

Fabíola Schorr

**Colapsabilidade da faringe durante o sono
induzido: comparação entre descendentes de
Japoneses e indivíduos Brancos**

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

Programa de Pneumologia
Orientador: Prof. Dr. Pedro Rodrigues Genta

São Paulo

2015

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Schorr, Fabíola

Colapsabilidade da faringe durante o sono induzido : comparação entre
descendentes de japoneses e indivíduos brancos / Fabíola Schorr. -- São Paulo, 2015.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Pneumologia.

Orientador: Pedro Rodrigues Genta.

Descritores: 1.Apneia do sono tipo obstrutiva 2.Faringe/anatomia & histologia
3.Faringe/fisiopatologia 4.Tomografia computadorizada por raios X 5.Ossos faciais
6.Gordura abdominal

USP/FM/DBD-090/15

Dedicatória

Aos meus amados pais, **Nair e Antônio**, pelo apoio e incentivo incondicional em todos os momentos. Minha admiração pelo caráter, honestidade e humildade de vocês, exemplo diário e inspiração na minha vida pessoal e profissional. Agradeço pela família que formamos e por todos os ensinamentos de vida. Dedico este trabalho a vocês.

À minha irmã **Taís**. Minha amiga e conselheira que, apesar da distância, sempre esteve presente em todos os momentos da minha vida. Obrigada pelo carinho e apoio.

Agradecimentos

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Pedro Rodrigues Genta**, pela confiança em mim depositada. Com simplicidade, competência e dedicação, conduziu ao estudo de uma nova linha de pesquisa no Laboratório do Sono. Seu apoio e incentivo foram fundamentais e decisivos para a conclusão deste trabalho. Obrigada pelo auxílio e aprendizado em todos os momentos no desenvolvimento deste projeto.

Ao **Prof. Dr. Geraldo Lorenzi-Filho**, por todos os seus ensinamentos ao longo deste trabalho. De forma simples e humilde, conduz com competência a pesquisa e a prática clínica em Medicina do Sono. Obrigada pela oportunidade de desenvolver este projeto.

Ao **Prof. Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho**, Titular da Disciplina de Pneumologia, pela sua competência e dedicação à Instituição.

Ao **Prof. Dr. Mário Terra Filho** e ao **Prof. Dr. Rogério de Souza**, coordenadores da pós-graduação, pela oportunidade de participar de um programa de pós-graduação de excelência.

Ao **Dr. Marcelo Gervilla Gregório**, pela contribuição no estudo de indução do sono.

À **Dra. Eloísa Gebrim** e à **Dra. Ula Passos**, pelo auxílio na aquisição e interpretação das imagens de tomografia.

Ao **Eng. Henrique Takachi Moriya**, pela contribuição indispensável no desenvolvimento do software para análise de dados de fluxo e pressão.

À enfermeira **Nauri de Jesus Danzi Soares**, pela amizade e colaboração nos exames de sono induzido.

Às **amigas e colegas da pós-graduação, Fabiane Kayamori e Raquel Hirata**, pelo auxílio nos exames de sono induzido. Obrigada pela amizade e companheirismo de vocês, assim como das demais companheiras da pós-graduação com quem convivi no Laboratório do Sono, **Flávia Baggio Nerbass, Lilian Khelen de Paula e Vanessa Ieto**.

Aos técnicos de polissonografia, **Paulo Henrique Sousa Fernandes e Robson Martins**, pela dedicação, amizade e valiosa contribuição nos exames de polissonografia e sono induzido.

À **Vandinha (Maria Vanderléa)**, pela amizade, convivência e auxílio diário no Laboratório do Sono.

Aos **colegas do Laboratório do Sono**, pelo companheirismo, amizade e por tornar agradável e prazerosa a nossa convivência diária. Obrigada pela paciência e colaboração, especialmente durante a realização dos exames de sono induzido.

A todos os **pacientes** que participaram voluntariamente deste estudo, meus sinceros agradecimentos. Obrigada pela confiança, pela colaboração e por permitirem a execução deste projeto.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas:

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

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

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Abstract

1. Introdução.....	1
1.1 Apneia Obstrutiva do Sono.....	2
1.1.1 Quadro Clínico e Diagnóstico.....	3
1.1.2 Epidemiologia.....	8
1.1.3 Fatores de Risco.....	10
1.1.3.a) Idade.....	10
1.1.3.b) Gênero.....	11
1.1.3.c) Obesidade.....	11
1.1.4 Tratamento.....	13
1.1.5 Fisiopatologia.....	13
1.1.5.a) Fatores anatômicos.....	14
1.1.5.b) Instabilidade ventilatória.....	19
1.1.5.c) Fatores neuromusculares.....	20

1.2 Pressão crítica de fechamento da faringe.....	21
2. Racional do estudo.....	27
3. Objetivos.....	29
4. Métodos.....	31
4.1 População estudada.....	32
4.2 Avaliações.....	33
4.2.1 Avaliação clínica.....	34
4.2.2 Polissonografia noturna.....	35
4.2.3 Determinação da Pcrit durante o sono induzido.....	36
4.2.4 Tomografia computadorizada de cabeça e pescoço.....	41
4.2.5 Tomografia computadorizada de abdome.....	43
4.3 Cálculo amostral.....	45
4.4 Análise estatística.....	46
5 Resultados.....	47
6 Discussão.....	59
6.1 População estudada e avaliações.....	60
6.2 Dados da PSG noturna.....	62
6.3 Considerações sobre a determinação da Pcrit durante o sono induzido.....	63
6.4 Considerações sobre as medidas tomográficas da VAS.....	64

6.5 Considerações sobre as medidas antropométricas relacionadas à obesidade e gordura visceral.....	70
6.6 Limitações.....	72
6.7 Considerações finais.....	72
7 Conclusão.....	74
8 Anexos.....	76
9 Referências.....	84

Lista de Abreviaturas

AOS	Apneia obstrutiva do sono
CA	Circunferência abdominal
CC	Circunferência cervical
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
EOG	Eletrooculograma
ESE	Escala de sonolência de Epworth
HCFMUSP	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAH	Índice de apneia/hipopneia
IMC	Índice de massa corpórea
InCor	Instituto do Coração
InRad	Instituto de Radiologia
PSG	Polissonografia
Pcrit	Pressão crítica de fechamento da faringe
REM	<i>Rapid eye movement</i>
NREM	Sono não-REM

N1	Estágio 1 do sono NREM
N2	Estágio 2 do sono NREM
N3	Estágio 3 do sono NREM ou sono de ondas lentas
OMS	Organização Mundial da Saúde
PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono arterial
Sat O ₂	Saturação da oxihemoglobina
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SDE	Sonolência diurna excessiva
TC	Tomografia Computadorizada
UPFP	Uvulopalatofaringoplastia
VA	Via aérea
VAS	Via aérea superior
V _i max	Pico de fluxo inspiratório

Lista de Tabelas

Tabela 1	Prevalência de AOS em países Ocidentais e Orientais.....	10
Tabela 2	Principais achados cefalométricos em Asiáticos e Caucasianos portadores de AOS.....	18
Tabela 3	Características clínicas e antropométricas da população total e de cada grupo étnico.....	49
Tabela 4	Dados da polissonografia noturna da população total e de acordo com a etnia.....	50
Tabela 5	Características relacionadas à pressão crítica de fechamento da faringe durante o sono induzido nos dois grupos étnicos.....	51
Tabela 6	Medidas tomográficas da estrutura óssea craniofacial nos descendentes de Japoneses e indivíduos Branco.....	52
Tabela 7	Medidas tomográficas das partes moles da VAS e gordura visceral nos descendentes de Japoneses e indivíduos Branco.....	53
Tabela 8	Correlação (Pearson) entre Pcrit e medidas tomográficas da estrutura óssea craniofacial nas duas etnias.....	54

Tabela 9	Correlação (Pearson) entre Pcrit, medidas tomográficas das partes moles da VAS, gordura visceral e medidas antropométricas relacionadas à obesidade nas duas etnias.....	55
Tabela 10	Modelo de regressão linear múltipla das variáveis associadas à Pcrit nos descendentes de Japoneses e indivíduos Brancos.....	56

Lista de Figuras

Figura 1	Representação polissonográfica com o registro das variáveis fisiológicas.....	5
Figura 2	Representação polissonográfica com o registro de eventos respiratórios obstrutivos.....	6
Figura 3	Interação entre estrutura óssea e partes moles.....	15
Figura 4	Subsegmentos anatômicos da faringe.....	16
Figura 5	Caracterização do “loop gain”.....	20
Figura 6	Modelo do resistor de Starling.....	22
Figura 7	Representação da limitação ao fluxo aéreo.....	23
Figura 8	Comportamento da curva fluxo <i>versus</i> pressão.....	24
Figura 9	Fluxograma com o desenho experimental.....	34
Figura 10	Representação esquemática da determinação da Pcrit.....	37
Figura 11a	Equipamentos utilizados para a aquisição de dados da Pcrit.....	38
Figura 11b	Paciente preparado para a determinação da Pcrit.....	38

Figura 12	Sequência de reduções da pressão da máscara e registro concomitante do fluxo aéreo.....	39
Figura 13	Detalhe de uma redução de pressão da máscara e surgimento de limitação de fluxo.....	40
Figura 14	Dispersão dos dados de fluxo inspiratório máximo e pressão da máscara em um exame para determinação da Pcrit e reta de regressão linear.....	41
Figura 15a	Variáveis tomográficas da via aérea superior em corte sagital.....	42
Figura 15b	Variáveis tomográficas da via aérea superior em corte axial.....	43
Figura 16	Medida da gordura visceral na TC de abdome.....	44
Figura 17	Fluxograma dos participantes do estudo.....	48
Figura 18	Correlações entre Pcrit, variáveis demográficas e tomográficas de acordo com a etnia.....	57
Figura 19	Medidas tomográficas da VASvia aérea superior de um descendente de Japonês e de um indivíduo Branco.....	58

Resumo

Schorr F. *Colapsabilidade da faringe durante o sono induzido: comparação entre descendentes de Japoneses e indivíduos Brancos* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2015.

Introdução: A patogênese da apneia obstrutiva do sono (AOS) é complexa e pode variar de acordo com a etnia. O componente anatômico que predispõe à AOS é resultado da interação entre a estrutura óssea e partes moles da via aérea superior (VAS), e pode ser acessado através da pressão crítica de fechamento da faringe (Pcrit). Hipotetizamos que os descendentes de Japoneses e Caucasianos apresentam diferentes preditores para a colapsabilidade da VAS, sugerindo diferentes vias que levam ao desenvolvimento da AOS nestes dois grupos étnicos. **Métodos:** Homens descendentes de Japoneses (n=39) e Caucasianos (n=39), pareados para idade e gravidade da AOS, foram avaliados através de polissonografia (PSG), Pcrit e tomografia computadorizada (TC) da VAS e abdome para estudo da anatomia da via aérea e gordura abdominal, respectivamente. **Resultados:** Pcrit foi similar entre descendentes de Japoneses e Caucasianos ($-1,0 \pm 3,3$ vs $-0,4 \pm 3,1$ cmH₂O). Descendentes de Japoneses apresentaram menores dimensões ósseas craniofaciais (comprimento da base do crânio, maxila e mandíbula), enquanto que os Caucasianos apresentaram maior tamanho das partes moles da VAS (comprimento e volume da língua) e maior desbalanço entre o volume da língua e da

mandíbula (razão entre o volume da língua e o volume da mandíbula). O ângulo da base do crânio apresentou associação com a Pcrit somente entre os descendentes de Japoneses ($r=-0,535$, $p<0,01$). A razão volume da língua/volume mandibular se associou com a Pcrit somente nos Caucasianos ($r=0,460$, $p<0,01$). Variáveis relacionadas à obesidade (IMC, circunferências cervical e abdominal, gordura visceral) mostraram correlação semelhante com a Pcrit em ambos os grupos. **Conclusões:** Descendentes de Japoneses e Caucasianos apresentam diferentes preditores da colapsabilidade da VAS. Enquanto a restrição óssea craniofacial foi determinante para a Pcrit somente entre os descendentes de Japoneses, o desbalanço anatômico entre o volume da língua e da mandíbula foi importante para a Pcrit nos Caucasianos. Estes achados podem ter implicações terapêuticas no tocante à melhora da predisposição anatômica para a AOS entre as etnias.

Descritores: 1. Apneia do sono tipo obstrutiva; 2. Faringe/anatomia & histologia; 3. Faringe/fisiopatologia; 4. Tomografia computadorizada por Raios X; 5. Ossos faciais; 6. Gordura abdominal.

Abstract

Schorr F. *Pharyngeal collapsibility during drug-induced sleep: comparison between Japanese-descendants and Caucasians* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2015.

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) pathogenesis is complex and may vary according to ethnicity. The anatomical component predisposing to OSA is the result of the interaction between bony structure and upper airway soft tissues and can be assessed using passive critical closing pressure (Pcrit). We hypothesized that Japanese-Brazilians and Caucasians present different predictors to upper airway collapsibility, suggesting different causal pathways to develop OSA in these two groups. **Methods:** Male Japanese-Brazilians (n=39) and Caucasians (n=39) well matched for age and OSA severity were evaluated by full polysomnography, Pcrit and upper airway plus abdomen CT scans for determination of upper airway anatomy and abdominal fat, respectively. **Results:** Pcrit was similar between Japanese-Brazilians and Caucasians ($-1,0 \pm 3,3$ vs $-0,4 \pm 3,1$ cmH₂O). Japanese-Brazilians presented smaller upper airway bony dimensions (cranial base, maxillary and mandibular length) while Caucasians presented larger upper airway soft tissue (tongue length and volume) and greater imbalance between tongue and mandible (tongue/mandibular volume ratio). Cranial base angle was associated with Pcrit only among Japanese-Brazilians ($r=-0,535$, $p<0,01$). Tongue/mandibular volume ratio was associated with Pcrit only among Caucasians ($r=0,460$, $p<0,01$). Obesity-related variables

(visceral fat, BMI, neck and waist circumferences) showed similar correlation with Pcrit in Japanese-Brazilians and Caucasians. **Conclusions:** Japanese-Brazilians and Caucasians present different predictors of upper airway collapsibility. While craniofacial bony restriction was determinant to Pcrit only in the Japanese-Brazilians, anatomical imbalance between tongue and mandible volume was important to Pcrit among Caucasians. These findings may have therapeutic implications regarding how to improve anatomical predisposition to OSA across ethnicities.

Descriptors: 1. Sleep apnea, obstructive; 2. Pharynx/anatomy & histology; 3. Pharynx/physiopathology; 4. Tomography, X-Ray computed; 5. Facial bones; 6. Abdominal fat.

1. Introdução

A motivação do presente estudo partiu de nossa observação clínica de que indivíduos de origem oriental magros apresentam AOS com mais frequência do que Brancos. A cidade de São Paulo tem a maior colônia de descendentes de Japoneses fora do Japão. Esta condição nos dá a oportunidade de comparar mecanismos fisiopatológicos que predispõe à AOS entre descendentes de Japoneses e Brancos. Como será descrito, os motivos da diferente apresentação da AOS entre orientais e Brancos não é clara na literatura. Desta forma, desenhamos um estudo para explorar as diferenças anatômicas e funcionais da VAS de descendentes de Japoneses e indivíduos Brancos com e sem AOS. A comparação de duas etnias é um modelo interessante de estudo da fisiopatologia da AOS, pois permite explorar a contribuição dos fatores de risco que predispõem ao desenvolvimento da doença em cada raça.

A introdução abaixo aborda tópicos que julgamos importantes para o contexto deste trabalho.

1.1 Apneia Obstrutiva do Sono

A AOS é caracterizada por episódios recorrentes da VAS durante o sono⁽¹⁾ e representa uma doença comum na população adulta^(2, 3), com aumento crescente de sua prevalência ao longo das últimas décadas.⁽⁴⁾ Evidências na literatura apontam a AOS como um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares, tais

como: hipertensão arterial sistêmica, infarto agudo do miocárdico, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e morte súbita.^(5, 6) Além disso, a AOS não tratada também está implicada no desenvolvimento de resistência insulínica,⁽⁷⁾ risco aumentado de acidentes veiculares⁽⁸⁾ e pior qualidade de vida.⁽⁹⁾

1.1.1 Quadro Clínico e Diagnóstico

O ronco e a sonolência diurna excessiva (SDE) representam as principais queixas relacionadas à presença da AOS. O ronco alto e constante, acompanhado de apneias presenciadas, são características clínicas marcantes da AOS. A fragmentação do sono causada por microdespertares frequentes provoca sintomas diversos como hipersonolência diurna, perda da libido, irritabilidade, noctúria, cefaleia matinal, redução da concentração e memória.⁽¹⁰⁾

Alguns achados ao exame físico podem aumentar a suspeição da presença da AOS. Sobrepeso ou obesidade estão presentes na grande maioria dos pacientes. Circunferência cervical (CC) aumentada (>40cm nas mulheres e >43cm nos homens) tem sido apontada como melhor preditor de AOS do que o IMC.^(10, 11) Por outro lado, o aumento da gordura central/visceral, expresso por uma circunferência abdominal (CA) aumentada está relacionado a um maior risco cardiovascular.^(10, 12-14)

A inspeção da cavidade oral (oroscopia e rinoscopia anterior) é muito importante na investigação da AOS e deve ser realizada de rotina. A presença de hipertrofia amigdaliana, macroglossia, escore de Mallampati modificado III ou IV, palato ogival, alterações de oclusão dentária e anormalidades nasais (pólipo, desvio septal, hipertrofia de conchas nasais) são achados frequentes ao exame físico de portadores de AOS.^(10, 12)

A presença de comorbidades deve ser investigada, especialmente as cardiovasculares. A prevalência de AOS é muito maior em pacientes com doença cardiovascular estabelecida. Por outro lado, a presença AOS moderada/grave não tratada aumenta o risco cardiovascular.⁽¹⁰⁾

A aplicação de questionários que avaliam o ronco, os sintomas diurnos e a presença de comorbidades estratificam o paciente como alto ou baixo risco para AOS. Porém, dados de história e exame clínico não são suficientes para firmar o diagnóstico da AOS e tampouco predizer sua gravidade.^(10, 15)

A escala de sonolência de Epworth (ESE) representa uma ferramenta útil para a avaliação da SDE. Consiste de um questionário que avalia a possibilidade de cochilar em 8 situações cotidianas. O escore total varia de 0 a 24; quando acima de 10, indica SDE.⁽¹⁶⁾ Este questionário foi traduzido e validado para a Língua Portuguesa (Anexo III).⁽¹⁷⁾ Porém, a correlação entre a gravidade da AOS e a presença de sonolência diurna é fraca.^(18, 19)

A polissonografia (PSG) é o exame de escolha para o diagnóstico dos distúrbios do sono e consiste no registro simultâneo de variáveis fisiológicas que incluem (recomendado): eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma (EOG), eletromiograma (EMG) submentoniano, fluxo aéreo (registrado pelo termistor e pela cânula de pressão nasal), saturação da oxihemoglobina (SpO₂), esforço respiratório (cinemática tórax-abdominal - cintas torácica e abdominal) e eletrocardiograma (ECG); a posição corporal e o EMG tibial também podem ser registrados (opcional) – Figura 1. Desta forma, o exame permite não só a avaliação da arquitetura e eficiência do sono, como também, a realização de diagnósticos diferenciais entre os distúrbios do sono. (1, 15)

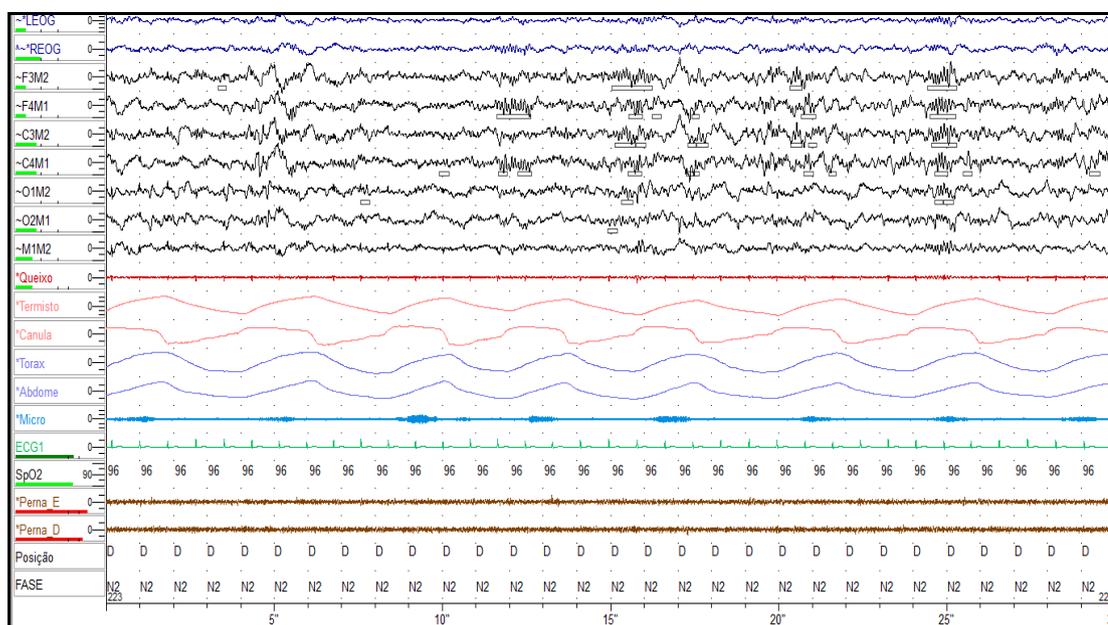


Figura 1: Representação de uma tela de 30 segundos de uma polissonografia, com o registro das variáveis fisiológicas, de cima para baixo: 2 canais de EOG, direito e esquerdo; 6 canais de EEG, sendo 2 frontais (F3M2 e F4M1), 2 centrais (C3M2 e C4M1) e 2 occipitais (O1M2 e O2M1); EMG

submentoniano (queixo); 2 canais de fluxo aéreo (termístor oronasal e cânula nasal); cintas torácica e abdominal; sensor de ronco (micro); ECG; SpO₂; 2 canais de EMG tibial (perna direita e esquerda); posição corporal e estágio do sono (Fase). Na linha horizontal, observa-se o tempo em segundos. (FONTE: Laboratório do Sono – InCor).

Um evento respiratório possui duração mínima de 10 segundos e é caracterizado pela obstrução parcial (hipopneia) ou total (apneia) do fluxo aéreo, sendo classificado como obstrutivo, central ou misto. A apneia obstrutiva é caracterizada pela interrupção completa do fluxo aéreo identificada na cânula de pressão nasal e no termístor, na presença de movimentação torácica e abdominal. Na hipopneia há uma redução apenas parcial do fluxo aéreo registrado pelo sinal da cânula de pressão (Figura 2).⁽¹⁾

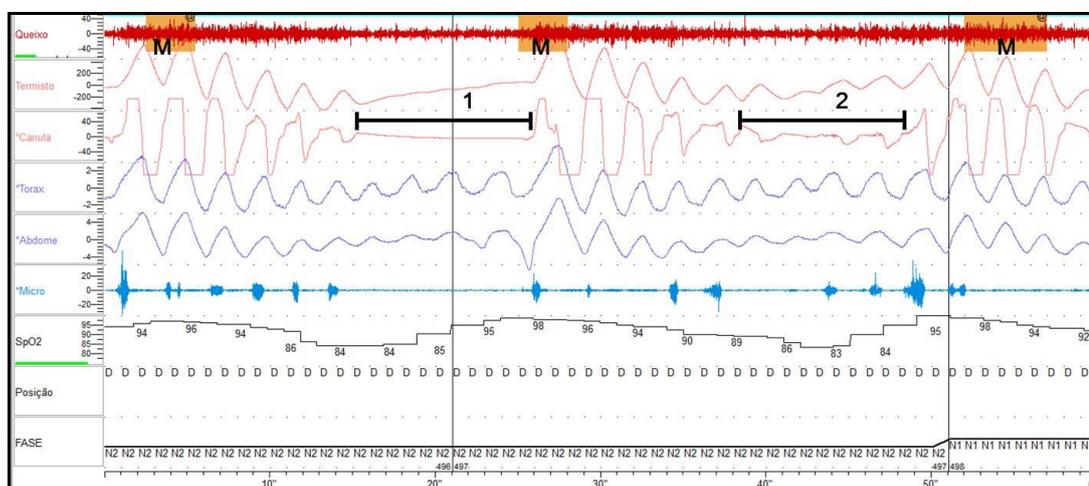


Figura 2: Representação de uma tela de 60 segundos de uma polissonografia, com o registro de dois eventos respiratórios obstrutivos: 1, apneia (ausência de fluxo pelo termístor oral e cânula nasal, na vigência de esforço pelas cintas torácica e abdominal); 2, hipopneia (redução do fluxo pela cânula de pressão nasal, com manutenção do fluxo no termístor oronasal e movimentação torácica e abdominal). Entre os eventos, observa-se a presença

de ronco (micro). Note que o término dos eventos respiratórios é marcado pela presença de um microdespertar (M) e seguido pela queda da saturação da oxihemoglobina. (FONTE: Laboratório do Sono - InCor).

Além do diagnóstico da AOS, a PSG também permite determinar a gravidade da doença, através do Índice de apneia e hipopnéia (IAH). O IAH é composto pela soma do número de apneias e hipopneias dividida pelo número de horas de sono (número de eventos de apneias + número de eventos de hipopneias / horas de sono).⁽²⁰⁾ Ao longo dos anos, foram utilizados critérios distintos para o estagiamento dos eventos respiratórios na PSG, assim como, diferentes pontos de corte do IAH para diagnóstico de AOS, resultando em uma heterogeneidade entre os estudos nesta área.

De acordo com a 2ª edição da Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (*The International Classification of Sleep Disorders*) de 2005, a AOS é classificada como: leve ($15 < \text{IAH} \leq 5$ eventos/h), moderada ($30 \leq \text{IAH} \leq 15$ eventos/h) e grave ($\text{IAH} > 30$ eventos/h). A síndrome da AOS (SAOS) é dita quando o IAH é maior do que 5 eventos/h associado à presença de sintomas (SDE, sono não reparador, fadiga, insônia, despertar noturno com sensação de sufocamento/asfixia, relato de ronco alto pelo parceiro) ou IAH maior de 15 eventos/h independente de sintomas. Frequentemente, estudos utilizam um ponto de corte de 15 eventos/h para definir a presença de AOS, sem levar em conta a presença de sintomas.⁽²⁰⁾

1.1.2 Epidemiologia

A AOS é uma doença frequente na população adulta e de prevalência semelhante em diferentes regiões do mundo.^(2, 21-23)

O primeiro estudo epidemiológico que determinou a prevalência de AOS na população adulta foi realizado nos Estados Unidos, em 1993. Young et al. encontraram uma prevalência de AOS de 9% entre os homens e 4% entre as mulheres adultas norte-americanas, quando utilizado um IAH ≥ 15 eventos/h para definição da doença.⁽²⁾

Após 20 anos, poucos estudos avaliaram adequadamente a prevalência de AOS na população geral em outras regiões do planeta. A heterogeneidade de critérios polissonográficos utilizados como definidores de AOS e a análise de populações selecionadas dificulta a comparação entre os estudos e a extrapolação dos resultados para a população geral.^(24, 25)

Em 2010, um estudo de base populacional realizado na cidade de São Paulo mostrou que 24,8% dos homens e 9,6% das mulheres adultas são portadores de AOS, quando utilizado o mesmo IAH do estudo norte-americano para a definição da doença (IAH ≥ 15 eventos/h).⁽³⁾ Possíveis justificativas para as diferenças encontradas entre os dois estudos incluem a utilização de sensores respiratórios mais sensíveis e a participação de indivíduos idosos no estudo brasileiro, além do potencial efeito da “pandemia” da obesidade observada nos últimos anos.⁽²⁶⁾

O risco de desenvolver AOS pode ser maior em alguns grupos étnicos, como entre os Negros americanos, que apresentam maior risco quando comparados aos Caucasianos.⁽²⁷⁾ Alguns estudos sugeriram maior gravidade da AOS em Asiáticos quando comparados com Caucasianos de mesmo índice de massa corpórea (IMC). Porém, quando os indivíduos foram pareados para a gravidade da AOS, os Asiáticos apresentavam menor IMC. Diferenças na anatomia craniofacial têm sido propostas para justificar a AOS entre Asiáticos com IMC menor quando comparados com Caucasianos.⁽²⁸⁻³⁰⁾

Um estudo do nosso grupo, que comparou indivíduos Brancos e descendentes de Japoneses encaminhados para PSG, também constatou que os Japoneses são mais magros, apesar de apresentarem AOS de mesma gravidade. Entretanto, quando diferentes definições de obesidade foram utilizadas para a raça Branca e Amarela, segundo as recomendações da Organização Mundial da Saúde - OMS (obesidade em asiáticos definida como $IMC \geq 25 \text{ Kg/m}^2$), a etnia Japonesa não se correlacionou com a presença de AOS.⁽³¹⁾ Este achado pode ser corroborado pela prevalência semelhante de AOS em países Ocidentais e Orientais, cujos dados de estudos relevantes podem ser abaixo observados (Tabela 1).^(2, 21-23)

Tabela 1 – Prevalência de AOS em países Ocidentais e Orientais

Autor, ano	Características da população estudada	Prevalência de AOS	
		(IAH\geq 5 eventos/h)	(IAH\geq 15 eventos/h)
Young T., 1993	602 homens e mulheres 30 a 60 anos Wisconsin (EUA)	Mulheres: 9% Homens: 24%	Mulheres: 4% Homens: 9%
Ip M.S.M., 2001	1532 homens 30 a 60 anos Hong Kong (China)	Mulheres: 4,1% Homens: 8,8%	Mulheres: 3,1% Homens: 5,3%
Kim, J., 2004	5020 homens e mulheres 40 a 69 anos Ansan (Coreia)	Mulheres: 17% (* 3,2%) Homens: 27% (* 4,5%)	Mulheres: 4,7% Homens: 10%

IAH, índice de apneia/hipopneia; * SAOS: presença de AOS (IAH \geq 5 eventos/h) + sintomas (SDE, sono não reparador, fadiga, insônia, despertar noturno com sensação de sufocamento/asfixia, relato de ronco alto pelo parceiro).

1.1.3 Fatores de risco

A idade, sexo masculino e obesidade são reconhecidos como os principais fatores de risco para o desenvolvimento da AOS.⁽³²⁾

1.1.3 – a) Idade

Sabe-se que prevalência de AOS aumenta com a idade.^(2, 3, 32) Porém, dados prévios apontavam para um risco aumentado de AOS até cerca de 65 anos, quando atingia um platô.⁽³²⁾ Entretanto, no estudo epidemiológico da cidade de São Paulo, este platô não foi observado; pelo contrário, a

prevalência de AOS mostrou um aumento progressivo com o avançar da idade.⁽³⁾

1.1.3 – b) Gênero

Indivíduos do sexo masculino apresentam praticamente o dobro da prevalência de AOS quando comparados às mulheres. Esta diferença permanece até a menopausa, quando há aumento da prevalência da AOS no sexo feminino.⁽³³⁾ Alguns mecanismos que podem justificar estes achados incluem um maior comprimento e maior colapsabilidade da via aérea nos homens,^(34, 35) enquanto que as mulheres apresentam uma menor instabilidade respiratória.⁽³⁶⁾

1.1.3 – c) Obesidade

A obesidade é conhecida como o principal fator de risco para a AOS, contribuindo com cerca de 30-50% da variação do IAHL. De fato, a maioria dos pacientes com AOS apresentam sobrepeso ou obesidade. A deposição de gordura ao redor do pescoço está fortemente relacionada à AOS e representa uma medida indireta da obesidade central, que é mais evidente nos homens.^(37, 38) Corroborando este conceito, a perda de peso em pacientes com AOS está associada à melhora significativa da gravidade da doença.⁽³⁹⁾

Porém, a obesidade não se relacionada à AOS apenas pelo fator mecânico exercido pelo depósito de gordura ao redor da via aérea. No indivíduo obeso, há uma redução dos volumes pulmonares durante o sono, devido à compressão pelo conteúdo abdominal e decúbito dorsal. Além disso, a redução dos volumes pulmonares diminui a tração traqueal, o que reduz a tensão das paredes da faringe e estreita a sua luz.⁽⁴⁰⁾

Outro fator importante a ser discutido é a utilização do IMC como marcador clínico de obesidade. De acordo com o anteriormente exposto, diferenças na estrutura óssea craniofacial são utilizadas para justificar a presença de AOS em Asiáticos com IMC menor, quando comparados com Caucasianos de IAH semelhante. Por outro lado, a baixa prevalência de obesidade em países Asiáticos, apesar de prevalências elevadas de doenças cardiovasculares,⁽⁴¹⁾ poderia estar relacionada a diferenças na composição corporal entre as raças. Indivíduos Asiáticos apresentam maior porcentagem de gordura corporal para um mesmo IMC, sexo e idade.^(42, 43) Este achado poderia explicar, em parte, uma maior prevalência de diabetes tipo II e doenças cardiovasculares encontrados nos Asiáticos quando comparados com Caucasianos de mesmo IMC.⁽⁴¹⁾

Tais constatações levaram a OMS a propor um IMC ≥ 25 Kg/m² para definir obesidade na população Asiática, diferente da definição de 30 Kg/m² proposta para os demais grupos étnicos.⁽²⁹⁾

Conforme citado anteriormente, em estudo do nosso grupo que avaliou descendentes de Japoneses e Caucasianos, os Japoneses apresentaram menor IMC do que os Brancos quando pareados pela

gravidade da AOS. Em uma análise de regressão linear múltipla, a etnia Japonesa e o IMC foram associados independentemente à AOS. Porém, quando foram consideradas diferentes definições de obesidade entre as duas raças, a etnia Japonesa deixou de ser relacionada à AOS.⁽³¹⁾

1.1.4 Tratamento

O tratamento da AOS depende dos sintomas e da gravidade da doença. A perda ponderal deve ser incentivada em todo paciente portador de AOS que apresente sobrepeso ou obesidade. Dispositivos intra-orais representam uma opção terapêutica nos casos de ronco primário e AOS leve.⁽¹⁰⁾ Diferentes procedimentos cirúrgicos da VAS foram testados no tratamento da AOS.⁽⁴⁴⁾ Terapia miofuncional envolvendo exercícios orofaríngeos foi recentemente descrita para pacientes com AOS leve a moderada, apresentando resultados satisfatórios.⁽⁴⁵⁾

No entanto, o dispositivo de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) representa o tratamento de escolha nos casos de AOS grave e está associado à redução de mortalidade cardiovascular.⁽⁴⁶⁾

1.1.5 Fisiopatologia

Os mecanismos que levam à AOS não são totalmente compreendidos, mas envolvem a interação de fatores anatômicos e

funcionais. Dessa forma, o colapso da VAS durante o sono depende das características anatômicas, da instabilidade ventilatória durante o sono e do controle neuromuscular do calibre da VAS.⁽⁴⁰⁾

1.1.5 – a) Fatores anatômicos

A estrutura craniofacial é composta por ossos e tecidos moles. A interação entre estes dois componentes é de grande importância na gênese da AOS. Dessa forma, tanto uma estrutura óssea estreita (retrognatia, menor dimensão da base do crânio), quanto um aumento de partes moles (obesidade) pode elevar o risco de AOS pela redução do diâmetro da VAS, aumentando o risco de colapso – Figura 3.⁽⁴⁷⁾

A faringe é composta por mais de 20 músculos, que se articulam permitindo a fonação, a deglutição e a respiração. Anatomicamente, podemos dividir a faringe em 4 subsegmentos: nasofaringe (cornetos nasais até o início do palato mole), velofaringe ou retropalato (início do palato mole até a úvula), orofaringe ou retroglosso (úvula até a base da epiglote) e hipofaringe (base da epiglote até as cordas vocais) – Figura 4. Avaliação endoscópica da VAS durante o sono permitiu identificar que a região retropalatal representa o principal sítio de obstrução. Entretanto, observou-se que em cerca de 70% dos indivíduos portadores de AOS há um colapso multinível da faringe, ou seja, a obstrução faríngea ocorre em mais de um local.⁽⁴⁰⁾

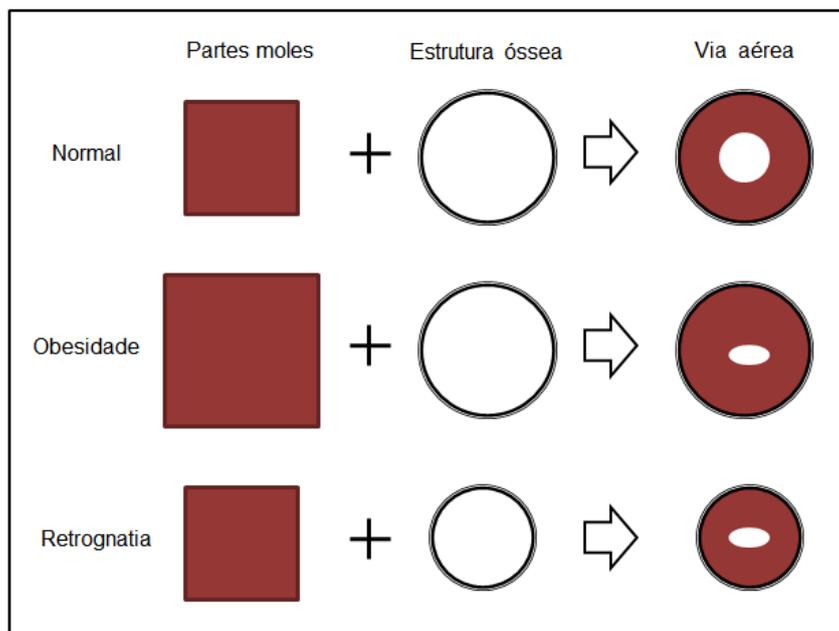


Figura 3: Interação entre estrutura óssea e partes moles, determinando o calibre da via aérea, que pode ser reduzido tanto pelo aumento de partes moles (obesidade), quanto pela menor estrutura óssea (retrognatia). (FONTE: adaptado de *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 260-5).

A avaliação radiológica da cabeça e pescoço permite avaliar a anatomia da VAS. A cefalometria lateral é um método radiológico amplamente utilizado na odontologia. Baseado em pontos de referência anatômicos, pode-se determinar ângulos e medidas cefalométricas implicadas com maior risco para AOS, tais como: redução da luz da via aérea posterior (espaço posterior da faringe), retroposição da mandíbula, aumento da distância entre o hióide e o plano mandibular, menor comprimento e ângulo da base do crânio, maior comprimento da via aérea e do palato mole.⁽⁴⁸⁾ A utilização da tomografia computadorizada (TC) é superior à cefalometria, visto que permite a avaliação tridimensional das estruturas, melhor definição de partes moles, medida de áreas seccionais e

até de volumes, além da reconstrução sagital necessária para a realização das medidas cefalométricas.⁽⁴⁷⁾

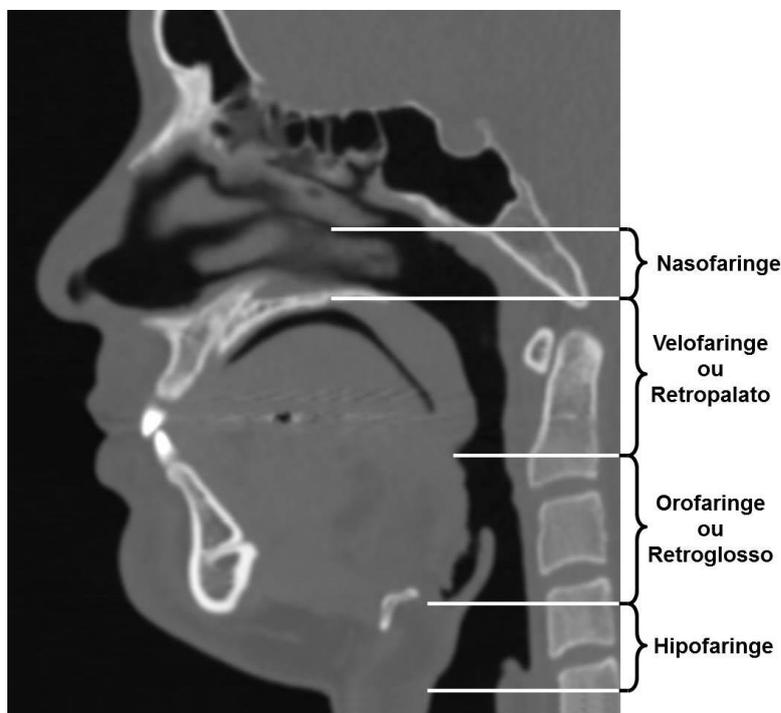


Figura 4: Subsegmentos anatômicos da faringe identificados em corte sagital de tomografia computadorizada. (FONTE: InRad - HCFMUSP).

Estudos que avaliaram as características cefalométricas entre Asiáticos e Caucasianos mostraram resultados contraditórios. Há evidências de características que predisõem os Asiáticos à AOS. Por exemplo, um comprimento da base do crânio menor e um ângulo da base do crânio mais agudo foram observados em Asiáticos portadores de AOS quando comparados com Caucasianos.^(30, 49) Por outro lado, a inserção mais inferior do hióide e menor área da via aérea retropalatal foram descritas entre os Caucasianos quando comparados com Asiáticos, predispondo os indivíduos Brancos à AOS.⁽³⁰⁾

Recentemente, um estudo avaliou 74 Chineses e 76 Caucasianos, oriundos de Hong Kong e da Austrália, respectivamente. Medidas antropométricas, cefalométricas e PSG foram realizadas em todos os participantes. Em acordo com os dados de literatura, quando pareados para o IMC, os Chineses apresentaram AOS mais grave; quando pareados para o IAH, os Caucasianos tinham maior IMC. Além disso, os Chineses apresentaram maior restrição óssea craniofacial, incluindo um ângulo da base do crânio mais agudo e um menor comprimento da maxila e da mandíbula. Entretanto, o estudo se limitou à avaliação dos fatores anatômicos da VAS, sem incluir qualquer tipo de avaliação funcional.⁽⁵⁰⁾ Os principais achados cefalométricos associados à AOS em indivíduos Asiáticos e Caucasianos podem ser observados na tabela abaixo (Tabela 2).

Tabela 2 – Principais achados cefalométricos em Asiáticos e Caucasianos portadores de AOS

Autor, ano	População estudada	Avaliações realizadas	Principais achados cefalométricos
Li K.K., 1999	53 homens Asiáticos 260 homens Brancos Revisão retrospectiva	PSG Cefalometria	<i>Asiáticos (em relação aos Brancos):</i> menor MPH e NSBa; maior espaço aéreo posterior; protusão maxilar e mandibular.
Li K.K., 2000	50 homens Asiáticos 100 homens Brancos, sendo 2 grupos de 50 indivíduos, pareados: 1) gravidade da AOS 2) idade e IMC	PSG Cefalometria	<i>1.Pareamento p/ gravidade da AOS:</i> Asiáticos com menor IMC, MPH, NSBa e NS; maior espaço aéreo posterior, maior SNA e SNB. <i>2.Pareamento p/ idade e IMC:</i> Asiáticos com menor MPH, NSBa e NS; maior espaço aéreo posterior, SNA e SNB.
Liu Y., 2000	30 Chineses 43 Caucasianos pareados para idade, gênero, IMC, padrão esquelético e gravidade da AOS	PSG Cefalometria	<i>Chineses (em relação aos Caucasianos)</i> - menor maxila, mandíbula, NSBa e NS. - sem diferença: MPH, comprimento da via aérea, língua e palato mole. - maior espaço aéreo posterior e área transversal da nasofaringe e orofaringe.
Lee R.W.W 2010	76 Chineses 74 Caucasianos	PSG Cefalometria	<i>Chineses (em relação aos Caucasianos)</i> - menor MPH, NS, comprimento da língua, espessura do palato mole, espaço aéreo posterior. - sem diferença: NSBa

IMC, índice de massa corpórea; MPH, distância do hióide ao plano mandibular; NS, comprimento da base do crânio; NSBa, ângulo da base do crânio; SNA, ângulo formado entre a sela túrcica, nasion e ponto A (maxilar); SNB, ângulo formado entre a sela túrcica, nasion e ponto B (submentoniano).

Por outro lado, o achado anatômico de deslocamento inferior do osso hióide, e conseqüente aumento da distância do hióide ao plano mandibular (MPH), têm sido consistentemente associado à presença da AOS.^(51, 52) Por

sua vez, a língua constitui a maior estrutura da parede faríngea anterior e repousa sobre o osso hióide. Autópsias de tecido lingual humano demonstraram maior percentual de gordura localizado na base da língua e uma correlação positiva entre o peso/gordura lingual e IMC.⁽⁵³⁾ Além disso, assim como a obesidade tem sido relacionada ao aumento das partes moles da VAS, particularmente da língua,⁽⁵³⁻⁵⁶⁾ o aumento das dimensões da língua também confere maior risco de AOS.⁽⁵⁷⁾

1.1.5 – b) Instabilidade ventilatória

Durante o sono, o controle da ventilação é apenas químico, dependendo dos quimiorreceptores centrais e periféricos.⁽⁵⁸⁾

Na transição vigília-sono, oscilações da ventilação podem provocar uma apneia central pela redução da PaCO_2 abaixo do limiar de apneia. Porém, embora na apneia de origem central não haja obstrução mecânica da VAS, ocorre uma redução do tônus da musculatura dilatadora da faringe. Assim, um episódio de apneia central pode terminar como um evento respiratório obstrutivo (apneia mista). Por outro lado, o despertar associado à apneia obstrutiva pode levar à hiperventilação, com redução da PaCO_2 e possibilidade de novo evento central.⁽⁵⁹⁾ Dessa forma, a estabilidade do sistema respiratório durante o sono depende do ganho do sistema de controle. O “loop gain” representa a razão entre a resposta ventilatória e o distúrbio ventilatório que a gerou. Em outras palavras, ele mede a tendência de instabilidade do sistema de controle. Assim, quando a resposta

ventilatória é menor do que o distúrbio que a gerou (“loop gain” menor que 1), ocorre o retorno à ventilação basal com o passar do tempo. Por outro lado, quando a resposta ventilatória é maior que o distúrbio que a gerou (“loop gain” maior ou igual a 1), há instabilidade ventilatória – Figura 5.⁽⁶⁰⁾

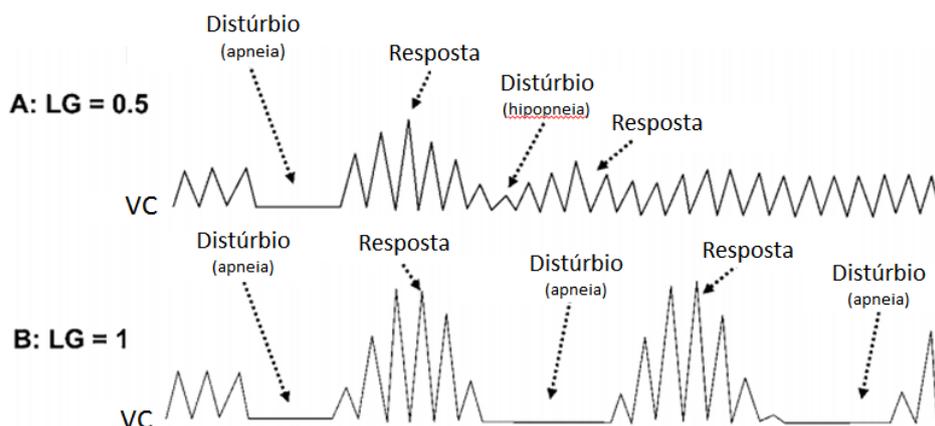


Figura 5: Caracterização do “loop gain” menor de 1 (A) e igual a 1 (B). Resposta ventilatória medida pelo volume de ar corrente (VC) frente a uma apneia (primeiro distúrbio em A e B) é demonstrada em um indivíduo com loop gain (LG) < 1 (A) e outro com LG = 1 (B). Repare que a ventilação rapidamente retorna ao padrão regular no indivíduo A (LG<1), enquanto que a instabilidade ventilatória é mantida ao longo do tempo no indivíduo B (LG=1). (FONTE: adaptado de *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1363-1370).

1.1.5 – c) Fatores neuromusculares

A resposta neuromuscular dilatadora da faringe parece estar envolvida na gênese da AOS. A ação desses músculos têm a função de estabilizar a VAS e impedir o seu colapso.⁽⁶¹⁾ Sua ativação pode ocorrer de forma tônica (contínua) ou fásica (intermitente) durante o ciclo respiratório. Além disto, há uma redução progressiva da atividade muscular dos

dilatadores da faringe à medida que ocorre a transição vigília-sono, estágios 1, 2, 3 e sono REM.⁽⁶²⁾

Durante a inspiração, a ação dos músculos dilatadores da faringe se contrapõem à tendência de obstrução da faringe gerada pela pressão negativa intra-torácica. A própria pressão negativa na faringe também aumenta a atividade destes músculos.⁽⁶¹⁾

O genioglosso (principal músculo da língua) e o tensor palatino são os principais músculos dilatadores da faringe. Portadores de AOS apresentam atividade aumentada destes músculos durante a vigília, a qual é atenuada pela aplicação de pressão positiva. Em indivíduos normais, a atividade dos músculos dilatadores da faringe não é influenciada pela aplicação de pressão positiva. Essas evidências sugerem que a hiperatividade muscular da faringe em portadores de AOS compensaria o calibre reduzido da VAS.⁽⁶¹⁾

1.2 Pressão crítica de fechamento da faringe (Pcrit)

Uma forma de medir a tendência ao colapso da VAS é através da medida da pressão crítica de fechamento (Pcrit). A Pcrit avalia as propriedades mecânicas da faringe e tecidos circunjacentes, refletindo o componente anatômico que predispõe ao colapso da via aérea. Porém, mecanismos de compensação neuromuscular também estão envolvidos na gênese da Pcrit.⁽⁶³⁾

A faringe é um tubo colapsável interposto entre dois segmentos rígidos (nariz e traqueia). Dessa forma, determinantes mecânicos do calibre da faringe durante o sono se assemelham àqueles que determinam o calibre de qualquer tubo colapsável. Um modelo de resistor de Starling (tubo colapsável dentro de uma caixa selada, interposto por duas extremidades rígidas) foi proposto para explicar a relação entre pressão e fluxo da VAS (Figura 6).^(64, 65)

A P_{crit} é definida como a pressão nasal em que ocorre o colapso da faringe. A pressão dentro da caixa e fora do tubo colapsável (estruturas ósseas e tecidos moles ao redor da faringe) é constante e consiste na pressão tecidual (desde que não haja atividade da musculatura dilatadora da faringe). Quando a pressão da faringe é menor que a pressão tecidual, ocorre o colapso. Assim, a pressão tecidual é igual à P_{crit} .^(64, 66, 67)

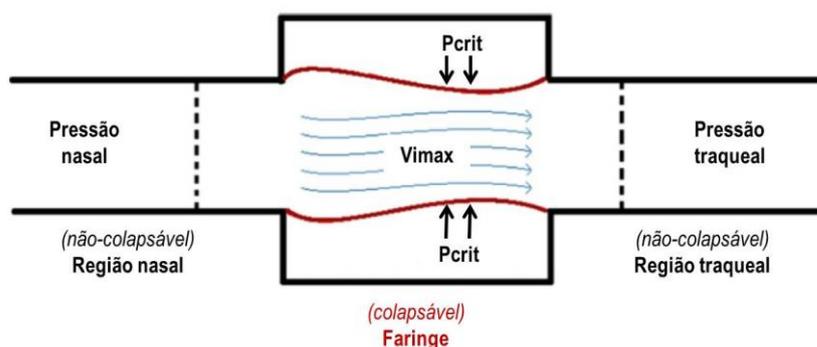


Figura 6: Modelo do resistor de Starling: segmento colapsável dentro de uma caixa selada (faringe), interposto por extremidades rígidas – nariz (à montante) e traquéia (à jusante). Ao redor da faringe, dentro da caixa selada, há estruturas ósseas e tecidos moles que geram pressão tecidual. (FONTE: adaptado de *Computers in Biology and Medicine* 2013;43:600-606).

O gradiente de pressão durante a passagem de ar pelo sistema é definido pela pressão à montante (pressão nasal) – P_{crit} , e independe da pressão à jusante (pressão traqueal). Este gradiente está relacionado à resistência ao fluxo de ar à montante gerado na cavidade nasal. Dessa forma, quando se reduz a pressão nasal, o gradiente diminui e ocorre limitação ao fluxo aéreo. Quando existe limitação de fluxo, a pressão nasal é maior do que a pressão traqueal, mas a pressão traqueal é igual à P_{crit} . Assim, a limitação de fluxo persistirá até que a pressão nasal se iguale à P_{crit} (Figura 7).^(64, 66, 67)

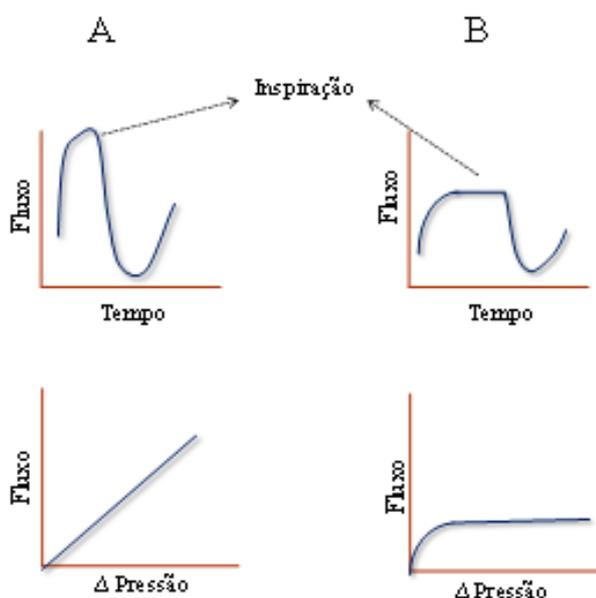


Figura 7 - Representação das curvas de fluxo aéreo, sem (A) e com (B) limitação, em um segmento colapsável. A presença de limitação ao fluxo aéreo (B) é identificada pelo achatamento do fluxo inspiratório; o fluxo aumenta até o pico de fluxo e depois permanece constante, independente do aumento da pressão traqueal. (FONTE: adaptado de *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:475-480).

Durante a limitação de fluxo, a faringe está parcialmente obstruída e o fluxo inspiratório máximo varia linearmente em função do gradiente (pressão nasal – P_{crit}), independente da pressão traqueal gerada durante a inspiração (Figura 8).

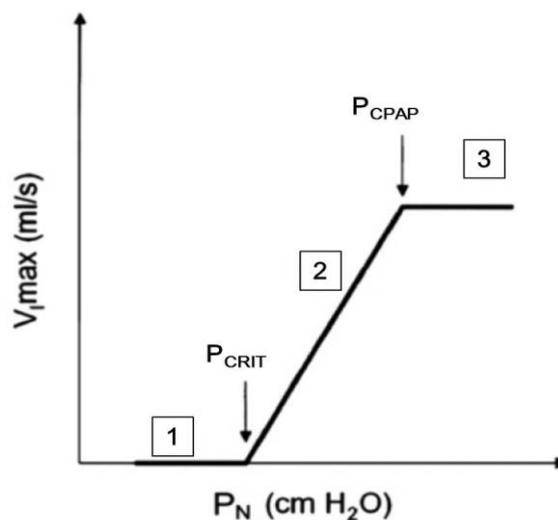


Figura 8 – Comportamento da curva fluxo *versus* pressão: 1, colapso total da faringe; 2, com limitação ao fluxo e colapso parcial da faringe; 3, sem restrição de fluxo e faringe totalmente patente. $V_{i,max}$, pico de fluxo inspiratório; P_N , pressão nasal (FONTE: adaptado de *Computers in Biology and Medicine* 2013;43:600-606).

A determinação da P_{crit} é passível de ser realizada através da redução progressiva da pressão nasal até que o fluxo cesse. No entanto, os valores da P_{crit} podem sofrer variação dependendo do contexto em que ela é medida, refletindo o tônus muscular. Enquanto no indivíduo acordado ela é mais negativa do que durante o sono,⁽⁶⁸⁾ nas situações de anestesia a P_{crit} é mais positiva quando comparada ao sono.⁽⁶⁹⁾ Dessa forma, com o intuito de minimizar a influência do tônus dilatador da faringe, titula-se a pressão de CPAP até que não haja limitação de fluxo, pressão esta

conhecida como pressão de manutenção (“*holding pressure*”, observada na situação 3 da Figura 8). A partir desta pressão de manutenção, reduz-se a pressão de CPAP por 5 respirações, objetivando identificar limitação de fluxo aéreo, sem que haja tempo para o recrutamento da musculatura dilatadora da faringe. Esta técnica de determinação da Pcrit é conhecida como “Pcrit passiva”.⁽⁷⁰⁾

Em analogia com o IAH para estratificação da gravidade da AOS, também foi descrito um espectro da Pcrit progressivamente positivo em indivíduos normais, portadores de ronco, hipopneias e apneias. Como indivíduos normais possuem uma Pcrit próxima de $-8 \text{ cmH}_2\text{O}$, estima-se que seja necessário uma diferença entre a pressão nasal e a Pcrit de pelo menos $8 \text{ cmH}_2\text{O}$ a fim de abolir a AOS.⁽⁶⁴⁾

A determinação da Pcrit pode ser útil tanto para o estudo da fisiopatologia da AOS em variadas situações clínicas, como para avaliar o efeito de tratamentos instituídos para a doença. Porém, esta técnica é empregada basicamente para fins científicos e em poucos centros no mundo, devido às dificuldades decorrentes da necessidade de pesquisadores com experiência no reconhecimento polissonográfico dos estágios do sono e dos padrões de limitação ao fluxo aéreo durante a noite.⁽⁶⁴⁾

Apesar da determinação da Pcrit já ter sido realizada durante anestesia,⁽⁶⁹⁾ o que poderia aumentar a colapsabilidade da VAS (uso de

propofol), a indução do sono com midazolam e propofol têm sido utilizados para a realização de PSG e sonoendoscopia durante o dia.^(71, 72) Dessa forma, a indução do sono com midazolam poderia representar uma alternativa para a determinação da Pcrit durante o dia.

O midazolam é um sedativo benzodiazepínico com meia vida de 3 horas e já foi utilizado para determinação da Pcrit em estudos prévios.^(73, 74) Recentemente, Genta et al. validaram a técnica de medida da Pcrit durante sono induzido com baixas doses de midazolam, tendo encontrado valores de Pcrit semelhantes aos observados durante o sono natural.⁽⁷⁵⁾ Dessa forma, a possibilidade de determinação da Pcrit durante o dia, mediante indução do sono com midazolam, facilita a sua aplicação e pode contribuir para a difusão da técnica. Assim, incorporamos este formato da medida da Pcrit em nosso estudo.

2. Racional do estudo

A obesidade e os fatores anatômicos da VAS exercem um papel central na patogênese da AOS. Indivíduos Asiáticos, quando pareados para a gravidade da AOS, apresentam IMC menor do que Caucasianos. A obesidade também tem sido implicada com maior risco de AOS ao contribuir com o aumento de partes moles da VAS, especialmente da língua. Diferenças na estrutura craniofacial têm sido apontadas como fator predisponente para a AOS em Asiáticos. Contudo, a prevalência de AOS em países Orientais e Ocidentais é semelhante.

Nenhum estudo avaliou, de forma concomitante, os fatores anatômicos e funcionais envolvidos na colapsabilidade da faringe. A pressão crítica de fechamento da faringe representa um estudo fisiológico, que avalia a contribuição da anatomia da VAS implicada no seu colapso durante o sono. Por outro lado, a TC de cabeça e pescoço permite uma avaliação adequada da estrutura óssea e tecidos moles ao redor da faringe.

Nesse contexto, entendemos que o estudo concomitante destas variáveis nos permitirá uma melhor compreensão da fisiopatologia da AOS, identificando possíveis diferenças no comportamento da colapsabilidade da faringe em cada uma das etnias. Fizemos então a hipótese de que os descendentes de Japoneses e Caucasianos irão apresentar diferentes preditores para a colapsabilidade da VAS.

3. Objetivos

Primário:

Avaliar a colapsabilidade da faringe com sono induzido com midazolam em indivíduos do sexo masculino, descendentes de Japoneses e Brancos.

Secundários:

1. Comparar a Pcrit com variáveis antropométricas, medidas tomográficas da VAS e gordura visceral nos descendentes de Japoneses e nos indivíduos Brancos.
2. Avaliar a associação entre a Pcrit, variáveis antropométricas, medidas tomográficas da VAS e gordura visceral em cada uma das etnias.
3. Identificar fatores independentes associados à Pcrit em descendentes de Japoneses e indivíduos Brancos, construindo um modelo de regressão linear múltipla para cada uma das etnias.

4. Métodos

Este foi um estudo transversal e prospectivo, aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPpesq), do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), sob o número de protocolo: 0230/09, SDC: 3235/08/151 e parte do projeto de pesquisa “Fatores de risco anatômicos e funcionais na Apneia Obstrutiva do Sono: comparação entre Descendentes de Japoneses e Indivíduos Brancos”.

4.1 População estudada

Foram recrutados indivíduos do sexo masculino, com idade entre 18 e 70 anos, sob suspeita ou com diagnóstico recente de AOS, oriundos do Ambulatório do Sono da Disciplina de Pneumologia do HCFMUSP e da comunidade. Todos os indivíduos deveriam ser brancos, sem miscigenação, ou descendentes de Japoneses até a 3ª geração, também sem miscigenação. Foram excluídos os indivíduos com IMC > 40 Kg/m², portadores de deformidades craniofaciais (por ex, prognatismo ou retrognatismo), obstrução nasal significativa que impedisse o uso de CPAP nasal, doenças pulmonares e patologias clínicas não controladas.

Previamente à inclusão no estudo, todos os participantes receberam instruções sobre o estudo e seus procedimentos e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo I), após a sua discussão.

4.2 Avaliações

Todos os pacientes foram submetidos a uma anamnese e exame físico detalhados (Anexo II), após sua inclusão no estudo.

Os participantes também foram avaliados quanto à presença de sonolência diurna através da aplicação da ESE⁽¹⁶⁾ – Anexo III.

Todos os indivíduos foram submetidos a uma PSG noturna, a fim de confirmar a presença da AOS, assim como avaliar a gravidade da doença. No período da manhã (entre 07:00 e 12:00h) seguinte à PSG ou em um intervalo de até 14 dias após a realização deste exame, os pacientes foram submetidos à determinação da Pcrit após indução do sono, de acordo com método validado por Genta et al. A avaliação clínica, polissonográfica e medida da Pcrit foram realizadas por dois pesquisadores, no Laboratório do Sono do Instituto do Coração (InCor).

A TC de cabeça e pescoço e de abdome foi realizada em data diferente à determinação da Pcrit, com um intervalo máximo de 14 dias entre um exame e outro. Os exames de tomografia computadorizada foram realizados no Instituto de Radiologia (InRad) do HCFMUSP, através de colaboração com a Dra. Eloísa Gebrim.

Abaixo, podemos observar o fluxograma com o desenho do estudo (Figura 9).

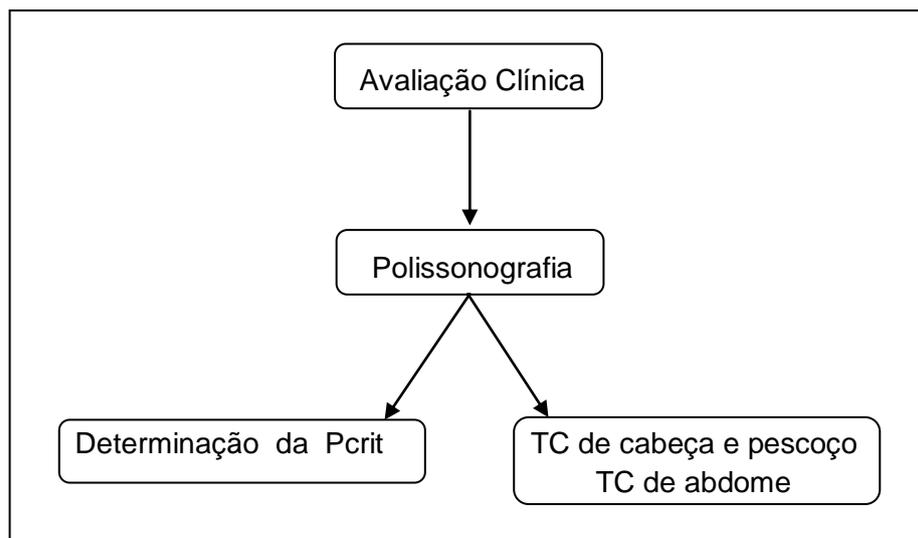


Figura 9: Fluxograma com o desenho experimental

4.2.1 Avaliação clínica

Através de uma anamnese e exame físico detalhados de todos os pacientes, foram obtidos os seguintes dados: história clínica; variáveis antropométricas como peso, altura, IMC, medidas da circunferência cervical e abdominal; verificação da oximetria de pulso; inspeção da cavidade oral (oroscopia) e nasal (rinoscopia anterior); presença de comorbidades e medicações em uso.

O IMC foi calculado como peso (Kg) / altura (m)². Os dados da CC foram adquiridos pela medida realizada em nível do bordo superior da membrana cricotireoidea.^(10, 13, 14) A CA foi medida a partir da distância média entre o bordo superior da crista ilíaca e bordo inferior do último arco costal.⁽⁷⁶⁾ A medida da oximetria de pulso e foi mensurada com o paciente sentado, em repouso. A oroscopia permitiu a identificação de fatores que

pudessem contribuir para a gênese da AOS como, por exemplo, uma hipertrofia amigdaliana.

4.2.2 Polissonografia noturna

Todos os pacientes foram submetidos a uma PSG durante a noite (Alice 5, Philips Respironics, Murrysville, PA), inclusive aqueles que já possuíam o diagnóstico de AOS. Os exames foram realizados no Laboratório do Sono do InCor, conforme monitorização anteriormente descrita. A leitura dos exames foi feita manualmente, por um único investigador, seguindo as normas internacionais da Academia Americana de Medicina do Sono.⁽¹⁾ A monitorização polissonográfica incluiu o registro de EEG, EOG, ECG, EMG submentoniano e tibial, oximetria de pulso, fluxo de ar (termístor oronasal e cânula de pressão nasal), movimentação torácica e abdominal, posição corporal e sensor de ronco.⁽⁷⁷⁾

Apneia foi definida como redução de 90% ou cessação completa do fluxo aéreo (termístor) por no mínimo 10 segundos. Hipopneia foi definida como uma redução significativa (>50%) do fluxo de ar por no mínimo 10 segundos, associada à dessaturação da oxihemoglobina de pelo menos 3% ou microdespertar.⁽¹⁾ Conforme anteriormente descrito, a AOS foi definida como leve ($15 < \text{IAH} \leq 5$ eventos/h), moderada ($30 \leq \text{IAH} \leq 15$ eventos/h) e grave ($\text{IAH} > 30$ eventos/h).⁽²⁰⁾

4.2.3 Determinação da Pcrit durante o sono induzido

A medida da Pcrit foi realizada no Laboratório do Sono do InCor, conforme previamente descrito. Recentemente, Genta et al. validaram a determinação da Pcrit durante o sono induzido com midazolam, com valores semelhantes aos da Pcrit durante o sono natural.⁽⁷⁵⁾ Assim, incorporamos este método da medida da Pcrit em nosso estudo.

Durante a indução do sono, manteve-se a mesma monitorização da PSG, exceto pela cânula de pressão nasal e termístor (substituídos pela máscara nasal).

O midazolam foi diluído em uma solução salina com concentração de 1mg/10ml, de acordo com a técnica descrita por Genta et al. Inicialmente, 0,5mg de midazolam foram infundidos, gota a gota, em uma veia periférica, durante 3 minutos. Se o paciente não dormisse, ou se após um período inicial de sono fosse incapaz de adormecer novamente após 10 minutos, o indivíduo recebia uma nova dose de 0,5mg de midazolam.⁽⁷⁵⁾

Para a determinação da Pcrit, os pacientes permaneceram deitados no leito, em decúbito dorsal e com a cabeça em posição neutra, utilizando uma máscara nasal e um dispositivo de CPAP modificado. O fluxo inspiratório da máscara foi registrado continuamente, através de um pneumotacógrafo aquecido (3700A, Hans Rudolf, Kansas City, MO) e de um transdutor de pressão diferencial (MP45-14-871, Validyne, Northridge, CA) conectados à máscara. Um canal adicional para registro e gravação da

pressão da máscara foi agregado à montagem da PSG, permitindo a identificação do momento exato das quedas de pressão realizadas durante o sono. O fluxo e a pressão da máscara foram gravados em um computador, através de um conversor analógico-digital (PCI-6014, National Instruments, Austin, TX) e de um software de aquisição de dados (LabVIEW, National Instruments, Austin, TX). Um dispositivo de CPAP modificado (Philips Respironics, Murrysville, PA), capaz de gerar pressões positivas e negativas (+20cmH₂O a -20cmH₂O) foi conectado à máscara (Figura 10):

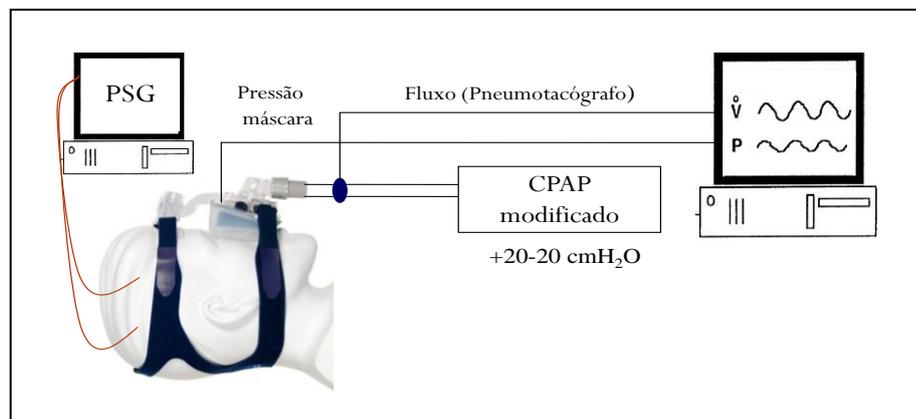


Figura 10: Representação esquemática da determinação da Pcrit. *Definição das abreviaturas:* PSG, polissonografia; CPAP +20 -20 cmH₂O, dispositivo de CPAP (continuous positive airway pressure) modificado capaz de gerar pressões positivas e negativas; V, fluxo respiratório; P, pressão da máscara.

A montagem para a aquisição de dados da Pcrit realizada no Laboratório do Sono do InCor é mostrada abaixo (Figura 11):

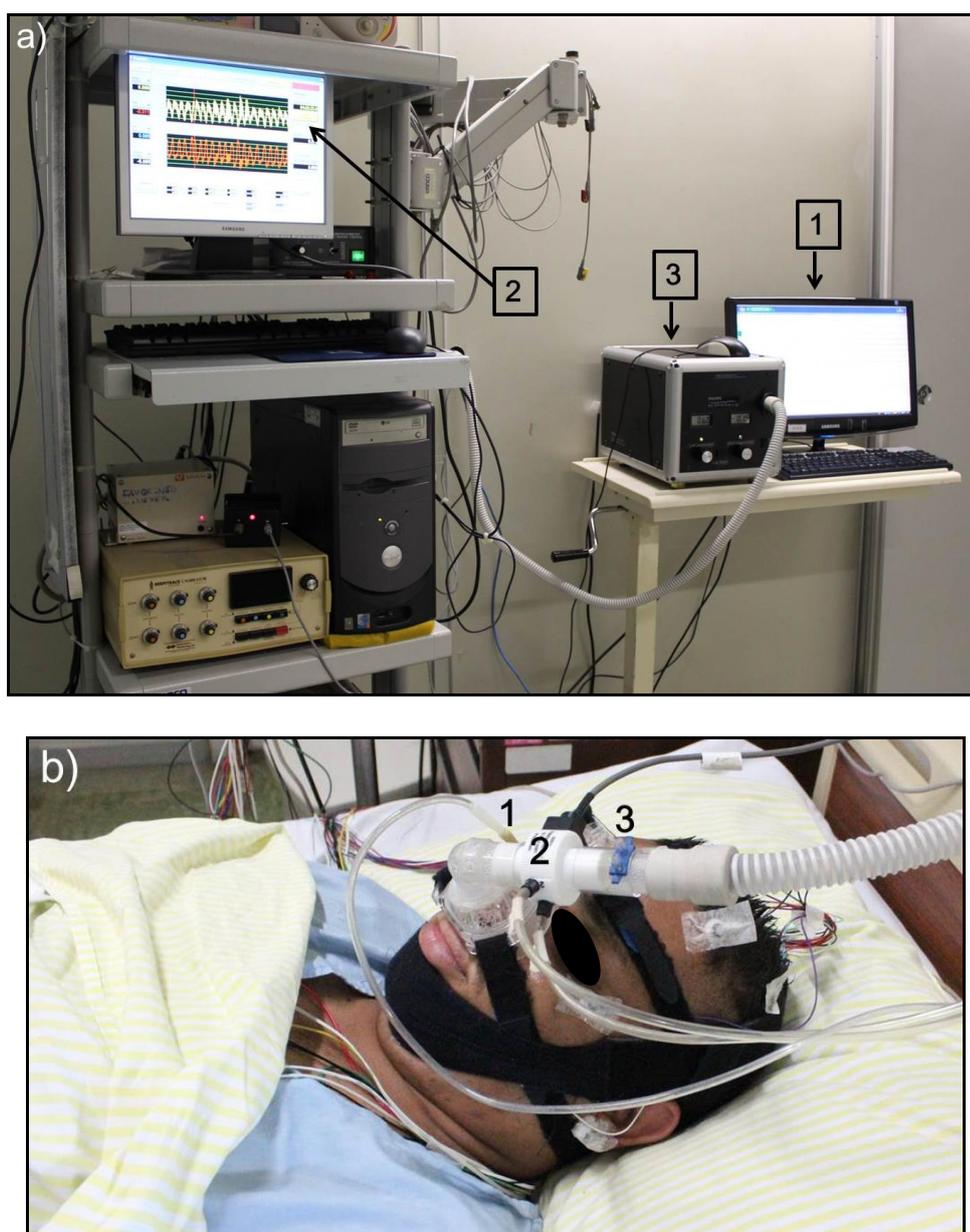


Figura 11 – a) Equipamentos utilizados para a aquisição de dados da Pcrit: 1, registro da PSG; 2, registro contínuo do fluxo aéreo e pressão da máscara; 3, CPAP modificado conectado à máscara. **b)** Paciente preparado para a determinação da Pcrit, dormindo em decúbito dorsal, utilizando CPAP modificado e máscara nasal, à qual estão acoplados: 1, transdutor de pressão para medida da pressão da máscara; 2, pneumotacógrafo aquecido para medida do fluxo aéreo; 3, válvula exalatória.

Após a indução do sono com midazolam, a pressão de CPAP foi aumentada até que a limitação ao fluxo aéreo desaparecesse (pressão de manutenção). Após 2 minutos de sono estável em estágios 2 (N2) ou 3 (N3) do sono, iniciava-se o processo de reduções progressivas da pressão de CPAP.

A partir da pressão de manutenção, a pressão de CPAP era abruptamente reduzida em 1-2 cmH₂O durante a expiração. Após cinco respirações, retornava-se à pressão de manutenção durante a inspiração. Aguardava-se um minuto e procedia-se nova redução da pressão em mais 1-2 cmH₂O, por mais cinco respirações. Se o paciente apresentasse algum despertar durante o processo, aguardava-se o retorno ao sono estável por pelo menos 2 minutos para retomar as medidas. As reduções progressivas da pressão de CPAP eram repetidas até provocar uma apneia obstrutiva. Neste momento, encerrava-se uma série de coleta de dados, repetindo-se todo o processo por três vezes, pelo menos (Figura 12).

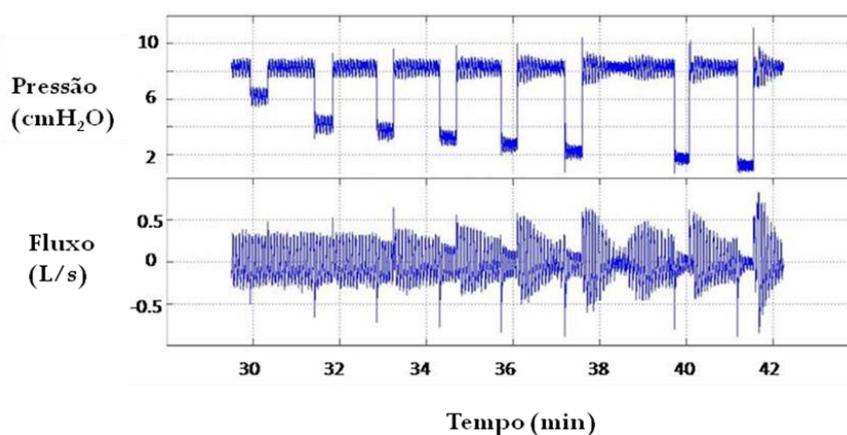


Figura 12: Representação de uma série de reduções progressivas da pressão de CPAP até que ocorra uma apneia obstrutiva. Registro simultâneo da pressão na máscara e do fluxo aéreo.

Os dados coletados foram analisados em um software escrito em Matlab (The Mathworks, Inc., Natick, MA), desenvolvido pelo Engenheiro Henrique Takachi Moriya através de colaboração com o Laboratório de Bioengenharia da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo. Este software, gerado especialmente para o protocolo, permitiu a determinação do pico de fluxo inspiratório ($V_{i,max}$) nas respirações durante as quedas da pressão de CPAP.

Em cada uma das respirações durante a redução de pressão, foi identificada a presença ou ausência de limitação ao fluxo aéreo. Foram utilizados para análise os picos de fluxo inspiratório da 3ª à 5ª respiração em cada nível de redução da pressão, apenas das respirações com restrição de fluxo (Figura 13).

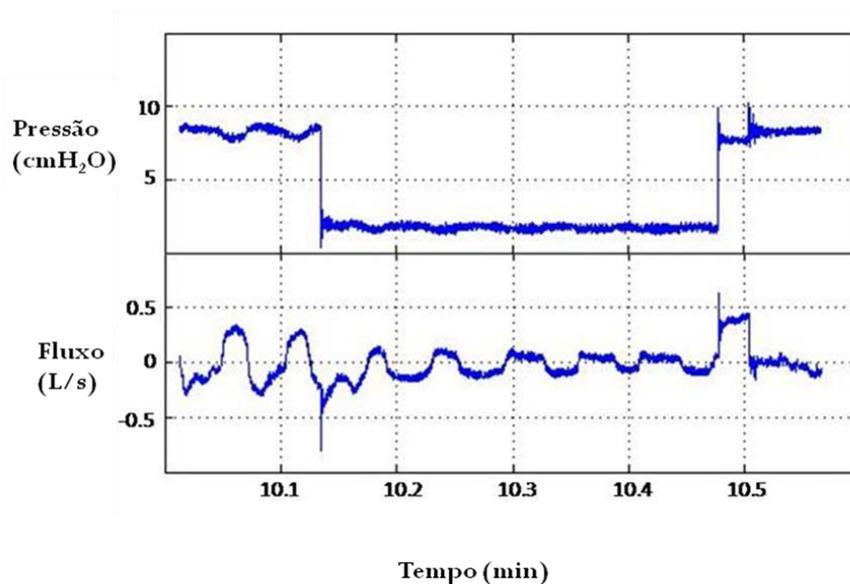


Figura 13: Imagem ampliada de uma redução de pressão na máscara, com surgimento de limitação ao fluxo aéreo. O fluxo inspiratório máximo e a pressão da máscara concomitante da 3ª à 5ª respirações serão utilizadas na análise de determinação da P_{crit} .

Após, a pressão da máscara foi plotada contra a $V_{i\max}$. A P_{crit} foi determinada como a interceptação do fluxo zero a partir da regressão linear de $V_{i\max}$ vs. pressão nasal (Figura 14).

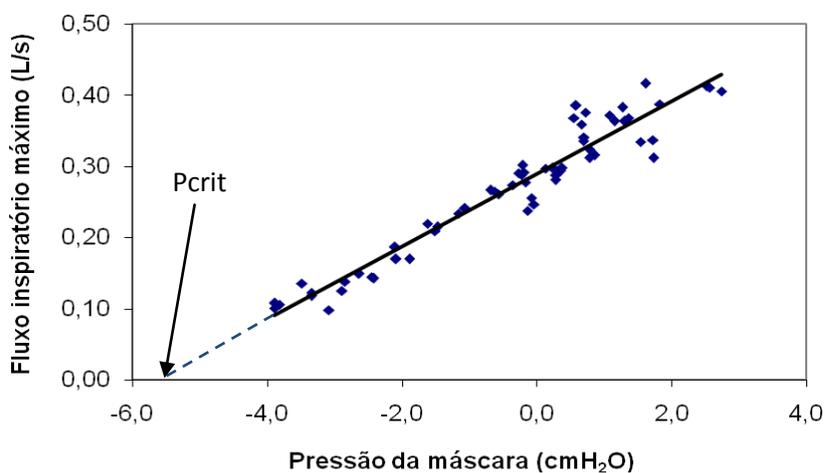


Figura 14: Reta de regressão linear com os dados de fluxo inspiratório máximo e pressão da máscara de um exame para determinação da P_{crit} , cujo valor será obtido pela extrapolação da reta ao fluxo zero.

4.2.4 Tomografia computadorizada de cabeça e pescoço

Todos os pacientes foram submetidos à TC de cabeça e pescoço (Discovery CT 750 HD, GE HealthCare, Milwaukee, Wisconsin, USA), com o objetivo de avaliar as variáveis cefalométricas, áreas seccionais da VAS, além do volume da via aérea, da mandíbula e da língua.

Durante a aquisição das imagens, realizada em respiração tranquila, os pacientes permaneceram acordados, em posição supina e com a cabeça em posição neutra. Cortes axiais foram obtidos a partir do osso frontal até a hipofaringe, identificada pela cartilagem tireóide. Os exames foram

adquiridos com um intervalo de 2,5 mm e reconstruídos com espessura de 0,625 mm, 120 kV, 100mA e em um tempo de rotação de 0,8 segundos.

No plano sagital, após reconstrução multiplanar, foram identificadas as medidas cefalométricas, baseando-se em pontos de referência ósseos e de partes moles (Figura 15a). Cortes axiais foram utilizados para medir a parede lateral da faringe e a gordura parafaríngea (Figura 15b). Reconstruções tridimensionais das imagens foram realizadas em uma estação de trabalho para medida do volume da via aérea, da mandíbula e da língua. Todas as medidas foram realizadas por um único investigador, utilizando um paquímetro eletrônico.

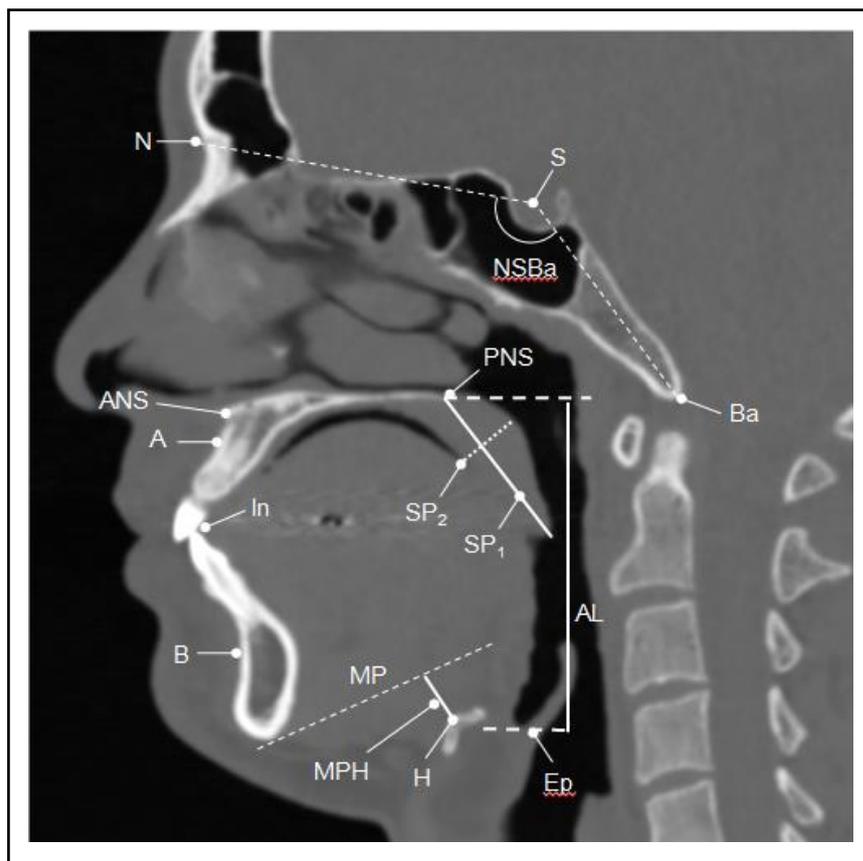


Figura 15a – Variáveis analisadas em corte sagital da TC de cabeça e pescoço. *Definição das abreviaturas:* A, ponto mais profundo na curva da maxila

entre a espinha nasal anterior e o alvéolo dentário; B, ponto mais profundo da curva anterior da sínfise mandibular; Ba, base do crânio; S, sela túrcica; N, nasion; ANS, espinha nasal anterior; PNS, espinha nasal posterior; Ep, base da epiglote; H, hióide; MP, plano mandibular; In, oclusão dos incisivos. Baseado nos pontos de referência acima identificados, as seguintes distâncias e ângulos foram identificados: MPH, distância do hióide ao plano mandibular; AL (comprimento da VAS), distância vertical entre a linha traçada paralelamente à espinha nasal posterior e a linha paralela à base da epiglote; SNA, posição da maxila; SNB, posição da mandíbula; NS, comprimento da base do crânio; NSBa, ângulo da base do crânio; Comprimento da língua, distância entre a oclusão dos incisivos e o hióide; SP₁ (comprimento do palato mole), distância entre a espinha nasal posterior e a porção mais inferior do palato mole; SP₂ (espessura do palato mole), medida na região de maior espessura (linha tracejada). (FONTE: InRad - HCFMUSP).

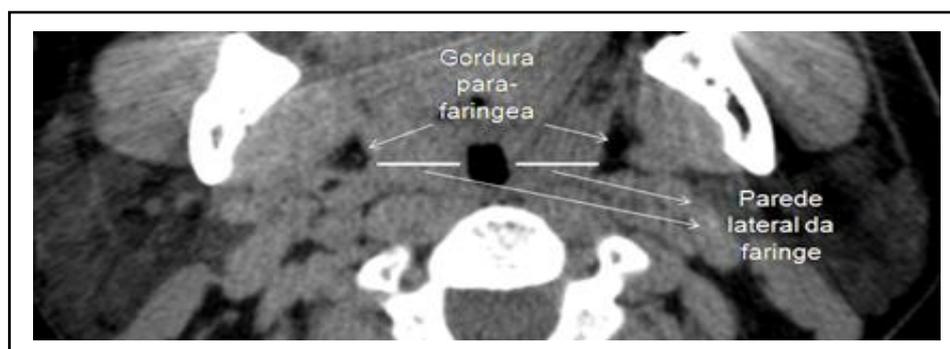


Figura 15b – Variáveis analisadas em corte axial da TC de cabeça e pescoço. (FONTE: InRad - HCFMUSP).

4.2.5 Tomografia computadorizada de abdome

A TC de abdome foi realizada imediatamente após a TC de cabeça e pescoço, visando determinar o volume de gordura visceral. Cortes transversais foram adquiridos com o paciente em inspiração máxima, com espessura de 5mm, 120 kV, 200mA e com um tempo de rotação de 2

segundos. A gordura visceral e subcutânea foi medida ao nível da cicatriz umbilical, englobando dois cortes transversais. O intervalo de atenuação de gordura (em unidades Hounsfield) foi determinado para cada paciente e incluía a média \pm 2 SD. A região de interesse (gordura visceral) foi delimitada manualmente pelo traçado do seu contorno. O volume externo (gordura subcutânea) foi excluído, restando somente o volume de gordura visceral (Figura 16).⁽⁷⁸⁾

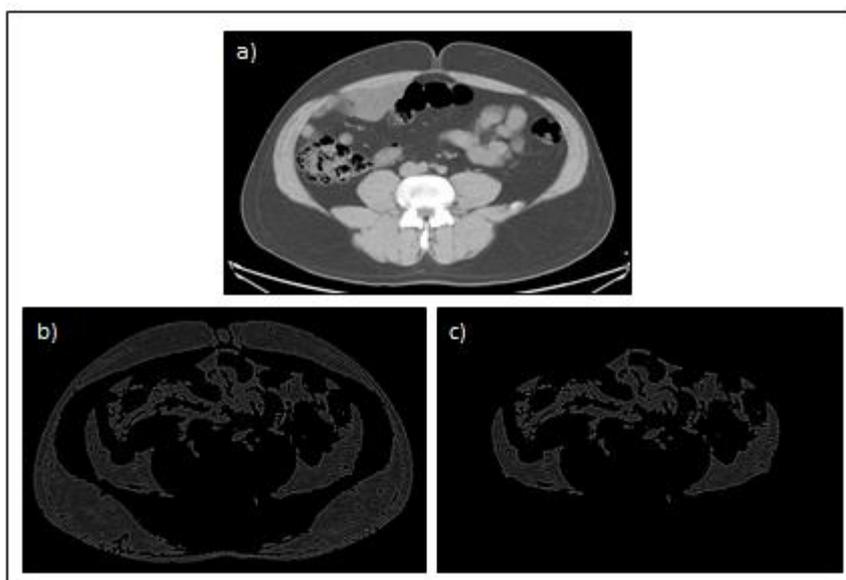


Figura 16: Corte transversal da TC de abdome ao nível da cicatriz umbilical (a), evidenciando a gordura abdominal total – subcutânea e visceral (b) e, por fim, somente a gordura visceral (c). (FONTE: InRad - HCFMUSP).

4.3 Cálculo Amostral

O objetivo primário do trabalho é a identificação das variáveis associadas à Pcrit nos descendentes de Japoneses e nos indivíduos Brancos. O cálculo da amostra foi realizado de duas formas diferentes:

1. Através de regressão linear múltipla, na qual estimamos um r^2 de 0,5, um poder de 0,8, um alfa de 0,05 e 7 variáveis, obtivemos 37 indivíduos. Como pretendemos utilizar modelos independentes para cada raça, totalizamos uma amostra de 74 pacientes.
2. Pareamento dos indivíduos descendentes de Japoneses e indivíduos Brancos para idade e gravidade da AOS (IAH). Consideramos uma diferença esperada na Pcrit de 0,5 cmH₂O, que acreditamos ser clinicamente relevante. Utilizando um desvio padrão de 0,62 e 0,83 (obtido de estudo prévio que avaliou Pcrit entre homens e mulheres),⁽³⁵⁾ com um poder de 0,8 e alfa de 0,05, obtivemos 34 pacientes em cada grupo, totalizando 68 pacientes.

Utilizando 2 modelos diferentes, um para cada raça, pretendemos comparar a contribuição parcial de cada variável independente entre as raças. Como desejamos estudar as variáveis relacionadas à variabilidade da Pcrit em um espectro amplo de pacientes, incluindo indivíduos com e sem

AOS, determinamos uma amostra de 39 participantes em cada grupo, constituída por indivíduos sem AOS e com amplo espectro da doença (AOS leve, moderada e grave).

4.4 Análise estatística

Os dados foram analisados com o software estatístico SPSS 15.0. Todas as variáveis foram testadas para avaliar se apresentavam distribuição normal (teste de Kolgomorov-Smirnov), sendo os dados expressos em média \pm DP ou mediana [intervalo interquartil] quando necessário (distribuição não normal).

Para comparação de médias e medianas, utilizamos o teste t de Student para amostras não pareadas (dados com distribuição normal) e teste U de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas.

A fim de avaliar as variáveis associadas à Pcrit, utilizamos uma análise de regressão linear múltipla, sendo a Pcrit a variável dependente. Utilizando modelos diferentes, um para cada raça, pretendemos comparar a contribuição parcial de cada variável independente entre as raças.

5. Resultados

Foram recrutados 102 pacientes do sexo masculino, com e sem AOS, oriundos do Ambulatório do Sono da Disciplina de Pneumologia do HCFMUSP, assim como indivíduos da comunidade. Vinte e quatro sujeitos foram excluídos. Portanto, 78 pacientes participaram do estudo, sendo 39 descendentes de Japoneses e 39 indivíduos Brancos (Figura 17).

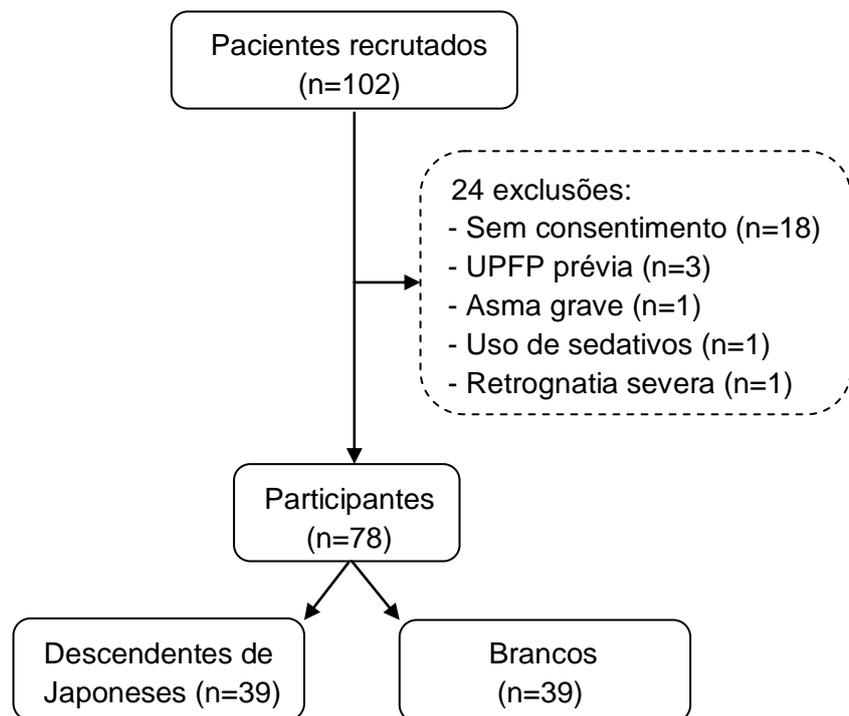


Figura 17: Fluxograma dos participantes do estudo.

UPFP, uvulopalatofaringoplastia.

As características clínicas, antropométricas e polissonográficas dos pacientes estudados estão descritas nas Tabelas 3 e 4. Os pacientes foram pareados por idade e gravidade da AOS (IAH). Portanto, não houve diferença entre os grupos em relação a estas duas variáveis. Nota-se que a amostra foi composta, predominantemente, por indivíduos de meia-idade e

portadores de sobrepeso. Descendentes de Japoneses apresentaram menor estatura e peso quando comparados aos seus pares Brancos, porém, com IMC semelhante. Os pacientes de ambos os grupos não apresentaram diferenças quanto às medidas antropométricas relacionadas à obesidade (IMC, circunferências cervical e abdominal), exceto pela maior circunferência abdominal entre os indivíduos Brancos.

Tabela 3 - Características clínicas e antropométricas da população total e de cada grupo étnico

	Total (n=78)	Descendentes de Japoneses (n=39)	Brancos (n=39)	p
Idade, anos	47,5 ± 12,8	47,2 ± 13,3	47,5 ± 12,5	0,840
Altura, m	1,70 ± 0,01	1,67 ± 0,01	1,74 ± 0,01	<0,001
Peso, Kg	85,1 ± 14,8	80,6 ± 2,1	89,6 ± 2,4	0,006
IMC, Kg/m ²	29,2 ± 4,1	28,8 ± 3,9	29,6 ± 4,2	0,380
Circunferência cervical, cm	41,4 ± 3,1	41,5 ± 3,4	41,3 ± 2,8	0,768
Circunferência abdominal, cm	101,4 ± 11,2	98,8 ± 11,2	104,0 ± 10,8	0,041
Epworth	11,0 ± 6,0	9,7 ± 4,7	12,3 ± 6,4	0,042

IMC, índice de massa corpórea; Epworth, Escala de Sonolência de Epworth. Resultados apresentados como média ± DP.

Em relação às variáveis polissonográficas (Tabela 4), podemos observar que os dados do sono foram semelhantes nos dois grupos. Como esperado devido ao pareamento para a gravidade da AOS, a média do IAHS foi similar entre descendentes de Japoneses e Brancos.

Tabela 4 – Dados da polissonografia noturna da população total e de acordo com a etnia

	Total (n=78)	Descendentes de Japoneses (n=39)	Branços (n=39)	p
Latência para o sono, min	8,8 ± 8,5	7,9 ± 9,1	9,7 ± 7,8	0,428
Eficiência do sono, %	82,0 ± 11,1	82,6 ± 9,9	81,5 ± 12,4	0,704
Tempo total do sono, min	366,4 ± 61,4	369,2 ± 64,1	362,9 ± 61,6	0,292
N1, %	10,6 ± 5,7	10,9 ± 6,6	9,9 ± 4,5	0,478
N2, %	62,0 ± 8,2	60,5 ± 7,9	63,9 ± 9,0	0,147
N3, %	11,9 ± 7,3	13,6 ± 7,5	10,1 ± 6,7	0,073
REM, %	15,4 ± 6,2	14,7 ± 6,4	16,0 ± 6,0	0,421
IAH, eventos/h	36,7 ± 27,8 (1,3 – 92,6)	36,7 ± 27,5 (1,3 – 90,1)	36,6 ± 28,3 (3,3 – 92,6)	0,986
Sat O ₂ mín, %	83 [73,7-88,0]	83 [70,0-88,0]	82 [74,0-88,0]	0,631

N1, estágio 1 do sono NREM; N2, estágio 2 do sono NREM; N3, estágio 3 do sono NREM; REM, *rapid eye movement*; IAH, índice de apneia e hipopneia; Sat O₂ mín, saturação mínima de oxigênio. Resultados apresentados como média ± DP (mínimo e máximo) ou mediana [intervalo interquartil].

Os resultados da determinação da Pcrit durante o sono induzido podem ser observados na Tabela 5. Os valores da Pcrit foram semelhantes nos dois grupos. Da mesma forma, a pressão de manutenção de CPAP necessária para abolir a limitação ao fluxo aéreo (“holding pressure”) e a dose de midazolam utilizada durante o exame apresentaram comportamento similar nas duas etnias.

Tabela 5 – Características relacionadas à pressão crítica de fechamento da faringe durante o sono induzido nos dois grupos étnicos

	Descendentes de Japoneses (n=39)	Branco (n=39)	p
PCrit, cmH ₂ O	-1,0 ± 3,3 (-7,5 – 4,5)	-0,4 ± 3,1 (-8,9 – 6,2)	0,325
Pressão de manutenção, cmH ₂ O	9,0 [7,5-11,0]	8,5 [7,0-11,0]	0,677
Dose de midazolam, mg	3,4 ± 1,5	3,7 ± 2,0	0,398

PCrit, pressão crítica de fechamento da faringe; Pressão de manutenção, pressão de manutenção de CPAP (pressão positiva contínua na via aérea) a fim de abolir a restrição de fluxo. Resultados apresentados como média ± DP (mínimo e máximo) ou mediana [intervalo interquartil].

As medidas tomográficas da VAS e abdome são demonstradas nas Tabelas 6 e 7. Os descendentes de Japoneses apresentaram menores dimensões ósseas craniofaciais (comprimento da base do crânio, da maxila e da mandíbula), mas com maior volume mandibular. No entanto, as medidas de partes moles da VAS (comprimento e volume da língua, espessura do palato mole) foram maiores nos indivíduos Brancos. Além disto, a relação entre o volume da língua e o volume da mandíbula também foi maior entre os Brancos. O volume total da via aérea foi semelhante nas duas etnias; porém, o volume da via aérea retropalatal foi menor nos descendentes de Japoneses. As demais medidas tomográficas da VAS estudadas se mostraram semelhantes nas duas etnias. Também não houve diferença quanto à gordura visceral determinada pela TC de abdome entre os dois grupos.

Tabela 6 – Medidas tomográficas da estrutura óssea craniofacial nos descendentes de Japoneses e indivíduos Brancos

	Descendentes de Japoneses (n=39)	Brancos (n=39)	p
Comprimento maxilar, mm	85,2 ± 3,6	88,0 ± 4,5	0,004
Comprimento mandibular, mm	112,0 ± 4,6	116,4 ± 5,4	<0,001
Volume mandibular, cm ³	66,0 ± 9,9	59,8 ± 9,6	0,007
Comprimento da base do crânio, mm	66,9 ± 2,5	71,1 ± 3,7	<0,001
Ângulo da base do crânio, °	127,6 ± 5,4	128,6 ± 4,3	0,350
SNA, °	82,4 ± 4,2	81,6 ± 3,7	0,399
SNB, °	79,5 ± 3,7	78,5 ± 4,4	0,295
MPH, mm	15,0 ± 7,9	17,2 ± 8,0	0,226

MPH, distância do hióide ao plano mandibular; Relação VL/VM, relação do volume da língua pelo volume da mandíbula; SNA, ângulo formado entre a sela túrcica, nasion e ponto A (maxilar); SNB, ângulo formado entre a sela túrcica, nasion e ponto B (submentoniano). Resultados apresentados como média ± DP.

Tabela 7 – Medidas tomográficas das partes moles da VAS e da gordura visceral nos descendentes de Japoneses e indivíduos Brancos

	Descendentes de Japoneses (n=39)	Brancos (n=39)	p
Partes moles			
Parede lateral da faringe, mm	15,7 ± 3,9	14,0 ± 4,6	0,080
Gordura parafaríngea, mm	6,4 ± 2,7	5,7 ± 2,3	0,262
Comprimento do palato mole, mm	38,0 ± 5,3	38,3 ± 5,4	0,819
Espessura do palato mole, mm	8,9 ± 2,1	10,3 ± 1,6	0,001
Comprimento da VA, mm	70,5 ± 8,7	71,0 ± 8,6	0,785
Volume total da VA, cm ³	962,5 ± 362,6	1.036,8 ± 448,5	0,427
Volume da VA retropalatal, cm ³	484,9 ± 220,8	599,9 ± 239,5	0,032
Volume da VA retroglossal, cm ³	477,5 ± 244,8	471,8 ± 291,2	0,926
Comprimento da língua, mm	66,1 ± 7,7	69,6 ± 7,3	0,042
Volume da língua, cm ³	136,1 ± 16,8	145,5 ± 19,6	0,025
Relação VL/VM	2,1 ± 0,3	2,5 ± 0,4	<0,001
Gordura visceral			
Gordura visceral (volume), cm ³	113,8 ± 52,8	125,9 ± 44,0	0,290
Gordura visceral, %	38,2 ± 10,1	39,1 ± 10,7	0,722

Relação VL/VM, relação do volume da língua pelo volume da mandíbula; VA, via aérea. Resultados apresentados como média ± DP.

Todas as variáveis relacionadas à obesidade (IMC, circunferências cervical e abdominal, gordura visceral) apresentaram correlação com a Pcrit nas duas etnias. Diversas medidas tomográficas da VAS também se associaram à Pcrit e podem ser observadas nas Tabelas 8 e 9 e na Figura 18. O ângulo da base do crânio (NSBa) se correlacionou com a Pcrit somente nos descendentes de Japoneses, enquanto que a relação volume da língua/volume da mandíbula (VL/VM) se associou à Pcrit apenas nos indivíduos Brancos. As principais diferenças entre as duas etnias quanto à estrutura óssea craniofacial e partes moles da VAS também podem ser observadas na Figura 19.

Tabela 8 – Correlação (Pearson) entre Pcrit e medidas tomográficas da estrutura óssea craniofacial nas duas etnias

	Descendentes de Japoneses (n=39)		Brancos (n=39)	
	r	p	r	p
Comprimento maxilar	0,145	0,378	-0,140	0,403
Comprimento mandibular	0,073	0,658	-0,242	0,137
Volume mandibular	0,132	0,423	-0,100	0,546
Comprimento base do crânio	0,038	0,825	-0,034	0,840
Ângulo da base do crânio	-0,535	0,001	-0,050	0,771
SNA	0,065	0,704	-0,084	0,624
SNB	-0,220	0,190	-0,149	0,385
MPH	0,557	<0,001	0,609	<0,001

MPH, distância do hióide ao plano mandibular; SNA, ângulo formado entre a sela túrcica, nasion e ponto A (maxilar); SNB, ângulo formando entre a sela túrcica, nasion e ponto B (submentoniano).

Tabela 9 – Correlação (Pearson) entre Pcrit, medidas tomográficas das partes moles da VAS, gordura visceral e medidas antropométricas relacionadas à obesidade nas duas etnias

	Descendentes de Japoneses (n=39)		Branco (n=39)	
	r	p	r	p
Partes moles da VAS				
Parede lateral da faringe	0,230	0,159	0,035	0,832
Gordura parafaríngea	0,102	0,535	-0,066	0,691
Comprimento do palato mole	0,435	0,006	0,312	0,053
Espessura do palato mole	0,314	0,051	0,006	0,971
Comprimento da VA	0,566	<0,001	0,491	0,001
Volume total da VA	0,229	0,159	0,264	0,112
Volume da VA retropalatal	-0,105	0,530	-0,050	0,764
Volume da VA retroglossal	0,434	0,006	0,409	0,010
Comprimento da língua	0,508	0,001	0,483	0,002
Volume da língua	0,464	0,003	0,516	0,001
Relação VL/VM	0,241	0,139	0,460	0,003
Gordura visceral				
Gordura visceral (volume)	0,502	0,002	0,448	0,004
Medidas antropométricas relacionadas à obesidade				
IMC	0,396	0,013	0,443	0,005
Circunferência cervical	0,465	0,003	0,551	<0,001
Circunferência abdominal	0,508	0,001	0,508	0,001

IMC, índice de massa corpórea (Kg/m^2); Relação VL/VM, relação entre volume da língua e volume da mandíbula; VA, via aérea.

Um modelo de regressão linear múltipla (Tabela 10) usando a Pcrit como variável dependente mostrou diferentes variáveis associadas com a Pcrit em cada etnia: enquanto que o ângulo da base do crânio e o MPH foram preditores independentes da Pcrit ($r^2=0,510$; $p<0,001$) entre os descendentes de Japoneses, a circunferência abdominal e o MPH estiveram independentemente associadas com a Pcrit entre os indivíduos Brancos ($r^2=0,496$; $p<0,001$).

Tabela 10 – Modelo de regressão linear múltipla das variáveis associadas à Pcrit nos descendentes de Japoneses e indivíduos Brancos

	<i>Descendentes de Japoneses</i> (n=39)				<i>Brancos</i> (n=39)			
	β Coef	S β Coef	r^2	p	B Coef	S β Coef	r^2	p
NSBa,°	-0,271	-0,406		0,018				
MPH, mm	0,175	0,398		0,021	0,196	0,507		<0,001
CA, cm					0,106	0,368		0,005
<i>Modelo</i>			<i>0,510</i>	<i><0,001</i>			<i>0,496</i>	<i>< 0,001</i>

β Coef, Coeficiente beta não padronizado; S β Coef, Coeficiente beta padronizado; NSBa, ângulo da base do crânio; MPH, distância do hióide ao plano mandibular; CA, circunferência abdominal.

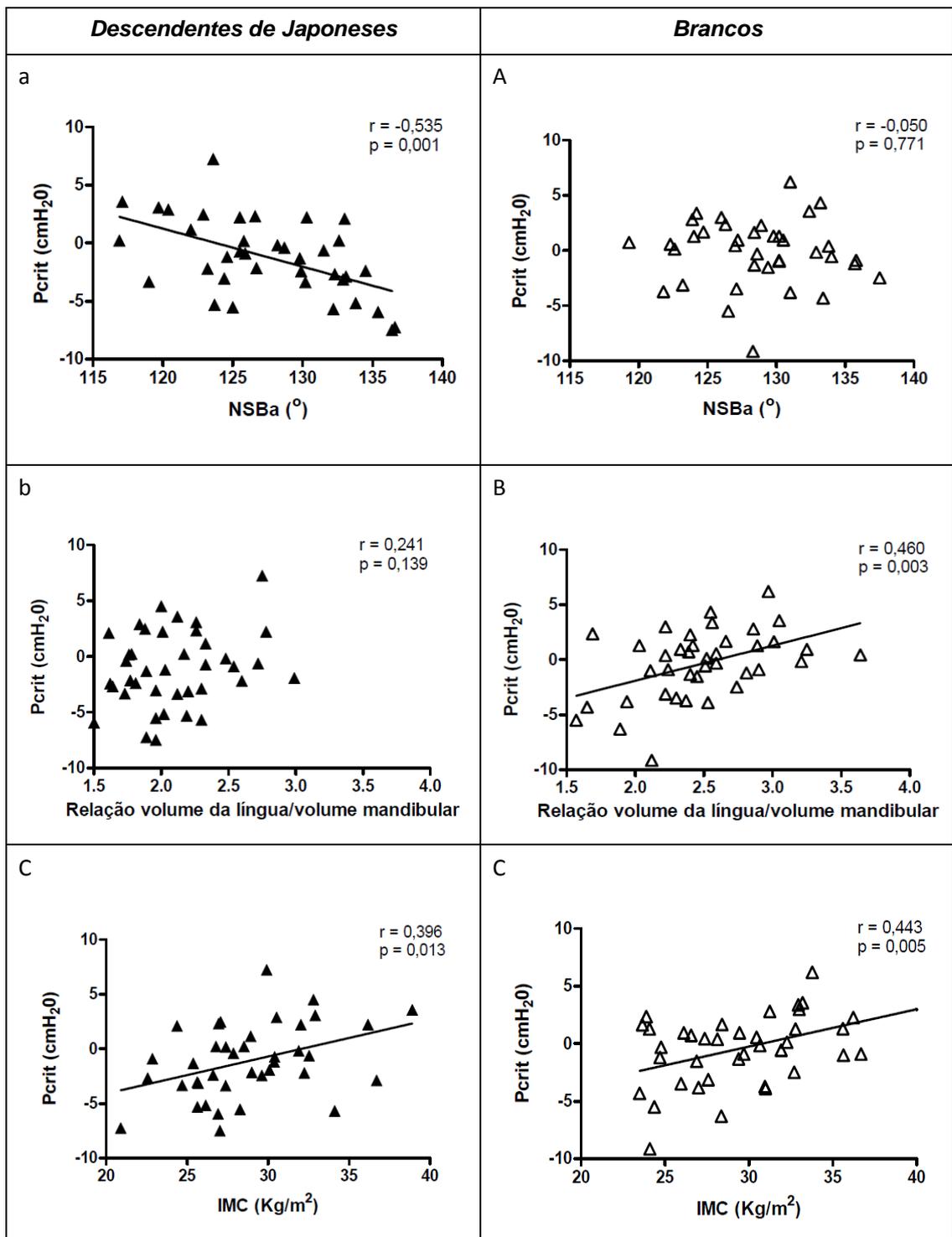


Figura 18 – Correlações entre Pcrit, variáveis demográficas e tomográficas de acordo com a etnia. Relação entre Pcrit e NSBa (ângulo da base do crânio) (a e A), relação volume da língua/volume mandibular (b e B), e IMC (c e C), entre descendentes de Japoneses e indivíduos Brancos, respectivamente.

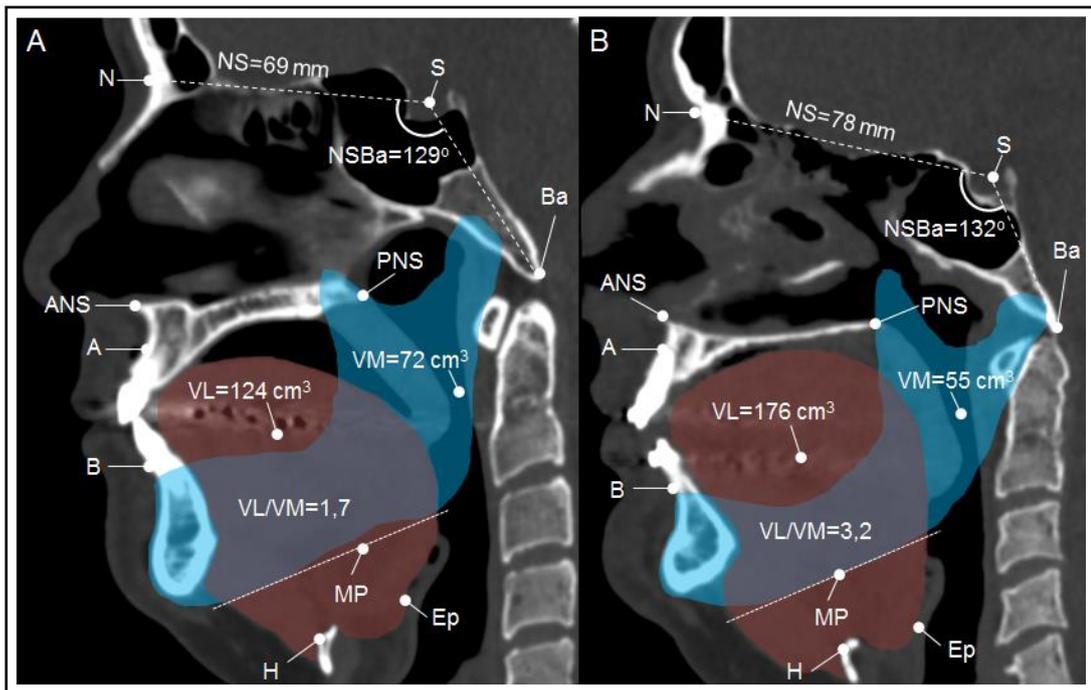


Figura 19 – Corte sagital de TC de cabeça e pescoço representativa de um descendente de Japonês (A) e de um indivíduo Branco (B), pareados para idade e gravidade da AOS. A figura demonstra os principais pontos de referência ósseos utilizados e o contorno da língua (vermelho) e da mandíbula (azul). O sujeito descendente de Japonês tinha 49 anos, IMC=28Kg/m², IAH=60 eventos/h e Pcrit=-0,4 cmH₂O. O sujeito Branco tinha 46 anos, IMC=30Kg/m², IAH=60 eventos/h e Pcrit=-0,2 cmH₂O. Enquanto o descendente de Japonês (A) apresentou menores dimensões da base do crânio (NS: 69mm vs 78mm; NSBa: 129° vs 132°), o sujeito Branco (B) tinha maior volume da língua (124cm³ vs 176cm³) e maior relação volume da língua/volume mandibular (1,7 vs 3,2).

Definição das abreviaturas: A, ponto A; B, ponto B; N, nasion; S, sela túrcica; Ba, base do crânio; NS, comprimento da base do crânio; NSBa, ângulo da base do crânio; ANS, espinha nasal anterior; PNS, espinha nasal posterior; H, osso híóide; MP, plano mandibular; MPH, distância do híóide ao plano mandibular; VL, volume da língua (vermelho); VM, volume mandibular (azul); VL/VM, relação entre o volume da língua e o volume mandibular; Ep, epiglote; AOS, apneia obstrutiva do sono; IAH, índice de apneia-hipopneia; IMC, índice de massa corpórea; Pcrit, pressão crítica de fechamento da faringe.

6. Discussão

O presente estudo comparou uma amostra bem caracterizada de sujeitos do sexo masculino, descendentes de Japoneses e Brancos. Apesar de idade, IMC, gordura visceral e gravidade da AOS semelhante, a colapsabilidade da VAS foi similar entre as duas etnias. No entanto, diferentes preditores da Pcrit foram identificados em cada etnia: enquanto o ângulo da base do crânio se associou à Pcrit somente nos descendentes de Japoneses, a relação entre o volume da língua e volume da mandíbula se correlacionou com a Pcrit apenas nos indivíduos brancos. A discussão dos resultados e comparação com dados de literatura foi dividida em tópicos, conforme segue abaixo.

6.1 População estudada e avaliações

O nosso estudo incluiu indivíduos do sexo masculino, descendentes de Japoneses e indivíduos Brancos, pareados para idade e gravidade da AOS. Outra característica a ser destacada é que estudamos um amplo espectro da doença, desde indivíduos normais (sem AOS) até sujeitos com AOS grave.

Tendo em vista as diferenças já conhecidas na colapsabilidade da VAS entre os gêneros,^(35, 74) a inclusão de indivíduos apenas do sexo masculino minimizou a variabilidade das variáveis estudadas.

Quanto às variáveis demográficas (Tabela 3), a idade foi semelhante nos dois grupos, como era esperado pelo pareamento utilizado. O peso e

altura foram menores nos descendentes de Japoneses, o que está de acordo com dados da literatura.⁽⁵⁰⁾

Estudos inter-étnicos representam uma boa oportunidade de estudar a fisiopatologia da AOS. Inquéritos prévios que compararam indivíduos Asiáticos e Brancos limitaram-se a estudar sujeitos portadores de AOS, especialmente AOS grave, utilizando apenas dados da PSG e medidas cefalométricas (avaliação anatômica).^(30, 49, 50, 79) Dessa forma, nosso estudo é único, pois a colapsabilidade da via aérea (Pcrit), a anatomia da VAS (TC de cabeça e pescoço) e variáveis relacionadas à obesidade (medidas antropométricas e TC de abdome) foram acessadas e comparadas concomitantemente entre os dois grupos, permitindo a avaliação dos fatores anatômicos e funcionais envolvidos na gênese da AOS. Além disso, nosso estudo se diferencia dos anteriores pelo fato de incluir sujeitos com e sem AOS, permitindo o estudo dos fatores envolvidos na colapsabilidade da VAS desde o indivíduo sem a doença até o portador de AOS grave.

Com relação à avaliação clínica e mensuração do IMC, das circunferências cervical e abdominal, estas serão analisadas e discutidas adiante, como variáveis relacionadas à obesidade.

Outra diferença encontrada em nosso estudo foi a presença de SDE nos indivíduos Brancos (Tabela 3), mensurada através da ESE.^(16, 17) No entanto, esta característica não foi identificada nos descendentes de Japoneses. Enquanto os descendentes de Japoneses apresentaram um

score médio de 9,7 pontos na ESE, os Brancos somaram 12,3 pontos, com diferença estatística. Estudos inter-étnicos acima descritos, que compararam Asiáticos e Caucásianos com AOS, não avaliaram o grau de sonolência diurna dos seus participantes.^(30, 49, 50) Apesar de diferenças inter-étnicas já reportadas quanto à SDE em Afro-americanos *versus* Caucásianos e Hispânicos,⁽¹⁹⁾ sabe-se que não há correlação entre a gravidade da AOS e a presença de SDE.⁽¹⁸⁾ Este achado é interessante na medida em que a ausência de SDE, com quadro clínico oligossintomático nos descendentes de Japoneses, pode retardar o diagnóstico de AOS nestes indivíduos.

6.2 Dados da PSG noturna

Dados polissonográficos do nosso trabalho mostraram não haver diferenças entre as duas etnias em todos os aspectos avaliados: latência, eficiência e tempo total de sono, distribuição dos estágios do sono, IAH e Sat O₂ mínima (Tabela 4). Dados do sono de estudos inter-étnicos que compararam Asiáticos e Caucásianos com AOS limitaram-se a descrever a gravidade da AOS (IAH) e a Sat O₂ mínima, sem descrição das demais informações da PSG.

No presente estudo, IAH e Sat O₂ mínima apresentaram comportamento semelhante nas duas etnias, conforme esperado pelo pareamento dos grupos para a gravidade da AOS. Nossos resultados são similares a estudo prévio que comparou Chineses e Caucásianos, pareados

para idade, IMC, gravidade da AOS e padrão esquelético.⁽⁴⁹⁾ Por outro lado, dois outros estudos inter-étnicos mostraram disparidade dos achados. Em ambos os estudos foram realizadas PSG e cefalometria; no primeiro, quando pareados para o IMC, os Chineses apresentaram maior IAH e menor Sat O₂ mínima do que os Caucasianos;⁽⁵⁰⁾ no segundo, Asiáticos e Caucasianos também foram pareados para IMC e idade, mas somente o IAH foi maior entre os Asiáticos, sem diferença na Sat O₂ mínima.⁽³⁰⁾

6.3 Considerações sobre a determinação da Pcrit durante o sono induzido

Durante os exames de determinação da Pcrit com sono induzido, nós mostramos que, além da Pcrit ser semelhante entre as duas etnias, também não houve diferença na pressão de CPAP necessária para abolir a restrição de fluxo (pressão de manutenção ou “holding pressure”) e na dose de midazolam necessária para induzir o sono (Tabela 5). Além disso, a técnica utilizada para indução do sono foi previamente validada por Genta et al.⁽⁷⁵⁾

Entretanto, a dose de midazolam no presente estudo foi maior do que a dose empregada no estudo de validação da técnica da determinação da Pcrit. Enquanto utilizamos uma média de 3,6mg de midazolam por exame, foram necessários 2,4mg de midazolam no estudo de Genta et al.⁽⁷⁵⁾ Embora a dose do nosso estudo seja 50% superior ao referência, ainda assim, trata-se de uma dose bem inferior ao descrito em outros estudos de

Pcrit com sono induzido com midazolam (4,4mg e 6,2mg).^(74, 80) Sabe-se que doses mais elevadas de midazolam podem provocar maior relaxamento da musculatura da VAS, aumentando sua colapsabilidade.⁽⁸¹⁾ No entanto, a dose média de midazolam empregada no estudo atual foi semelhante nas duas etnias (Tabela 5). Dessa forma, mesmo que informações fisiológicas diferentes possam ser fornecidas por uma dose maior de sedação, estas possíveis diferenças ocorreram de forma igualitária entre descendentes de Japoneses e Brancos, contribuindo assim, de maneira semelhante para a colapsabilidade da VAS nos indivíduos estudados. Além disso, apesar da maior dose de midazolam utilizada no estudo atual, os participantes do estudo apresentaram condições clínicas de serem liberados após período de tempo semelhante ao ocorrido no estudo de validação da técnica.

6.4 Considerações sobre as medidas tomográficas da VAS

Os mecanismos pelos quais a interação entre as estruturas ósseas e partes moles da VAS afetam a colapsabilidade faríngea não são totalmente compreendidos. Apesar do achado da Pcrit similar entre descendentes de Japoneses e Brancos, diferenças nas dimensões de estruturas ósseas e partes moles da VAS foram encontradas nas duas etnias, além de diferentes preditores para a Pcrit em cada raça (Tabelas 6, 7, 8 e 9). Enquanto a restrição da estrutura óssea craniofacial se mostrou mais importante para a colapsabilidade da VAS nos descendentes de Japoneses, a desproporção

entre partes moles e estrutura óssea se constituiu em um fator determinante para a Pcrit nos indivíduos Brancos. Quanto às variáveis relacionadas à obesidade (IMC, circunferência cervical e abdominal, gordura visceral), observou-se que estas contribuíram de forma semelhante para a Pcrit nos dois grupos étnicos.

Alterações evolutivas na anatomia craniofacial do *Homo sapiens* têm sido descritas em relação aos seus ancestrais. A aquisição da fala foi possível através de uma série de alterações da VAS, que incluem um encurtamento da maxila e mandíbula, um ângulo da base do crânio mais agudo, a migração da língua da cavidade oral para a orofaringe e, por fim, a descida da laringe.⁽⁸²⁾ No entanto, esta configuração da via aérea também possui consequências negativas, com o aumento do risco de colapso durante o sono, especialmente com o avançar da idade e flacidez dos tecidos moles da faringe.^(82, 83) Nós mostramos que os descendentes de Japoneses apresentam menores dimensões ósseas craniofaciais (comprimento da base do crânio, comprimento da maxila e da mandíbula) quando comparados aos indivíduos Brancos, o que está de acordo com estudos prévios.^(30, 49, 50) Dados da literatura são divergentes quanto ao ângulo da base do crânio em Asiáticos e Caucasionos, havendo descrição de menor ângulo nos Asiáticos,^(30, 49) assim como, relato de similaridade desta medida entre as duas etnias.⁽⁵⁰⁾ No presente trabalho, o ângulo da base do crânio foi semelhante nos dois grupos. Porém, nosso estudo demonstrou que o ângulo da base do crânio foi um preditor independente da

Pcrit nos descendentes de Japoneses, mas não entre os Brancos. Sforza et al. estudaram a associação entre Pcrit e variáveis cefalométricas de homens Caucasianos portadores de AOS e também não observaram associação entre a Pcrit e ângulo da base do crânio nesta etnia.⁽⁸⁴⁾ Dessa forma, os nossos resultados corroboram a importância da restrição óssea craniofacial na colapsabilidade da VAS nos descendentes de Japoneses.

Estudos recentes, inclusive do nosso grupo, mostraram que a obesidade pode levar ao aumento de partes moles da VAS, especialmente da língua, além de promover um deslocamento caudal do hióide (MPH) e consequente alongamento da via aérea.^(52, 55, 56) No presente trabalho, o volume da língua, o MPH e o comprimento da via aérea se correlacionaram com a Pcrit nas duas etnias. De fato, Sforza et al. já demonstraram em estudo que incluiu 57 homens Caucasianos portadores de AOS, que a colapsabilidade faríngea se associou ao MPH nos indivíduos não obesos.⁽⁸⁴⁾ No nosso estudo, enquanto o volume da língua foi maior nos indivíduos Brancos, o MPH e o comprimento da via aérea foram semelhantes nos dois grupos étnicos. Dados da literatura são controversos em relação às medidas do MPH e do comprimento da via aérea em estudos que compararam Asiáticos e Caucasianos.^(30, 49, 50, 79) Em revisão retrospectiva, através da análise de dados polissonográficos e de cefalometria, Li et al. mostraram que os Caucasianos apresentam maior MPH do que Asiáticos de igual gravidade da AOS.⁽⁷⁹⁾ Os mesmos autores conduziram um estudo prospectivo que incluiu indivíduos Asiáticos (Chineses, Japoneses e

Coreanos) e Caucasianos; novamente o MPH foi maior nos Caucasianos em comparação aos Asiáticos, quando pareados para o IAH, enquanto que o comprimento da via aérea não diferiu entre os dois grupos.⁽³⁰⁾ Lee et al., ao compararem Chineses e Caucasianos utilizando PSG e cefalometria, também encontraram um maior MPH nos Caucasianos, em comparação aos Chineses de mesma gravidade da AOS.⁽⁵⁰⁾ No entanto, Liu et al., ao estudarem Chineses e Caucasianos pareados para idade, gênero, padrão esquelético, IMC e gravidade da AOS, não encontraram diferenças entre os grupos quanto ao MPH e comprimento da via aérea.⁽⁴⁹⁾ A metodologia e pareamento utilizados neste último estudo e seus resultados se assemelham aos do presente trabalho, conferindo maior consistência aos nossos achados.

Nós também mostramos que, apesar do comprimento e volume total da via aérea semelhantes entre as duas etnias, o volume da via aérea retropalatal foi menor nos descendentes de Japoneses. No entanto, esta medida não se correlacionou com a Pcrit em ambos os grupos. Na literatura, dados oriundos de estudos cefalométricos entre Asiáticos e Caucasianos portadores de AOS são divergentes quanto ao espaço da via aérea posterior, ora mostrando maior medida entre os Asiáticos,^(30, 49) ora entre os Caucasianos.⁽⁵⁰⁾ Nós especulamos que o menor volume da via aérea retropalatal observada nos descendentes de Japoneses no presente estudo possa ser parcialmente explicada pelo menor comprimento da base do crânio nesta etnia. Por outro lado, o volume da via aérea retroglossal foi

semelhante entre descendentes de Japoneses e indivíduos Brancos. Porém, esta medida mostrou correlação com a Pcrit nas duas etnias. Sforza et al., em estudo que avaliou a Pcrit e medidas cefalométricas em homens Caucasianos portadores de AOS, não demonstrou associação da Pcrit com o espaço da via aérea.⁽⁸⁴⁾ No entanto, cabe ressaltar que este estudo utilizou a cefalometria como exame de imagem para avaliação da VAS, enquanto que no trabalho atual nós elegemos a tomografia computadorizada, cujo exame permite melhor definição das partes moles, medida de áreas seccionais e volumes, reconstrução sagital e avaliação tridimensional das estruturas.

No presente estudo, observamos ainda um maior volume da língua nos indivíduos Brancos quando comparados aos descendentes de Japoneses, provocando uma desproporção entre o volume da língua e volume da mandíbula (relação volume da língua/volume da mandíbula). Observamos ainda que a Pcrit se associou ao volume da língua nas duas etnias, porém, a correlação da Pcrit com a relação volume da língua/volume da mandíbula ocorreu somente entre os Brancos. Um modelo de balanço anatômico que compara as dimensões da estrutura óssea com as dimensões de partes moles utilizando avaliação cefalométrica foi proposto por Tskui et al. para explicar a contribuição da anatomia da VAS na gênese da AOS. Os autores apontaram uma desproporção entre a área da língua e maxilomandibular em pacientes portadores de AOS, quando comparados aos controles.⁽⁸⁵⁾ Adicionalmente, através de avaliação por ressonância

magnética, Lida-Kondo et al. evidenciaram maior relação entre o volume da língua e o volume da cavidade oral em indivíduos com AOS *versus* controles.⁽⁸⁶⁾ Em outro estudo, Mostafiz et. al mostraram que o desbalanço entre a língua e a cavidade oral pôde predizer um resposta positiva a um dispositivo de avanço mandibular.⁽⁸⁷⁾ Portanto, tais evidências corroboram os nossos achados que sugerem que a desproporção entre partes moles e dimensões craniofaciais possuem um importante papel na colapsabilidade da VAS nos indivíduos Brancos.

Quando analisamos as partes moles da VAS, além das diferenças já descritas, também observamos maior espessura do palato mole entre os indivíduos Brancos em comparação aos descendentes de Japoneses. De fato, este achado já fora anteriormente descrito em estudo que comparou Chineses e Caucasianos com AOS.⁽⁵⁰⁾ No entanto, a espessura do palato mole não se correlacionou com a Pcrit nas duas etnias. Por outro lado, embora o comprimento do palato mole foi semelhante nos dois grupos, apresentou correlação com a Pcrit nos descendentes de Japoneses e tendência nos indivíduos Brancos. Sforza et al., em estudo anteriormente citado, que avaliou a colapsabilidade faríngea em um grupo de 57 homens, demonstrou que a Pcrit se associou ao comprimento do palato mole e circunferência cervical em indivíduos obesos.⁽⁸⁴⁾ Quanto às medidas da parede lateral da faringe e da gordura parafaríngea, não foram demonstradas diferenças entre os dois grupos e também não houve correlação destas variáveis com a Pcrit. Estes achados estão em acordo

com estudo inter-étnico que incluiu Chineses e Caucasianos de igual IMC, gravidade da AOS e padrão esquelético.⁽⁸⁷⁾

6.5 Considerações sobre as medidas antropométricas relacionadas à obesidade e gordura visceral

Um achado não esperado do nosso trabalho foi o IMC semelhante entre as duas etnias (Tabela 3), visto que vários estudos inter-étnicos mostraram que os Asiáticos apresentam um IMC menor quando comparados a Caucasianos de mesma gravidade da AOS.^(28, 30, 31, 79) No nosso estudo, incluímos descendentes de Japoneses até a 3ª geração. Um estudo Brasileiro comparou a associação de fatores nutricionais com a deposição de gordura corporal em imigrantes de Japoneses. Os autores apontaram que a 1ª geração de descendentes tinha menor IMC, circunferência abdominal e cervical do que os indivíduos da 2ª geração, sugerindo que a adoção de hábitos alimentares ocidentais possa contribuir para o ganho ponderal e aumento das variáveis relacionadas à obesidade, como o IMC.⁽⁸⁸⁾ Portanto, é plausível que a semelhança entre o IMC dos indivíduos Brancos e descendentes de Japoneses que encontramos em nosso estudo seja, pelo menos em parte, explicada pela adaptação cultural sofrida pelos descendentes de Japoneses. Ademais, cabe lembrar os distintos pontos de corte do IMC para diagnóstico de obesidade entre populações orientais e ocidentais. De acordo com recomendações da Organização Mundial da

Saúde, um IMC ≥ 25 Kg/m² é considerado obesidade para Asiáticos, enquanto que para a raça Branca o ponto de corte é de 30 Kg/m².⁽⁴³⁾ Ainda, o aumento da prevalência de obesidade em todo o planeta nas duas últimas décadas também pode ter contribuído para o achado de maior IMC entre os participantes do estudo.⁽²⁶⁾

Além do IMC, todas as demais variáveis relacionadas à obesidade (circunferência cervical e abdominal, gordura visceral) se associaram fortemente à Pcrit nas duas etnias (Tabela 9), o que está em conformidade com estudos prévios.^(35, 89, 90) Além disso, as medidas das variáveis foram semelhantes nas duas etnias (Tabela 3), exceto pela circunferência abdominal, maior nos indivíduos Brancos. Uma circunferência abdominal aumentada está associada a um maior risco de complicações metabólicas e cardiovasculares, visto que se correlaciona com a deposição de maior gordura visceral. No entanto, devido às diferenças inter-étnicas na distribuição de gordura corporal, diferentes pontos de corte de normalidade da circunferência abdominal foram propostos de acordo com a etnia (≥ 85 cm nos homens Japoneses e ≥ 94 cm nos homens Europeus).⁽⁹¹⁾ Apesar de uma circunferência abdominal semelhante, Kadowaki et al. mostraram que Japoneses possuem maior gordura visceral medida através da TC de abdome, quando comparados aos Caucásios.⁽⁹²⁾ No nosso estudo, descendentes de Japoneses apresentaram gordura visceral semelhante aos Brancos, porém, com menor circunferência abdominal. Dessa forma, nós especulamos que se a gordura visceral fosse corrigida para a circunferência

abdominal, é possível que os descendentes de Japoneses apresentariam maior gordura visceral do que seus pares Brancos.

6.6 Limitações

Uma das limitações do nosso estudo é que, devido ao seu desenho transversal, não podemos estabelecer relações causais entre as variáveis estudadas. Além disso, a etnia foi auto-relatada pelos participantes do estudo e incluímos descendentes de Japoneses até a 3^a geração, o que pode ter contribuído para o achado do IMC semelhante entre as duas etnias. Ademais, a determinação da Pcrit foi realizada após a indução do sono com doses relativamente baixas de midazolam. No entanto, esta técnica foi previamente validada em estudo do nosso grupo, mostrando-se comparável à técnica padrão realizada durante o sono natural.⁽⁷⁵⁾ Finalmente, os resultados deste estudo não podem ser extrapolados para indivíduos do sexo feminino e de outras etnias. Porém, pelo fato de termos incluído apenas homens, reduzimos a variabilidade das variáveis estudadas, visto as diferenças já conhecidas na colapsabilidade da VAS entre os gêneros.

6.7 Considerações finais

Os mecanismos fisiopatológicos envolvidos na gênese da AOS ainda não são totalmente compreendidos. A medida da Pcrit durante o sono

induzido reflete a contribuição da anatomia da VAS para a colapsabilidade da faringe, de maneira similar ao que ocorre durante o sono natural. Recentemente, alguns estudos da área, inclusive do nosso grupo, têm ressaltado a importância do desbalanço entre a estrutura óssea craniofacial e as partes moles da VAS, com especial atenção para a língua. No entanto, grande parte destes estudos se restringe à avaliação anatômica isolada da VAS. Portanto, o presente trabalho tem o intuito de unir o estudo anatômico e funcional da VAS durante o sono, buscando melhor compreensão da fisiopatologia da AOS. Futuros estudos que incluam maior número de participantes, de outros gêneros e etnias, podem influenciar as condutas terapêuticas no tocante à melhora da predisposição anatômica para a AOS entre as etnias.

7. Conclusão

-
1. A obesidade, acessada através de diferentes formas de mensuração (IMC, circunferência cervical, circunferência abdominal e gordura visceral) contribuiu similarmente para a determinação da Pcrit nos descendentes de Japoneses e indivíduos Brancos.
 2. A Pcrit se associou com o ângulo da base do crânio somente nos descendentes de Japoneses, evidenciando a contribuição da restrição óssea craniofacial na colapsabilidade da VAS nesta etnia.
 3. Embora o volume da língua tenha contribuído de forma semelhante para a Pcrit entre descendentes de Japoneses e Brancos, a relação do volume da língua/volume da mandíbula foi maior e mostrou associação com a Pcrit somente nos indivíduos Brancos. Este achado corrobora a hipótese de que diferentes fatores contribuem para a desproporção entre partes moles da VAS e estrutura óssea craniofacial entre as etnias.

Apesar de descendentes de Japoneses e indivíduos Brancos apresentarem Pcrit semelhante, diferentes preditores envolvidos na colapsabilidade da VAS em cada etnia foram identificados. Futuros estudos que incluam uma amostra maior, outros gêneros e etnias são necessários para o melhor entendimento da interação entre as características craniofaciais e obesidade na predisposição à AOS.

8. Anexos

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:

CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :SEXO: M F

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO:

CIDADE

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Fatores de Risco Anatômicos e Funcionais na Apnéia Obstrutiva do Sono: Comparação entre Descendentes de Japoneses e Indivíduos Brancos

2. PESQUISADOR : Dr. Geraldo Lorenzi Filho

CARGO/FUNÇÃO: Prof. Livre-docente / Diretor do Laboratório do Sono InCor..

..... INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº ..52063

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Pneumologia.....

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO

RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : Dezembro 2008 a Dezembro 2009 (12 meses)

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa avaliar os fatores de risco para apnéia obstrutiva do sono entre descendentes de Japoneses e Brancos do sexo masculino. A apnéia obstrutiva do sono caracteriza-se pelo colapso repetido da garganta durante o sono. Esta doença pode acarretar diversos problemas para a saúde como, por exemplo, cansaço, sonolência e doenças cardiovasculares. Os motivos que levam uma pessoa a desenvolver apnéia obstrutiva do sono ainda não são totalmente definidos. Uma das dúvidas que persiste é se há diferenças entre raças no desenvolvimento da doença. Sabe-se que a obesidade é um fator de risco para apnéia do sono e que os descendentes de Japoneses com apnéia do sono tem peso menor que pacientes da raça branca. Em nosso estudo pretendemos comparar os fatores de risco para apnéia do sono entre descendentes de Japoneses e Brancos. Caso concorde em participar do estudo, você responderá algumas perguntas sobre problemas de saúde passados e/ou atuais, medicamentos que usa normalmente e sobre o risco de cochilar durante o dia. Você fará uma série de exames para avaliar o seu sono e sua composição corporal. Os exames são os seguintes: 1. Polissonografia - você será submetido a dois exames que vão monitorizar o seu sono, através de eletrodos colados na cabeça, e sua respiração, através de um cateter por fora do nariz e cintas no tórax e abdome. O primeiro exame vai ser feito durante uma noite em que você dormirá no laboratório do sono do Instituto do Coração. Este exame é realizado em ambiente confortável e não prejudica o seu sono. O segundo exame será realizado no mesmo local e com equipamento similar, mas você utilizará uma máscara ao redor do nariz para respirar. No início do exame, após você adormecer, será realizado um exame para medir com qual facilidade sua garganta obstrui. Este exame simula o que ocorre durante uma apnéia obstrutiva durante o sono. Este exame é específico para este estudo, e portanto, experimental. Pode haver pequeno desconforto, pois será reduzida a pressão em sua garganta, o que pode fazer com que você desperte. Se você despertar, poderá respirar sem qualquer desconforto. O risco para sua saúde é mínimo porque o teste é curto, realizado com monitorização contínua de seu eletrocardiograma, de sua respiração e da oxigenação do sangue. Indivíduos normais podem ter apnéias durante o sono isoladas (até um número de 5 vezes por hora) sem que isto represente qualquer risco para sua saúde. 2. Tomografia de crânio e abdome - Se você concordar em participar do estudo, você também fará uma tomografia de crânio e pescoço, o qual é feito deitado num aparelho de

tomografia e dura cerca de 15 minutos. Este exame servirá para determinar as estruturas do crânio e da face que estão relacionadas com o desenvolvimento da apnéia obstrutiva do sono. No mesmo exame de tomografia, será avaliada a quantidade de gordura visceral. A gordura visceral está relacionada ao desenvolvimento de apnéia do sono, mas também de doenças cardiovasculares. Este dado será útil a você para alertá-lo sobre este importante fator de risco para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares. O risco para este exame é mínimo e envolve apenas a quantidade de radiação normal de um exame de tomografia.

3. Densitometria - os participantes deste estudo também serão submetidos à densitometria do corpo. Este exame avalia a composição do corpo e define a quantidade de gordura que temos no corpo. Ele é feito deitado e dura cerca de 20 minutos. A gordura corporal também é fator de risco para apnéia do sono e para doenças cardiovasculares. Neste exame também será definida a densidade dos ossos, o que permitirá saber se você tem ou tem maior risco para desenvolver osteoporose, uma doença na qual o osso enfraquece e fica predisposto a fraturas. O risco deste exame é mínimo, pois envolve pequena quantidade de radiação.

4. Avaliação endoscópica: o seu nariz e sua garganta também serão examinados por um aparelho fino e flexível que permite o médico olhar diretamente o nariz e a garganta. Esse aparelho é parecido com o aparelho de endoscopia que é usado para quem tem problemas de estômago. A diferença é que esse aparelho é muito fino, é colocado diretamente pelo nariz com aplicação de anestésico local (tipo spray) no nariz e na garganta. Durante o exame também será feita uma punção venosa para aplicação de soro com sedativo que vai fazer você dormir por aproximadamente 30 minutos. Esse exame é chamado de sono induzido e permitirá avaliar se sua garganta “fecha” durante o sono e em qual local. Esse exame será feito com um sedativo leve e sob supervisão de médico com experiência no exame. Todo o exame será registrado em um computador e com fotos. O risco do exame é baixo, você estará sob contínua vigilância médica e em caso de necessidade será administrado oxigênio pelo nariz. Não será realizado nenhum corte ou biópsia, ou até mesmo cirurgia durante o exame. O exame envolve apenas um desconforto (incômodo) à passagem do aparelho pelo nariz. Após o exame, será necessário um breve repouso de aproximadamente 30 minutos, no laboratório do sono até passar o efeito da medicação por completo. De forma semelhante a um exame de endoscopia do estômago, você precisará de um acompanhante para ir para casa

após o exame. Você não deverá dirigir qualquer tipo de automóvel, operar máquinas ou nem mesmo exercer atividades que exijam muita atenção.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para poder esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. *Geraldo Lorenzi Filho* que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 – 7º. Andar (laboratório do sono) Telefone(s) 3069-5486 tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20, FAX: 3069-6442 ramal 26 – E-mail: cappesq@hcnet.usp.br

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

As informações obtidas neste estudo serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente; Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais e finais do estudo.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Em caso de dano pessoal, diretamente causado pelos procedimentos ou tratamentos propostos neste estudo (nexo causal comprovado), o participante tem direito a tratamento médico na Instituição, bem como às indenizações legalmente estabelecidas.

O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo” Fatores de Risco Anatômicos e Funcionais na Apnéia Obstrutiva do Sono: Comparação entre Descendentes de Japoneses e Indivíduos Brancos”

Eu discuti com o Dr. *Geraldo Lorenzi Filho* sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os

procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante
legal

Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha

Data ____ / ____ / ____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____ / ____ / ____

**COLAPSABILIDADE DA FARINGE DURANTE O SONO INDUZIDO: COMPARAÇÃO ENTRE
DESCENDENTES DE JAPONESSES E INDIVÍDUOS BRANCOS**

NOME: _____

RG HC: _____ PACS: _____ DN: ___/___/___ IDADE: _____

ENDEREÇO: _____

TELEFONES: (res) _____ (cel) _____ (rec) _____

ANAMNESE:

QP: _____

RONCO: Sim Não

SDE: Sim Não

BERLIM: Alto Risco Baixo Risco - D1: ; D2: ; D3: (PA IMC)

EPWORTH: _____ SINTOMAS NASAIS: Sim Não TABAGISMO: Sim Não Ex

ANTECEDENTES: _____

MEDICAÇÕES: _____

EXAME FÍSICO (___/___/___): Peso: _____ Alt: _____ IMC: _____ CA: _____

CC: _____ MP: _____ Amígd: _____ PA: _____ FC: _____ SO₂: _____

Prótese dentária: Sim Não Insp. Nasal: _____

PSG (___/___/___): TTS(min): _____ Eficiência(%): _____ N1(%): _____ N2(%): _____

N3(%): _____ REM(%): _____ SO₂ mín(%): _____ Arousals(nº): _____/(índice): _____

IAH: _____ N^o eventos: _____ IH: _____ Hipopnéias: _____ IA: _____ Apnéias: _____

TC CABEÇA / PESCOÇO E ADBOME (___/___/___): _____

PRESSÃO CRÍTICA DE FECHAMENTO DA FARINGE (___/___/___): PCrit: _____

Holding pressure: _____ Dose Midazolam (mg): _____

TRATAMENTO INDICADO: CPAP (Pressão: _____) Fono DIO

COMENTÁRIOS: _____

Escala de Sonolência de Epworth

SITUAÇÃO				
Sentado e lendo.	0	1	2	3
Assistindo TV.	0	1	2	3
Sentado em um lugar público (cinema, igreja, sala de espera).	0	1	2	3
Como passageiro de trem, carro ou ônibus, andando uma hora sem parar.	0	1	2	3
Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem.	0	1	2	3
Sentado e conversando com alguém.	0	1	2	3
Sentado calmamente após o almoço (sem álcool).	0	1	2	3
Dentro de um carro, enquanto pára por alguns minutos ao pegar um trânsito intenso.	0	1	2	3

Legendas: 0 - nenhuma chance de cochilar; 1 - pequena chance de cochilar; 2 - moderada chance de cochilar; 3 - alta chance de cochilar.

Valores maiores que 10 pontos identificam sonolência diurna excessiva.

9. Referências

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
2. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230-5.
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
4. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006-14.
5. McNicholas WT, Bonsignore MR, Bonsignore MR, B26 MCoECA. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: current evidence, basic mechanisms and research priorities. *Eur Respir J*. 2007;29(1):156-78.
6. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep*. 2008;31(8):1071-8.
7. Punjabi NM, Polotsky VY. Disorders of glucose metabolism in sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005;99(5):1998-2007.
8. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(6):573-81.
9. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, O'Connor GT, Walsleben JA, Redline S. The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep*. 2001;24(1):96-105.

-
10. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.
 11. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med*. 1997;127(8 Pt 1):581-7.
 12. Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1999;109(12):1901-7.
 13. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1992;47(2):101-5.
 14. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157(1):280-3.
 15. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
 16. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
 17. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877-83.
 18. Gottlieb DJ, Whitney CW, Bonekat WH, Iber C, James GD, Lebowitz M, et al. Relation of sleepiness to respiratory disturbance index: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):502-7.

-
19. Baldwin CM, Ervin AM, Mays MZ, Robbins J, Shafazand S, Walsleben J, et al. Sleep disturbances, quality of life, and ethnicity: the Sleep Heart Health Study. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(2):176-83.
 20. Medicine AaOs. *The International Classification of Sleep Disorders*. second ed. Westchester, IL2005.
 21. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest*. 2001;119(1):62-9.
 22. Khoo SM, Tan WC, Ng TP, Ho CH. Risk factors associated with habitual snoring and sleep-disordered breathing in a multi-ethnic Asian population: a population-based study. *Respir Med*. 2004;98(6):557-66.
 23. Kim J, In K, You S, Kang K, Shim J, Lee S, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(10):1108-13.
 24. Villaneuva AT, Buchanan PR, Yee BJ, Grunstein RR. Ethnicity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2005;9(6):419-36.
 25. Mirrakhimov AE, Sooronbaev T, Mirrakhimov EM. Prevalence of obstructive sleep apnea in Asian adults: a systematic review of the literature. *BMC Pulm Med*. 2013;13:10.
 26. Prentice AM. The emerging epidemic of obesity in developing countries. *Int J Epidemiol*. 2006;35(1):93-9.
 27. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):186-92.
 28. Ong KC, Clerk AA. Comparison of the severity of sleep-disordered breathing in Asian and Caucasian patients seen at a sleep disorders center. *Respir Med*. 1998;92(6):843-8.

-
29. Organization WH. The asia-pacific perspective: Redefining obesity and its treatment. Australia: Health Communications2000. p. 1-56.
 30. Li KK, Kushida C, Powell NB, Riley RW, Guilleminault C. Obstructive sleep apnea syndrome: a comparison between Far-East Asian and white men. *Laryngoscope*. 2000;110(10 Pt 1):1689-93.
 31. Genta PR, Marcondes BF, Danzi NJ, Lorenzi-Filho G. Ethnicity as a risk factor for obstructive sleep apnea: comparison of Japanese descendants and white males in São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(8):728-33.
 32. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2002;162(8):893-900.
 33. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39.
 34. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1388-95.
 35. Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, Schory K, Dover L, MacDonald M, et al. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 2005;99(5):2020-7.
 36. Zhou XS, Shahabuddin S, Zahn BR, Babcock MA, Badr MS. Effect of gender on the development of hypocapnic apnea/hypopnea during NREM sleep. *J Appl Physiol*. 2000;89(1):192-9.
 37. Crummy F, Piper AJ, Naughton MT. Obesity and the lung: 2. Obesity and sleep-disordered breathing. *Thorax*. 2008;63(8):738-46.
 38. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*. 2012;17(1):32-42.

-
39. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-21.
 40. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.
 41. Yoon KH, Lee JH, Kim JW, Cho JH, Choi YH, Ko SH, et al. Epidemic obesity and type 2 diabetes in Asia. *Lancet*. 2006;368(9548):1681-8.
 42. Kagawa M, Binns CB, Hills AP. Body composition and anthropometry in Japanese and Australian Caucasian males and Japanese females. *Asia Pac J Clin Nutr*. 2007;16 Suppl 1:31-6.
 43. Wang J, Thornton JC, Russell M, Burastero S, Heymsfield S, Pierson RN. Asians have lower body mass index (BMI) but higher percent body fat than do whites: comparisons of anthropometric measurements. *Am J Clin Nutr*. 1994;60(1):23-8.
 44. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, Auerbach S, Bista SR, Chowdhuri S, et al. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2010;33(10):1408-13.
 45. Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(10):962-6.
 46. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
 47. Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the

passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165(2):260-5.

48. Stuck BA, Maurer JT. Airway evaluation in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2008;12(6):411-36.

49. Liu Y, Lowe AA, Zeng X, Fu M, Fleetham JA. Cephalometric comparisons between Chinese and Caucasian patients with obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2000;117(4):479-85.

50. Lee RW, Vasudavan S, Hui DS, Prvan T, Petocz P, Darendeliler MA, et al. Differences in craniofacial structures and obesity in Caucasian and Chinese patients with obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2010;33(8):1075-80.

51. Cistulli PA. Craniofacial abnormalities in obstructive sleep apnoea: implications for treatment. *Respirology.* 1996;1(3):167-74.

52. Sutherland K, Lee RW, Phillips CL, Dungan G, Yee BJ, Magnussen JS, et al. Effect of weight loss on upper airway size and facial fat in men with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2011;66(9):797-803.

53. Nashi N, Kang S, Barkdull GC, Lucas J, Davidson TM. Lingual fat at autopsy. *Laryngoscope.* 2007;117(8):1467-73.

54. Shigeta Y, Ogawa T, Ando E, Clark GT, Enciso R. Influence of tongue/mandible volume ratio on oropharyngeal airway in Japanese male patients with obstructive sleep apnea. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2011;111(2):239-43.

55. Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, et al. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2014;37(10):1639-48.

56. Genta PR, Schorr F, Eckert DJ, Gebrim E, Kayamori F, Moriya HT, et al. Upper Airway Collapsibility is Associated with Obesity and Hyoid Position. *Sleep.* 2014;37(10):1673-8.

-
57. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):522-30.
58. Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, Stevenson KE, Gautam S, White DP. Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;162(2):144-51.
59. Badr MS, Toiber F, Skatrud JB, Dempsey J. Pharyngeal narrowing/occlusion during central sleep apnea. *J Appl Physiol.* 1995;78(5):1806-15.
60. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(11):1363-70.
61. Suratt PM, McTier RF, Wilhoit SC. Upper airway muscle activation is augmented in patients with obstructive sleep apnea compared with that in normal subjects. *Am Rev Respir Dis.* 1988;137(4):889-94.
62. Eckert DJ, Malhotra A, Lo YL, White DP, Jordan AS. The influence of obstructive sleep apnea and gender on genioglossus activity during rapid eye movement sleep. *Chest.* 2009;135(4):957-64.
63. Younes M. Contributions of upper airway mechanics and control mechanisms to severity of obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(6):645-58.
64. Gold AR, Schwartz AR. The pharyngeal critical pressure. The whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. *Chest.* 1996;110(4):1077-88.
65. Wei T, Erlacher MA, Grossman P, Leitner EB, McGinley BM, Patil SP, et al. Approach for streamlining measurement of complex physiological phenotypes of upper airway collapsibility. *Comput Biol Med.* 2013;43(5):600-6.

-
66. Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143(6):1300-3.
67. Condos R, Norman RG, Krishnasamy I, Peduzzi N, Goldring RM, Rapoport DM. Flow limitation as a noninvasive assessment of residual upper-airway resistance during continuous positive airway pressure therapy of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150(2):475-80.
68. Oliven A, Aspandiarov E, Gankin I, Gaitini L, Tov N. Collapsibility of the relaxed pharynx and risk of sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1309-15.
69. Hillman DR, Walsh JH, Maddison KJ, Platt PR, Kirkness JP, Noffsinger WJ, et al. Evolution of changes in upper airway collapsibility during slow induction of anesthesia with propofol. *Anesthesiology.* 2009;111(1):63-71.
70. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuromechanical control of upper airway patency during sleep. *J Appl Physiol.* 2007;102(2):547-56.
71. Miyata S, Noda A, Nakata S, Yagi H, Yanagi E, Honda K, et al. Daytime polysomnography for early diagnosis and treatment of patients with suspected sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 2007;11(2):109-15.
72. Gregório MG, Jacomelli M, Figueiredo AC, Cahali MB, Pedreira WL, Lorenzi Filho G. Evaluation of airway obstruction by nasopharyngoscopy: comparison of the Müller maneuver versus induced sleep. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2007;73(5):618-22.
73. Ayuse T, Inazawa T, Kurata S, Okayasu I, Sakamoto E, Oi K, et al. Mouth-opening increases upper-airway collapsibility without changing resistance during midazolam sedation. *J Dent Res.* 2004;83(9):718-22.
74. Ayuse T, Hoshino Y, Kurata S, Schneider H, Kirkness JP, Patil SP, et al. The effect of gender on compensatory neuromuscular response to upper airway

obstruction in normal subjects under midazolam general anesthesia. *Anesth Analg.* 2009;109(4):1209-18.

75. Genta PR, Eckert DJ, Gregorio MG, Danzi NJ, Moriya HT, Malhotra A, et al. Critical closing pressure during midazolam-induced sleep. *J Appl Physiol.* 2011;111(5):1315-22.

76. Grundy SM, Cleeman JI, Daniels SR, Donato KA, Eckel RH, Franklin BA, et al. Diagnosis and management of the metabolic syndrome: an American Heart Association/National Heart, Lung, and Blood Institute Scientific Statement. *Circulation.* 2005;112(17):2735-52.

77. Iber C A-IS, Chesson AL, Quan SF. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

78. Yoshizumi T, Nakamura T, Yamane M, Islam AH, Menju M, Yamasaki K, et al. Abdominal fat: standardized technique for measurement at CT. *Radiology.* 1999;211(1):283-6.

79. Li KK, Powell NB, Kushida C, Riley RW, Adornato B, Guilleminault C. A comparison of Asian and white patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope.* 1999;109(12):1937-40.

80. Ayuse T, Hoshino Y, Inazawa T, Oi K, Schneider H, Schwartz AR. A pilot study of quantitative assessment of mandible advancement using pressure-flow relationship during midazolam sedation. *J Oral Rehabil.* 2006;33(11):813-9.

81. Eastwood PR, Szollosi I, Platt PR, Hillman DR. Comparison of upper airway collapse during general anaesthesia and sleep. *Lancet.* 2002;359(9313):1207-9.

82. Davidson TM. The Great Leap Forward: the anatomic basis for the acquisition of speech and obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2003;4(3):185-94.

83. Nevell L, Wood B. Cranial base evolution within the hominin clade. *J Anat.* 2008;212(4):455-68.

-
84. Sforza E, Bacon W, Weiss T, Thibault A, Petiau C, Krieger J. Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):347-52.
85. Tsuiki S, Isono S, Ishikawa T, Yamashiro Y, Tatsumi K, Nishino T. Anatomical balance of the upper airway and obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(6):1009-15.
86. Iida-Kondo C, Yoshino N, Kurabayashi T, Mataka S, Hasegawa M, Kurosaki N. Comparison of tongue volume/oral cavity volume ratio between obstructive sleep apnea syndrome patients and normal adults using magnetic resonance imaging. *J Med Dent Sci*. 2006;53(2):119-26.
87. Mostafiz W, Dalci O, Sutherland K, Malhotra A, Srinivasan V, Darendeliler MA, et al. Influence of oral and craniofacial dimensions on mandibular advancement splint treatment outcome in patients with obstructive sleep apnea. *Chest*. 2011;139(6):1331-9.
88. Ferreira SR, Lerario DD, Gimeno SG, Sanudo A, Franco LJ, Group J-BDS. Obesity and central adiposity in Japanese immigrants: role of the Western dietary pattern. *J Epidemiol*. 2002;12(6):431-8.
89. Kirkness JP, Schwartz AR, Schneider H, Punjabi NM, Maly JJ, Laffan AM, et al. Contribution of male sex, age, and obesity to mechanical instability of the upper airway during sleep. *J Appl Physiol (1985)*. 2008;104(6):1618-24.
90. Chin CH, Kirkness JP, Patil SP, McGinley BM, Smith PL, Schwartz AR, et al. Compensatory responses to upper airway obstruction in obese apneic men and women. *J Appl Physiol (1985)*. 2012;112(3):403-10.
91. Associação Brasileira para o estudo da Obesidade e da Síndrome Metabólica. Diretrizes Brasileiras de Obesidade. Itapevi, SP: AC Farmacêutica; 2009.

-
92. Kadowaki T, Sekikawa A, Murata K, Maegawa H, Takamiya T, Okamura T, et al. Japanese men have larger areas of visceral adipose tissue than Caucasian men in the same levels of waist circumference in a population-based study. *Int J Obes (Lond)*. 2006;30(7):1163-5.