto no respirograma, somente o componente HF foi considerado.



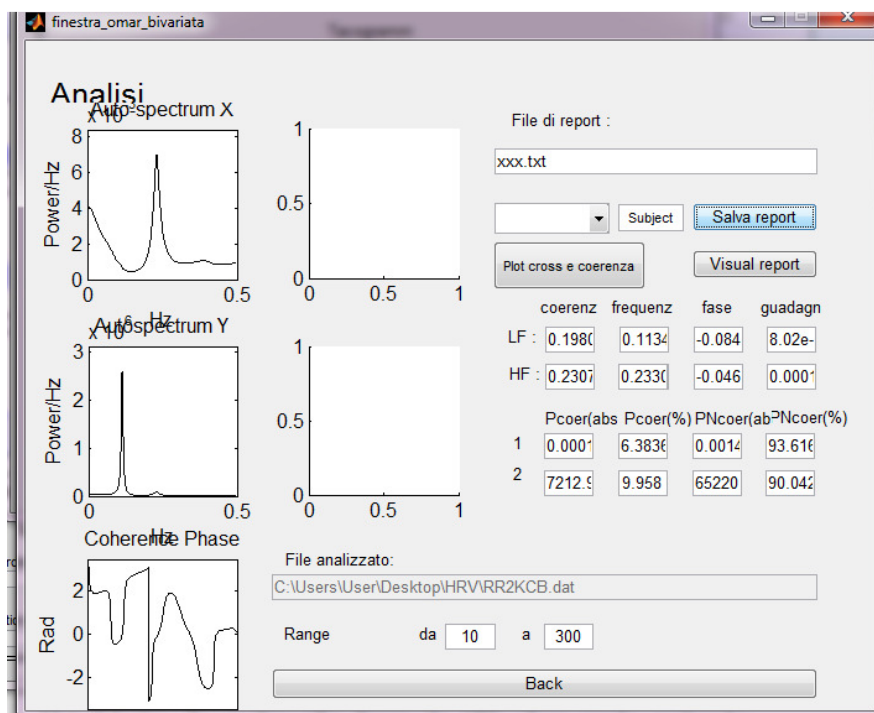
**Figura 1:** Tela ilustrativa da análise da VFC pela plataforma Matlab, por meio de rotinas específicas desenvolvidas pelo grupo do Politecnico di Milano.



**Figura 2:** Tela ilustrativa da análise espectral da VFC pela plataforma Matlab, por meio de rotinas específicas desenvolvidas pelo grupo do Politecnico di Milano.

Uma análise bivariada foi conduzida nos trechos do tacograma e do respirograma, para se obter o espectro cruzado entre os sinais. A coerência entre os

sinais da banda HF e as porcentagens entre a potência coerente e não coerente dos sinais na banda HF também foram calculadas<sup>11</sup>. A Figura 3 ilustra a tela de análise bivariada com os espectros cruzados entre o tacograma e o respirograma na plataforma Matlab.



**Figura 3:** Tela ilustrativa da análise espectral cruzada do acoplamento cardiorrespiratório pela plataforma Matlab, por meio de rotinas específicas desenvolvidas pelo grupo do Politecnico di Milano.

### Análise estatística

Os resultados foram comparados utilizando o teste Kruskal-Wallis e ANOVA de uma via com o pos hoc de Dunn, para identificar as diferenças estatisticamente significantes dos valores das potências LF, HF, e a relação LF/HF, e no respirograma a potência HF e a coerência entre o tacograma e o respirograma nas bandas de HF durante a vigília e os diferentes estágios de sono.

A correlação de Spearman foi aplicada entre os dados clínicos e os índices de VFC. Foram consideradas diferenças significantes quando o valor de  $p < 0.05$ . A análise foram realizadas utilizando o programa estatístico Sigma Plot 11.0 (Systat Software, Alemanha).

## **RESULTADOS**

Foram encaminhados sessenta e cinco pacientes para avaliação pré operatória de cirurgia bariátrica. Cinquenta destes foram encaminhados para PSG no Instituto do sono de São Carlos. 12 destes pacientes foram excluídos devido a qualidade ruim do eletrocardiograma e 9 por qualidade ruim do sinal respiratório, desta forma, 29 pacientes obesos foram incluídos no estudo. Dez sujeitos eutróficos pareados por sexo e idade com diagnóstico negativo de SAOS pela polissonografia, foram alocados no grupo controle.

A Tabela 1 demonstra as características dos pacientes, como esperado, na nossa população, nós encontramos altos valores de IAH, do tempo que a saturação permaneceu abaixo de 90% (T90), e do índice de dessaturação de oxigênio (IDO), que corresponde o número de dessaturações de oxigênio abaixo de 4% do valor basal, em todos os pacientes obesos quando comparados ao grupo controle. Nós também encontramos correlação entre o IMC e o IDO ( $r=0,68$ ) e entre o IMC e o IAH ( $r=0,7$ ) nos obesos mórbidos.

**Tabela 1: Características dos pacientes: Parâmetros Clínicos e polissonográficos**

	<b>Controles</b> n=10	<b>Obesos Graves</b> n=7	<b>Obesos Mórvidos</b> n=13	<b>Super Obesos</b> n=9
<b>idade (anos)</b>	39±9	41±12	37±10	38±6
<b>Homens %</b>	2 (20%)	1 (14%)	6 (31.5%)	5 (55%)
<b>IMC kg/m<sup>2</sup></b>	26±3	37±1*	43±3*#	54±3*##
<b>IAH (h<sup>-1</sup>)</b>	4.3±2	22±20*	29.7±33*	62.7±35*##
<b>Sat. Basal %</b>	95.5±2	95.7±2	95.8±1	94.3±3
<b>Sat. Média %</b>	93.5±1.5	92.2±1.7	91.9±1.4	88.7±2.5*
<b>T90 (min)</b>	3±5	31±35*	48±73*#	174±101*##
<b>IDO (h<sup>-1</sup>)</b>	4±2	18±15*	26±28*	74±28*##

IMC: índice de massa corpórea; IAH: índice de apnéia/hipopnéia; T90: tempo com a saturação de oxigênio abaixo de 90%; IDO: índice de dessaturação de oxigênio. \* Diferença significativa com o grupo controle; (p<0.05); # Diferença significativa com obesos graves ( p<0.05); † Diferença significativa com obesos mórvidos(p<0.05).

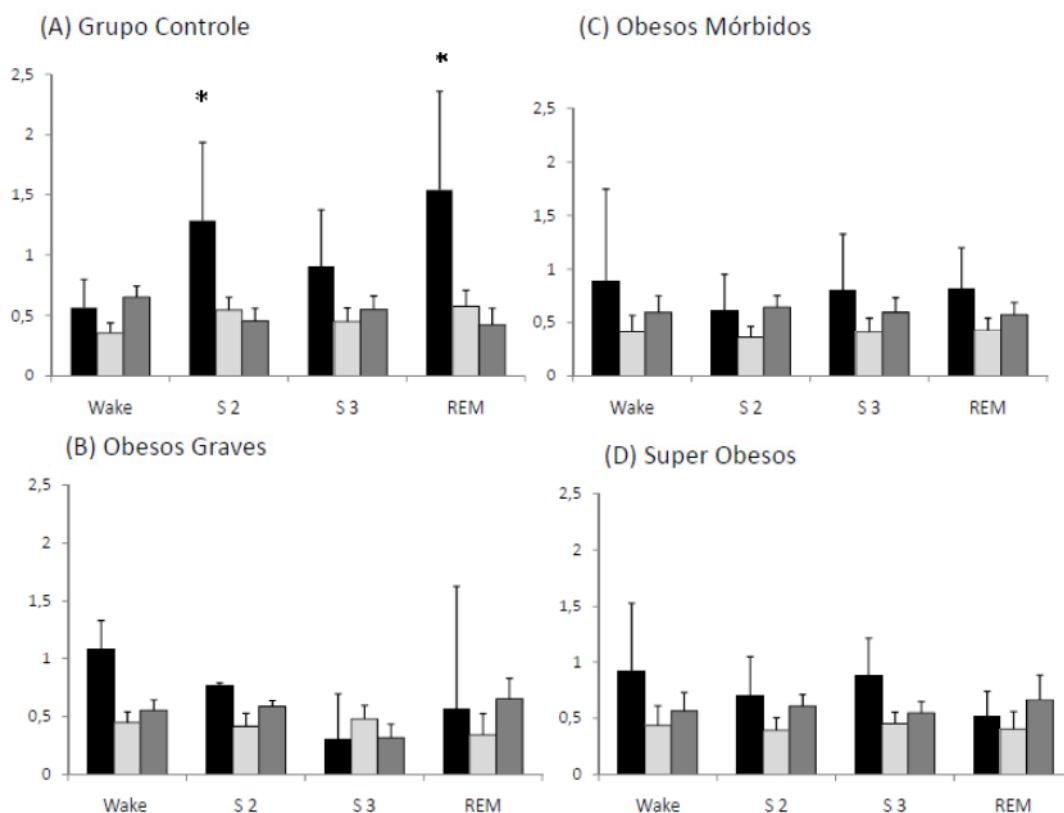
A tabela 2 demonstra a estratificação da SAOS entre os obesos.

**Tabela 2. Estratificação da SAOS entre os pacientes obesos**

<b>IMC</b>	<b>Sem SAOS</b>	<b>SAOS leve</b>	<b>SAOS moderada</b>	<b>SAOS grave</b>
<b>Obesos Graves (35–39.9 kg/m<sup>2</sup>)</b>	1 (15%)	3 (42%)	-	3 (42%)
<b>Obesos Mórvidos (40–49.9 kg/m<sup>2</sup>)</b>	1 (7%)	4 (31%)	5 (38%)	3 (23%)
<b>Super obesos (&gt;50 kg/m<sup>2</sup>)</b>	1 (11%)	-	-	8 (89%)
<b>Total (n)</b>	3	7	5	14

IMC: índice de massa corpórea; SAOS: síndrome da apnéia obstrutiva do sono

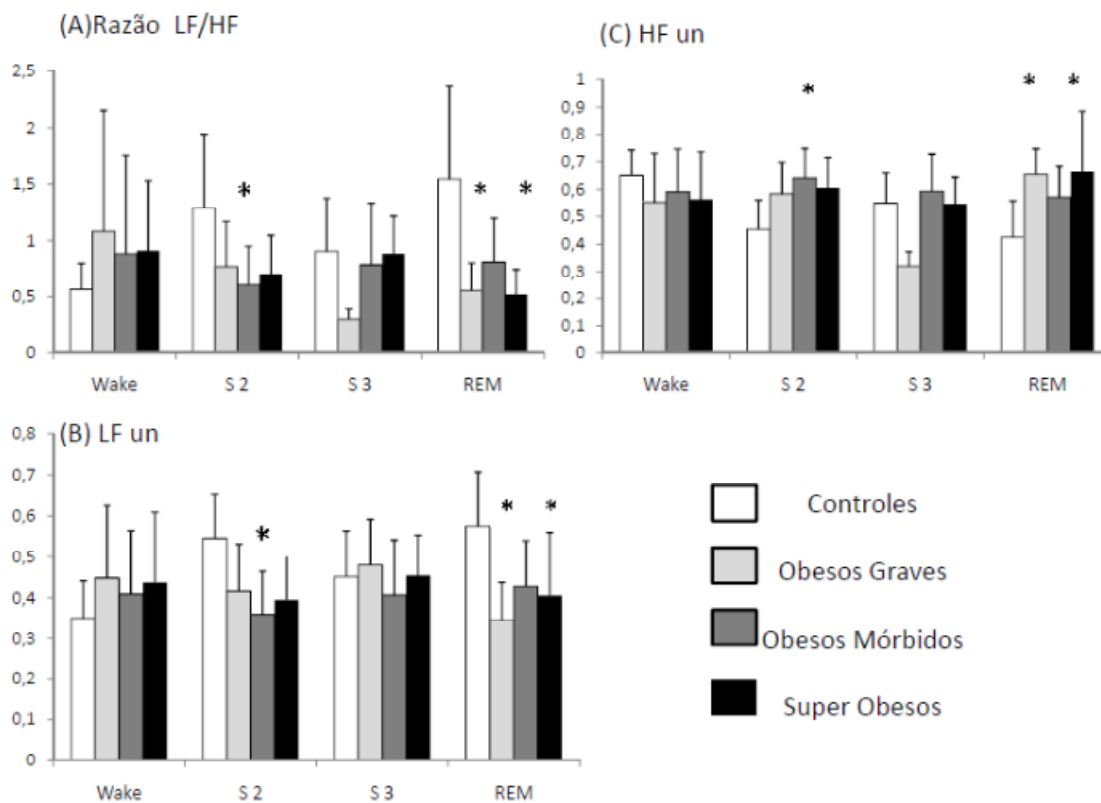
A Figura 4 mostra a análise espectral da VFC durante a vigília e nos diferentes estágios de sono. Como esperado, o grupo controle apresentou mudanças nos índices de VFC durante diferentes estágios de sono, com maiores valores de razão LF/HF durante o estágio 2 e durante o sono REM quando comparados os períodos de vigília ( $p < 0.5$ ). O mesmo comportamento não foi observado nos pacientes obesos, o que pode ser interpretado por uma alterada modulação simpato-vagal durante o sono destes pacientes.



**Figura 4:** Índices de VFC durante diferentes estágios de sono (médias  $\pm$  DP) (A) Grupo Controle (B) Obesos Graves; (C) Obesos Mórvidos; (D) Super Obesos. S2: estágio 2; S3: estágio 3; REM: rapid eye movement; barras negras: razão LF/HF ; barras cinza claro: HF un; Barras cinza escuro: LF un \*diferença com acordado ( $p < 0.05$ ).

Nós observamos que os obesos graves e os superobesos apresentaram menores valores de razão LF/HF e de LF na fase REM e altos valores de HF quando comparados aos controles ( $p < 0,05$ ). Podemos observar também que obesos mórvidos

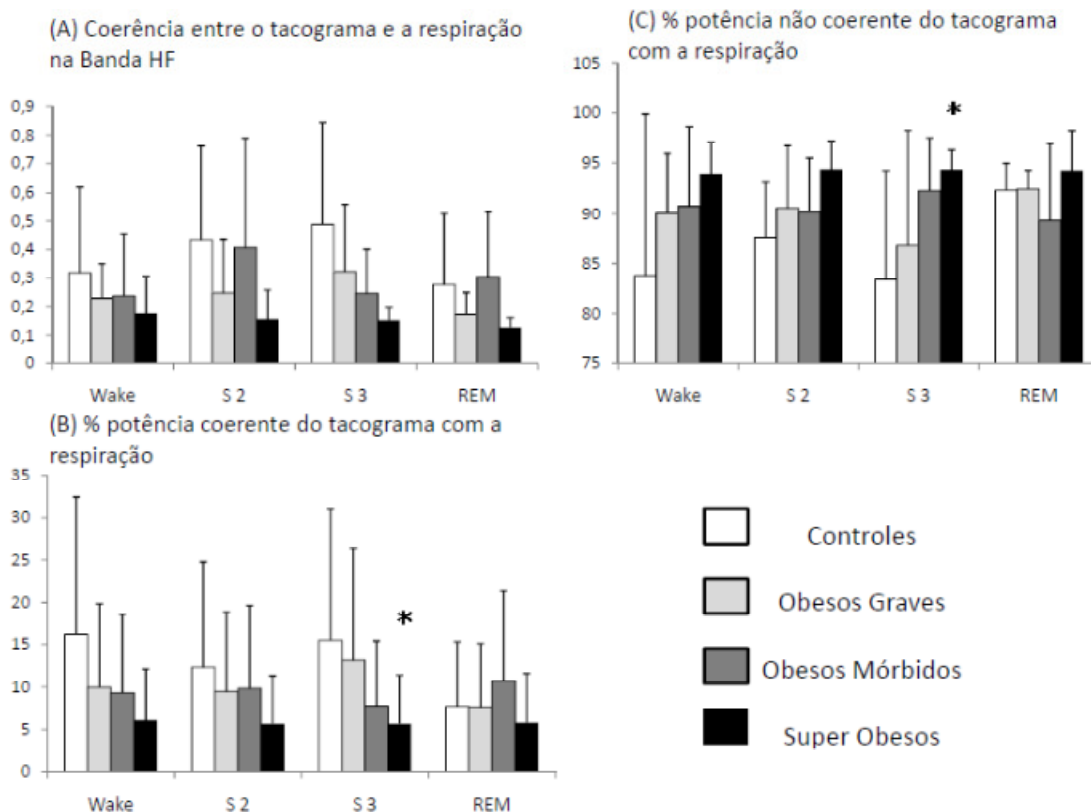
apresentaram menores valores de razão LF/HF e LF durante o estágio 2 do sono quando comparados aos controles (Figura 5).



**Figura 5:** Índices de VFC dos pacientes obesos (médias  $\pm$  DP) (A) Grupo Controle; (B) Obesos Graves; (C) Obesos Mórbitos; (D) Super Obesos. \*diferença com grupo controle ( $p < 0.05$ ).

Os resultados da análise bivariada estão demonstrados na Figura 6. Podemos observar que a coerência entre o tacograma e o respirograma na banda HF aumenta progressivamente com a sincronização do sono e diminui durante a fase REM no grupo controle. Não podemos observar o mesmo comportamento nos pacientes obesos. Super obesos apresentam menor % de potência coerente com a respiração durante o estágio 3 de sono quando comparados aos controles ( $p < 0,5$ ).





**Figura 6:** Coerência entre a VFC e a respiração (médias  $\pm$  DP) (A) coerência entre o tacograma e a respiração na Banda HF (B) % potência coerente do tacograma com a respiração; (C) % potência não coerente do tacograma com a respiração; S2: estágio 2; S3: estágio 3; REM: rapid eye movement; \*diferença com grupo controle ( $p < 0.05$ ).

Nós correlacionamos os índices de VFC com parâmetros clínicos, com o objetivo de investigar se todos os indivíduos obesos tinham os mesmos riscos. Nós observamos que pacientes obesos mórbidos apresentaram uma correlação negativa entre o T90 e a razão LF/HF durante a fase REM com um  $r = -0,76$ , e o T90 a razão LF/HF durante a fase S2 com  $r = -0,63$ . Também observamos que o IMC nos obesos mórbidos se correlacionou negativamente com a razão LF/HF durante o estágio 3. Os superobesos apresentaram uma forte correlação negativa entre o IDO e razão LF/HF durante a fase REM com  $r = -0.88$ .

## DISCUSSÃO

Obesidade mórbida está associada a múltiplas comorbidades e pode aumentar o risco peri operatório durante a CB<sup>23</sup>. Um melhor entendimento sobre a regulação autonômica cardíaca, o acoplamento cardiorrespiratório nestes pacientes é importante para um melhor manejo durante o período pós operatório. O presente estudo foi realizado para investigar possíveis relações da severidade da obesidade, VFC e VR durante o sono e investigar os efeitos da modulação do SNA durante diferentes estágios do sono nestes pacientes.

O principal achado deste estudo é que nós detectamos que a regulação autonômica e a sincronia cardiorrespiratória encontram-se alteradas nos obesos graves, mórbidos e nos superobesos que foram avaliados no período pré operatório de cirurgia bariátrica e encontramos relação entre o desbalanço autonômico, a severidade da obesidade e severidade da SAOS. A obesidade é o mais importante fator de risco reversível para o desenvolvimento da SAOS<sup>24</sup>, e a severidade da obesidade está correlacionada com a severidade da SAOS<sup>25</sup>.

A obesidade central está associada a um maior risco de hipertensão, diabetes, hiperlipidemia, apnéia do sono, doença arterial coronariana e acidente vascular encefálico<sup>26,27</sup>. A cirurgia bariátrica representa uma alternativa de tratamento para obesidade e vem sido recomendada por vários autores como uma maneira efetiva de reduzir as comorbidades, o risco cardiovascular e a severidade da SAOS<sup>28,29</sup>.

Em nosso estudo, todos os pacientes obesos apresentaram altos valores de IAHL, T90, IDO do que os controles, sendo que os superobesos apresentaram maiores

valores do que os obesos graves e mórbidos, e 89% destes superobesos foram diagnosticados com SAOS grave.

Nós encontramos uma forte correlação entre o IMC e ODI ( $r=0,68$ ) e entre o IMC e o IAHL ( $r=0,7$ ) nos obesos mórbidos. Presume-se que o aumento da severidade da obesidade se traduz em um aumento do risco Peri operatório em relação ao manejo das vias aéreas, o grau de obstrução pós operatória, hipoventilação e apnéia<sup>30,31</sup>. A obesidade pode alterar a fisiologia respiratória através de dois principais mecanismos: o efeito do excesso de depósito de tecido adiposo na região de vias aéreas superiores e pulmões, alterando a função da mecânica respiratória e os efeitos da obesidade no controle neural das vias aéreas superiores e dos músculos respiratórios<sup>32</sup>.

Recentes estudos têm sugerido que a SAOS pode piorar os efeitos da obesidade nos riscos cardiometabólicos e pode representar uma sobrecarga adicional nas disfunções metabólicas associadas à obesidade<sup>6,25</sup>. Os mecanismos através dos quais a SAOS podem piorar o estado metabólico são complexos. A SAOS pode desencadear várias vias mediadoras patológicas como a ativação simpática, alterações neurohumorais, perturbação da homeostase da glicose, inflamação e estresse oxidativo através da hipóxia crônica intermitente<sup>33,34</sup>.

Nos indivíduos saudáveis, nós observamos mudanças nos índices de VFC, com uma diminuição das bandas de LF durante o sono profundo e um aumento durante o sono REM, sugerindo uma modulação simpática diminuída durante o sono profundo quando comparado aos períodos de vigília e um aumento da modulação simpática durante o sono REM. O comportamento do HF foi indicativo de uma modulação vagal aumentada durante o sono profundo, que diminuiu durante a fase REM.

A mudança esperada no balanço simpatovagal durante o sono, que em sujeitos saudáveis diminui marcadamente durante o sono profundo<sup>11</sup>, e aumenta durante o sono REM, não foi observada nos pacientes obesos. Quando nós analisamos os estágios do sono, nós observamos diminuição da razão LF/HF no estágio 2 nos obesos mórbidos e no estágio 3 e no REM nos obesos graves e nos superobesos, quando comparados aos controles. Nossos resultados podem ser explicados pelo fato de diferentes graus de gordura visceral caracterizarem pacientes com diferentes níveis de IMC<sup>33,34,36</sup>.

Pacientes obesos não apresentam o mesmo comportamento do que os indivíduos eutróficos. Nós não pudemos observar diferenças entre os estágios do sono e também entre a vigília e o sono dos obesos, que pode ser interpretado como uma pobre modulação simpatovagal durante o sono destes indivíduos.

A obesidade por si só vem demonstrado por uma alterada atividade autonômica e o ganho de peso pode levar a diminuição da VFC<sup>35</sup>. O aumento da adiposidade vem sido ligada a uma menor resposta simpática<sup>36</sup>, alteração da atividade simpática e parassimpática e diminuição isolada da atividade parassimpática.

A análise bivariada foi conduzida para avaliar a sincronia cardiorrespiratória durante diferentes estágios do sono. A correlação entre o ritmo cardíaco e respiratório tem sido largamente discutida na literatura<sup>37</sup>. A banda de HF de um sinal de VFC coincide com o ritmo respiratório, assim, o componente HF fornece informações sobre a frequência respiratória e a sua modulação<sup>38</sup>. A investigação da sincronia cardiorrespiratória pode fornecer indicações úteis sobre a maneira como esses sistemas interagem. Em indivíduos sem SAOS, a análise espectral cruzada entre o

tacograma e o respirograma apresenta um pico mais acentuado centrado na banda de HF durante as fases de sono S2 e S3, quando comparada com análise do período de vigília, em contrapartida o pico espectral diminui acentuadamente durante o sono REM.

Conforme demonstrado em estudos anteriores, o pico espectral cada vez mais acentuado durante as fases de sono profundo é indicativo de um ritmo respiratório mais regular, mais sincronizado com a atividade do coração, a presença de um pico menos acentuado na banda de HF durante o sono REM é indicativo de um ritmo respiratório menos regular, e com uma menor sincronização entre a respiração e a atividade cardíaca<sup>11</sup>. Em nosso estudo, observamos que os pacientes superobesos apresentaram uma menor % de potência coerente com a respiração durante o S3 quando comparados aos controles.

A sincronia cardiorrespiratória em pacientes com SAOS já foi demonstrada por outros autores<sup>38</sup>. Em um grande estudo de coorte<sup>38</sup>, que avaliou a sincronia cardiorrespiratória durante o sono, os autores observaram uma redução significativa na fase de acoplamento cardiorrespiratório em pacientes com SAOS grave quando comparados com indivíduos com SAOS leve e sem SAOS. Eles também observaram nenhuma correlação com a idade e com o IMC, mas vale ressaltar que nesse estudo<sup>38</sup>, o IMC médio foi de  $34 \pm 8 \text{Kg/m}^2$ . Nosso estudo, para o nosso conhecimento, é o primeiro a investigar a sincronia cardiorrespiratória durante o sono em pacientes com obesidade grave, e isso poderia explicar nossos resultados diferentes.

### Implicações clínicas do estudo

A regulação autonômica cardíaca alterada, assim como as alterações no acoplamento cardiorrespiratório em pacientes que serão submetidos à cirurgia bariátrica, verificados pela análise de polissonografia, podem adicionar informações sobre os possíveis riscos cirúrgicos nesta população<sup>6,10,22</sup>. Estas análises, juntamente com a identificação da presença da SAOS, podem fornecer índices de diagnóstico adicionais para essa população, capazes de melhorar não só a alocação de recursos e de gestão, mas também para facilitar a recuperação dos pacientes, orientando estratégias médicas<sup>39</sup>. Futuros estudos clínicos são necessários para avaliar o valor prognóstico dessas análises ao longo do tempo e os efeitos da aplicação de ventilação não-invasiva, antes e após a cirurgia bariátrica, além dos efeitos da perda de peso em estudos de seguimento.

### Limitações do estudo

Como este foi um estudo retrospectivo, a padronização e a precisão dos exames podem ser comprometidas. Informações sobre exercício, hábitos alimentares, níveis de leptina ou sensibilidade à insulina, os quais são conhecidos fatores confundidores nesta população não estavam disponíveis.

Finalmente, nós não temos todas as variáveis antropométricas, como a circunferência do pescoço, porcentagem de gordura corporal, ou a relação cintura-quadril para os indivíduos avaliados, o que poderia ser uma informação adicional da composição corporal, a fim de melhor caracterizar o poder amostral do presente estudo.

## **CONCLUSÕES**

Pacientes avaliados no pré operatório de CB apresentaram regulação autonômica alterada com baixos índices espectrais da VFC e de VR em todos os estágios do sono.

Pacientes obesos graves, mórbidos e superobesos apresentaram acoplamento cardiorrespiratório alterado durante o sono e estas alterações foram relacionadas com a gravidade da obesidade e severidade da SAOS.

## REFERÊNCIAS

1. 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 - 689 .
2. Ogden CL , Carroll MD , Curtin LR , McDowell MA , Tabak CJ , Flegal KM. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004 . *JAMA*. 2006 ; 295 ( 13 ): 1549 - 1555.
3. Romero-Corral A , Montori VM , Somers VK , et al . Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet* 2006; 368 ( 9536 ): 666 - 678 .
4. Wolk R, Somers VK. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea . *Diabetes Obes Metab* 2006; 8 ( 3 ): 250 - 260 .
5. Peppard PE , Young T , Palta M , Dempsey J , Skatrud J .Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing . *JAMA*. 2000; 284 (23): 3015 - 3021.
6. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea: Implications for Treatment. *CHEST* 2010; 137( 3 ): 711 – 719.
7. Naimark A , Cherniack RM . Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity . *J Appl Physiol* 1960 ; 15 : 377 - 382 .
8. Malhotra A , White DP . Obstructive sleep apnoea. *Lancet* 2002 ; 360 ( 9328 ): 237- 245.
9. Pepperell JC. Sleep apnoea syndromes and the cardiovascular system. *Clinical Medicine* 2011, Vol 11, No 3: 275–8.
10. Batsis JA, Sarr MG, Collazo-Clavell ML, Thomas RJ, Romero-Corral A, Somers VK, Lopez-Jimenez F. Cardiovascular Risk After Bariatric Surgery For Obesity. *Am J Cardiol*. 2008 October 1; 102(7): 930–937.
11. Cabiddu R, Cerutti S, Viardot G, Werner S Bianchi AM. Modulation of the sympatho-vagal balance during sleep: frequency domain study of heart rate variability and respiration. *Frontiers in physiology* 2012: 3:45:1-10.
12. Ravesloot MJL, van Maanen JP, Hilgevoord AAJ, van Wagenveld BA, de Vries N. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012: 269:1865–1871.
13. Bradley VV, Giallanza P. Technical Review of Polysomnography. *Chest* 2008;134:1310–1319.
14. Patil SP. What Every Clinician Should Know About Polysomnography *Respir Care* 2010: 55(9):1179–1193.
15. Redline S, Budhiraja R, Kapur V et al. Reliability and validity of respiratory event measurement and scoring. *J Clin Sleep Med* 2012: 3(2); 169-200.
16. Silber MH; Ancoli-Israel S; Bonnet MH et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* 2007: 3(2);121-13.
17. Pan, J., Tompkins, W. J. A Real-Time QRS Detection Algorithm, *IEEE Trans Biomed* 1985: 32, 230-236.
18. Cerutti, S., Marchesi, C. *Advanced Methods of Biomedical Signal Processing*, chapter 11, IEEE Press Series in Biomedical Engineering. 2011 John Wiley &



- Sons, Inc. editor, Hoboken, NJ.
19. Kay, S. M., Marple S. L., Spectrum analysis: a modern perspective, Proc. Of the IEEE 1981: 69, 1380-1429.
  20. Baselli, G., Porta, A., Rimoldi, O., Pagani, M., Cerutti, S. Spectral decomposition in multichannel recordings based on multivariate parametric identification, IEEE Trans BiomedEng 1997: 44(11), 1092-101.
  21. Iyer U S, Koh K F, Chia N C H, Macachor J, Cheng A. Perioperative risk factors in obese patients for bariatric surgery: a Singapore experience. Singapore Med J 2011; 52(2) : 94.
  22. Weingarten TN, Flores AS, McKenzie JA, Nguyen LT, Robinson WB, Kinney TM, Siems BT, Wenzel PJ, Sarr MG, Marienau MS, Schroeder DR, Olson EJ, Morgenthaler TI, Warner DO, Sprung J. Obstructive sleep apnoea and perioperative complications in bariatric patients. British Journal of Anaesthesia 2011;106 (1): 131–9.
  23. Flancbaum L & Belsley S. Factors Affecting Morbidity and Mortality of Roux-en-Y Gastric Bypass for Clinically Severe Obesity: An Analysis of 1,000 Consecutive Open Cases by a Single Surgeon. J Gastrointest Surg 2007: 11:500–507.
  24. Cowan DC & Livingston E. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome and Weight Loss: Review. Sleep Disorders 2012: Article ID 163296, 11 pages.
  25. Gasa M, Salord N, Fortuna AM, Mayos M, Vilarrasae N, Dorca J, Montserrat JM, Bonsignore MR, Monasterio C. Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity. Eur Respir J 2011; 38: 1089–1097.
  26. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, Gottlieb DJ, Givelber R, Resnick HE; Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. Am J Epidemiol 2004; 160 ( 6 ): 521 - 530.
  27. Patel SR, Larkin EK, Redline S. Shared genetic basis for obstructive sleep apnea and adiposity measures. Int J Obes (Lond) 2008 ; 32 ( 5 ): 795 – 800.
  28. DeMaria EJ. Bariatric Surgery for Morbid Obesity. N Engl J Med 2007;356:2176-83.
  29. Greenburg DL, Lettieri CJ, Eliasson AH. Effects of Surgical Weight Loss on Measures of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-Analysis. The American Journal of Medicine 2009: 122, 535-542.
  30. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium, Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, Pories W, Courcoulas A, McCloskey C, Mitchell J, Patterson E, Pomp A, Staten MA, Yanovski SZ, Thirlby R, Wolfe B. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. N Engl J Med 2009; 361: 445-54.
  31. Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management. Anesthesiology 2009; 110: 908-21.
  32. Eikermann M, Garzon-Serrano J, Kwo J, Grosse-Sundrup M, Schmidt U, Bigatello L. Do Patients with Obstructive Sleep Apnea have an Increased Risk of Desaturation During Induction of Anesthesia for Weight Loss Surgery? The Open Respiratory Medicine Journal, 2010: 4, 58-62.

33. Hoon Yi S, Lee K, Shin DG, Kim JS, Kim HC. Differential Association of Adiposity Measures with Heart Rate Variability Measures in Koreans. *Yonsei Med J* 2013; 54(1):55-61.
  34. Gwen Windham B, Fumagalli S, Ble A, Sollers JJ, Thayer JF, Najjar SS, Griswold ME, Ferrucci L. The Relationship between Heart Rate Variability and Adiposity Differs for Central and Overall Adiposity. *Journal of Obesity* Volume 2012: Article ID 149516, 8 pages.
  35. Sjoberg N, Brinkworth GD, Wycherley TP, Noakes M, Saint DA. Moderate weight loss improves heart rate variability in overweight and obese adults with type 2 diabetes. *J Appl Physiol* 2011;110: 1060–1064.
  36. Adachi T, Sert-Kuniyoshi FH, Calvin AD, Singh P, Romero-Corral A, van der Walt C, Davison DE, Bukartyk J, Konecny T, Pusalavidyasagar S, Sierra-Johnson J, Somers VK. Effect of Weight Gain on Cardiac Autonomic Control During Wakefulness and Sleep. *Hypertension*. 2011;57:723-730.
  37. Kabir MM, Dimitri H, Sanders P, Antic R, Nalivaiko E, Abbott D, Baumert M. Cardiorespiratory phase-coupling is reduced in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS ONE* 2011; 5, 10602. doi:10.1371/journal.pone.0010602.
  38. Kobayashi H. Does paced breathing improve the reproducibility of heart rate variability measurements? *J. Physiol. Anthropol.* 2009; 28, 225–230.
  39. Souza CR, Mendes RG, Machado MN, Correa PR, Di Thommazo-Luporini L, Arena R, Myers J, Pizzolato EB, Borghi-Silva A. Predicting reintubation, prolonged mechanical ventilation and death in post-coronary artery bypass graft surgery: a comparison between artificial neural networks and logistic regression models. *Archives of Medical Science*. In press.
-

### ESTUDO III

---

Contrastes da variabilidade da frequência cardíaca e do acoplamento cardiorrespiratório em jovens e idosos com SAOS

Estudo a ser submetido a um periódico Internacional

**RESUMO**

**Introdução:** O envelhecimento é conhecido por ser um dos principais fatores que contribuem para o aumento do risco da SAOS, sendo que com a progressão da idade ocorre o aumento da prevalência de apnéias. A respiração passa por modificações importantes durante o período de sono e a VFC é influenciada pela organização dos diferentes estágios do sono e pela presença de eventos de apnéia.

**Objetivos:** contrastar a VFC e o acoplamento cardiorrespiratório (ACR) durante a vigília e o sono de jovens e idosos com e sem SAOS e estabelecer se a presença da SAOS em jovens e idosos tem um impacto diferente na VFC durante as diferentes fases do sono e no ACR. **Métodos:** Avaliados 100 indivíduos, sendo 50 jovens (30 SAOS jovens e 20 jovens sem SAOS) e 50 idosos (30 SAOS idosos e 20 idosos sem SAOS) submetidos a polissonografia. Parâmetros espectrais e do espectro cruzado (ACR) da VFC e do VR foram analisados durante a vigília e em diferentes estágios do sono. **Resultados:** As análises espectrais da VFC indicaram que a presença de SAOS impactou na VFC de jovens, com maiores valores de LF/HF ( $p < 0,05$ ) durante a vigília e nas diferentes fases do sono, com menores valores de LF/HF durante S2 e sono REM ( $p < 0,05$ ). Observamos também que a idade afetou negativamente na VFC durante a vigília e durante o sono de idosos com maiores valores de LF/HF durante a vigília. Jovens e idosos com SAOS apresentaram menores valores de % de potência coerente com a respiração apenas durante a vigília ( $p < 0,05$ ). **Conclusões:** A presença de SAOS impacta negativamente na VFC de jovens e de idosos, com redução na modulação autonômica durante a vigília e sono REM. A idade impacta negativamente na VFC durante a vigília e durante o sono de idosos. A presença da SAOS e a idade afetam negativamente o ACR durante a vigília

## INTRODUÇÃO

A SAOS é um distúrbio respiratório caracterizado pela obstrução ao fluxo aéreo recorrente, causada pelo colapso total ou parcial das vias aéreas superiores<sup>1,2</sup>. O envelhecimento é conhecido por ser um dos principais fatores que contribuem para o aumento do risco da SAOS, uma vez que com a progressão da idade ocorre o aumento da prevalência de apnéia<sup>3,4</sup>. Pacientes com SAOS têm maior risco de eventos cardiovasculares e a severidade da SAOS está associada à maior risco de desenvolver doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca congestiva, doença isquêmica e acidente vascular cerebral<sup>5,6</sup>.

A função autonômica cardíaca pode ser avaliada de forma não invasiva através da análise da VFC, que quantifica as mudanças em intervalos R-R batimento a batimento, influenciados pelos efeitos da atuação do sistema nervoso autonômico simpático (SNS) e parassimpático (SNP) na FC<sup>7</sup>. Estudos clínicos<sup>8-10</sup> relatam menores índices de VFC em pacientes com distúrbios respiratórios do sono. Durante o sono, a VFC é influenciada pela modulação direta da atividade eferente vagal resultante de respostas dos barorreceptores às flutuações da pressão arterial, da frequência respiratória e do *stress* mecânico no nó sinusal, determinada pelas mudanças relacionadas ao retorno venoso<sup>11</sup>.

A respiração passa por modificações importantes durante o período de sono e a VFC é influenciada pela organização dos diferentes estágios do sono e pela presença de eventos de apnéia<sup>12</sup>. No entanto, não se sabe se as repercussões da SAOS na modulação autonômica cardíaca e no ACR em idosos são semelhantes às repercussões autonômicas em indivíduos mais jovens, tanto durante a vigília quanto durante o sono,

e se estas repercussões são mais propensas a serem observadas durante estágios específicos do sono. Considerando que a SAOS parece estar associada ao processo de senescência, além de ser uma síndrome relacionada a maior risco para disfunção autonômica cardíaca, a hipótese do nosso estudo é de que a SAOS em idosos levaria a um maior prejuízo na VFC e no o ACR do que nos jovens.

Portanto, o objetivo principal do estudo foi contrastar a VFC e ACR durante a vigília e o sono de jovens e idosos com SAOS. Além disso, secundariamente nos objetivamos estabelecer se a presença da SAOS em jovens e idosos tem um impacto diferente na VFC, VR e ACR durante as diferentes fases do sono.

## **Métodos**

### *Sujeitos*

Foram selecionados exames de jovens e idosos encaminhados para nosso laboratório de estudos do sono, entre janeiro de 2011 e dezembro de 2012, para a investigação de sonolência excessiva diurna, ronco e suspeita de SAOS. Os sujeitos responderam a um questionário sobre possíveis sintomas diários ou noturnos, intoxicações, medicamentos em uso e história médica atual e pregressa.

Os critérios de seleção para o grupo de idosos (idade acima de 60 anos) e grupo jovens (idade entre 18 e 29 anos) foram: ECG normal durante a vigília, ausência de doenças cardíacas e respiratórias. Os critérios de exclusão para seleção de todos os indivíduos: fibrilação atrial e outras arritmias cardíacas, isquemia do miocárdio, miocardiopatia ou infarto do miocárdio; marcapasso cardíaco, distúrbios do sono,

como transtorno de movimentos periódicos dos membros (PLMD); tratamento com medicamentos antiarrítmicos, hipotireoidismo e diabetes.

Os exames dos idosos que tinham índice da apnéia e hipopnéia (IAH) > 5 eventos/hora foram alocados no **Grupo SAOS Idosos**, e idosos que tinham IAH < 5 foram alocados no **Grupo Idosos**. Exames de jovens que tiveram IAH > 5 foram alocados no **Grupo SAOS Jovens** e jovens que tiveram IAH < 5 foram alocados no **Grupo Jovens**.

#### Processamento dos sinais

Foram obtidos os sinais polissonográficos de todos os sujeitos, através do polissonógrafo ICelera Fast-Poli 26i (*Homed*, São Paulo, Brasil) que incluíram os sinais do eletroencefalograma, eletrooculograma, fluxo nasal, pressão nasal, movimento torácico e abdominal, eletrocardiograma (ECG), sensor de ronco e de posição corporal<sup>13</sup>.

Um especialista experiente em sono analisou e realizou a classificação dos dados da polissonografia para o estagiamento das fases do sono e a detecção dos episódios de apnéia. O tempo total de sono, número e duração dos períodos REM e número e duração de despertares também foram mensurados<sup>14</sup>. A classificação dos estágios do sono, bem como das apnéias e hipopnéias foram realizadas seguindo as orientações da *American Academy of Sleep Medicine (AASM)*<sup>15</sup>. A SAOS foi diagnosticada com base no IAH, calculado pela divisão do número total de apnéias e hipopnéias ocorridas na noite completa de sono pelo número de horas de sono<sup>16</sup>.

Os picos das ondas R foram detectados em cada sinal do ECG através da utilização do algoritmo de Pan-Tompkins<sup>17</sup>. O respirograma foi extraído de cada sinal

respiratório e captado por amostragem em correspondência de cada pico da onda R identificada no sinal do ECG<sup>18</sup>.

#### Analise espectral da VFC e do ACR

As rotinas aplicadas para a análise da VFC e do ACR foram desenvolvidas pelo grupo de pesquisa da Professora Doutora Anna Maria Bianchi, do Politecnico di Milano, em Milão na Itália. A realização de todas as análises foram efetuadas durante o estágio de doutorado em Milão, na Itália. Em ambos tacograma e respirograma, foram selecionados manualmente 3 trechos de cinco minutos de trechos livres de artefatos, durante a vigília, estágio 2 (S2) e 3 (S3) e sono REM. Após a plotagem dos sinais dos três trechos, for escolhido o que se apresentava mais estável. . A análise auto-regressiva foi realizada em cada trecho do respirograma e do tacograma para que se obtivesse um modelo de análise para podermos calcular a PSD. Foi utilizado o *Akaike Information Criterion* (AIC) para escolha do modelo de ordem e equação de *Yule-Walker*, implementada para o cálculo do coeficiente do modelo<sup>19</sup>. A PSD foi decomposta em um único componente de sinal espectral, seguindo o método descrito anteriormente por Baselli e colaboradores<sup>20</sup>.

Os componentes espectrais de interesse foram identificados no espectro da VFC, denominados potencia de banda de baixa frequência (LF: 0.04–0.15 Hz), e potencia de banda de alta frequência (HF: 0.15–0.4 Hz); unidades normalizadas de LF (LFnu) e unidades normalizadas de HF (HFnu) computadas como:

$$(1) \quad LFnu = \frac{LF}{Pt - VLF}$$

$$(2) \quad HFnu = \frac{HF}{Pt - VLF}$$



Onde  $P_t$  é a potência total do espectro e VLF é a potencia da banda de muito baixa frequência (MBF:  $<0.01$  Hz).

Os valores das bandas LF e HF e a razão LF/HF foram calculados para cada sinal de VFC, enquanto no respirograma, somente o componente HF foi considerado. Uma análise bivariada foi conduzida nos trechos do tacograma e do respirograma, para se obter o espectro cruzado entre os sinais. A coerência entre os sinais da banda HF e as porcentagens da a potência coerente e não coerente dos sinais na banda HF também foram calculadas<sup>21</sup>.

### Análise estatística

Os resultados foram comparados utilizando os testes t não pareado, Kruskal-Wallis e ANOVA de uma via com o pos hoc de Dunn, para identificar as diferenças estatisticamente significantes dos valores das potencias LF, HF, e a relação LF/HF, e no respirograma a potência HF e a coerência entre o tacograma e o respirograma nas bandas de HF durante a vigília e os diferentes estágios de sono. Foram consideradas diferenças significantes quando o valor de  $p < 0.05$ . As análises foram realizadas utilizando o programa estatístico Sigma Plot 11.0 (Systat Software, Alemanha).

## **RESULTADOS**

Selecionamos um total de 129 exames, sendo que foram excluídos 13 exames presença de artefatos no ECG, 9 por má qualidade do sinal de movimento do tórax e 7 por trecho insuficiente de sono REM. 100 exames preencheram os critérios de inclusão para o presente estudo, sendo 50 indivíduos jovens (30 SAOS jovens e 20 jovens) e 50 idosos (30 SAOS idosos e 20 idosos). Encontramos maiores valores de tempo gasto com saturação abaixo de 90% (T90) no grupo SAOS jovens, e nos dois grupos de idosos

( $p < 0,5$ ), sendo que o grupo SAOS idosos apresentou maiores valores quando comparados ao grupo SAOS jovens. Da mesma forma, tanto jovens quanto idosos com SAOS, apresentaram maiores valores dos índices de dessaturação de oxigênio (IDO) e do IAH ( $p < 0,5$ ). Não observamos diferenças significativas entre tempo de sono e eficiência entre os quatro grupos. Características dos sujeitos são apresentadas na Tabela 1.

**Tabela 1: Características dos sujeitos: Parâmetros clínicos e polissonográficos**

	<b>Jovens n=20</b>	<b>SAOS Jovens n=30</b>	<b>Idosos n=20</b>	<b>SAOS Idosos n=30</b>
<b>Idade (anos)</b>	27±6	28±9	64,8±5*	65,8±5*
<b>IMC(kg/m<sup>2</sup>)</b>	27±3	37±8*	26±3#	30±6# †
<b>IAH (h<sup>-1</sup>)</b>	4±2	31±25*	5±6	35±25*†
<b>Saturação Basal %</b>	95±1	95±2	95±2	94±3
<b>Saturação Média %</b>	94±1	91±2	92±2	88±6
<b>T90 (min)</b>	2±3	62±81*	43±80*	140±134*†
<b>Despertares (h<sup>-1</sup>)</b>	3±1	16±17*	8±5#	32±26*#
<b>IDO(h<sup>-1</sup>)</b>	4,1±2	30,0±25*	4,2±3#	33,4±27*#
<b>Tempo de sono em S2 %</b>	52,5±5	58,9±11	56,6±8	57,8±9
<b>Tempo de sono em S3 %</b>	25,0±6	22,4±8	21,5±5	21,6±9
<b>Tempo de sono em REM %</b>	19,6±6	15,7±8	18,2±7	16,4±7
<b>Eficiência do sono%</b>	84,2±10	85,1±11	78,8±11	77,6±15

IMC: índice de massa corpórea; IAH: índice de apnéia/hipopnéia; T90: tempo com a saturação de oxigênio abaixo de 90%; IDO: índice de dessaturação de oxigênio. \* Diferença significativa entre jovens;# diferença significativa entre SAOS jovens † diferença significativa entre idosos ( $p < 0,05$ );

VFC em indivíduos jovens e idosos durante as diferentes fases do sono

O objetivo principal deste estudo foi contrastar a VFC de jovens e idosos na presença e na ausência da SAOS durante a vigília e em diferentes estágios do sono e determinar possíveis diferenças entre estes índices nos quatro grupos. Primeiro de tudo, foram comparados os parâmetros da VFC pela análise espectral, durante a vigília e em cada estágio do sono, para investigar o comportamento modulação autonômica nos grupos. Podemos observar na Figura 1, diferentes comportamentos nas transições entre vigília e sono, e a evolução dos estágios de sono entre os quatro grupos. O grupo jovem sem SAOS apresentou diferenças significativas de razão LF/HF, LF, HF, quando comparamos o período de vigília com o sono REM e S3 com sono REM. Não podemos observar este comportamento nos Grupos SAOS jovens, Idosos e SAOS Idosos (OSA  $p > 0,5$ ).

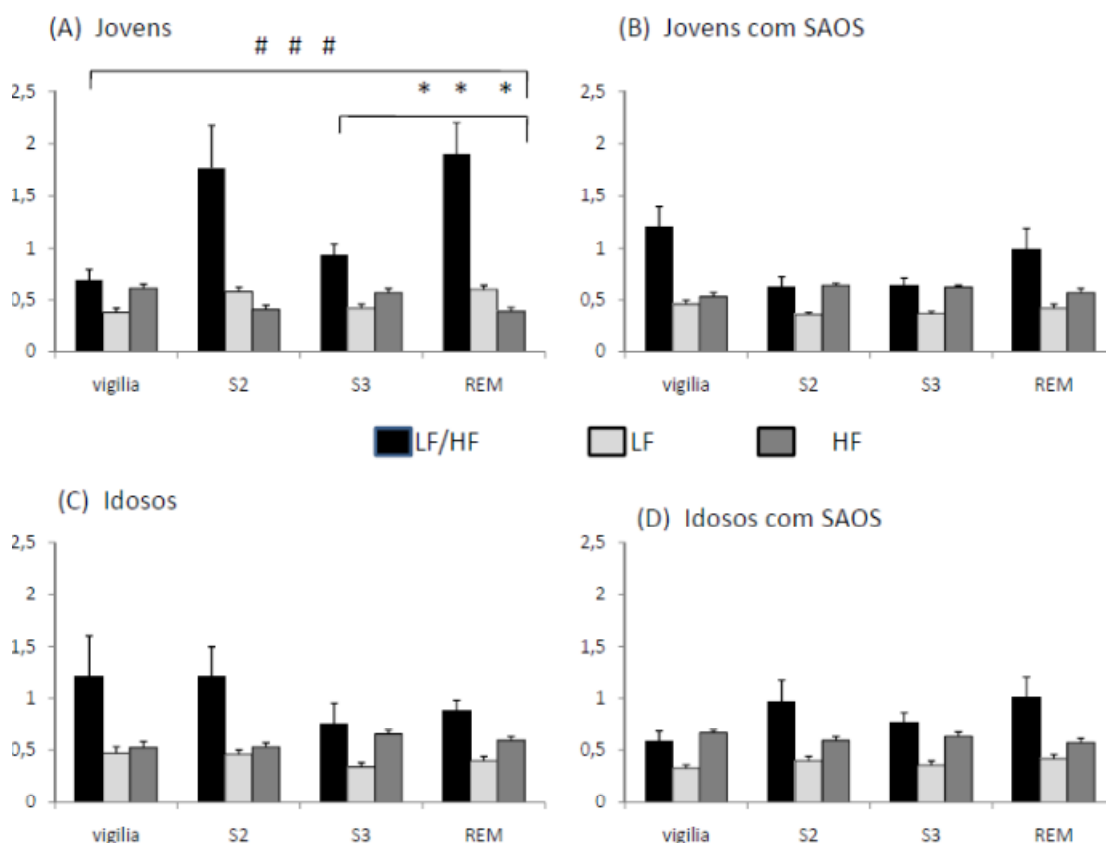


Figura 1: Variabilidade da frequência cardíaca nas transições vigília e estágios de sono. (A) Jovens; (B) SAOS Jovens; (C) Idosos; (D) SAOS idosos. S2: estágio2; S3: estágio 3; \* diferença significativa entre S3 e REM;# diferença significativa entre vigília e REM.

### Impacto da SAOS e da idade na VFC de jovens e de idosos

Quando comparamos separadamente o efeito da SAOS na VFC de jovens e dos idosos, podemos observar que, a SAOS impacta negativamente na VFC durante a vigília de jovens, com maiores valores de razão LF/HF, e LF. Durante o sono de jovens com SAOS, podemos observar que estes apresentaram menores valores de Razão LF/HF e de LF durante S2 e durante o sono REM, que pode ser interpretado como um prejuízo na resposta autonômica durante as variações dos estágios do sono. Quando realizamos a mesma comparação do impacto da SAOS na VFC em idosos, pudemos observar diferenças entre os índices de VFC durante a vigília, porém sem diferenças

durante o sono (tabela 2). Quando comparamos o impacto da idade na VFC entre jovens e idosos, podemos observar que os idosos apresentam maiores valores de LF/HF e LF durante a vigília, indicando maior modulação simpática neste período, e durante o sono REM apresentam menores valores de LF/HF e LF, indicando menor resposta autonômica nesta fase de sono, demonstrado na tabela 2.

Tabela 2: Índices de VFC durante a vigília e sono de jovens e idosos.

		<b>Jovens</b>	<b>SAOS Jovens</b>	<b>Idosos</b>	<b>SAOS Idosos</b>
<b>Vigília</b>	<i>Razão LF/HF</i>	0,69±0,1	1,2±0,2*	1,2±0,4#	0,58±0,1*
	<i>LF</i>	0,38±0,04	0,46±0,04*	0,47±0,06#	0,33±0,03*
	<i>HF</i>	0,61±0,04	0,53±0,04*	0,52±0,06#	0,66±0,03*
<b>S2</b>	<i>Razão LF/HF</i>	1,77±0,4	0,62±0,1*	1,2±0,3	0,97±0,2
	<i>LF</i>	0,58±0,04	0,36±0,02*	0,46±0,04	0,40±0,04
	<i>HF</i>	0,41±0,04	0,64±0,02*	0,53±0,04	0,59±0,04
<b>S3</b>	<i>Razão LF/HF</i>	0,94±0,1	0,64±0,07	0,75±0,2	0,76±0,1
	<i>LF</i>	0,42±0,40	0,37±0,02	0,34±0,04	0,36±0,04
	<i>HF</i>	0,57±0,04	0,62±0,02	0,65±0,04	0,63±0,04
<b>REM</b>	<i>Razão LF/HF</i>	1,9±0,3	0,99±0,2*	0,88±0,1#	1,0±0,2
	<i>LF</i>	0,60±0,04	0,42±0,04*	0,40±0,04#	0,42±0,04
	<i>HF</i>	0,39±0,04	0,57±0,04*	0,59±0,04#	0,57±0,04

Razão LF/HF: razão baixa frequência/alta frequência; LF: potência de baixa frequência; HF: potência de alta frequência; S2: estágio2; S3: estágio 3; \*diferença significativa entre pacientes com SAOS; #diferença significativa entre jovens e idosos.

Quando comparamos a razão LF/HF dos quatro grupos, durante a vigília e nos diferentes estágios de sono, observamos tanto o grupo SAOS jovem quanto o grupo idoso apresentam maiores valores durante a vigília quando comparados aos demais grupos. Durante o sono, observamos maiores valores da razão LF/HF durante S2 no grupo jovem quando comparados ao grupo SAOS jovens, e também maiores valores durante o sono REM no grupo jovens quando aos demais grupos ( $P < 0,05$ ) (Figura 2).

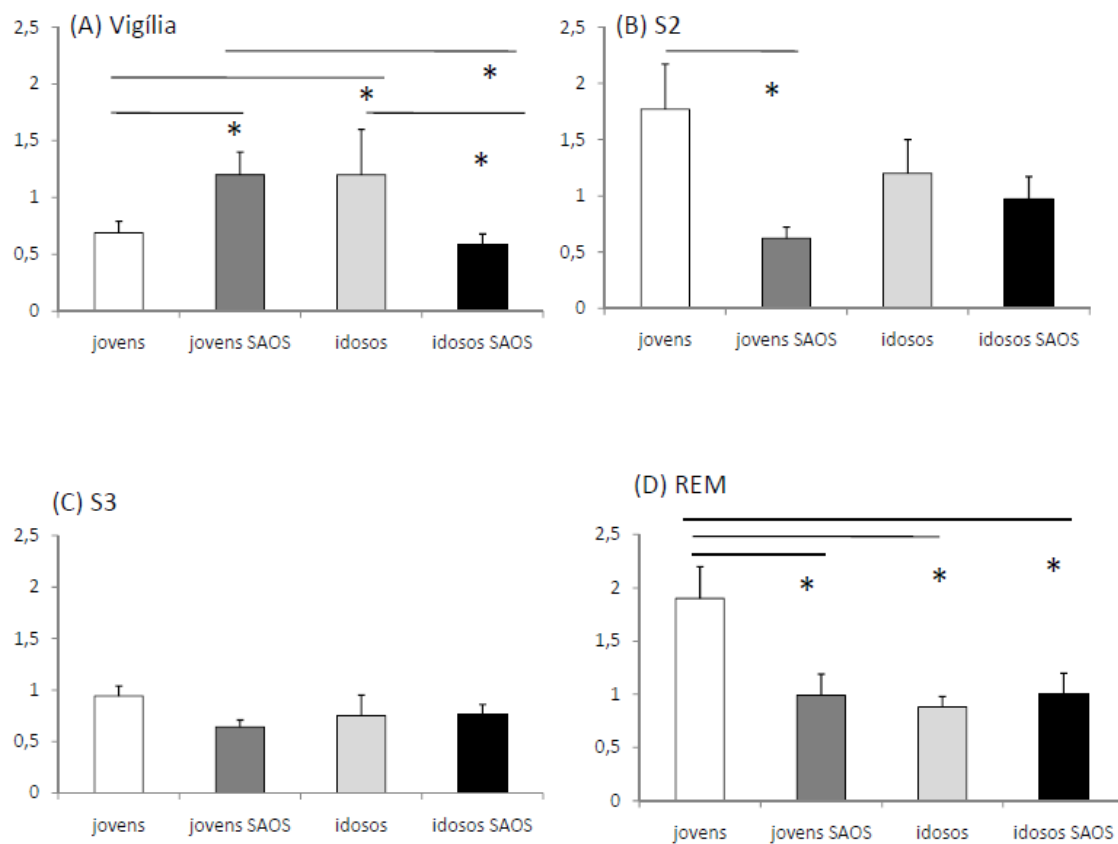


Figura 2: Razão LF/HF durante a vigília e os diferentes estágios de sono. (A) Vigília; (B) S2; (C) S3; (D) REM. \* diferença significativa ( $p < 0,05$ ).

### Impacto da SAOS no acoplamento cardiorrespiratório em indivíduos jovens e idosos

O objetivo secundário deste estudo foi contrastar o ACR de jovens e idosos na presença e na ausência da SAOS. Para isso, comparamos a sincronia cardiorrespiratória

durante a vigília e em diferentes estágios do sono. A tabela 3 demonstra os resultados da análise bivariada, onde é possível observar os valores de % de potência coerente do tacograma com a respiração, % de potencia não coerente do tacograma com a respiração e da coerência entre o tacograma e o respirograma na banda HF, durante a vigília e nos diferentes estágios de sono. Contrastando o efeito da SAOS na sincronia cardiorrespiratória, podemos observar que tanto jovens quanto idosos com SAOS apresentam menores valores de % de potência coerente do tacograma com a respiração durante a vigília do que jovens sem SAOS. Contrastando os efeitos da idade na sincronia cardiorrespiratória, pudemos observar que os jovens apresentam maiores valores de % de potência coerente do tacograma com a respiração durante a vigília quando comparados aos idosos sem SAOS. Não pudemos observar diferenças entre a sincronia cardiorrespiratória, durante o sono entre os dois grupos.

Quando comparamos os quatro grupos, pudemos observar menores valores de % de potência coerente do tacograma com a respiração no grupo idosos com SAOS quando comparados ao grupo jovens durante a vigília e % de potência coerente do tacograma com a respiração no grupo idosos com SAOS durante o S2 quando comparados aos idosos saudáveis, porém não observamos diferenças nos demais estágios de sono.

**Tabela 3:** Sincronia cardiorrespiratória durante a vigília e diferentes estágios do sono.

		Jovens	SAOS Jovens	Idosos	SAOS Idosos
<b>Vigília</b>	<i>% pt coerente</i>	21,2±7	12,4±2*	9,2±1*	6,7±0,8*
	<i>% pt não coerente</i>	78,7±7	87,5±2*	90,7±1*	92,8±0,8*
	<i>Coerência HF</i>	0,41±0,1	0,23±0,04	0,32±0,06	0,34±0,06
<b>S2</b>	<i>% pt coerente</i>	10,1±1	9,9±1	12,6±2	6,6±1#
	<i>% pt não coerente</i>	89,1±1	90,4±1	87,3±2	93,3±1#
	<i>Coerência HF</i>	0,36±0,06	0,29±0,03	0,43±0,07	0,26±0,05
<b>S3</b>	<i>% pt coerente</i>	9,5±0,9	9,8±1	10,6±1	9,1±1
	<i>% pt não coerente</i>	90,4±0,9	90,1±1	89,3±1	90,9±1
	<i>Coerência HF</i>	0,34±0,06	0,29±0,03	0,47±0,08	0,40±0,07
<b>REM</b>	<i>% pt coerente</i>	8,9±1	9,2±1	10,5±2	9,3±1
	<i>% pt não coerente</i>	91,0±1	90,7±1	89,4±2	90,6±1
	<i>Coerência HF</i>	0,32±0,07	0,21±0,03	0,36±0,06	0,28±0,04

*% pt coerente:* % de potencia coerente entre o tacograma e a respiração; *% pt não coerente:* % de potencia não coerente entre o tacograma e a respiração; *Coerência HF:* Coerência entre o tacograma na banda de alta frequência; \* diferenças entre Jovens; # diferenças entre idosos( $p < 0.05$ ).

## DISCUSSÃO

As principais conclusões do nosso estudo podem ser resumidas da seguinte forma: (1) A presença de SAOS impactou negativamente na VFC de jovens, com redução na modulação autonômica durante a vigília e nas diferentes fases do sono, e em idosos somente durante a vigília; (2) A idade impactou negativamente na VFC durante a vigília e durante o sono de idosos; (3) A presença da SAOS impactou



negativamente no acoplamento cardiorrespiratório apenas durante a vigília de jovens e idosos.

### SAOS em jovens e idosos

A fim de contrastar o impacto da SAOS no controle autonômico entre jovens e idosos, comparamos os índices de VFC entre os jovens e idosos com SAOS. Durante o sono, os episódios repetidos de apnéia obstrutiva levam a períodos intermitentes de hipóxia, hipercapnia com a ativação de reflexos e quimiorreceptores e outros mecanismos com aumento significativo da ativação simpática.

Notavelmente, o aumento da ativação simpática está presente mesmo durante a vigília, quando os sujeitos estão respirando normalmente e não há evidência de hipóxia ou ativações de quimiorreflexos. O aumento da FC e respiratória na SAOS pode ser resultado de uma diminuição do tônus vagal cardíaco, resultado de um aumento da ativação simpática cardíaca ou ambos<sup>21</sup>. Em nosso estudo observamos que jovens com SAOS apresentam maiores valores de razão LF/HF durante a vigília quando comparados aos jovens sem SAOS, sugerindo uma maior modulação simpática neste grupo. Curiosamente, quando analisamos a VFC nos idosos com SAOS, observamos diminuição acentuada dos índices de VFC durante a vigília neste grupo. A razão LF/HF foi reduzida significativamente em idosos com SAOS. Estes resultados podem ser interpretados por uma modulação cardíaca reduzida em idosos, principalmente durante a vigília.

Em diversos estudos, a análise espectral da VFC vem sendo utilizada para avaliar as alterações na função autonômica entre os estágios do sono<sup>9,22-24</sup>, sendo que o comportamento da razão LF/HF durante as diferentes fases do sono pode fornecer

informações fisiológicas para o melhor entendimento do comportamento autonômico na presença de SAOS.

Um estudo anterior, que seguiu a mesma metodologia do nosso estudo demonstrou que indivíduos saudáveis sem SAOS apresentaram alterações nos índices de VFC, com uma diminuição da banda de LF durante o sono profundo e um aumento durante o sono REM, sugerindo uma modulação simpática diminuída durante o sono profundo, em comparação com o estado de vigília e um tônus simpático aumentado em direção ao final de cada ciclo de sono<sup>25</sup>. A mudança esperada no balanço simpatovagal durante o sono, o que diminui acentuadamente durante o sono profundo<sup>25</sup> e aumenta durante o sono REM, foi perdida em indivíduos jovens e idosos com SAOS.

Scholz e colaboradores<sup>26</sup>, em outro estudo com indivíduos sem SAOS, demonstrou uma razão LF/HF diminuída associada ao sono sincronizado, que foi acompanhada por altos valores de HF durante as fases de sono profundo, e por um aumento significativo da razão LF/HF durante o sono REM. Em indivíduos sem SAOS, a transição da vigília para o sono superficial está associada com uma redução na ventilação e da FC, e em contraste, durante o sono REM a ventilação torna-se altamente variável, e a atividade cardiovascular torna-se irregular devido ao aumento da atividade nervosa simpática<sup>22,23,25</sup>. O comportamento da potência de HF é indicativo de uma maior atividade vagal para o coração durante o sono profundo, que diminui durante o sono REM.

Quando comparamos os estágios do sono entre jovens e idosos com SAOS, observamos diminuição acentuada dos índices de VFC durante o sono, tanto em jovens

como nos idosos com SAOS. A razão LF/HF foi reduzida significativamente durante o S2 nos jovens com SAOS e durante o sono REM tanto nos idosos como nos jovens com SAOS. Estes resultados podem ser interpretados por uma modulação autonômica cardíaca diminuída tanto nos jovens e nos idosos com SAOS, e curiosamente, com um comportamento semelhante nos dois grupos. Em um grande estudo de coorte, Song e colaboradores demonstraram o quanto os índices de VFC respondem discriminativamente à idade e frente a severidade da SAOS em pacientes com menos de 60 anos e observaram que a razão LF/HF é mais afetada pelo IAH do que pela idade nesta população<sup>7</sup>.

#### *Contrastes da VFC durante o sono entre jovens e idosos*

A auto regulação do sistema nervoso autonômico diminui com a idade e os índices de VFC são afetados pelo envelhecimento<sup>27,28</sup> e pela severidade da SAOS<sup>9,22</sup>. Poucos estudos têm investigado os prejuízos ao sistema cardiovascular na SAOS em idosos. A diminuição da VFC em indivíduos mais velhos com SAOS pode ser explicada pelo fato de que as reações do SNA a estímulos externos diminuem com a idade<sup>27-30</sup>.

O envelhecimento é conhecido por ser um dos principais fatores que contribuem para o risco de SAOS, com o aumento da idade associados à maior prevalência de apnéia, uma vez que a prevalência de obesidade aumenta em idosos, o risco para a SAOS pode ser maior em pessoas idosas<sup>27-30</sup>. No *Sleep Heart Health Study*<sup>30</sup>, um dos maiores estudos epidemiológicos até o momento, os autores demonstraram aumentos graduais na prevalência de distúrbios respiratórios do sono com o avançar da idade.

Da mesma forma, Ancoli-Israel e colaboradores<sup>31</sup> constataram que 62% dos indivíduos com mais de 60 anos apresentavam um IAH  $\geq 10$ . Os autores do estudo acompanharam idosos residentes em uma comunidade por 18 anos para examinar a história natural dos distúrbios respiratórios do sono. Eles observaram que as mudanças na gravidade do IAH foram associadas a alterações no IMC, independentemente de idade dos sujeitos.

Crasset e colaboradores<sup>32</sup> compararam a VFC entre indivíduos jovens e mais velhos sem SAOS durante a vigília e em diferentes estágios do sono, e descobriram que os indivíduos mais velhos, apresentaram valores de FC mais alta e potência de HF mais baixa durante o sono não REM do que indivíduos mais jovens, sugerindo que o envelhecimento afeta atividade cardíaca vagal durante a noite. Observaram também, que os jovens sem SAOS apresentaram maiores valores de HF em sono não REM e que os indivíduos mais velhos não apresentaram o mesmo comportamento.

Em outro estudo<sup>33</sup>, que analisou a VFC em indivíduos saudáveis sem SAOS durante a vigília, os autores observaram menor VFC em indivíduos mais velhos durante o dia e durante a noite. Em nosso estudo, pudemos observar que durante a vigília, os idosos com SAOS apresentaram VFC diminuída em relação a indivíduos mais jovens, e esta diferença prevalece durante o sono REM.

Em um estudo recente, Viola e colaboradores<sup>34</sup> aplicaram análise não linear da VFC durante o sono de jovens e idosos sem SAOS para caracterizar complexidade dos sinais através de medidas de entropia. Eles observaram que os indivíduos mais velhos apresentaram índices de entropia mais baixos durante a vigília e todos os estágios do sono e esta deficiência foi mais evidente durante o sono REM. Eles concluíram que

estas alterações estão associadas a uma simplificação dos mecanismos de controle cardíaco que poderiam levar a uma diminuição da capacidade do sistema cardiovascular para reagir a eventos adversos cardiovasculares na população mais velha. Diferentemente, em nosso estudo, apenas aplicamos métodos lineares para análise da VFC. A análise não linear pode ser uma ferramenta interessante e poderia ser mais sensível para detectar mudanças quando comparado aos métodos tradicionais lineares<sup>21</sup>.

#### *Acoplamento cardiorrespiratório em jovens e idosos*

A fim de determinar se o acoplamento cardiorrespiratório em jovens e idosos com e sem SAOS é diferente durante a vigília e em diferentes estágios do sono, nós comparamos a sincronização cardiorrespiratória nestes grupos. A banda de HF do sinal da VFC coincide com o ritmo respiratório, assim, o componente de HF é capaz de fornecer informações sobre a frequência respiratória e sua modulação<sup>44</sup>. O fenômeno das flutuações de FC sincronizada com a respiração é um fenômeno bem conhecido, a arritmia sinusal respiratória (ASR) e consiste em sutis acelerações rítmicas do ritmo cardíaco e desacelerações em torno da frequência respiratória. Existem evidências clínicas que ASR diminuída é indicador de prognóstico para mortalidade cardíaca<sup>45</sup>.

A relação entre a respiração e a FC tem sido extensivamente estudada durante anos<sup>35</sup>. Em um estudo anterior em que foi aplicada a análise bivariada, os autores mostraram que a coerência entre o tacograma e o respirograma na banda de HF aumenta progressivamente com a sincronização do sono e diminui durante o sono REM em indivíduos saudáveis<sup>25</sup>. Da mesma maneira que em nosso estudo, encontramos este comportamento nos jovens sem SAOS. No entanto, não

conseguimos observar o mesmo comportamento em pacientes com SAOS e nos idosos sem SAOS. Em nosso estudo, pacientes com SAOS e os idosos sem a SAOS apresentaram menor % de potência coerente do tacograma com a respiração durante a vigília, porém apenas observamos uma redução no acoplamento cardiorrespiratório durante o S2 dos idosos com SAOS, quando comparados aos idosos saudáveis.

Estes resultados podem ser interpretados por um menor de sincronização entre a respiração e os batimentos cardíacos durante a vigília, sugerindo que a presença da SAOS tanto em jovens quanto em idosos leva a um prejuízo na sincronização cardiorrespiratória, mesmo durante a vigília, e que a idade isoladamente impacta negativamente na coordenação cardiorrespiratória. O pico de espectro cruzado na banda de HF mais pronunciado e mais estreitamente distribuído é indicativo de ritmo respiratório mais regular sincronizado com atividade cardíaca. A presença de um pico menos acentuado é indicativa de um ritmo normal respiratório inferior e uma sincronização menos acentuada entre respiração e o ritmo do coração<sup>25</sup>.

A coordenação cardiorrespiratória pode ser afetada durante condições patológicas de sono, como já demonstrado em pacientes com SAOS<sup>36</sup>. Em um grande estudo de coorte<sup>36</sup>, que avaliou a coordenação cardiorrespiratória durante o sono, os autores observaram redução significativa no acoplamento cardiorrespiratório em SAOS grave quando comparados com indivíduos com SAOS leve e sem SAOS. Os autores sugeriram que a sincronização cardiopulmonar é influenciada pelo controle autonômico que é afetada por episódios repetitivos de obstrução na SAOS<sup>36</sup>. Em nosso estudo, não pudemos observar o mesmo resultado em jovens com SAOS, porém utilizamos metodologias diferentes de análise, além de termos nos grupos SAOS tanto

pacientes com SAOS leve, moderada e grave. Estudos adicionais são necessários para investigar o mecanismo envolvido em vários graus de severidade da SAOS em pacientes idosos e suas possíveis implicações clínicas desta população.

### **CONCLUSÕES**

Nosso estudo revela que a presença de SAOS impactou negativamente na VFC de jovens e de idosos, com redução na modulação autonômica durante a vigília e sono REM. A idade per se impactou negativamente na VFC durante a vigília e durante o sono de idosos. Finalmente, a presença da SAOS e a idade impactaram negativamente no ACR durante a vigília e no sono.

## Referências

1. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine* 2010; 11: 441–446.
2. Bradley TTD, Floras JS. Sleep apnea and heart failure: Part I: Obstructive sleep apnea. *Circulation* 2003;107(12):1671-1678.
3. Edwards BA, O’Driscoll DM, Ali A et al. Aging and Sleep: Physiology and Pathophysiology. *Semin Respir Crit Care Med* 2010; 31(5): 618–633.
4. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL et al. Sleep disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 2009; 6:e1000132.
5. Foley DJ, Monjan AA, Masaki KH et al. Associations of symptoms of sleep apnea with cardiovascular disease, cognitive impairment, and mortality among older Japanese-American men. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:524–528.
6. Roepke S, Ancoli-Israel S. Sleep disorders in the elderly. *Indian J Med Res* 2010; 131, February pp 302-310.
7. Song MK, Hyun Ha J, Ryu SH et al. The Effect of Aging and Severity of Sleep Apnea on Heart Rate Variability Indices in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Psychiatry Investig* 2012;9:65-72.
8. Park DH, Shin CHJ, Hong SCH et al. Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *J. Korean Med Sci* 2008; 23 226–231.
9. Stein PK and Pu Y . Heart rate variability, sleep and sleep disorders. *Sleep Medicine Reviews* 2012;16 ;47-66.
10. Jilek C, Gebauer J, Muders F et al. Polysomnography underestimates altered cardiac autonomic control in patients with obstructive sleep apnea. *Herzschr Elektrophys* 2012;23:45–51.
11. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N et al. Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 1998; 97:943–5.
12. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C et al. Altered Cardiovascular Variability in Obstructive Sleep Apnea. *Circulation* 1998; 98:1071-1077.
13. Bradley VV, Giallanza P. Technical Review of Polysomnography. *Chest* 2008; 134:1310–1319.
14. Patil SP. What Every Clinician Should Know About Polysomnography. *Respir Care* 2010; 55(9):1179–1193.
15. Redline S, Budhiraja R, Kapur V et al. Reliability and validity of respiratory event measurement and scoring. *J Clin Sleep Med* 2007; 3(2); 169-200.
16. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, The visual scoring of sleep in adults *J Clin Sleep Med* 2007; 3(2);121-13.
17. Pan J, Tompkins WJ . A Real-Time QRS Detection Algorithm, *IEEE Trans Biomed* 1985; 32, 230-236.
18. Cerutti S, Marchesi C . Advanced Methods of Biomedical Signal Processing, chapter 11, IEEE Press Series in Biomedical Engineering, John Wiley & Sons, Inc. editor 2011, Hoboken, NJ. Kay SM,
19. Marple SL. Spectrum analysis: a modern perspective, *Proc. Of the IEEE* 1981; 69, 1380-1429.



20. Baselli G, Porta A, Rimoldi O, Pagani M, Cerutti S. Spectral decomposition in multichannel recordings based on multivariate parametric identification, *IEEE Trans Biomed Eng* 1997; 44(11), 1092-101.
21. Trimer R, Mendes RG, Costa FSM, Sampaio LMM et al. Is there a chronic sleep stage-dependent linear and nonlinear cardiac autonomic impairment in obstructive sleep apnea? *Sleep Breath* 2013; 000-000.
22. Narkiewicz K, Somers VK. Sympathetic activity in obstructive sleep apnea. *Acta Physiol Scand* 2003;177:385-390.
23. Dingli K, Assimakopoulos T, Wraith PK et al. Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnoea/hypopnea syndrome patients . *Eur Respir J* 2003; 22: 943–950.
24. Jilek C, Gebauer J, Muders F, et al. Polysomnography underestimates altered cardiac autonomic control in patients with obstructive sleep apnea. *Herzschr Elektrophys* 2012 · 23:45–51.
25. Cabiddu R, Cerutti S, Viardot G et al. Modulation of the sympatho-vagal balance during sleep: frequency domain study of heart rate variability and respiration. *Frontiers in physiology* 2012; 3:45:1-10.
26. Scholz UJ, Bianchi AM, Cerutti S et al. Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability. *Physiol Behav* 1997; 62(5):1037-43.
27. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G et al. Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int Obes Relat Metab Disord* 2001; 25(5):669-75. Qureshi TA, Chowdhuri S, Pidgeon J et al. Effect of aging on the apneic threshold during NREM sleep. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179:A6350.
28. Boselli M, Parrino L, Smerieri A et al. Effect of age on EEG arousals in normal sleep. *Sleep*. 1998; 21:351–357.
29. Jensen-Urstad K, Storck N, Bouvier F et al. Heart rate variability in healthy subjects is related to age and gender. *Acta Physiol Scand* 1997;160:235-241.
30. Young T, Shahar E, Nieto FJ et al. Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002; 162:893–900.
31. Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR et al. Sleep-disordered breathing in community dwelling elderly. *Sleep* 1991; 14:486–495.
32. Crasset V, Mezzetti S, Antoine M et al Effects of Aging and Cardiac Denervation on Heart Rate Variability During Sleep. *Circulation* 2011;103:84-88.
33. Feinsilver SH, Hertz G. Sleep in the elderly patient. *Clin Chest Med*. 1993; 14:405–411.
34. Viola AU, Tobaldini E, Chellappa SL et al. Short-Term Complexity of Cardiac Autonomic Control during Sleep: REM as a Potential Risk Factor for Cardiovascular System in Aging. *PLoS ONE* 2011; 6(4): e19002.
35. Kobayashi H. Does paced breathing improve the reproducibility of heart rate variability measurements? *J. Physiol.Anthropol* 2009; 28, 225–230.
36. Kabir MM, Dimitri H, Sanders Pet al. Cardiorespiratory phase-coupling is reduced in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS ONE* 2010; 5, 10602.

## CONSIDERAÇÕES FINAIS E DESDOBRAMENTOS FUTUROS

---

O presente estudo trouxe importantes considerações e esclarecimentos a respeito do prejuízo autonômico e o acoplamento cardiorrespiratório na SAOS em diferentes condições clínicas. Poucos estudos avaliaram até o momento as alterações autonômicas durante os diferentes estágios do sono, bem como a exclusão dos períodos de apnéia durante a análise através da análise linear e não linear da VFC. Portanto conduzimos o Estudo I para elucidar estas questões e comprovamos que durante o sono de pacientes com SAOS, mesmo nos períodos livres de apnéia, estes pacientes apresentam prejuízos na resposta autonômica e em estágios mais precoces da doença e que índices não lineares da VFC podem trazer informações complementares sobre o comportamento autonômico.

Adicionalmente, conduzimos o Estudo II para analisar os efeitos da severidade da obesidade e da SAOS em pacientes candidatos a cirurgia bariátrica, para elucidar se existem diferenças no risco cardiovascular desta população. Pudemos observar que estes pacientes apresentam prejuízo significativo no SNA e no ACR durante todos os estágios do sono e que estes prejuízos estão realmente correlacionados com a severidade da obesidade e da SAOS.

Conduzimos o Estudo III para comparar se o impacto da SAOS no SNA e no ACR em jovens e idosos poderia ser diferente nestas populações. Pudemos observar que a SAOS impacta negativamente no controle autonômico mesmo em indivíduos jovens, levando a um prejuízo autonômico significativo nesta população.

Novas análises como a aplicação de índices não lineares da VFC nestas populações serão aplicadas em futuros estudos, além de novos estudos comparando os efeitos do exercício físico na VFC e no ACR na SAOS, bem como analisando o impacto da VNI na VFC e no ACR em estudos de seguimento e a avaliação da VFC e do ACR em outras condições clínicas como coexistência da DPOC e asma na SAOS..

**APÊNDICE A:** Termo de consentimento dos Estudos I,II e III.

---

**Termo de Consentimento Livre e Esclarecido****Você está sendo convidado para participar da pesquisa: ESTUDO DO COMPORTAMENTO AUTONÔMICO CARDÍACO E DA SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO DURANTE O SONO DE PACIENTES PORTADORES DA SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO**

Esta pesquisa tem por finalidade avaliar a resposta do coração e da oxigenação do sangue durante o período do sono. Antes do início do exame de polissonografia, você será submetido a avaliação clínica pelo médico responsável pelo Instituto do sono, constando de coleta de dados sobre suas queixas e sintomas referentes a qualidade de seu sono e antecedentes pessoais, exame físico e preenchimento de um questionário sobre a qualidade do seu sono. Após avaliação clínica, você será encaminhado para o quarto onde irá passar a noite e monitorizado para a realização da polissonografia, onde serão avaliados de maneira não invasiva as fases do seu sono, através da colocação de eletrodos em seu tórax, cabeça e face, que registrarão sua frequência cardíaca, sua saturação de oxigênio, os movimentos das suas pernas, e os movimentos do seu torax. Você permanecerá com esta monitorização durante toda a noite de sono e pela manhã, toda a monitorização será retirada sem causar nenhum desconforto ou dor.

- a. Você foi selecionado para participar desta pesquisa devido ter sido encaminhado por seu médico para a realização do exame de polissonografia que você realizará esta noite para a investigação da presença da apnéia obstrutiva do sono e sua participação não é obrigatória.
- b. Os objetivos deste estudo são de avaliar a resposta da sua frequência cardíaca, e da saturação de oxigênio, de maneira não invasiva, em indivíduos com apnéia obstrutiva do sono com diversos graus de severidade, e assim esclarecer os mecanismos fisiopatológicos desta alterações encontradas.
- c. Sua participação nesta pesquisa consistirá em realizar o exame polissonográfico durante uma noite de sono no Instituto do Sono de São Carlos para análise dos sinais coletados pelo equipamento chamado polígrafo, que gravará os dados da sua frequência cardíaca e saturação de oxigênio enquanto estiver dormindo.

Antes do início do exame você será instruído sobre os cabos e monitores que serão conectados e do cuidado em não retirá-los durante a noite. Durante toda a execução do exame será acompanhado pela equipe técnica do Instituto do Sono que está treinada para a execução do

exame, o qual será rigorosamente controlado durante toda noite por meio de equipamentos não-invasivos ligados a monitores com a finalidade de avaliar a segurança do mesmo.

Devido a esta monitorização completa durante seu sono, você estará sendo observado e assim diminuindo qualquer risco de possíveis complicações cardiovasculares como o aparecimento de arritmias cardíacas ou quedas acentuadas da saturação de oxigênio, que possa apresentar durante o período em que estiver dormindo durante a execução do exame.

Os benefícios que terá com tais procedimentos incluem o diagnóstico positivo ou negativo da presença da síndrome da apnéia obstrutiva do sono, bem como, a orientação sobre o diferentes graus de severidade e o comportamento da sua oxigenação sanguínea durante o período do sono.

Esta pesquisa será acompanhada pelos pesquisadores envolvidos neste projeto e pela equipe multiprofissional do Instituto do Sono de São Carlos, que está apta e treinada para a realização deste tipo de exame, interpretação e para o esclarecimento de dúvidas e atendimento de clientes e familiares neste período.

Estaremos à disposição para qualquer tipo de esclarecimento antes e durante a realização da pesquisa, seja pessoalmente, através de contato telefônico (fone: (16) 91743914 ou 3351-8952) ou via email (retrimer@hotmail.com).

A qualquer momento seja antes, durante ou após a realização do exame, você pode desistir de participar e retirar seu consentimento para a participação da pesquisa.

Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com os pesquisadores ou com a realização do exame.

As informações obtidas durante as avaliações, os exames polissonográficos serão mantidas em sigilo e não poderão ser consultadas por pessoas leigas sem sua expressa autorização por escrito. Não haverá ressarcimento de despesas referentes ao transporte ou a taxas da realização do exame.

Você receberá uma cópia deste termo onde consta o telefone e o endereço do pesquisador principal, podendo tirar suas dúvidas sobre o projeto e sua participação, agora ou a qualquer momento.

Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Audrey Borghi Silva

Renata Trimer

Universidade Federal de São Carlos, localizada na Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP – Brasil. Fone (16) 3351-8952.

**Declaro que entendi os objetivos, riscos e benefícios de minha participação na pesquisa e concordo em participar.**

**O pesquisador me informou que o projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos da UFSCar que funciona na Pró-Reitoria de Pesquisa da Universidade Federal de São Carlos, localizada na Rodovia Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676 - CEP 13.565-905 - São Carlos - SP – Brasil. Fone (16) 3351-8110. Endereço eletrônico: [cephumanos@power.ufscar.br](mailto:cephumanos@power.ufscar.br)**

São carlos\_\_\_\_\_de\_\_\_\_\_2010.

---

Assinatura do sujeito da pesquisa (\*)

---

## ANEXO A

---

Carta de aceite do Estudo I ao Periódico Internacional

---

## Sleep and Breathing - SLBR-D-13-00169R1: Decision Accept

---

De: **em.slbr.0.36238d.cbc24487@editorialmanager.com** em nome de **Sleep and Breathing** (sleep\_breath@di-ep.com) Este remetente está na [lista de confiança](#).

Enviada: segunda-feira, 30 de setembro de 2013 08:34:55

Para: Renata Trimer (retrimer@hotmail.com)

30 Sep 2013

Manuscript No.: SLBR-D-13-00169R1

Title : "Is there a chronic and sleep-stage dependent linear and nonlinear cardiac autonomic impairment in obstructive sleep apnea?"

Authors: Mrs Renata Trimer, Renata Gonçalves Mendes, PHD; Fernando Sousa Melo Costa; Luciana Maria Malosa Sampaio, PHD; Antonio Delfino Oliveira Junior; Ross Arena, PHD; Aletti Federico, PHD; Manoela Ferrario, PHD; Audrey Borghi-Silva, PHD

Dear Mrs Renata Trimer,

We are pleased to inform you that your manuscript SLBR-D-13-00169R1, entitled

"Is there a chronic and sleep-stage dependent linear and nonlinear cardiac autonomic impairment in obstructive sleep apnea? ", has been accepted for publication in Sleep and Breathing.

The manuscript will now be forwarded to the publisher.

Should you have any questions regarding publication of your paper, please contact the Production Editor. Name and details of the production editor can be found at [www.springer.com/11325](http://www.springer.com/11325) under 'Production'.

Best wishes and thanks,

Diana Epstein  
Managing Editor (Journal Office)  
on behalf of  
Michael Coppola  
Associate Editor  
Sleep and Breathing

**ANEXO B**

---

**Carta de aceite do Estudo II ao periódico internacional**

**Date:** Dec 18, 2013  
**To:** "Renata Trimer" retrimer@hotmail.com  
**cc:** sshikora@partners.org, obsu.rodriguez@gmail.com, ramona.cabiddu@gmail.com, mendesrg@hotmail.com, fernandocostafisio@yahoo.com.br, adoliveirajr@yahoo.com.br, audrey@ufscar.br, annamaria.bianchi@polimi.it  
**From:** "Obesity Surgery" obsu.rodriguez@gmail.com  
**Subject:** Ms# OBSU-D-13-00377R1 ACCEPTED

---

Dear Mrs Trimer:

I am pleased to inform you that your manuscript, "Heart Rate Variability and Cardio-Respiratory Coupling during sleep in Patients prior to Bariatric Surgery" (MS#OBSU-D-13-00377R1), has been accepted for publication in Obesity Surgery.

Approximately two weeks after your manuscript is forwarded to the Production Editor, you should receive e-mailed notification from Springer outlining the steps required to acquire your online proofs. If any specific items are still needed at that time, the Production Office will contact you directly.

For queries regarding your accepted paper, please contact our Managing Editor, Deana Rodriguez at obsu.rodriguez@gmail.com, or by phone: (562) 961-9928. Please remember to always include your manuscript number, #OBSU-D-13-00377R1, whenever inquiring about your manuscript.

Also, as a published author in Obesity Surgery, we may periodically call on you as a reviewer, and send you papers which we feel would benefit from your thorough peer review. Thank you.

Sincerely,

Dr. Scott A. Shikora  
Editor-in-Chief  
Obesity Surgery

-----

Deana Rodriguez  
Managing Editor

Editorial Office  
Phone: (562) 961-9928  
Fax: (562) 321-5789  
Email: obsu.rodriguez@gmail.com  
~~~

\*\*\*\*\*

---



## ANEXO C



## UNIVERSIDADE FEDERAL DE SÃO CARLOS

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA EM SERES HUMANOS  
 Via Washington Luiz, Km. 235 - Caixa Postal 676  
 CEP 13.565-905 - São Carlos - SP - Brasil  
 Fones: (016) 3351-8028 Fax (016) 3351-8025 Telex 162369 - SCUF - BR  
[cephumanos@power.ufscar.br](mailto:cephumanos@power.ufscar.br) <http://www.propq.ufscar.br>

## Parecer Nº. 401/2010

CAAE: 2570.0.000.135-10

**Título do projeto:** Estudo do comportamento autonômico cardíaco e da saturação de oxigênio de pacientes portadores da síndrome da apnéia obstrutiva do sono

**Pesquisadores (as):** RENATA TRIMER, AUDREY BORGHI SILVA


**Processo:** 23112.002328/2010-33

**Conclusão**

As pendências apontadas no Parecer nº 297/2010 foram satisfatoriamente resolvidas. **Projeto aprovado.** Atende as exigências contidas na Resolução 196/96, do Conselho Nacional de Saúde.

**Normas a serem seguidas**

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2.d).
  - O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS Item III.3.z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.
  - O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
  - Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97, item III.2.e).
  - Relatórios parciais e final devem ser apresentados ao CEP, inicialmente dentro de 1 (um) ano a partir desta data e ao término do estudo.
- São Carlos, 10 de novembro de 2010.

  
 Prof. Dr. Daniel Vendruscolo  
 Coordenador do CEP/UFSCar

---

**ANEXO D****Artigos Publicados no Doutorado**

# Is there a chronic sleep stage-dependent linear and nonlinear cardiac autonomic impairment in obstructive sleep apnea?

R. Trimer · R. G. Mendes · F. S. M. Costa ·  
L. M. M. Sampaio · A. Delfino Jr · R. Arena · F. Aletti ·  
M. Ferrario · A. Borghi-Silva

Received: 25 June 2013 / Revised: 9 September 2013 / Accepted: 30 September 2013  
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2013

## Abstract

**Rationale** Obstructive sleep apnea (OSA) is a respiratory disorder that has the potential to negatively impact heart rate variability (HRV) during the sleep cycle. However, it is uncertain whether there is a chronic sleep stage-dependent linear and nonlinear cardiac autonomic impairment in OSA. The aim of this study was to perform HRV analysis in apnea-free samples as well as during stage 2 and rapid eye movement (REM) sleep in mild and moderate OSA (MiOSA and MOSA, respectively) subjects as well as health controls (NonOSA). **Methods** This study included 20 MiOSA (37±14 years), 20 MOSA (39±8 years), and 18 NonOSA (36±8 years) subjects. Subjects underwent in-laboratory overnight polysomnography with electrocardiography recording. HRV indices were obtained by analyzing the R–R intervals (RRis) in 5-min apnea-free samples by the linear frequency domain [low frequency (LF), high frequency (HF) and LF/HF], Poincaré plot [standard

deviation (SD1) and (SD2)], recurrence plot [mean line length (Lmean)], recurrence rate (REC), determinism (DET), and Shannon entropy (ShanEn).

**Results** The MOSA group presented with higher LF, LF/HF, and DET indices compared to NonOSA as well as a lower parasympathetic index (HF), suggesting sympathetic hyperactivity in MOSA subjects. Interestingly, MiOSA subjects failed to show the expected linear HRV difference between sleep stages, as observed in NonOSA, which may represent an early onset of autonomic impairment at this stage of OSA.

**Conclusion** In OSA patients, there is a chronic sleep stage-dependent impairment of linear and nonlinear cardiac autonomic modulation. Interestingly, this impairment may be identifiable during the early stages of the disease.

**Keywords** Obstructive sleep apnea · Heart rate variability · OSA · Autonomic nervous system

R. Trimer · R. G. Mendes · A. Borghi-Silva  
Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory,  
Federal University of São Carlos, São Paulo, Brazil

F. S. M. Costa · A. Delfino Jr  
Sleep Institute of São Carlos, São Paulo, Brazil

L. M. M. Sampaio  
Nove de Julho University, São Paulo, SP, Brazil

R. Arena  
Department of Physical Therapy, College of Applied Health  
Sciences, University of Illinois Chicago, Chicago, IL, USA

F. Aletti · M. Ferrario  
Dipartimento di Bioingegneria, Politecnico di Milano, Milan, Italy

R. Trimer (✉)  
Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory, Nucleus of Research in  
Physical Exercise, Physiotherapy Department, Federal University of  
São Carlos, Rod. Washington Luis, Km 235, São Carlos, Brazil  
e-mail: retrimer@hotmail.com

## Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is a respiratory disorder characterized by recurrent airflow obstruction caused by total or partial collapse of the upper airway [1–3]. Epidemiological studies have shown a 33 % prevalence of OSA among the 50–70 year-old population [2, 4]. Chronic loud snoring, excessive daytime sleepiness [5], personality changes [6], and deterioration of quality of life [7] are the most common symptoms of OSA.

Previous research has demonstrated OSA has a negative impact on cardiac autonomic function [5]. Specifically, autonomic nervous system (ANS) (sympathetic and parasympathetic) control of heart rate (HR) appears unstable in patients with OSA and has been linked with an increased risk of cardiovascular events and mortality [8–13]. A non-invasive and clinically valuable measure providing insight

into ANS balance is heart rate variability (HRV) [14, 15]. Studies have proposed the use of HRV assessed from ECG recordings, which is part of polysomnographic monitoring, as a simple and economical solution for the diagnosis of OSA [16–18].

Traditionally, HRV has been measured in the time and frequency domain [19, 20]. More recently, nonlinear HRV analysis has been receiving increasing recognition, as it appears to be more sensitive in detecting autonomic dysfunction compared to other diagnostic approaches. For example, Mäkikallio et al. [21] reported that some nonlinear indices are able to detect subtle changes in HR dynamics better than conventional linear analyses and suggested that the mechanisms involved in cardiovascular regulation are better characterized in a nonlinear fashion.

Most of these HRV studies are based on a full night of HR signal analysis, comparing OSA with healthy subjects or OSA subgroups according to disease severity with the goal of discovering physiologic measures that allow for distinction among them. Lado and colleagues [22] conducted a HRV investigation during an apnea-free sleep period to determine if HRV changes represent a chronic autonomic imbalance in OSA. These authors showed that spectral analysis could discriminate mild from severe OSA. In this context, to our knowledge, the combination of linear and additional nonlinear analysis was not investigated, which could potentially detect ANS dysfunction in even less severe, earlier, stages of the disease.

In addition, differences in HRV during different sleep stages throughout the night have been demonstrated [21]. Although HRV may be influenced by sleep stages, some investigators posit that these changes do not differ significantly when comparing OSA to NonOSA cohorts [23]. Moreover, these sleep stage recordings used to support this hypothesis did not use apnea-free samples. More specifically, no studies have investigated (1) the existence of linear and nonlinear HRV changes using HR signal intervals without apneic episodes in patients affected by OSA or (2) if the change in HRV is sleep stage-dependent. Thus, our specific aims were to investigate whether the ANS alterations in OSA patients are a chronic condition (evaluating linear plus nonlinear HRV indices during an apnea-free sleep period) and to discover if these changes vary depending on the different sleep stages [i.e., stage 2 and rapid eye movement (REM) sleep] in earlier stages of the disease, specifically mild and moderate OSA.

We hypothesize that (1) OSA may affect linear and nonlinear ANS modulation, even during sleep periods that were free from apnea events, and (2) there is a linear and nonlinear HRV difference between apparently healthy subjects and OSA subjects during the different sleep stages analyzed.

## Methods

This was a single-center, cross-sectional, retrospective study involving patients with mild and moderate OSA. Subjects were selected from the sleep institute database of our institution between February and December 2012. The study protocol was approved by the local ethics review committee (401/2010), and all participants signed written informed consent forms prior to enrollment, and the study was conducted in full accordance with the Declaration of Helsinki. The trial was registered in RBR-3jbm6d.

### Patients and polysomnographic recordings

The database used in the present study consisted of in-laboratory overnight polysomnography (PSG) recordings of 58 patients referred to our sleep laboratory for evaluation of apnea, snoring, and excessive daytime sleepiness. Exclusion criteria were as follows: patients younger than 18 years, permanent or paroxysmal atrial fibrillation, permanent ventricular or atrial pacing, current tobacco use, pulmonary disease, periodic leg movements, and participation in trials with continuous positive airway pressure devices in the previous 6 months. PSGs with insufficient REM time sleep or those that displayed an insufficient quality of their ECG recordings were also excluded.

Overnight PSG recordings were performed using the iCelera Fast-Poli 26i (Homed, São Paulo, Brazil) device that allowed for electroencephalogram, electrooculogram, oronasal flow by thermistor, transducer nasal pressure, thoracoabdominal movement, electrocardiogram, and snoring and body position monitoring [24]. A sleep specialist blinded to study analyzed the data of visually scored polysomnographic records for sleep stages and apnea events. Total sleep time, number and duration of REM periods, and number and duration of arousals were also measured [25].

Sleep stages, hypopneas, apneas, and arousals were scored using the standard recommended by the American Academy of Sleep Medicine (AASM) [26]. Apnea was defined as the absence of airflow for more than 10 s, and hypopnea as the reduction of respiratory flow for at least 10 s accompanied by a decrease of 4 % or more in the saturation of hemoglobin.

After overnight PSG, OSA was diagnosed by the apnea–hypopnea index (AHI), calculated by dividing the number of apneas and hypopneas by the number of hours of sleep [27]. Subjects were then categorized into three groups: moderate OSA ( $n=20$ ;  $15<AHI<30$ ), mild OSA ( $n=20$ ,  $5<AHI<15$ ), and NonOSA ( $n=18$ ,  $AHI<5$ ) groups [24].

### Linear and nonlinear analysis of HRV

Electrocardiographic signals were acquired using the PSG device at a sampling rate of 128 Hz. After acquisition, the

signals were visually inspected and corrected for ectopic beats. Only segments with >90 % pure sinus beats were included in the final analysis. The data were entered into Kubios HRV Analysis Software (MATLAB, version 2 beta, Kuopio, Finland). HRV analysis was performed during REM and stage 2 non-REM sleep.

In order to standardize the selection of the segments, the whole PSG recording ( $\approx 6$  h) was divided into three parts ( $\approx 2$  h). Five-minute apnea-free sleep segments were selected within each PSG recording part (1/3, 2/3, and 3/3 of overnight data length) of REM and stage 2 non-REM sleep. The HRV indices were analyzed in 5-min segments, and the average of each was considered for statistical analysis.

The nonlinear analysis of the Poincaré plot of RR intervals (RRis) was applied, and the following two descriptors of the Poincaré plot were used: standard deviation (SD1), usually interpreted as a measure of short-term HRV, which is mainly caused by respiratory sinus arrhythmia (parasympathetic modulation), and SD2, which is interpreted as a measure of both short- and long-term HRV (overall HRV) [28]. These indices can infer the notion of different temporal effects of changes in the vagal and sympathetic modulation of the HR on the subsequent R–R intervals without a requirement for a stationary quality of the data [28–30].

A recurrence plot (RP) analysis was performed as well, and the following indices were assessed: mean line length (Lmean), recurrence rate (REC), determinism (DET), and Shannon entropy (ShanEn) [29, 30]. These measures are related with the predictability and complexity of the deterministic structure in the system [29–31].

Linear frequency domain HRV was computed by fast Fourier transformation. Two spectral components were obtained: low frequency (LF), from 0.04 to 0.15 Hz, and high frequency (HF), from 0.15 to 0.4 Hz. The spectral components were expressed in normalized units (nu). Normalization is obtained by dividing the absolute power of a spectral component (LF or HF) by the total power minus the power of the component, with a frequency range between 0 and 0.03 Hz (very low frequency), and then multiplying this ratio by 100 [32, 33].

### Statistical analysis

Statistical analysis was conducted to verify possible differences among the groups (mild and moderate OSA patients and control group) and between sleep stages (stage 2 and REM) within groups. Results were reported as mean values and SDs. Paired *t* tests were performed for within-patients HRV comparisons between sleep stages, and one-way ANOVA (post hoc Tukey) was used to test for differences among groups (HRV indices and polysomnographic and demographic parameters). The Pearson product–moment correlation coefficient was computed to assess the relationship between the

nonlinear and linear HRV indices. A *p* value less than 0.05 was considered significant for all tests. The analyses were performed with SigmaPlot version 11.0 (Systat Software, Germany).

### Results

The study groups consisted of 20 mild and 20 moderate OSA patients as well as 18 NonOSA subjects serving as controls. The demographic characteristics and polysomnographic parameters are summarized in Table 1. There were no significant differences in age and sleep efficiency among studied groups. As expected, mild and moderate OSA patients presented with higher AHI index values compared to the NonOSA group. The AHI index was also higher in the moderate OSA group compared to that in the mild OSA group. The moderate OSA group also presented with higher values of oxygen desaturation index (ODI) compared to both mild OSA and NonOSA groups. Regardless of severity, subjects with OSA also displayed a longer time with oxygen saturation below 90 % compared to NonOSA subjects.

Figure 1 shows the results of the HRV nonlinear DET index and linear spectral indices for each group in sleep stages 2 and REM. As expected, NonOSA subjects presented with higher values for both LF and LF/HF in REM sleep compared to stage 2 sleep, while the mild OSA group did not demonstrate the same autonomic behavior between these sleep stages. Moderate OSA patients also presented with higher values for both LF and LF/HF in REM sleep when compared with stage 2 and REM sleep of controls. Regardless of the comparison, the moderate OSA group demonstrated higher values for the DET index during REM compared to stage 2 sleep.

**Table 1** Demographic and polysomnographic parameters in control group and mild OSA and moderate OSA groups

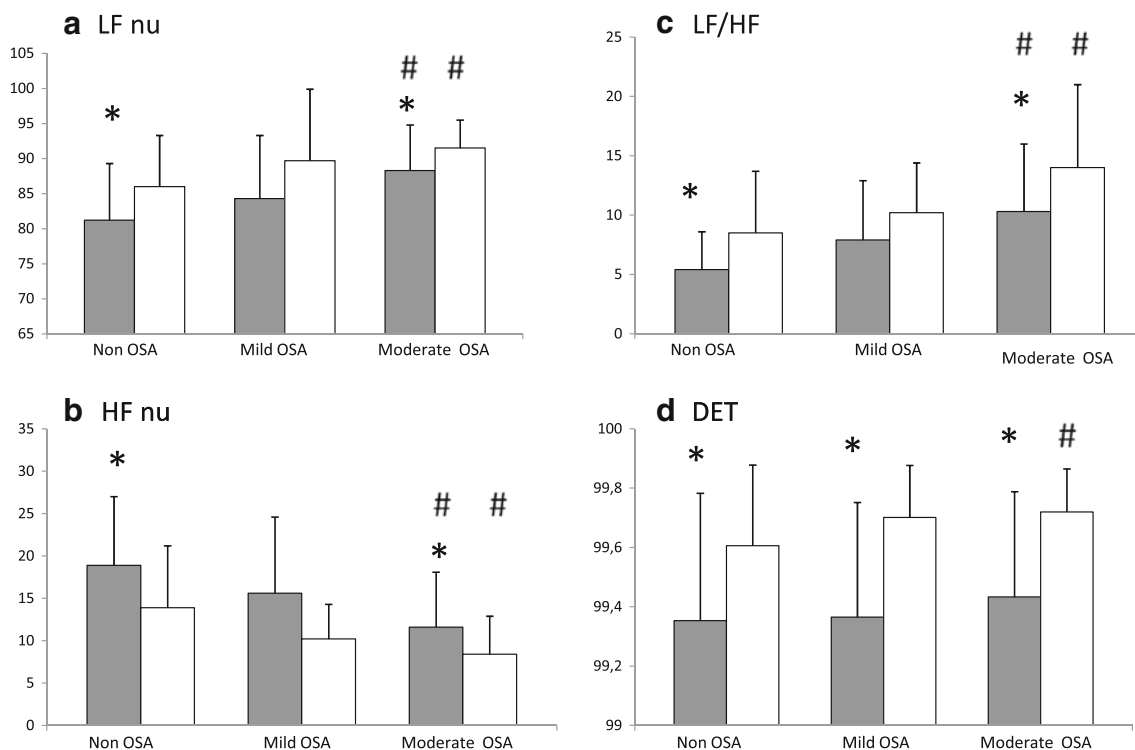
|                          | NonOSA<br>( <i>N</i> =18) | Mild OSA<br>( <i>N</i> =20) | Moderate OSA<br>( <i>N</i> =20) |
|--------------------------|---------------------------|-----------------------------|---------------------------------|
| Men                      | 8 (44 %)                  | 6 (30 %)                    | 13 (65 %)                       |
| Age (years)              | 36±8                      | 37±14                       | 39±8                            |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 25±3                      | 27±5                        | 30±5                            |
| AHI (events/h)           | 2.8±1.2                   | 8.4±2.5 <sup>a</sup>        | 19.6±3.7 <sup>a, b</sup>        |
| Sleep efficiency (%)     | 92±3                      | 85±7                        | 88±4                            |
| ODI (4 % level)          | 3.6±2.5                   | 6.9±3.3                     | 23.4±8.0 <sup>a, b</sup>        |
| T90 (min)                | 2.1±3.5                   | 7.7±12 <sup>a</sup>         | 17.7±16 <sup>a, b</sup>         |

Data are expressed as mean ± SD

OSA obstructive sleep apnea, BMI body mass index, AHI apnea/hypopnea index, ODI oxygen desaturation index, T90 cumulative time spent below 90 % saturation

<sup>a</sup> Differences in NonOSA group

<sup>b</sup> Difference in mild OSA group



**Fig. 1** Linear and nonlinear indices in sleep stage 2 (gray bars) and REM (white bars) for OSA and NonOSA groups in **a** LF nu, **b** HF nu, **c** LF/HF ratio, and **d** DET. Asterisk indicates a difference between sleep

stages within patients ( $p < 0.05$ ), and number sign indicates difference vs. NonOSA

The Poincaré and recurrence plot analysis results for each group and sleep stages studied are shown in Table 2. HRV differences between sleep stages are apparent among all groups. The REM sleep stage demonstrated higher values for HRV indices (SD2, Lmean, REC, and ShanEn) compared to sleep stage 2 in all groups, with the exception of the SD1 index.

The Pearson coefficient demonstrated a significant correlation between DET and HF during sleep stage 2 ( $r = -0.58, p < 0.01$ ) and REM ( $r = -0.22, p < 0.05$ ).

Moreover, a significant relationship between DET and LF during sleep stage 2 ( $r = 0.58, p < 0.01$ ) and REM ( $r = 0.22, p < 0.05$ ) were also found.

**Discussion**

The present study was undertaken to investigate possible chronic sleep stage-dependent changes in ANS modulation in OSA patients. To our knowledge, this is the first study to

**Table 2** Linear and nonlinear HRV indices in sleep stage 2 and REM for OSA and NonOSA groups

|               | NonOSA     |                         | Mild OSA   |                         | Moderate OSA |                         |
|---------------|------------|-------------------------|------------|-------------------------|--------------|-------------------------|
|               | Stage 2    | REM                     | Stage 2    | REM                     | Stage 2      | REM                     |
| SD1, ms       | 7.2±2.7    | 7.9±3.2                 | 7.48±2.4   | 8.1±2.5                 | 7.8±2.9      | 8.1±2.3                 |
| SD2, ms       | 35.4±16    | 51.2±26 <sup>a</sup>    | 36.0±13    | 60.2±26 <sup>a</sup>    | 38.4±16      | 65.0±29 <sup>a</sup>    |
| Lmean (beats) | 12.17±2.52 | 15.88±4.39 <sup>a</sup> | 12.20±3.08 | 17.57±3.91 <sup>a</sup> | 13.61±4.32   | 16.67±4.32 <sup>a</sup> |
| REC (%)       | 38.56±5.78 | 43.25±7.47 <sup>a</sup> | 37.72±6.95 | 45.56±5.18 <sup>a</sup> | 40.57±7.37   | 45.08±5.94 <sup>a</sup> |
| ShanEn        | 3.22±0.33  | 3.46±0.34 <sup>a</sup>  | 3.21±0.36  | 3.58±0.18 <sup>a</sup>  | 3.34±0.26    | 3.51±0.20 <sup>a</sup>  |

Data are presented as mean ± SD

OSA obstructive sleep apnea, SD1 the standard deviation measuring the dispersion of points in the plot perpendicular to the line of identity, SD2 the standard deviation measuring the dispersion of points along the identity line, Lmean mean line length, REC recurrence rate, DET determinism, ShanEN Shannon entropy

<sup>a</sup> Significant differences between stage 2 and REM

reveal an ANS impairment in OSA patients, even during apnea-free sleep periods, and this change is dependent on the sleep stage analyzed.

This main finding was verified by different linear and nonlinear HRV indices among groups in periods free of respiratory events. The moderate OSA group presented higher values of linear (LF and LF/HF) and nonlinear (DET) indices compared to the NonOSA group in both sleep stages analyzed as well as lower values of the linear parasympathetic index (HF), suggesting that this severity level of OSA produces sympathetic hyperactivity. In addition, the mild OSA patients failed to show the expected difference between sleep stages in the LF and LF/HF ratio, as observed in NonOSA patients, which may represent the early onset of autonomic impairment at this level of OSA. Thus, as we hypothesized, ANS modulation may already demonstrate a characteristic of chronic impairment in the early stages (i.e., mild OSA).

A number of studies have shown that OSA has a close relationship with cardiovascular disease [2, 34–36]. In these patients, ANS abnormalities including an increased resting HR, decreased cardiac rhythm activity, and increased sympathetic tone are considered to be involved in the development of cardiovascular diseases [37]. Therefore, the assessment of ANS cardiac modulation in OSA patients has potential clinical utility as, among other things, a means to identify individuals at highest risk for untoward events.

It is known that deleterious changes in cardiovascular function accompany every apnea event [38]. During the apnea episode, a relative bradycardia is observed, while after the event, reconstitution of respiration and a relative tachycardia ensues [39, 40]. Nonetheless, the measurement of HRV during segments with apnea can be difficult because the events, per se, cause dramatic alterations in HRV, which violates the stationary condition required for frequency domain analysis [17]. In this study, we used apnea-free sleep periods for linear and nonlinear HRV analyses, which have been only recently investigated in other chronic conditions such as post-myocardial infarction (MI) [42].

Most of the studies evaluate ECG signals that included apnea and arousal events, and a few studies have analyzed HRV during an apnea-free sleep period. Song and colleagues [20] studied the influence of OSA on HRV, by analyzing time and frequency domain analysis in moderate and severe OSA. These investigators found that the LF/HF ratio, which is closely related to sympathetic nervous system activity, may be affected by the severity of sleep apnea. However, in this study, HR signals were only reported to be free of artifacts, while no detailed information about the HR signal period analyzed was provided.

Vanoli et al. [43] compared frequency domain HRV between post-MI and controls in REM and non-REM sleep. They observed reduced vagal activity following MI in non-REM sleep and pronounced sympathetic

activity during REM sleep. In our study, we found similar results in moderate OSA patients, although with distinct methodological differences, specifically, monitoring HR signals without events.

Dingli et al. [18] applied frequency domain HRV analysis to 2-min windowed RRi centered at the end of apneic events and found that HRV results were consistent with SNS enhancement during sleep due to apnea, which may help explain the increased cardiac risk. In a recent study, Jilek and colleagues [19] also demonstrated that patients with OSA presented with sympathetic overdrive not only during phases of hypopnea and obstructive apnea but also in nonapnea intervals, before and after events. Their results also demonstrate higher values for the LF/HF ratio during hypopnea and obstructive apnea episodes.

In mild OSA, we did not observe differences between sleep stage 2 and REM patients by linear HRV indices. This is an interesting result that may be interpreted as an early identification of impaired cardiac ANS modulation since the varying sleep stage response (i.e., stage 2 vs. REM) was expected, as observed in NonOSA subjects. We also did not observe differences in these values when compared to NonOSA subjects, which contrasts from the results observed in the study by Lado et al. [22]. Specifically, they observed that mild and severe OSA subjects presented with lower values of linear indices compared to controls when evaluated throughout the night.

In the moderate OSA group, subjects presented with higher values of indices related to sympathetic predominance and sympathovagal balance (LF and LF/HF ratio) and nonlinear indices during REM sleep compared to stage 2.

Another study [22] calculated HRV indices in 5-min-long intervals to investigate whether there were differences between intervals with and without apnea episodes. Consistent with our results, this study showed that HRV spectral indices in both apneic and normal breathing intervals are statistically different between OSA patients and healthy controls, demonstrating lower HRV in OSA subjects throughout the night. These results contributed to the hypothesis that cardiovascular risk remains constant for OSA patients. One difference in the present study was the additional analysis of nonlinear HRV indices.

In our study, the HRV measurements were made only during apnea-free periods, representing an important methodological difference. Thus, it was possible to demonstrate that independent of the HRV alterations that occur during apnea episodes, there is a chronic change in cardiac ANS modulation in both mild and moderate OSA patients. While these changes were more apparent in moderate OSA, subjects with mild OSA did also present with differences compared to subjects without OSA. Specifically, cardiac ANS modulation in subjects with mild OSA did not respond to different sleep stages in the same way individuals without OSA did. This can be considered useful information for recognition of patients with

OSA who have established or emerging increase in risk for cardiovascular events.

In this context, choosing an apnea-free ECG period for analysis presents an interesting possibility for HRV analysis during sleep, reflecting a more stable condition, which, however, may be difficult depending of severity of OSA. Patients with more severe OSA do not have long event-free periods during sleep, and many have subclinical events that are not scored but are still associated with significant disruptions in cardiac ANS function. In this study, we analyzed the ECG signal from three parts of the night, with 5 min averages corresponding to the stages studied (stage 2 and REM) to improve the HRV analysis of patients. Furthermore, the present study did not include patients with severe OSA, who could present with instability of normal breathing and potential arrhythmias produced by oxygen desaturation, which could be interpreted as a methodological bias.

To our knowledge, some studies have evaluated HRV only by spectral analysis during different sleep stages. Scholz et al. [41] and Cabiddu et al. [42] already demonstrated that in NonOSA subjects, REM sleep is marked for an increased sympathetic modulation observed in HRV spectral analysis. They observed that LF/HF ratio was higher during REM sleep when compared to stage 2 of sleep. In our study, although the mild OSA group presented the same behavior of the other groups in the analysis, we could not see statistical difference within stage 2 and REM. We believed that this finding is important instead that in a relative small number of subjects, we have been able to observe differences. However, in contrast with the present study, Scholz et al. [41] and Cabiddu et al. [42] did not study nonlinear HRV indices, and they did not exclude apnea intervals during the HRV analysis.

In relation to nonlinear analysis, the Poincaré plot SD2 descriptor displayed larger values during REM in all subjects when compared with sleep stage 2. This index is inferred by overall HRV and demonstrated a higher variation in REM sleep in OSA and NonOSA patients. When we applied recurrence plot analysis, we also observed that Lmean, recurrence rate, and Shannon entropy were higher in the REM stage in all subjects as well as the DET.

Among all nonlinear indices, only DET demonstrated intergroup differences, with higher values in REM sleep in moderate OSA subjects compared to the NonOSA group, which can be attributed to overactive sympathetic activation in this moment since we observed a significant and positive relationship between DT and LF. These results suggest that nonlinear HRV may not be as sensitive of an indicator for ANS dysfunction during the earlier stages of OSA compared to linear domain frequency indices.

The nonlinear analysis of HRV can be characterized as random or correlated HR patterns. Thus, two patients could have the same values for RRI, but one could have a very

normal, organized HR pattern, and the other could have a highly random and disorganized HR pattern. In this way, nonlinear indices can be useful to detect dynamic changes in HRV in OSA patients [29, 30].

### Limitations of study

A limitation of the study was the relatively small sample size, no formal calculation to find the needed number of patients for comparison, and no prior knowledge about precision for HRV nonlinear measurements and skewness of their distribution. Another limitation of this study was the exclusion of severe OSA due to difficulty in obtaining enough HR signals free of events. Moreover, the first-night effect was not considered in this study. Increased sleep latency, decreased overall sleep time, increased wake frequency, and invasion of alpha in non-REM sleep may occur due to first-night effects [43]. However, polysomnography was conducted under the same conditions on all subjects, and thus, first-night effects likely did not influence the comparisons among groups. Another possible limitation is the fact that in this study, we only analyzed the subjects during sleep, and thus, we could not compare HRV values obtained while the subjects were awake. The measure of sympathetic activation during wakefulness in the resting state would be complementary to our analysis as well as the analysis of ANS modulation during other conditions such as physical exercise.

### Conclusion

In subjects with OSA, there is a chronic and sleep stage-dependent impairment of linear and nonlinear cardiac ANS modulation. Interestingly, this impairment can be identified in the early stages of the disease.

**Acknowledgments** We thank the dedicated sleep technologists and administrative staff of the Sleep Institute of São Carlos. This study was supported by FAPESP 2009/01842-0.

**Conflict of interest** This was not an industry-supported study. The authors have indicated no financial conflicts of interest.

### References

1. Kapur VK (2010) Obstructive sleep apnea: diagnosis, epidemiology, and economics. *Respir Care* 55(9):1155–1164
2. Park JG, Ramar K, Olson EJ (2011) Updates on definition, consequences, and management of obstructive sleep apnea. *Mayo Clin Proc* 86(6):549–555
3. Caples SM, Gami AS, Somers VK (2005) Obstructive sleep apnea. *Ann Intern Med* 142(3):187–197



4. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA (2010) Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Med* 11:441–446
5. Resta O, Foschino-Barbaro MP, Legari G, Talamo S, Bonffito P, Palumbo A, Minenna A, Giorgino R, De Pergola G (2001) Sleep-related breathing disorders, loud snoring and excessive daytime sleepiness in obese subjects. *Int Obes Relat Metab Disord* 25(5):669–675
6. Gugliemi O, Sánchez AL, Jurado-Gámez B, Buela-Casal G, Bardwell WA (2011) Obesity and sleep quality: the predictors of depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Rev Neurol* 52(9):515–521
7. Bradley TTD, Floras JS (2003) Sleep apnea and heart failure: part I: obstructive sleep apnea. *Circulation* 107(12):1671–1678
8. Drager LF, Bortolotto LA, Lorenzi MC, Figueiredo AC, Krieger EM, Lorenzi-Filho G (2005) Early signs of atherosclerosis in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 172:613–618
9. Figueroa MS, Peters JI (2006) Congestive heart failure: diagnosis, pathophysiology, therapy, and implications for respiratory care. *Respir Care* 51(4):403–412
10. Marshall NS, Wong KKH, Liu PY, Cullen SRJ, Knuiman MW, Grustein RR (2008) Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep* 31(8):1079–1085
11. Gami AS (2005) Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med* 352(12):1206–1214
12. Narkiewicz K, van de Borne PJ, Montano N, Dyken ME, Phillips BG, Somers VK (1998) Contribution of tonic chemoreflex activation to sympathetic activity and blood pressure in patients with obstructive sleep apnea. *Circulation* 97:943–945
13. Narkiewicz K, Montano N, Cogliati C, van de Borne PJ, Dyken ME, Somers VK (1998) Altered cardiovascular variability in obstructive sleep apnea. *Circulation* 98:1071–1077
14. Park DH, Shin CHJ, Hong SCH, Yu J, Ryu SH, Kim EJ, Shin HB (2008) Correlation between the severity of obstructive sleep apnea and heart rate variability indices. *J Korean Med Sc* 23:226–231
15. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK (2009) Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA* 290:1906–1914
16. Gula LJ, Krahn AD, Skanes A, Ferguson KA, George C, Yee R, Klein JG (2003) Heart rate variability in obstructive sleep apnea: a prospective study and frequency domain analysis. *Ann Noninvasive Electrocardiol* 8:144–149
17. Stein PK, Pu Y (2012) Heart rate variability sleep and sleep disorders. *Sleep Med Rev* 16:47–66
18. Dingli K, Assimakopoulos T, Wraith PK, Fietze I, Witt C, Douglas NJ (2003) Spectral oscillations of RR intervals in sleep apnoea/hypopnoea syndrome patients. *Eur Respir J* 22:943–950
19. Jilek C, Gebauer J, Muders F, Arzt M, Riegger G, Pfeifer M, Wensel R (2012) Polysomnography underestimates altered cardiac autonomic control in patients with obstructive sleep apnea. *Herzschritztel Elektrophys* 23:45–51
20. Song MK, Hyun Ha J, Ryu SH, Yu J, Park DH (2012) The effect of aging and severity of sleep apnea on heart rate variability indices in obstructive sleep apnea syndrome. *Psychiatry Investig* 9:65–72
21. Mäkikallio TH, Tapanaine JM, Tulppo M, Huikuri HV (2002) Clinical applicability of heart rate variability analysis by methods based on non linear dynamics. *Card Electrophysiol Rev* 6(3):250–255
22. Lado MJ, Mendez AJ, Rodriguez-Linares L, Otero A, Vila XA (2012) Nocturnal evolution of heart rate variability indices in sleep apnea. *Comput Biol Med* 42:1179–1185
23. Penzel T, Kantelhardt JW, Lo CC, Voigt K, Vogelmeier C (2003) Dynamics of heart rate and sleep stages in normals and patients with sleep apnea. *Neuropsychopharmacology* 28(Suppl 1):S48–S53
24. Bradley VV, Giallanza P (2008) Technical review of polysomnography. *Chest* 134:1310–1319
25. Patil SP (2010) What every clinician should know about polysomnography. *Respir Care* 55(9):1179–1193
26. Redline S, Budhiraja R, Kapur V, Marcus CL, Mateika JH, Mehra R, Parthasarthy S, Somers VK, Strohl KP, Sulit LG, Gozal D, Wise MS, Quan SF (2007) The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. *J Clin Sleep Med* 3(2):169–200
27. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, Chokroverty S, Grigg-Damberger HM, Kapen S, Keenan SA, Kryger MH, Penzel T, Pressaman MR, Iber C (2007) The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* 3(2):121–13
28. Piskorski J, Guzik P (2007) Geometry of the Poincaré plot of RR intervals and its asymmetry in healthy adults. *Physiol Meas* 28:287–300
29. Rajendra Acharya U, Paul Joseph K, Kannathal N, Lim CM, Suri SJ (2006) Heart rate variability: a review. *Med Bio Eng Comput* 44:1031–1051
30. Webber CL Jr, Zbilut JP (1994) Dynamical assessment of physiological systems and states using recurrence plot strategies. *J Appl Physiol* 76(2):965–973
31. Voss A, Shulz S, Schroeder R, Baumert M, Caminal P (2009) Methods derived from nonlinear dynamics for analysing heart rate variability. *Phil Trans R Soc A* 277–296
32. No authors listed (1996) 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. *Eu Heart J* 17(3):354–81
33. Malliani A, Pagani M, Lombardi F, Cerutti S (1991) Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. *Circulation* 84(2):482–492
34. Kasai T, Bradley D (2011) Obstructive sleep apnea and heart failure: pathophysiologic and therapeutic implications. *J Am Coll Cardiol* 57:119
35. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM (2009) Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med* 6(8):e1000132
36. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HC (2009) Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *The Am J Med* 122:1122–1127
37. Parish JM, Sommers VK (2004) Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Mayo Clin Proc Aug* 79(8):1036–1046
38. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM (1989) Contrasting effects of hypoxia and hypercapnia on ventilation and sympathetic activity in humans. *J Appl Physiol* 67:2101–2106
39. Somers VK, Mark AL, Zavala DC, Abboud FM (1989) Influence of ventilation and hypocapnia on sympathetic nerve responses to hypoxia in normal humans. *J Appl Physiol* 67:2095–2100
40. Guilleminault C, Poyares D, Rosa A, Huang YS (2005) Heart rate variability, sympathetic and vagal balance and EEG arousals in upper airway resistance and mild obstructive sleep apnea syndromes. *Sleep Med* 6(5):451–457
41. Scholz UJ, Bianchi AM, Cerutti S, Kubicki S (1997) Vegetative background of sleep: spectral analysis of the heart rate variability. *Physiol Behav* 62(5):1037–4
42. Cabiddu R, Cerutti S, Viardot G, Bianchi AM WS (2012) Modulation of the sympatho-vagal balance during sleep: frequency domain study of heart rate variability and respiration. *Frontiers in physiology* 3(45):1–10
43. Vanoli E, Adamson PB, Ba-Lin PGD, Lazzara R, Orr WC (1995) Heart rate variability during specific sleep stages. *Circulation* 91:1918–1922



# Heart Rate Variability and Cardio-respiratory Coupling During Sleep in Patients Prior to Bariatric Surgery

R. Trimer · R. Cabiddu · R. G. Mendes · F. S. M. Costa ·  
A. D. Oliveira Jr · A. Borghi-Silva · A. M. Bianchi

© Springer Science+Business Media New York 2014

**Abstract** Obesity is associated with increased cardiac risk of morbidly and mortality and for the development and progression of obstructive sleep apnea (OSA). Severity of obesity negatively affects the heart rate variability (HRV) in patients with indication for bariatric surgery (BS). The purpose of this study is to determine if the severity of obesity alters the autonomic cardiac regulation and the cardio-respiratory coupling during sleep using spectral analysis of HRV and respiration variability signals (RS) in patients prior to BS. Twenty-nine consecutive preoperative BS and ten subjects (controls) underwent polysomnography. The spectral and cross-spectral parameters of the HRV and RS were computed during different sleep stages (SS). Spectral analysis of the HRV and RV indicated lower respiration regularity during sleep and a lower HRV in obese patients (OP) during all SS when compared with controls ( $p < 0.05$ ). Severely (SO) and super-obese patients (SOP) presented lower values of low frequency/high frequency (LF/HF) ratio and LF power during REM sleep and higher HF power ( $p < 0.05$ ), while morbidly obese (MO)

patients presented lower LF/HF ratio and LF power in SS-S2 and higher HF power when compared to controls ( $p < 0.05$ ). The cross-spectral parameters showed that SOP presented lower percentage of tachogram power coherent with respiration in SS-S3 when compared to controls ( $p < 0.05$ ). Patients prior to BS presented altered HRV and RV in all SS. SO, MO, and SOP presented altered cardio-respiratory coupling during sleep, and these alterations are related with severity of obesity and OSA parameters.

**Keywords** Bariatric surgery · Overnight polysomnography · HRV · Cardio-respiratory coupling

## Introduction

Obesity was declared a global epidemic by the World Health Organization and is associated with increased cardiac risk and higher indices of morbidly and mortality; moreover, it is considered as major risk factor for the development of obstructive sleep apnea (OSA) [1–4]. The prevalence of OSA in obese patients is nearly twice that of normal-weight adults [4–6].

OSA associated to obesity can be responsible for autonomic dysregulation, with impaired heart rate variability (HRV) that could contribute to myocardial ischemia or arrhythmias [7–10]. A better understanding about autonomic cardiac regulation, respiratory variations, and cardio-respiratory coupling (CRC) in obese patients that will undergo bariatric surgery would be important to manage the pre- and postoperative period. Thus, CRC indices may provide valuable insight into different aspects of the cardiorespiratory interaction, which the HRV investigation is not able to address [11]; moreover, they may provide additional information about surgery risks and perioperative complications, useful to support clinicians in the decision about interventions to decrease possible

---

The trial is registered in RBR-3jbm6d.

R. Trimer (✉) · R. G. Mendes · A. Borghi-Silva  
Cardiopulmonary Physiotherapy Laboratory, Physiotherapy  
Department, Federal University of São Carlos, Rodovia Washington  
Luís, KM 235-SP 310, São Carlos 13565-905, São Paulo, Brazil  
e-mail: retrimer@hotmail.com

R. Trimer  
CAPES Foundation, Ministry of Education of Brazil, Brasília,  
DF 70040-020, Brazil

R. Cabiddu · A. M. Bianchi  
Dipartimento di Elettronica, Informazione e Bioingegneria,  
Politecnico di Milano, Via Golgi, 39, 20133 Milan, Italy

F. S. M. Costa · A. D. Oliveira Jr  
Sleep Institute of São Carlos, Rua Padre Teixeira, 1152,  
São Carlos 13560-000, São Paulo, Brazil

complications and minimize risks as, for instance, the application of CPAP therapy [5, 6, 10].

During sleep, HRV is affected by sleep stage organization and by the presence, of apnea events. Respiration changes during sleep as well, becoming deeper and more regular during deep sleep, and shallower and more frequent during rapid eye movement (REM) sleep [11]. However, it is not known how severity of obesity affects the cardiac autonomic nervous system during sleep and if sleep stage organization influences HRV in obese patients. Given the fact that OSA in obesity is considered a major risk factor for cardiac autonomic impairment, we hypothesized that a more drastic HRV impairment would be found as severity of obesity increased.

Therefore, the aim of the study was to determine if the severity of obesity alters the autonomic cardiac regulation and the cardio-respiratory coupling during sleep using spectral analysis of HRV and respiration variability signals in patients prior to bariatric surgery.

## Methods

### Subjects

Consecutive patients referred to our sleep medicine clinic for preoperative evaluation of excessive daytime somnolence prior to bariatric surgery were included in the study. In order to classify the patients according to their level of obesity, the following BMI grading system was implemented [12]: severely obese (BMI, 35–39.9 kg/m<sup>2</sup>), morbidly obese (BMI 40–49.9 kg/m<sup>2</sup>), and super obese (BMI > 50 kg/m<sup>2</sup>). The patients completed a questionnaire concerning possible daily or nocturnal symptoms, intoxications, medication, and medical history. The inclusion criterion was the presence of a normal electrocardiogram (ECG) during wakefulness. A group of eutrophic subjects, who were referred with suspect of OSA, not confirmed after polysomnography, with apnea–hypopnea index (AHI) < 5 matched for age and sex, were also included in the present study (control group). The exclusion criteria were previous or current cardiovascular diseases, pulmonary disorders, diabetes mellitus, and substance abuse; patients who were on antihypertensive treatment or had a diagnosis of hypertension or of periodic limb movements during sleep (PLMS) were also excluded from the study.

### Signal Processing

Nocturnal polysomnographic (PSG) recordings were obtained from all subjects. Signals were acquired using Icelera Fast-Poli 26i (Homed, São Paulo, Brazil) device and included electroencephalogram, electro-oculogram, oronasal flow, nasal pressure, thoracoabdominal movement, ECG, snoring, and body position [13]. A sleep specialist analyzed the data and

visually scored PSG recordings for sleep staging and apnea events detection. Total sleep time, number and duration of REM periods, and number and duration of arousals were also measured [14].

Sleep stages, hypopneas, apneas, and arousals were scored using the standards recommended by the American Academy of Sleep Medicine [15]. OSA was diagnosed on the basis of the AHI, calculated by dividing the total number of apneas and hypopneas occurred over the whole night by the number of hours of sleep [16]. R peaks were detected on each ECG signal using the Pan–Tompkins algorithm [17]. The respirogram was extracted from each respiration signal by sampling it in correspondence of each R peak identified in the ECG signal [18].

### HRV Analysis

On both the tachogram and the respirogram, 5-min long stationary and free of artifacts portions were manually selected during wakefulness, sleep stages S2 and S3, and REM. Autoregressive (AR) analysis was performed on each tachogram and respiration portion to obtain an AR model to calculate the signal power spectral density (PSD). The Akaike Information Criterion (AIC) was used to choose the model order and the Yule–Walker equations were implemented to calculate the model coefficients [19]. The PSD was decomposed into single spectral components, following the method described in Baselli's study [20].

Spectral components of interest were identified on the HRV signal spectrum, namely, the power in the low frequency band (LF, 0.04–0.15 Hz), and the power in the high frequency band (HF, 0.15–0.4 Hz); normalized LF (LF<sub>nu</sub>) and normalized HF (HF<sub>nu</sub>) were computed as follows:

$$LF_{nu} = \frac{LF}{Pt - VLF} \quad (1)$$

$$HF_{nu} = \frac{HF}{Pt - VLF} \quad (2)$$

where PT is the total spectral power, and VLF is the power in the very low frequency band (VLF, < 0.01 Hz).

The values of the power in the LF and in the HF bands and the LF/HF ratio were calculated for each HRV signal, while for the respirogram, only the HF component was considered. A bivariate analysis was conducted on the tachogram and the respirogram portions, in order to obtain the cross-spectrum between them. The coherence between the signals in the HF band and the percentages of coherent and not-coherent power between the signals were also calculated. Average values were

calculated on all subjects for LF power, HF power, LF/HF ratio, HF band coherence, and percentage of tachogram power coherent and not coherent with respiration.

### Statistical Analysis

The results were compared using a Kruskal–Wallis one-way analysis of variance on ranks test, with post hoc Dunn's, in order to identify statistically significant differences in the tachogram LF and HF power and LF/HF ratio values, in the respirogram HF power and in the tachogram–respirogram coherence in the HF band during different sleep stages.

Spearman's correlation was applied between clinical data and HRV indices. Differences were considered significant when  $p < 0.05$ . The analyses were performed with Sigma Plot version 11.0 (Systat Software, Germany).

### Results

Sixty-five consecutive patients were evaluated prior to bariatric surgery. Of these, 50 patients were referred to our sleep clinic for preoperative evaluation. Twelve patients were excluded from the present study due to poor quality of the ECG signal, and nine were excluded due to poor quality of the respiration signal. The remaining 29 patients were included in this study. Seven of them were classified as severely obese (SO), 13 as morbidly obese (MO), and 9 as super obese (SOP). Ten eutrophic subjects without OSA composed the control group. Patients' characteristics are shown in Table 1.

As expected, in our population we found higher AHI, T90, and ODI in all obese patients when compared to controls, and we also found a strong correlation between BMI and ODI ( $r =$

0.68) and between BMI and AHI ( $r = 0.7$ ) in morbidly obese patients. The OSA stratification by BMI is presented in Table 2.

Figure 1 shows the HRV spectral indices during wakefulness and different sleep stages. As expected, the control group presented changes in the HRV indices during different stages of sleep with higher values of LF/HF ratio during stage S2 and REM sleep when compared with wakefulness ( $p < 0.5$ ). The same behavior did not characterize the obese patients' HRV, which can be interpreted with altered sympatho-vagal modulation during sleep in these patients.

We observed that severely and super obese presented lower values of LF/HF ratio and LF in the REM phase and higher HF when compared to controls. We observed that the morbidly obese group presented lower values of LF/HF ratio and LF in sleep stage S2 and higher HF when compared to controls (Fig. 2).

The bivariate analysis results are shown in Fig. 3. We observed that the coherence between the tachogram and the respirogram in the HF band progressively increases with synchronization of sleep and decreases during REM sleep in the control group. We could not observe the same behavior in obese patients. Super-obese patients presented lower percentage of tachogram power coherent with respiration in sleep stage S3 when compared to controls and a higher percentage of tachogram power not coherent with respiration ( $p < 0.05$ ).

We also correlated the HRV indices with clinical parameters, with the aim to investigate if all obese patients had the same risks. We observed that in morbidly obese patients T90 presented a negative correlation with the LF/HF ratio and  $LF_{nu}$  in the REM phase ( $r = -0.76$ ) and with the LF/HF ratio and  $LF_{nu}$  in stage S2 ( $r = -0.63$ ); we observed that BMI presented a negative correlation with the LF/HF ratio and  $LF_{nu}$  in stage S3 ( $r = 0.66$ ). Super-obese patients presented a strong negative correlation between ODI and LF/HF ratio and  $LF_{nu}$  in the REM phase ( $r = -0.88$ ).

**Table 1** Patients' characteristics: clinical and polysomnographic parameters

|                          | Controls<br><i>n</i> =10 | Severely<br>obese <i>n</i> =7 | Morbidly<br>obese <i>n</i> =13 | Super obese<br><i>n</i> =9 |
|--------------------------|--------------------------|-------------------------------|--------------------------------|----------------------------|
| Age (years)              | 39±9                     | 41±12                         | 37±10                          | 38±6                       |
| Male %                   | 2 (20 %)                 | 1 (14 %)                      | 6 (31.5 %)                     | 5 (55 %)                   |
| BMI (kg/m <sup>2</sup> ) | 26±3                     | 37±1*                         | 43±3* <sup>#</sup>             | 54±3* <sup>#†</sup>        |
| AHI (h <sup>-1</sup> )   | 4.3±2                    | 22±20*                        | 29.7±33*                       | 62.7±35* <sup>#†</sup>     |
| Basal saturation %       | 95.5±2                   | 95.7±2                        | 95.8±1                         | 94.3±3                     |
| Mean saturation %        | 93.5±1.5                 | 92.2±1.7                      | 91.9±1.4                       | 88.7±2.5*                  |
| T90 (min)                | 3±5                      | 31±35*                        | 48±73* <sup>#</sup>            | 174±101* <sup>#†</sup>     |
| ODI (h <sup>-1</sup> )   | 4±2                      | 18±15*                        | 26±28*                         | 74±28* <sup>#†</sup>       |

BMI body mass index, AHI apnea hypopnea index, T90 time spent with saturation under 90 %, ODI oxygen desaturation index

\* $p < 0.05$ , significant difference with control group; #  $p < 0.05$ , Significant difference with severely obese; †  $p < 0.05$ , significant difference with morbidly obese

### Discussion

Morbid obesity is associated with multiple comorbidities and may increase perioperative risk in bariatric surgery [21–23]. A better understanding about autonomic cardiac regulation, respiratory variations, and cardio-respiratory coupling in these patients is important to manage the pre- and postoperative period, since patients with OSA have been shown to have increased preoperative risk and mortality and specific perioperative measures have to be taken [6, 10, 22]. The present study was undertaken to investigate possible relationships among severity of obesity, HRV signal and respiration variability signal during sleep and to investigate the effects of the autonomic nervous modulation during different sleep stages in these patients.

**Table 2** OSA stratification in obese patients

| BMI                                         | Non OSA  | Mild OSA | Moderate OSA | Severe OSA |
|---------------------------------------------|----------|----------|--------------|------------|
| Severely obese (35–39.9 kg/m <sup>2</sup> ) | 1 (15 %) | 3 (42 %) | –            | 3 (42 %)   |
| Morbidly obese (40–49.9 kg/m <sup>2</sup> ) | 1 (7 %)  | 4 (31 %) | 5 (38 %)     | 3 (23 %)   |
| Super obese (>50 kg/m <sup>2</sup> )        | 1 (11 %) | –        | –            | 8 (89 %)   |
| Total ( <i>n</i> )                          | 3        | 7        | 5            | 14         |

BMI body mass index, OSA obstructive sleep apnea

The main finding is that we detected an altered cardiac autonomic regulation and an altered cardio-respiratory coupling in severely, morbidly, and super-obese patients that will be undergoing bariatric surgery, and we found a relationship among autonomic impairment, severity of obesity, and OSA parameters.

Obesity is the most important reversible risk factor for the development of OSA [24], and severity of obesity is associated with severity of OSA [25]. Obesity, specifically abdominal obesity, is associated with increased risk of hypertension, diabetes, hyperlipidemia, sleep apnea, coronary heart disease, and stroke [26, 27]. Bariatric surgery represents an alternative treatment for obesity and has been recommended by several authors as a way to reduce medical comorbidities and decrease cardiovascular risk factors and OSA severity [28, 29].

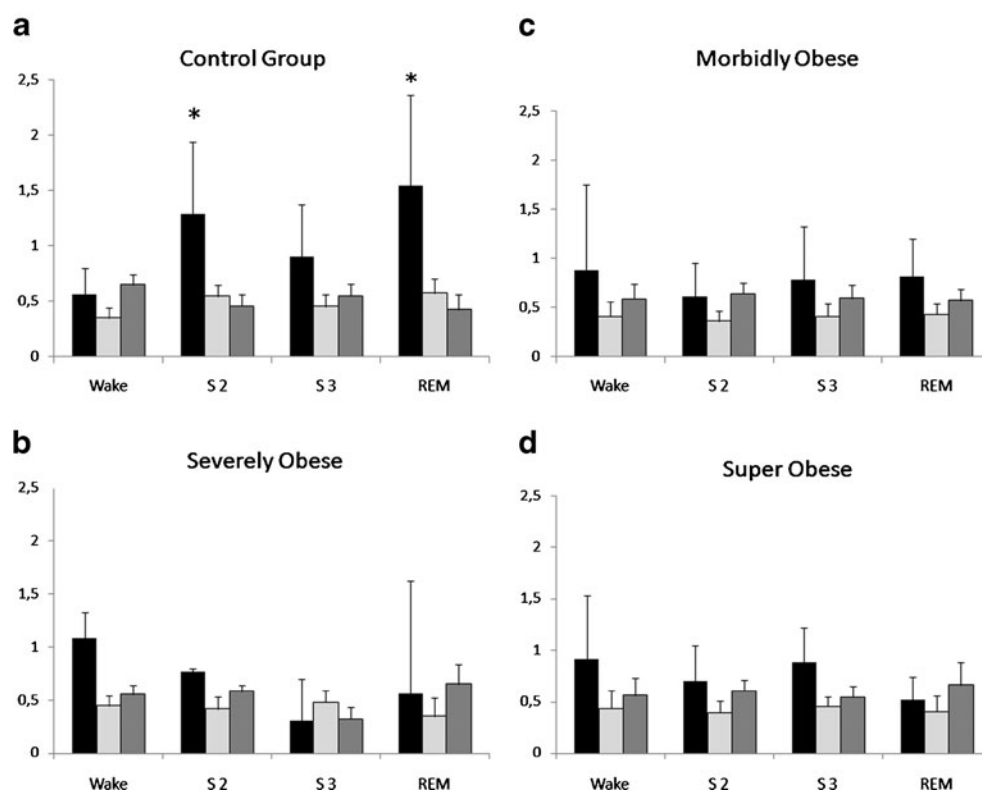
In our study, all obese patients presented higher AHI, T90, and ODI than controls, and super-obese patients presented higher values than severely and morbidly obese patients, and 89 % of super obese were diagnosed with severe OSA. We found a strong correlation between BMI and ODI ( $r=0.68$ )

and between BMI and AHI ( $r=0.7$ ) in morbidly obese patients. The increasing severity presumes that this translates into increasing perioperative risk with regard to airway management, postoperative airway obstruction, hypoventilation, and apnea [30, 31]. Obesity can alter respiratory physiology by two main mechanisms: the effect of excessive tissue on the upper airways and on the pulmonary function and the effects of obesity on neurologic control of upper airway and respiratory pump muscles [32].

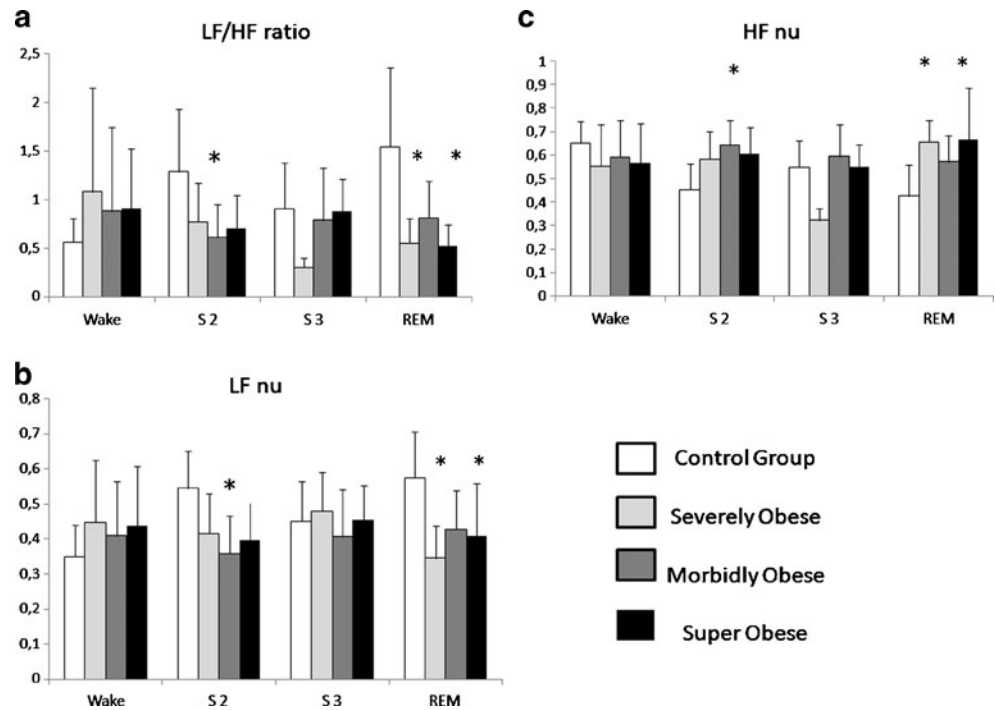
Recent reports have suggested that OSA may worsen the effect of obesity on cardio-metabolic risk and that it could represent an additional burden on metabolic dysfunctions associated with obesity [6, 25]. The mechanisms through which OSA may worsen metabolism are complex. It may trigger several pathological mediating pathways like sympathetic activation, neurohumoral changes, glucose homeostasis disruption, inflammation, and oxidative stress through chronic intermittent hypoxia [33, 34].

In healthy subjects, we found changes in HRV indices, with a LF power decrease during deep sleep and increase during

**Fig. 1** HRV indices during different sleep stages (mean±SD). **a** Control group. **b** Severely obese. **c** Morbidly obese. **d** Super obese. S2 Stage 2, S3 stage 3, REM rapid eye movement. Black bars LF/HF ratio, light gray bars HF<sub>nu</sub>, dark gray bars LF<sub>nu</sub>. \* $p<0.05$ , difference with wakefulness



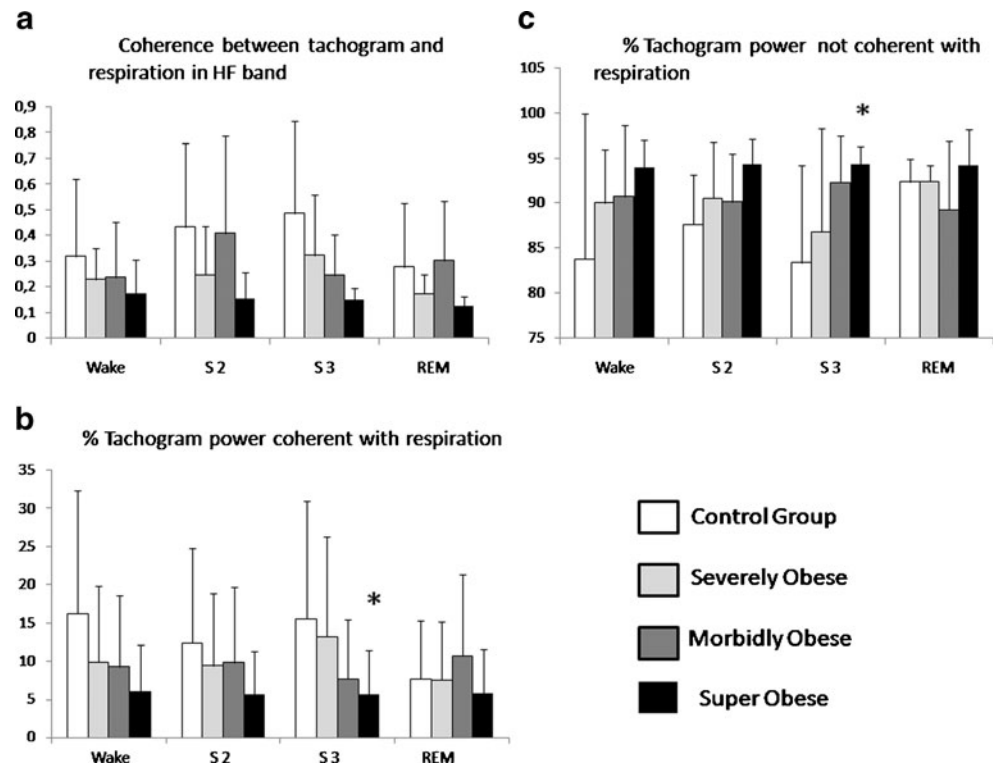
**Fig. 2** HRV indices in obese patients (mean±SD). **a** LF/HF ratio. **b** LF<sub>nu</sub>. **c** HF<sub>nu</sub>, S2 stage 2, S3 stage 3, REM rapid eye movement. *White bars* control group, *light gray bars* severely obese, *dark gray bars* morbidly obese, *black bars* super obese. \**p*<0.05, difference with control group



REM sleep, suggesting a diminished sympathetic modulation during deep sleep as compared to the wakefulness state and an augmented sympathetic tone during the REM phase. The HF behavior was indicative of an increased vagal drive to the heart during deep sleep, which decreased during REM sleep. The expected change in the sympatho-vagal balance during sleep, which in healthy subjects markedly decreases during

deep sleep [11], and increases during REM sleep, was not observed in obese patients. When we analyzed sleep stages, we observed a marked decrease in LF/HF ratio and LF<sub>nu</sub> HRV indices in sleep stage S2 in morbidly obese patients and in sleep stage S3 and REM sleep in severely and super-obese patients when compared to controls. Our results could be explained by the fact that different degrees of

**Fig. 3** Coherence between HRV and respiration. **a** Coherence between tachogram and respiration in the HF band. **b** Percent tachogram power coherent with respiration. **c** Percent tachogram power not coherent with respiration. S2 Stage 2, S3 stage 3, REM rapid eye movement. *White bars* control group, *light gray bars* severely obese, *dark gray bars* morbidly obese. *Black bars* super obese. \**p*<0.05, difference with control group



visceral fat characterize patients with different BMI values [33, 34, 36].

Obese patients did not present the same behavior as controls. We could not observe differences between sleep stages and between sleep and wakefulness in the obese patients groups, which can be interpreted with poor sympatho-vagal modulation during the sleep.

Obesity itself has been shown to alter autonomic activity, and weight gain has been proved to decrease HRV [35]. Increased adiposity has been linked to decreased sympathetic responsiveness [36], alteration of both sympathetic and parasympathetic activities, and decreased isolated parasympathetic activity.

A bivariate analysis was conducted to take into account the cardio-respiratory coupling during the different sleep stages. The correlation between cardiac and respiratory rhythms has been widely acknowledged [37]. The HF range of the HRV signal coincides with the respiratory rhythm; thus, the HF component provides information about respiration frequency and its modulation [38].

The investigation of cardiac and respiratory synchronization can provide useful indications about the way these systems interact. In normal subjects, the cross-spectrum between the tachogram and the respirogram presents a more pronounced peak centered in the HF band during sleep stages S2 and S3 as compared to that of the wake state, whereas the peak markedly decreases during REM sleep.

The peak becoming more pronounced during deep sleep stages is indicative of a more regular respiratory rhythm, synchronized with heart activity; the presence of a less pronounced peak during REM sleep is indicative of a less regular respiratory rhythm and a lower synchronization between respiration and heart activity, in line with previous studies [11]. We observed that super-obese patients presented a lower percentage power coherent with respiration in stage S3 when compared to controls.

Cardio-respiratory coordination during sleep changes in pathological conditions, as demonstrated in patients affected by OSA [37] or sleep disordered breathing [38]. In a large cohort study [38], which evaluated cardio-respiratory coordination during sleep, they observed a significant reduction in phase coupling in severe OSA when compared to mild and non-OSA subjects. They also observed no effect of age and BMI on phase coupling, but it is worth noticing that in that study the mean BMI was  $34 \pm 8$ . Our study, to our knowledge, is the first to investigate cardio-respiratory coordination during sleep in severely obese patients, and this could explain our different results.

### Clinical Implications

Altered cardiac autonomic regulation and altered cardio-respiratory coupling in patients that will be undergoing bariatric surgery, quantified by polysomnographic analysis, can add information about possible surgical risks [6, 10, 20, 22].

These analyses, together with the screening of OSA, may provide additional diagnostic indices for this population, able to improve not only resource allocation and management but also to facilitate patients' recovery by guiding medical strategies [39]. Future clinical studies are necessary to evaluate these analyses prognostic value over time and the effects of the application of non invasive ventilation before and after bariatric surgery and weight loss.

### Limitations of the Study

As this was a retrospective study, standardization and accuracy may be compromised. Information regarding exercise, dietary habits, leptin, or insulin sensitivity, all of which are known confounders, was unavailable.

Finally, we did not have all anthropometric variables, such as neck circumference, percentage of body fat, or waist/hip ratio for all subjects, which could be additional information of body composition in order to better characterize the sample size of the present study.

### Conclusions

Patients prior to bariatric surgery presented altered cardiac autonomic regulation with lower spectral indices of HRV and respiration variability signal in all sleep stages.

Severely, morbidly, and super-obese patients presented an altered cardio-respiratory coupling during sleep, and these alterations were found to be related with severity of obesity and OSA parameters.

**Acknowledgments** We thank the dedicated sleep technologists and administrative staff of the Sleep Institute of São Carlos.

This study was supported by FAPESP 2009/01842-0 and CAPES 12883-12-3.

**Contributions from each Author** Renata Trimer, Renata Gonçalves Mendes, Fernando de Souza Melo Costa, Antonio Delfino de Oliveira Júnior, and Audrey Borghi-Silva were in charge of data collection and study design, contributed to data analysis and interpretation, and wrote the first draft and advanced versions of the manuscript. Ramona Cabiddu and Anna Maria Bianchi contributed to data analysis and interpretation and wrote advanced versions of the manuscript. All participants have read and approved the final version of the manuscript.

**Conflict of Interest** The authors have indicated no conflicts of interest in this study.

### References

1. Durán J, Esnaola S, Rubio R, et al. 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.

2. Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, et al. Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA*. 2006;295(13):1549-55.
3. Romero-Corral A, Montori VM, Somers VK, et al. Association of bodyweight with total mortality and with cardiovascular events in coronary artery disease: a systematic review of cohort studies. *Lancet*. 2006;368(9536):666-78.
4. Wolk R, Somers VK. Obesity-related cardiovascular disease: implications of obstructive sleep apnea. *Diab Obes Metab*. 2006;8(3):250-60.
5. Peppard PE, Young T, Palta M, et al. Longitudinal study of moderate weight change and sleep disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21.
6. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, et al. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *CHEST*. 2010;137(3):711-9.
7. Naimark A, Cherniack RM. Compliance of the respiratory system and its components in health and obesity. *J Appl Physiol*. 1960;15:377-82.
8. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002;360(9328):237-45.
9. Pepperell JC. Sleep apnoea syndromes and the cardiovascular system. *Clin Med*. 2011;11(3):275-8.
10. Batsis JA, Sarr MG, Collazo-Clavell ML, et al. Cardiovascular risk after bariatric surgery for obesity. *Am J Cardiol*. 2008;102(7):930-7.
11. Cabiddu R, Cerutti S, Viardot G, et al. Modulation of the sympathovagal balance during sleep: frequency domain study of heart rate variability and respiration. *Front Physiol*. 2012;3(45):1-10.
12. Ravesloot MJL, van Maanen JP, Hilgevoord AAJ, et al. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269:1865-71.
13. Bradley VV, Giallanza P. Technical review of polysomnography. *Chest*. 2008;134:1310-9.
14. Patil SP. What every clinician should know about polysomnography. *Respir Care*. 2010;55(9):1179-93.
15. Redline S, Budhiraja R, Kapur V, et al. Reliability and validity of respiratory event measurement and scoring. *J Clin Sleep Med*. 2012;3(2):169-200.
16. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(2):121-13.
17. Pan J, Tompkins WJ. A real-time QRS detection algorithm. *IEEE Trans Biomed*. 1985;32:230-6.
18. Cerutti S, Marchesi C. Advanced methods of biomedical signal processing, chapter 11. *IEEE Press Series in Biomedical Engineering*. Hoboken, NJ: Wiley; 2011.
19. Kay SM, Marple SL. Spectrum analysis: a modern perspective. *Proc IEEE*. 1981;69:1380-429.
20. Baselli G, Porta A, Rimoldi O, et al. Spectral decomposition in multichannel recordings based on multivariate parametric identification. *IEEE Trans Biomed Eng*. 1997;44(11):1092-101.
21. Iyer US, Koh KF, Chia NCH, et al. Perioperative risk factors in obese patients for bariatric surgery: a Singapore experience. *Singap Med J*. 2011;52(2):94-9.
22. Weingarten TN, Flores AS, McKenzie JA, et al. Obstructive sleep apnoea and perioperative complications in bariatric patients. *Br J Anaesth*. 2011;106(1):131-9.
23. Flancbaum L, Belsley S. Factors affecting morbidity and mortality of Roux-en-Y gastric bypass for clinically severe obesity: an analysis of 1,000 consecutive open cases by a single surgeon. *J Gastrointest Surg*. 2007;11:500-7.
24. Cowan DC & Livingston E. Obstructive sleep apnoea syndrome and weight loss: review. *Sleep Disord*. 2012; 2012:163296.
25. Gasa M, Salord N, Fortuna AM, et al. Obstructive sleep apnoea and metabolic impairment in severe obesity. *Eur Respir J*. 2011;38:1089-97.
26. Punjabi NM, Shahar E, Redline S, et al. Sleep Heart Health Study Investigators. Sleep disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2004;160(6):521-30.
27. Patel SR, Larkin EK, Redline S. Shared genetic basis for obstructive sleep apnea and adiposity measures. *Int J Obes (Lond)*. 2008;32(5):795-800.
28. DeMaria EJ. Bariatric surgery for morbid obesity. *N Engl J Med*. 2007;356:2176-83.
29. 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.
30. Longitudinal Assessment of Bariatric Surgery (LABS) Consortium, Flum DR, Belle SH, King WC, Wahed AS, Berk P, Chapman W, Pories W, Courcoulas A, McCloskey C, Mitchell J, Patterson E, Pomp A, Staten MA, Yanovski SZ, Thirlby R, Wolfe B. Perioperative safety in the longitudinal assessment of bariatric surgery. *N Engl J Med* 2009;361:445-54.
31. Isono S. Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management. *Anesthesiology*. 2009;110:908-21.
32. Eikermann M, Garzon-Serrano J, Kwo J, et al. Do patients with obstructive sleep apnea have an increased risk of desaturation during induction of anesthesia for weight loss surgery? *Open Respir Med J*. 2010;4:58-62.
33. Hoon Yi S, Lee K, Shin DG, et al. Differential association of adiposity measures with heart rate variability measures in Koreans. *Yonsei Med J*. 2013;54(1):55-61.
34. GwenWindham B, Fumagalli S, Ble A, Sollers JJ, Thayer JF, Najjar SS, Griswold ME, Ferrucci L. The relationship between heart rate variability and adiposity differs for central and overall adiposity. *J Obes*. 2012;2012:149516.
35. Sjoberg N, Brinkworth GD, Wycherley TP, et al. Moderate weight loss improves heart rate variability in overweight and obese adults with type 2 diabetes. *J Appl Physiol*. 2011;110:1060-4.
36. Adachi T, Sert-Kunoyoshi FH, Calvin AD, et al. Effect of weight gain on cardiac autonomic control during wakefulness and sleep. *Hypertension*. 2011;57:723-30.
37. Kabir MM, Dimitri H, Sanders P, et al. Cardiorespiratory phase-coupling is reduced in patients with obstructive sleep apnea. *PLoS ONE*. 2011;5:10602. doi:10.1371/journal.pone.0010602.
38. Kobayashi H. Does paced breathing improve the reproducibility of heart rate variability measurements? *J Physiol Anthropol*. 2009;28:225-30.
39. Souza CR, Mendes RG, Machado MN, Correa PR, Di Thommazzo-Luporini L, Arena R, Myers J, Pizzolato EB, Borghi-Silva A. Predicting reintubation, prolonged mechanical ventilation and death in post-coronary artery bypass graft surgery: a comparison between artificial neural networks and logistic regression models. *Arch Med Sci*. 2013; in press.