



Consenso em Distúrbios Respiratórios do Sono da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia

Ricardo Luiz de Menezes Duarte¹, Sonia Maria Guimarães Pereira Togeiro^{2,3}, Luciana de Oliveira Palombini³, Fabíola Paula Galhardo Rizzatti⁴, Simone Chaves Fagundes⁵, Flavio José Magalhães-da-Silveira⁶, Marília Montenegro Cabral⁷, Pedro Rodrigues Genta⁸, Geraldo Lorenzi-Filho⁸, Danielle Cristina Silva Clímaco⁹, Luciano Ferreira Drager¹⁰, Vitor Martins Codeço¹¹, Carlos Alberto de Assis Viegas¹², Marcelo Fouad Rabahi¹³

1. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro – UFRJ – Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
2. Disciplina de Clínica Médica, Escola Paulista de Medicina – EPM – Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
3. Instituto do Sono, São Paulo (SP) Brasil.
4. Disciplina de Pneumologia, Departamento de Medicina, Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP – São Paulo (SP) Brasil.
5. Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS – Porto Alegre (RS) Brasil.
6. SleepLab – Laboratório de Estudo dos Distúrbios do Sono, Rio de Janeiro (RJ) Brasil.
7. Universidade de Pernambuco, Recife (PE) Brasil.
8. Laboratório de Investigação Médica 63 – LIM 63 (Laboratório do Sono) – Divisão de Pneumologia, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.
9. Serviço de Pneumologia, Hospital Otávio de Freitas, Recife (PE) Brasil.
10. Unidade de Hipertensão, Instituto do Coração – InCor – Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo – HCFMUSP – São Paulo (SP) Brasil.
11. Hospital Regional da Asa Norte, Secretaria de Estado de Saúde do Distrito Federal, Brasília (DF) Brasil.
12. Faculdade de Medicina, Universidade de Brasília, Brasília (DF) Brasil.
13. Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Goiás – UFG – Goiânia (GO) Brasil.

Recebido: 24 março 2022.

Aprovado: 23 maio 2022.

RESUMO

O sono é essencial para o adequado funcionamento de todos os indivíduos. Os distúrbios respiratórios do sono ocorrem em todas as faixas etárias, constituindo motivo frequente de consulta médica. O objetivo deste consenso foi atualizar os conhecimentos sobre os principais distúrbios respiratórios do sono tanto na população adulta quanto na pediátrica, com ênfase na apneia obstrutiva do sono. A apneia obstrutiva do sono é uma doença extremamente prevalente, porém frequentemente subdiagnosticada. Associa-se frequentemente a uma série de comorbidades, notadamente cardiovasculares, metabólicas e neurocognitivas, que impactam significativamente na qualidade de vida e na mortalidade. Por conta disso, o Departamento de Distúrbios Respiratórios do Sono da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia reuniu 14 especialistas com reconhecida e comprovada experiência em distúrbios respiratórios do sono para a elaboração deste documento.

Descritores: Síndromes da apneia do sono/diagnóstico; Síndromes da apneia do sono/terapia; Hipoventilação.

INTRODUÇÃO

O sono é essencial para a saúde e o bem-estar de crianças, adolescentes e adultos, sendo importante para o funcionamento cognitivo e para a saúde mental, cardiovascular, cerebrovascular e metabólica.⁽¹⁾ O sono pode ser acometido por diversos distúrbios respiratórios. Dentre os distúrbios respiratórios do sono (DRS), a apneia obstrutiva do sono (AOS) é o distúrbio mais prevalente, sendo caracterizada pelo frequente colapso das vias aéreas superiores (VAS) durante o sono, ocasionando hipóxia intermitente e fragmentação do sono.⁽²⁾ A AOS está comumente associada a consequências cardiovasculares, metabólicas e neurocognitivas, ocasionando uma diminuição importante da qualidade de vida,^(2,3) além de impactar na mortalidade.⁽⁴⁾ Quando não tratada, a AOS representa risco à saúde, com custos econômicos que afetam o indivíduo, a família e a sociedade.^(5,6)

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

Prevalência

Utilizando dados do *Wisconsin Sleep Cohort Study*, que envolveu trabalhadores com idade entre 30 e 60 anos, a prevalência de AOS em homens e mulheres, respectivamente, foi de 24% e 9% (com índice de apneia-hipopneia [IAH] ≥ 5 eventos/h) e de 9% e 4% (com IAH ≥ 15 eventos/h).⁽⁷⁾ Contudo, nos últimos anos, houve um nítido aumento na prevalência de AOS,⁽⁸⁻¹⁰⁾ possivelmente pelo envelhecimento populacional, aumento das taxas de obesidade, uso de sensores mais sensíveis como a cânula nasal (ao invés do uso exclusivo do termistor) e critérios de hipopneia mais “tolerantes” (dessaturação de 3% ao invés de 4%). Um estudo brasileiro, conduzido

Endereço para correspondência:

Ricardo L. M. Duarte. Instituto de Doenças do Tórax, Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rua Professor Rodolpho Paulo Rocco, 255, 1º andar, Sala 01D 58/60, CEP 21941-913, Rio de Janeiro, RJ, Brasil.

Tel.: 55 21 3938-2887. E-mail: rimduarte@gmail.com

Apoio financeiro: Nenhum.

na cidade de São Paulo, com 1.042 voluntários representativos da população adulta, mostrou que 32,8% dos participantes foram diagnosticados com a síndrome de AOS, caracterizada por um IAH ≥ 5 eventos/h com sintomas ou um IAH ≥ 15 eventos/h independente de sintomas.⁽¹¹⁾ Outro estudo encontrou uma prevalência de IAH ≥ 5 eventos/h variando de 9% a 38%, sendo que, em alguns grupos de idosos, essa chegava a 90% nos homens e 78% nas mulheres.⁽¹²⁾ Em relação à etnia, quando pareados para idade, sexo e IMC, os orientais apresentaram maior gravidade da doença, provavelmente relacionada às diferenças anatômicas craniofaciais.⁽¹³⁾

Estimativas recentes sugerem que quase um bilhão de pessoas possa ter AOS, com cerca de 425 milhões de indivíduos com idade entre 30 e 69 anos sofrendo de AOS moderada/grave em todo o mundo.⁽¹⁴⁾ O Brasil se encontra entre os dez países com o maior número estimado de indivíduos com AOS: 49 milhões com IAH ≥ 5 eventos/h e 25 milhões com IAH ≥ 15 eventos/h.⁽¹⁴⁾ A AOS é uma doença muito prevalente em certos grupos populacionais, como em indivíduos em pré-operatório de cirurgia bariátrica,^(15,16) com hipertensão arterial sistêmica (HAS) resistente,^(17,18) fibrilação atrial⁽¹⁹⁾ ou acidente vascular cerebral (AVC).⁽²⁰⁾

A insônia e a AOS são distúrbios do sono muito prevalentes. A combinação dessas doenças, que também é frequente e conhecida pelo termo em inglês *comorbid insomnia and sleep apnea*, promove redução da qualidade de vida e da adesão ao tratamento com pressão positiva, além de aumentar a mortalidade.⁽²¹⁻²³⁾

Fisiopatologia

As VAS são estruturas, em humanos, responsáveis pela fala, deglutição e ventilação, sendo compostas de numerosos músculos e partes moles que não apresentam arcabouço ósseo protetor e, portanto, são predispostas a colapsar.⁽²⁴⁾ Embora essa capacidade, em vigília, seja fundamental para a fala e a deglutição, elas também permitem o colapso durante o sono causando a AOS.⁽²⁴⁾ A fisiopatologia da AOS é complexa podendo envolver quatro fenótipos principais (Quadro 1).⁽²⁵⁾

Um controle ventilatório instável também tem papel na gênese da AOS, podendo levar a esforço respiratório cíclico e respiração periódica. Esse esforço respiratório anormal pode produzir níveis variáveis de

pressão intraluminal negativa e resposta compensatória inadequada dos músculos dilatadores, predispondo ao colapso das VAS. Os despertares breves seguidos das apneias causam aumento do esforço respiratório e mudanças na ventilação, resultando em flutuações nos níveis de PaO₂ e PaCO₂ e instabilidade dos centros de controle respiratório, perpetuando um padrão respiratório cíclico.⁽²⁶⁾

As apneias obstrutivas podem levar à hipóxia intermitente e discreta retenção de CO₂, rompendo as respostas autonômicas e hemodinâmicas normais durante o sono.⁽²⁷⁾ Ocorrendo repetidas vezes durante a noite e sendo acompanhadas pelo aumento da atividade simpática, mediada por quimiorreceptores, aumentam a atividade simpática dos vasos sanguíneos periféricos com conseqüente vasoconstrição.⁽²⁷⁾ Esse stress hemodinâmico ocorre quando há grave hipoxemia e hipercapnia, podendo iniciar mecanismos fisiopatológicos promotores de diversas enfermidades, via ativação simpática, aumento da liberação de substâncias vasoativas, inflamação sistêmica e stress oxidativo.⁽²⁷⁾

A obesidade é um preditor importante de AOS, sendo a principal causa de estreitamento das VAS.⁽²⁵⁾ A fisiopatologia da AOS na obesidade é um processo multifatorial, em que o principal mecanismo talvez seja a deposição de tecido adiposo nas estruturas do pescoço, levando à redução do lúmen e colapso das VAS.^(15,16) Além disso, indivíduos com AOS frequentemente apresentam aumento de gordura na língua em relação a indivíduos igualmente obesos sem AOS.⁽²⁸⁾ O aumento do peso corporal acelera a progressão da AOS, enquanto a perda de peso provoca uma redução na sua gravidade.⁽²⁹⁾ A obesidade pode também reduzir o volume pulmonar, promovendo o colapso das VAS,⁽³⁰⁾ além de estar comumente associada a um aumento na circunferência de pescoço (CP). Valores aumentados da CP estão associados a um maior risco de AOS.^(31,32) A CP se correlaciona com a circunferência da cintura, o IMC, a síndrome metabólica e fatores de risco cardiovascular,⁽³³⁾ sendo que os homens geralmente apresentam maior CP do que as mulheres.^(32,34) O deslocamento noturno de fluido das pernas para o pescoço pode contribuir para o aumento do colapso das VAS, sendo que esse deslocamento se correlacionou, de forma estatisticamente significativa, com o IAH, a CP e o tempo gasto na posição sentada.⁽³⁵⁾

Quadro 1. Quatro fenótipos principais associados à fisiopatologia da apneia obstrutiva do sono.

Comprometimento da anatomia das VAS (estreitamento/colapso)
Ineficiência dos músculos dilatadores das VAS
Baixo limiar de despertar
Controle ventilatório instável (alto <i>loop gain</i>)

Adaptado da Eckert.⁽²⁵⁾ VAS: vias aéreas superiores. A principal causa da apneia obstrutiva do sono (AOS) é o estreitamento/colapso das VAS, uma vez que todos os pacientes com AOS apresentam algum grau de comprometimento da anatomia das VAS. Por sua vez, os fatores anatômicos dependem do equilíbrio entre as forças que promovem o colapso das VAS (pressão negativa intraluminal gerada pelo diafragma durante a inspiração e pressão dos tecidos que "envolvem" as VAS) e a dilatação das VAS (contração do músculo dilatador da faringe [genioglossos] e tração longitudinal causada por alterações do volume pulmonar). Durante o sono, há redução da atividade de músculos que promovem a abertura das VAS. Nos indivíduos com AOS há um desequilíbrio entre as forças de fechamento e abertura, permitindo a obstrução recorrente das VAS. Soma-se a isso o dano muscular na região, sofrido pela constante vibração de suas estruturas, que predis põem ou pioram a AOS.

A AOS é mais comum nos homens do que nas mulheres, sendo que nas mulheres a prevalência é maior na pós-menopausa.^(36,37) Os homens, quando comparados às mulheres, apresentam comprimento maior da via aérea faríngea e aumento da área transversal do palato mole, indicando que as VAS dos homens são mais colapsáveis do que as das mulheres.⁽³⁸⁾ Outros fatores que podem contribuir são os efeitos deletérios dos hormônios sexuais masculinos e/ou os efeitos protetores dos hormônios sexuais femininos.⁽³⁹⁾ A progesterona estimula os músculos das VAS e a ventilação, podendo contribuir para uma menor prevalência de AOS nas mulheres na pré-menopausa do que na pós-menopausa,⁽⁴⁰⁾ enquanto níveis mais elevados de testosterona (por suplementação de andrógenos ou doença do ovário policístico) podem agravar a AOS.^(41,42)

A prevalência de AOS aumenta com a idade,^(10,43) possivelmente pelos seguintes mecanismos: aumento da deposição de gordura ao redor da faringe, perda de elasticidade tecidual, alongamento do palato mole e diminuição da resposta dos quimiorreceptores respiratórios.^(44,45) Os indivíduos idosos podem, comumente, não ser diagnosticados com AOS devido à percepção de que os sintomas se devam ao envelhecimento e não à AOS. A prevalência de AOS tende a se aproximar entre os homens e as mulheres, principalmente após os 60 anos de idade.^(10,43)

Consequências clínicas

A AOS pode estar associada a diversas consequências, principalmente cardiovasculares, metabólicas e neurocognitivas (Quadro 2).^(2,46-50) A AOS está associada, principalmente nas suas formas mais graves, com várias comorbidades cardiovasculares, como, por exemplo, AVC,^(20,51) doença arterial coronariana,⁽⁵²⁾ HAS⁽¹⁸⁾ e arritmias (notadamente fibrilação atrial);⁽¹⁹⁾ sendo que o tratamento regular com CPAP pode reduzir o risco cardiovascular.⁽⁵³⁻⁵⁵⁾

O aumento da produção de substâncias oxidantes e inflamatórias, ocasionado pelos eventos obstrutivos, além do aumento da pós-carga do ventrículo esquerdo, também contribuem para alterar a eletrofisiologia cardíaca, com remodelamento de câmaras cardíacas e consequente aumento do risco de arritmias,

Quadro 2. Principais consequências clínicas da apneia obstrutiva do sono.

Hipertensão arterial sistêmica
Acidente vascular cerebral
Arritmia
Cardiopatia isquêmica
Insuficiência cardíaca
Diabetes mellitus do tipo 2
Síndrome metabólica
Declínio cognitivo
Depressão
Acidentes automobilísticos e de trabalho

Adaptado das referências.⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾

principalmente de fibrilação atrial. As bradiarritmias e arritmias ventriculares também podem ocorrer, principalmente quando há maior gravidade da AOS e da hipoxemia, assim como anormalidades da condução atrioventricular.^(56,57)

A prevalência de HAS em indivíduos com AOS é significativa, podendo atingir 50%, e cerca de 30% dos pacientes hipertensos apresentam AOS.⁽⁵⁰⁾ Em indivíduos com HAS resistente, a prevalência de AOS pode chegar a cerca de 80%.⁽¹⁷⁾ A constante ativação do sistema nervoso simpático é a provável via responsável por esse aumento dos níveis pressóricos, sendo que a hipóxia intermitente, a pressão negativa intratorácica e o hiperaldosteronismo primário também podem estar envolvidos.^(58,59) Os indivíduos com AOS comumente não apresentam o esperado descenso noturno da pressão arterial, sendo classificados como tendo um padrão *non-dipping* (menos de 10% de diminuição dos níveis de pressão arterial durante o sono).^(57,60)

Outra consequência da AOS é sua associação com AVC: a prevalência de AOS em indivíduos que tiveram AVC varia de 30% a 70%.⁽⁶¹⁾ Os indivíduos com um IAH \geq 20 eventos/h apresentaram uma maior chance de AVC (OR = 4,33; IC95%: 1,32-14,24) em comparação com aqueles com IAH < 5 eventos/h, mesmo após ajuste para fatores de confusão.⁽⁶²⁾ Provavelmente a cascata de eventos fisiopatológicos deletérios que ocorre na AOS contribui para a associação de arritmias, stress oxidativo, disfunção endotelial, aterosclerose, HAS, disfunção autonômica e hipercoagulabilidade. A AOS leva a piores desfechos clínicos após o AVC: maior tempo de hospitalização e de reabilitação, aumento na recorrência de AVC e elevada mortalidade.^(61,63)

A síndrome metabólica está fortemente associada à AOS, com consequente incremento no risco cardiovascular.⁽⁶⁴⁾ As características clínicas da síndrome metabólica são compartilhadas por pacientes com AOS: obesidade central, HAS, resistência à insulina, hiperglicemia e dislipidemia.⁽⁶⁵⁾ Um estudo englobando duas coortes verificou uma incidência aumentada de síndrome metabólica associada com a AOS,⁽⁶⁶⁾ sendo que o tratamento da AOS com CPAP pode reduzir alguns componentes da síndrome metabólica, como a pressão arterial e os triglicérides.⁽⁶⁷⁾ Um recente estudo randomizado mostrou que o tratamento da AOS com CPAP pode reverter mais frequentemente a síndrome metabólica do que a ausência desse tratamento, mas a maioria dos pacientes manteve o quadro de síndrome metabólica, sugerindo a necessidade de tratamentos combinados.⁽⁶⁸⁾ Apesar de evidências robustas do intercâmbio entre essas condições, a AOS ainda permanece bastante subdiagnosticada em indivíduos com síndrome metabólica.^(64,69) A AOS é um fator de risco para o desenvolvimento de diabetes mellitus do tipo 2, sendo que a presença de AOS leva a um pior controle glicêmico nesses indivíduos.⁽⁷⁰⁾

A sonolência excessiva residual, mesmo após tratamento adequado com CPAP, pode ocorrer de 12% a 30%.⁽⁷¹⁾ Outras causas de sonolência diurna excessiva (SDE) devem ser sempre investigadas, como sono

insuficiente, inadequada higiene do sono, síndrome das pernas inquietas, além de condições clínicas como hipotireoidismo, depressão ou narcolepsia.⁽⁷²⁾ É fundamental a otimização do tratamento com CPAP quando esse é o tratamento da AOS, pois a falha na adesão é causa significativa de sonolência residual. A AOS pode causar também declínio neurocognitivo (principalmente das funções executivas, de atenção e de memória).⁽⁷³⁾ Os sintomas de depressão são prevalentes nos pacientes com AOS; entretanto, a depressão pode estar associada a outras comorbidades associadas à AOS, como obesidade e síndrome metabólica.⁽⁷⁴⁾

Outra complicação importante é o aumento na frequência de acidentes automobilísticos em pessoas com AOS, principalmente secundário à SDE. No caso de motoristas profissionais, há ainda uma chance maior quando comparados com a população em geral, pois esses apresentam comumente uma frequência maior de comorbidades, como obesidade, doença cardiovascular, diabetes mellitus e síndrome metabólica.⁽⁷⁵⁾ Em indivíduos com AOS não tratada, a chance de acidentes automobilísticos aumenta em duas a três vezes ao se comparar com indivíduos sem AOS.⁽⁷⁶⁾

Recentemente a associação da AOS com câncer tem sido estudada, sendo que a gravidade da AOS e da hipoxemia noturna intermitente têm sido associadas a maior crescimento tumoral e agressividade, notadamente no melanoma.^(77,78)

Associação com as doenças pulmonares crônicas

A AOS é frequentemente associada com as doenças pulmonares crônicas: doença pulmonar intersticial, asma brônquica (AB), DPOC e hipertensão arterial pulmonar. Uma revisão sistemática e meta-análise envolvendo 569 pacientes com doença pulmonar intersticial documentou a presença de AOS em 61% dessa população.⁽⁷⁹⁾ A presença de AOS moderada a grave foi elevada em pacientes com fibrose pulmonar idiopática, sendo a ocorrência de AOS grave fortemente associada à presença de doença cardiovascular, notadamente doença cardíaca isquêmica.⁽⁸⁰⁾ A associação de AOS e fibrose pulmonar idiopática acarreta pior prognóstico, aumento do risco cardiovascular e maior mortalidade; contudo, há melhora significativa da SDE e da qualidade do sono, além de redução de mortalidade quando os indivíduos são tratados regularmente com CPAP (> 4 h/noite).⁽⁸⁰⁻⁸²⁾

A prevalência da AOS em pacientes com AB é possivelmente elevada, oscilando de 19% a 60% e podendo chegar até 95% naqueles com AB grave.⁽⁸³⁾ A infiltração inflamatória das VAS na AB, o aumento da deposição de gordura nas paredes da faringe devido ao uso de corticosteroides ou à obesidade levam a um diâmetro transversal diminuído das VAS, favorecendo a ocorrência da AOS.⁽⁸³⁾ Os pacientes com AB e AOS apresentaram maior declínio no VEF₁ quando comparados aos pacientes sem diagnóstico de AOS, sendo o IAH o único fator de risco independente para o declínio da função pulmonar.⁽⁸⁴⁾ Entretanto, os pacientes

com AOS grave tratados com CPAP apresentaram redução significativa no declínio do VEF₁.⁽⁸⁴⁾ Outro estudo avaliou o impacto do tratamento prolongado com CPAP nos sintomas clínicos em indivíduos com AB e AOS: houve uma redução significativa dos sintomas da AB e redução do uso de medicação de resgate.⁽⁸⁵⁾ Um estudo prospectivo multicêntrico avaliou 99 pacientes com AB e AOS, sendo que, após 6 meses de uso de CPAP, houve melhora significativa no controle da AB, da qualidade de vida e da função pulmonar.⁽⁸⁶⁾ Uma revisão sistemática de pacientes com AB e AOS tratados com CPAP também documentou melhora da qualidade de vida especialmente naqueles com AOS grave ou com AB não controlada.⁽⁸⁷⁾

Estudos de prevalência envolvendo a *overlap syndrome* (AOS associada à DPOC) tendem a relatar uma grande variação nos resultados, principalmente devido a diferenças nas definições e nas populações estudadas, com uma prevalência relatada de 10% a 65%.⁽⁸⁸⁾ Os diferentes fenótipos clínicos da DPOC influenciam a chance de ter AOS: aumento do volume pulmonar e baixo IMC estão associados com o fenótipo enfisema e protegem contra AOS; contudo, edema periférico e elevado IMC, frequentemente associados ao fenótipo bronquite crônica, contribuem para um maior risco de AOS.⁽⁸⁹⁾ O estreitamento das VAS devido ao desvio de fluido do edema dos membros inferiores para o pescoço (principalmente naqueles com cor pulmonale) e miopatia das VAS devido à própria DPOC ou ao uso de corticosteroides são fatores que contribuem para a AOS.⁽⁸⁹⁾

Os sintomas clássicos da AOS (por exemplo, ronco, cefaleia matinal e SDE) e fatores de risco tradicionais para AOS (por exemplo, sexo masculino, idade avançada e CP aumentada) não foram úteis para a suspeição de AOS em pacientes com DPOC, principalmente naqueles com grau moderado a grave.^(90,91) Assim, nos pacientes com DPOC, a polissonografia (PSG) está indicada quando houver suspeita clínica de AOS, surgimento de complicações hipoxêmicas (cor pulmonale e policitemia) ou presença de hipertensão pulmonar desproporcional ao comprometimento do fluxo aéreo.⁽⁹²⁾ A AOS e a DPOC são condições clínicas associadas à hipóxia e inflamação sistêmica que contribuem para o aumento de risco cardiovascular e de outras comorbidades, como a hipertensão pulmonar; assim, é de se esperar que pacientes com *overlap syndrome* apresentem maior morbidade e mortalidade em relação aos pacientes com DPOC ou AOS isoladamente.^(90,93) Para o tratamento da *overlap syndrome* está indicado o uso de CPAP, pois, em um estudo observacional, os pacientes com *overlap syndrome* e não tratados com CPAP apresentaram maior risco de exacerbação da DPOC e menor sobrevida quando comparados aos pacientes tratados com CPAP ou com DPOC isolada.⁽⁹⁴⁾ De forma similar, o tratamento com CPAP foi associado a um aumento de sobrevida em pacientes com AOS moderada a grave e DPOC com hipoxemia, os quais estavam em terapia de longo prazo com oxigênio suplementar.⁽⁹⁵⁾

Apesar dos dados limitados, os DRS são provavelmente mais prevalentes em indivíduos adultos com hipertensão pulmonar do que na população geral.⁽⁹⁶⁻⁹⁸⁾ A AOS isolada é responsável por um pequeno aumento na pressão arterial pulmonar, geralmente sem significância clínica.⁽⁹⁹⁾ Em contraste, a AOS associada à síndrome de obesidade-hipoventilação ou à DPOC contribui para o desenvolvimento de significativa hipertensão pulmonar, a qual pode ser grave.⁽⁹⁹⁾ Os pacientes com hipertensão arterial pulmonar geralmente se diferenciam da população geral com suspeita de AOS, pois há um predomínio de mulheres e não necessariamente com obesidade, sendo que aqueles que apresentam hipoxemia noturna têm menor sobrevida.⁽¹⁰⁰⁾ Quando há indicação, o tratamento com CPAP tem o potencial de melhorar a hemodinâmica pulmonar; entretanto, a diminuição da pressão arterial pulmonar é de pequena magnitude.⁽⁹⁶⁾

Suspeita clínica

Os principais fatores de risco para AOS são o sexo masculino, a obesidade, a idade avançada e as alterações craniofaciais.^(2,101,102) Deve-se pesquisar, através da anamnese, a presença de roncos e apneias presenciadas (principalmente nos homens) e sintomas de cansaço, fadiga, cefaleia matinal e insônia (principalmente nas mulheres), além da SDE.^(101,103) Um dos principais sintomas diurnos da AOS é a SDE, que frequentemente se associa a alterações cognitivas e funcionais (dificuldade de concentração, irritabilidade e prejuízo de memória e da capacidade laboral), além de estar associada a uma maior taxa de acidentes automobilísticos (Quadro 3).^(2,101)

Quanto ao exame físico, a presença de HAS, a avaliação do IMC, a mensuração da CP e a pesquisa de alterações craniofaciais (micrognatia, retrognatia, alterações do palato mole, estreitamento lateral de orofaringe, hipertrofia de tonsilas e macroglossia), além do escore de Mallampati e da pesquisa de obstrução nasal, devem ser rotineiramente avaliados.^(2,101,102) A avaliação sistemática da faringe, usando o estadiamento de Friedman (incluindo o escore de Mallampati modificado e o tamanho da tonsila),⁽¹⁰⁴⁾ é geralmente recomendada para prever o sucesso no tratamento cirúrgico dos tecidos moles (Quadro 4).^(105,106)

Os diversos instrumentos de triagem são baseados em dados clínicos, demográficos e antropométricos objetivando identificar os indivíduos adultos de alto risco para AOS. Salienta-se que nenhum instrumento isoladamente é capaz de afastar ou confirmar a presença de AOS sem um estudo objetivo do sono. A sensibilidade e a especificidade de um instrumento de triagem são inversamente relacionadas.⁽¹⁰⁷⁾ No caso da AOS, uma doença de elevada prevalência e frequentemente subdiagnosticada, talvez seja mais importante que um instrumento de triagem tenha alta sensibilidade e não deixe de diagnosticar os pacientes com AOS, em vez de apresentar alta especificidade.⁽¹⁰⁷⁾ Devido à ausência de um nítido benefício no tratamento de indivíduos

Quadro 3. Suspeição clínica de apneia obstrutiva do sono em adultos.

Fatores de risco
Sexo masculino
Obesidade
Idade avançada
Anormalidades craniofaciais
Sintomas noturnos
Ronco alto e perturbador
Apneia presenciada
Engasgo e/ou sensação de sufocamento
Noctúria
Congestão nasal
Sudorese noturna
Salivação excessiva
Sintomas diurnos
Sonolência diurna excessiva
Prejuízo da memória
Piora da concentração
Irritabilidade
Alteração do humor
Cefaleia matinal
Sintomas depressivos
Complicações
Cardiovasculares
Metabólicas
Neurocognitivas
Acidentes automobilísticos e de trabalho

Adaptado das referências.^(2,101,102) Os sintomas associados à apneia obstrutiva do sono podem ser didaticamente divididos em sintomas noturnos e diurnos. Como os sintomas noturnos de apneia obstrutiva do sono podem não ser percebidos pelo paciente, é sempre desejável que a consulta inicial seja feita juntamente com o(a) companheiro(a) de cama.

Quadro 4. Classificação de Friedman.

Estádio I	Mallampati 1, 2 + Tonsila 3, 4
Estádio II	Mallampati 1, 2 + Tonsila 1, 2 OU Mallampati 3, 4 + Tonsila 3, 4
Estádio III	Mallampati 3, 4 + Tonsila 0, 1, 2
Estádio IV	Qualquer paciente com IMC > 40 kg/m ²

Adaptado das referências.⁽¹⁰⁴⁻¹⁰⁶⁾ A classificação de Friedman utiliza as tonsilas palatinas, o escore de Mallampati modificado e o IMC. Assim, são obtidos quatro estádios (I, II, III e IV). Os pacientes com estádios menores têm maior chance de sucesso após uvulopalatofaringoplastia no tratamento da apneia obstrutiva do sono.

sem sintomas, não se recomenda o rastreamento de AOS em pessoas assintomáticas.⁽¹⁰⁸⁾

Uma possível utilização dos instrumentos de triagem é identificar os pacientes classificados como de alto risco para AOS para que possam ser encaminhados para métodos diagnósticos portáteis ou domiciliares, reduzindo as longas listas de espera nos diversos laboratórios de sono.⁽¹⁰⁹⁻¹¹¹⁾ Outro possível emprego consiste na sua utilização em indivíduos em pré-operatório, pois os pacientes com AOS apresentam

risco aumentado de complicações respiratórias e cardiovasculares no período pós-operatório.^(112,113) A comparação do desempenho entre os instrumentos de triagem pode ser particularmente difícil pois depende do tipo de exame objetivo de sono empregado para o diagnóstico, do tipo da população estudada e do ponto de corte do IAH utilizado para o diagnóstico.^(114,115)

Dentre os diversos instrumentos de triagem, podemos salientar o questionário de Berlin,⁽¹¹⁶⁾ o questionário STOP-Bang,⁽¹¹⁷⁾ o escore NoSAS,⁽¹¹⁸⁾ e o questionário GOAL⁽¹¹⁹⁾ (Quadro 5).

A Escala de Sonolência de Epworth (ESE)⁽¹²⁰⁾ é amplamente utilizada na prática clínica. Porém, possui geralmente uma baixa utilidade como modelo de triagem para AOS, possivelmente porque os pacientes com AOS podem não necessariamente apresentar SDE, em adição ao fato de que a SDE pode apresentar diversas outras causas além da AOS,^(121,122) além de exibir pequena reprodutibilidade quando aplicada sequencialmente.⁽¹²³⁾ A ESE já foi validada para a população brasileira.⁽¹²⁴⁾

O questionário de Berlin⁽¹¹⁶⁾ é um instrumento de triagem de AOS, já tendo sido validado para a população brasileira.⁽¹²⁵⁾ Em uma revisão sistemática e meta-análise, esse instrumento teve sensibilidade moderada e baixa especificidade para AOS em indivíduos em clínicas de sono,⁽¹⁰⁷⁾ pois possivelmente seu desempenho seja mais adequado na atenção primária do que em laboratórios do sono.⁽¹²⁶⁾

O questionário STOP-Bang⁽¹¹⁷⁾ é um instrumento amplamente validado na literatura: em uma meta-análise contendo indivíduos encaminhados para laboratório de sono, sua sensibilidade para detectar qualquer AOS, AOS moderada/grave e AOS grave foi de 90%, 94% e 96%, respectivamente, enquanto sua especificidade foi de 49%, 34% e 25%, respectivamente.⁽¹²⁷⁾ O STOP-Bang também já foi validado em nosso meio.⁽¹²⁸⁾

O instrumento NoSAS⁽¹¹⁸⁾ é um escore de pontos derivado de uma coorte na Suíça e validado

externamente em uma coorte no Brasil. Em ambas as coortes, o NoSAS teve um desempenho significativamente melhor do que os questionários STOP-Bang e de Berlin.⁽¹¹⁸⁾ O NoSAS já foi validado em vários contextos clínicos, sempre se mostrando um instrumento de triagem útil.⁽¹²⁹⁾

O questionário GOAL utiliza somente quatro parâmetros clínicos dicotômicos, sendo originalmente derivado e validado para a população brasileira.⁽¹¹⁹⁾ No estudo original, o GOAL revelou desempenho adequado no rastreamento da AOS, com capacidade discriminatória semelhante à obtida por outros três instrumentos (No-Apnea, STOP-Bang e NoSAS).⁽¹¹⁹⁾ Posteriormente, ele foi validado em outros contextos clínicos, sempre apresentando desempenho satisfatório.^(130,131)

Diagnóstico laboratorial

Os exames objetivos do sono são descritos no Quadro 6. A PSG do tipo 1 é considerada o padrão ouro para o diagnóstico e estratificação de gravidade da AOS.^(57,132) Porém, é um estudo que depende de laboratório do sono e de pessoal técnico treinado, apresentando seus custos inerentes, além de não ser amplamente disponível.^(2,133) Pode existir variabilidade noite/noite nos dados obtidos do IAH pela PSG, o que pode estar relacionada ao tempo gasto em posição supina (onde o IAH é tipicamente maior do que em decúbito lateral) e ao uso de álcool e de fármacos que atuam no sistema nervoso central.^(134,135)

A conjunção de eletroencefalograma, eletro-oculograma e eletromiograma permite o estadiamento em sono *rapid eye movement* (REM) e sono não-REM (subdividido em estágios N1, N2 e N3; Quadro 7).⁽¹³³⁾ Os parâmetros respiratórios como as apneias, hipopneias e *respiratory effort-related arousals* (despertares relacionados ao esforço respiratório) são obtidos com os sensores de fluxo aéreo (cânula de pressão nasal e termistor oronasal), do esforço respiratório (com cintas torácica e abdominal) e da oxigenação (oximetria de pulso). Alguns parâmetros opcionais podem ser

Quadro 5. Parâmetros clínicos de instrumentos de triagem para a suspeição de apneia obstrutiva do sono em indivíduos adultos.

Instrumentos

- ESE: probabilidade de cochilar em oito situações diárias: cada item é pontuado de 0 a 3 (de nenhuma a alta chance de cochilar, respectivamente); alto risco ≥ 11 pontos (total: 0-24 pontos)
- Questionário de Berlin: três categorias: a) ronco; b) fadiga e sonolência; e c) obesidade e HAS; alto risco: presença de duas categorias positivas
- Questionário STOP-Bang: oito questões (1 ponto para cada resposta positiva): ronco alto, cansaço, apneia observada, HAS, IMC > 35 kg/m², idade > 50 anos, CP > 40 cm e sexo masculino; alto risco: ≥ 3 pontos (total 0-8 pontos)
- Escore NoSAS: 4 pontos para CP > 40 cm, 3 pontos para IMC de 25-29 kg/m² ou 5 pontos para IMC ≥ 30 kg/m², 2 pontos pela presença de ronco, 4 pontos para idade > 55 anos, 2 pontos para o sexo masculino; alto risco: ≥ 8 pontos (total: 0-17 pontos)
- Questionário GOAL: quatro questões (1 ponto para cada resposta positiva): sexo masculino, IMC ≥ 30 kg/m², idade ≥ 50 anos e ronco alto; alto risco: ≥ 2 pontos (total: 0-4 pontos)

Adaptado das referências.⁽¹¹⁶⁻¹²⁰⁾ ESE: Escala de Sonolência de Epworth; HAS: hipertensão arterial sistêmica; e CP: circunferência do pescoço. Apesar de a ESE não ser um instrumento de triagem para apneia obstrutiva do sono, mas sim de sonolência diurna excessiva, ela é amplamente utilizada na prática clínica, sendo uma escala que avalia subjetivamente a presença de sonolência diurna excessiva através de uma pontuação ≥ 11 .

Quadro 6. Divisão dos exames objetivos do sono.

Exames objetivos do sono

Tipo 1: PSG completa e supervisionada, realizada em laboratório do sono (≥ 7 canais)

Tipo 2: PSG completa e não supervisionada (≥ 7 canais)

Tipo 3: Aparelhos portáteis contendo 4-7 canais

Tipo 4: Aparelhos portáteis contendo 1-2 canais com oximetria não invasiva

Adaptado das referências.^(2,57,132,133) PSG: polissonografia. Os exames objetivos do sono são utilizados para o diagnóstico e a estratificação da gravidade da apneia obstrutiva do sono (AOS), sendo classificados, em ordem decrescente de complexidade, do tipo 1 ao tipo 4. Tipo 1: PSG completa e supervisionada, realizada em laboratório do sono; mínimo de 7 canais incluindo eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma de mento, eletrocardiograma, fluxo aéreo, cintas de esforço respiratório e oximetria de pulso, podendo incluir também eletromiograma tibial anterior e sensores de posição corporal. A PSG do tipo 1 é considerada o padrão ouro para o diagnóstico e a estratificação da gravidade da AOS, pois permite a informação detalhada dos estágios de sono e das anormalidades respiratórias. A PSG do tipo 2 possui os mesmos parâmetros da PSG do tipo 1, porém é realizada sem a supervisão de um técnico. A PSG do tipo 3, ou monitor cardiopulmonar domiciliar, oferece um mínimo de 4 canais, enquanto o exame objetivo do sono do tipo 4 consiste no registro noturno contínuo de 1 a 2 canais, sendo um deles obrigatoriamente a oximetria, com ou sem o registro de frequência cardíaca. Apesar de ser um método bastante promissor principalmente em casos selecionados, atualmente a oximetria isolada não deve ser considerada como um método diagnóstico de AOS, mas sim como um método de triagem. A actigrafia é um método não invasivo que avalia o padrão vigília-sono através de sensores que detectam movimentação, sendo bastante utilizada para auxiliar no diagnóstico de insônia e dos distúrbios do ritmo circadiano. Contudo, a actigrafia isoladamente não é indicada para o diagnóstico de AOS, mas pode ser um teste adjuvante aos monitores portáteis (recomendação opcional da *American Academy of Sleep Medicine*).

necessários para determinados diagnósticos, como a monitorização em vídeo, o uso de balão esofágico para a obtenção precisa do esforço respiratório e a medida do CO₂ exalado (por capnografia) ou transcutâneo em casos de suspeita de hipoventilação.^(57,132,133)

A análise da PSG é feita por profissional habilitado na área e implica estadiar o sono e analisar os eventos respiratórios, segundo as regras estabelecidas pela *American Academy of Sleep Medicine* (AASM; Quadro 8).⁽¹³³⁾ Atualmente, a definição recomendada de hipopneia requer redução do fluxo de pelo menos 30% associada a 3% de dessaturação ou presença de um microdespertar. Contudo, permite uma definição alternativa que requer a dessaturação de 4% sem a presença de microdespertar. Assim, depende-se que a variabilidade do índice de hipopneia num mesmo paciente pode decorrer desse fato, sendo fundamental a descrição de qual critério foi empregado para definir a hipopneia no laudo de uma PSG.⁽¹³⁶⁾ As diferenças na definição das hipopneias podem afetar o valor do IAH, e a falta de consistência na definição do evento dificulta a interpretação dos resultados dos testes de sono.^(136,137)

Baseado no grau de evidência estabelecido pelo método *Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation* (GRADE), a AASM faz algumas recomendações. 1) A PSG ou a poligrafia (portátil domiciliar) podem ser usadas para o diagnóstico em pacientes não complicados que apresentem sinais e sintomas com risco moderado e alto de AOS (recomendação forte). 2) A PSG deve ser realizada quando o teste domiciliar é negativo, inconclusivo ou tecnicamente inadequado (recomendação forte). 3) A PSG deve ser realizada (mais recomendada que o teste domiciliar) na presença de doença cardiopulmonar significativa, doença neuromuscular, hipoventilação na vigília (ou suspeita de hipoventilação durante o sono), uso crônico de opioides, insônia grave ou AVC prévio (recomendação forte). Deve-se salientar que, em relação ao uso de métodos domiciliares no diagnóstico dos DRS

em pacientes com doenças neuromusculares, existem estudos que sugerem que até a oximetria noturna seria capaz de avaliar esses pacientes, principalmente quando não é factível a realização da PSG.^(138,139) 4) Uma segunda PSG deve ser realizada quando a primeira é negativa e permanece a forte suspeita de AOS (recomendação fraca). 5) Os questionários não devem ser usados isoladamente para o diagnóstico de AOS, sendo sempre recomendado um teste objetivo do sono (PSG ou poligrafia; recomendação forte).⁽²⁾

A PSG do tipo *split-night* é um método diagnóstico pelo qual, no mesmo exame, se realiza uma PSG basal na sua parte inicial seguida da titulação de CPAP na segunda metade da noite. A AASM sugere indicar o exame *split-night* ao invés da PSG de noite inteira para o diagnóstico de AOS, com nível de recomendação fraca.⁽²⁾ Para que um estudo *split-night* seja aceito, deve-se iniciar a titulação de CPAP somente quando a presença de AOS de grau moderado a grave for detectada em pelo menos 2 h de registro diagnóstico, seguido de pelo menos 3 h de titulação com CPAP.⁽²⁾

Diagnóstico domiciliar

Os dispositivos portáteis para o diagnóstico da AOS foram desenvolvidos a fim de reduzir o custo, aumentar o conforto do paciente e simplificar o processo do diagnóstico (Quadro 9). Os aparelhos portáteis do tipo 3 são recomendados para o diagnóstico da AOS em indivíduos com alta probabilidade pré-teste para AOS moderada a grave e que não apresentem comorbidades graves e/ou descompensadas,^(2,140) devendo ser utilizados em locais com experiência em medicina do sono e supervisionados por médicos com certificação nessa especialidade (Figura 1).⁽²⁾

O exame domiciliar consiste em medidas de fluxo aéreo, esforço respiratório e SpO₂. Os sensores são aplicados pelo próprio paciente em sua casa, seguindo as instruções de um técnico em PSG ou por meio de um vídeo instrutivo. Os aparelhos domiciliares devem

Quadro 7. Parâmetros obtidos a partir de uma polissonografia do tipo 1.

Parâmetros neurológicos
Tempo total de sono
Eficiência de sono
Número de despertares
Latência para o sono
Latência para o sono REM
Tempo total de vigília após o início do sono
Estadiamento do sono
N1
N2
N3
R
Número de microdespertares
Espontâneos
Associados a eventos respiratórios
Associados a movimento de membros inferiores
Movimentos periódicos de membros inferiores
Dados adicionais possíveis de serem relatados numa polissonografia tipo 1: bruxismo, comportamentos anormais durante a videomonitorização, atividade epileptiforme, perda da atonia fisiológica do sono REM, alterações na microestrutura do sono como intrusão alfa-delta, aumento da densidade de REM e aumentos de fusos do sono
Parâmetros cardiorrespiratórios
Índice de apneia-hipopneia
Índice de apneia
Índice de hipopneia
Índice de despertar associado a esforço respiratório
Índice de distúrbio respiratório
SpO ₂
Basal
Média
Mínima
Índice de dessaturação de oxigênio
Tempo de SpO ₂ < 90%
Tempo de SpO ₂ < 80%
Frequência cardíaca (mínima, média e máxima)
Eletrocardiograma
Parâmetros adicionais (capnografia)

Adaptado de Berry et al.⁽¹³³⁾ REM: *rapid eye movement*. O estadiamento do sono se divide em sono não-REM (estágios N1, N2 e N3) e sono REM (R). O índice de dessaturação do oxigênio pode ser classificado a 2%, 3% ou 4%. O índice de distúrbio respiratório consiste no somatório do índice de apneia + índice de hipopneia + índice de despertar associado a esforço respiratório.

permitir a obtenção de dados manuais ou automáticos, os quais devem sempre ser revisados por um especialista em medicina do sono, devendo-se sempre realizar a leitura manual e não a automática.^(141,142) Os aparelhos portáteis do tipo 3 comumente irão subestimar o IAH obtido por uma PSG do tipo 1, pois medem o tempo total de gravação e não o tempo total de sono, além de marcarem somente as hipopneias associadas à dessaturação. Essa subestimativa do IAH obtida na poligrafia parece não ser clinicamente relevante⁽¹⁴³⁾; contudo, essa subestimativa do IAH pode ser especialmente problemática para pacientes com AOS leve e em pacientes que frequentemente apresentam eventos respiratórios sem dessaturação associada, como jovens, mulheres e indivíduos com peso normal.

Numa revisão sistemática foram avaliados estudos de validação dos dispositivos portáteis do tipo 3 versus PSG do tipo 1: em pacientes de alto risco, a acurácia foi de 84-91% (IAH > 5 eventos/h); 65-91% (IAH > 15 eventos/h) e 81-94% (IAH > 30 eventos/h).⁽²⁾ Os métodos domiciliares e portáteis têm ótima concordância e correlação com os valores obtidos pela PSG completa e supervisionada, principalmente nos indivíduos com formas mais graves de AOS.⁽²⁾ Nessa mesma revisão sistemática, foram incluídos estudos visando comparar os desfechos clínicos quando o diagnóstico foi feito através de dispositivo portátil do tipo 3 versus PSG do tipo 1, não havendo diferenças na SDE avaliada pela ESE, na qualidade de vida ou na adesão ao tratamento com CPAP.⁽²⁾ Entretanto, deve-se ressaltar que os estudos avaliados naquela revisão⁽²⁾

Quadro 8. Definição de termos.

Termo	Definição
Apneia	Redução do fluxo aéreo ($\geq 90\%$) por pelo menos 10 segundos
Hipopneia	Redução do fluxo aéreo ($\geq 30\%$) por pelo menos 10 segundos com microdespertar ou dessaturação ($\geq 3\%$)
Apneia obstrutiva	Apneia com movimentação toracoabdominal
Apneia central	Apneia sem movimentação toracoabdominal
Apneia mista	Apneia contendo os dois componentes: central e obstrutivo
Respiração de Cheyne-Stokes	Respiração periódica caracterizada por um padrão crescendo-decrescendo de respiração entre apneias centrais ou hipopneias centrais
IAH	Número de apneias + hipopneias/TTS (eventos/h)
IDR	Número de apneias + hipopneias + RERAs/TTS (eventos/h)
AOS	IDR $\geq 5,0$ eventos/h associado a sintomas ou IDR $> 15,0$ eventos/h sem considerar os sintomas estabelecem o diagnóstico de AOS
Avaliação de gravidade	
Normal	IAH $< 5,0$ eventos/h
AOS leve	IAH 5,0-14,9 eventos/h
AOS moderada	IAH 15,0-29,9 eventos/h
AOS severa	IAH $\geq 30,0$ eventos/h

Adaptado de Berry et al.⁽¹³³⁾ IAH: índice de apneia-hipopneia; TTS: tempo total de sono; IDR: índice de distúrbios respiratórios; RERA: *respiratory effort-related arousal*; e AOS: apneia obstrutiva do sono.

Para a definição da AOS, prefere-se a obtenção do IDR ao invés do IAH (recomendação classificada como opcional pela *American Academy of Sleep Medicine*). A avaliação da gravidade em indivíduos adultos, seja pelo IAH, seja pelo IDR, consiste no critério polissonográfico com os pontos de corte de 5, 15 e 30 eventos/h.

Quadro 9. Vantagens e desvantagens da poligrafia do tipo 3 em relação à polissonografia do tipo 1.

Vantagens
Mais confortável, menor monitorização, e o paciente dorme no seu próprio quarto
Redução de custos: não depende de laboratório de sono e de técnicos de polissonografia
Menor tempo de espera para a realização de exame
Maior agilidade na confecção do laudo
Desvantagens
Não avalia a parte neurológica do sono
Não se destina à avaliação de outros transtornos do sono
Exame não supervisionado
Pode haver deslocamento de sensores ocasionando estudos inadequados e necessidade de repetição
Pode subestimar o índice de apneia-hipopneia

Adaptado das referências.^(2,140) Os dispositivos portáteis (tipo 3) podem ter um desempenho muito limitado em pacientes com apneia central do sono, hipoventilação alveolar e hipoxemia (por exemplo, aqueles com insuficiência cardíaca congestiva, DPOC, doença neuromuscular, história de acidente vascular cerebral, uso de opioides e insônia grave). A poligrafia do tipo 3 não está indicada para a avaliação de pacientes que não tenham alta probabilidade pré-teste de apneia obstrutiva do sono moderada a grave.

foram limitados a pacientes com alta probabilidade de AOS moderada a grave, sem comorbidades significativas e sem outros transtornos do sono; além disso, foram realizados em centros com grande experiência em medicina do sono.

Por sua maior praticidade e disponibilidade, os dispositivos portáteis permitem a reavaliação mais frequente de pacientes em tratamento. A reavaliação de rotina não é indicada para todos os pacientes; porém, pacientes sob tratamentos alternativos a CPAP, como dispositivo de avanço mandibular, terapia posicional, cirurgia ou perda de peso, podem se beneficiar da reavaliação.⁽¹⁴⁴⁾

A oximetria de alta resolução (tipo 4) detecta oscilações cíclicas da SpO_2 que tipicamente acompanham os eventos respiratórios. Estudos recentes demonstram uma alta correlação entre o IAH derivado da PSG e

o índice de dessaturação de oxigênio tanto quando analisado como um canal independente da PSG como através de oxímetros de alta resolução.⁽¹⁴⁵⁻¹⁴⁷⁾ A oximetria noturna apresenta inequívocas vantagens: é um método barato, fácil de aplicar e não invasivo; há evidências robustas sobre a sua validade como teste de triagem para AOS e na documentação da resolução da hipoxemia com o tratamento da AOS.⁽²⁾ Contudo, esse método pode apresentar resultados falso-negativos, não consegue distinguir AOS de apneia central do sono (ACS), sendo que vários fatores clínicos, como anemia, hipotensão, distúrbios vasculares periféricos, obesidade, DPOC e movimentos frequentes durante o sono, podem comprometer a sua acurácia.^(148,149) Portanto, mais estudos são necessários para apoiar o uso da oximetria noturna domiciliar como teste diagnóstico isolado para AOS, particularmente em crianças e em indivíduos com comorbidades significativas.⁽¹⁴⁸⁾

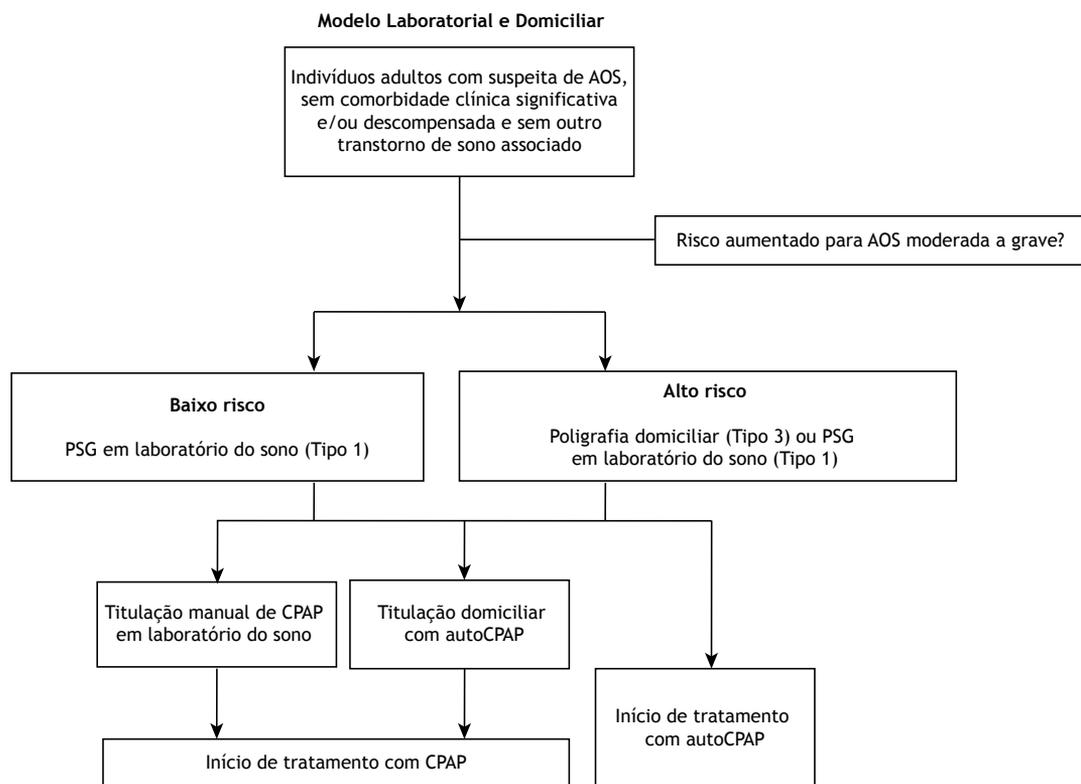


Figura 1. Algoritmo de diagnóstico para indivíduos adultos com suspeita de distúrbios respiratórios do sono (DRS). AOS: apneia obstrutiva do sono; e PSG: polissonografia. Adaptado de Kapur et al.⁽²⁾ A alta probabilidade pré-teste (risco aumentado de AOS moderada a grave) pode ser estimada pela presença de sonolência diurna excessiva (SDE) e dois dos três critérios seguintes: 1) ronco alto e frequente; 2) apneias presenciadas ou episódios de sensação de sufocamento; e 3) presença de hipertensão arterial sistêmica. Os indivíduos classificados como de baixo risco devem ser testados no laboratório de sono, enquanto aqueles classificados como de alto risco podem ser encaminhados tanto para o domicílio quanto para o laboratório de sono. Em pacientes com alta suspeita clínica de AOS, um exame domiciliar tecnicamente inadequado e/ou com resultado negativo deverá ser seguido por uma PSG laboratorial (tipo 1) para excluir AOS e avaliar causas alternativas de SDE. A PSG, ao invés do exame domiciliar, deve ser considerada primariamente em pacientes com suspeita de hipersonolência de origem central, parassonias, distúrbios do movimento relacionados ao sono ou naqueles com insônia grave ou com dificuldades de montar o equipamento em sua própria casa. A sequência do fluxograma mostra que a titulação naqueles indivíduos com indicação de tratamento com pressão positiva pode também, à semelhança do diagnóstico, ter participação tanto do laboratório do sono quanto do domicílio. Os estudos domiciliares devem ser realizados em locais com experiência em medicina do sono e supervisionados por médicos com certificação nessa área.

O emprego de dispositivos portáteis do tipo 3 para o diagnóstico da AOS em pacientes considerados de alto risco para AOS moderada a grave, sem suspeita de outros distúrbios do sono associados ou significativas comorbidades cardiopulmonares ou neurológicas, é amplamente apoiado por estudos de validação e de análise de desfechos clínicos. Essa estratégia pode diminuir a enorme procura por avaliações nos diversos laboratórios de sono.

Titulação com pressão positiva

A terapia com pressão positiva é o tratamento de escolha para indivíduos com AOS moderada a grave.^(150,151) A individualização desse tratamento envolve a determinação da pressão ideal a ser aplicada nas VAS capaz de controlar os eventos respiratórios obstrutivos apresentados pelo paciente. Esse passo importante do tratamento pode ser realizado no laboratório de sono e com supervisão (com auxílio

de PSG ou exame *split-night*) ou sem supervisão no domicílio.^(150,151)

O padrão ouro para a determinação da pressão positiva ideal de tratamento é a titulação manual em exame de PSG de noite inteira no laboratório de sono.^(57,151,152) Nesse procedimento, os pacientes devem receber informações educacionais sobre o aparelho, as interfaces, os efeitos benéficos e os possíveis efeitos colaterais do tratamento com pressão positiva. Diferentes interfaces (máscara nasal, almofada nasal e máscara oronasal) e acessórios (suspensor de mandíbula e umidificador aquecido) devem estar disponíveis na noite da titulação, e o paciente deve passar por uma dessensibilização, experimentando interfaces conectadas ao aparelho ligado antes do início do registro. Esta é uma oportunidade para a educação do paciente e a correção adequada de qualquer problema que possa surgir durante o exame.⁽⁵⁷⁾ As máscaras nasais ou almofadas nasais devem ser consideradas como

primeira escolha de interface durante a titulação, pois as máscaras oronasais levam, geralmente, a um maior IAH residual, maior nível de pressão terapêutica e maior vazamento em relação às máscaras nasais ou almofadas nasais, o que pode impactar, futuramente, na adesão ao tratamento proposto.⁽¹⁵³⁻¹⁵⁶⁾

O protocolo de titulação manual de CPAP e de BiPAP segue as recomendações da AASM (Figuras 2 e 3).⁽¹⁵²⁾ Uma titulação será ótima quando ocorrer total controle dos eventos respiratórios (IAH < 5 eventos/h e SpO₂ ≥ 90%) em sono REM e em posição supina por ≥ 15 min. A titulação será considerada boa se o índice de distúrbios respiratórios (IDR) final for ≤ 10 ou 50% inferior ao IDR basal se esse for < 15 por ≥ 15 min de sono REM em posição supina. A titulação será adequada se o IDR final não for ≤ 10, mas tiver apresentado uma redução ≥ 75% em relação ao IDR basal ou se os critérios para titulação ótima ou boa forem atingidos, mas sem sono REM em posição supina. A titulação será inaceitável se nenhum dos critérios descritos acima estiver presente.⁽¹⁵²⁾

Em pacientes com hipoventilação ou doença pulmonar hipoxêmica prévia, pode ser necessário fazer a titulação de CPAP com suplementação de oxigênio. A suplementação de oxigênio deve ser considerada para pacientes que apresentarem SpO₂ ≤ 88% em ar ambiente, estando em vigília e decúbito dorsal antes do início da titulação. Adicionalmente, suplementa-se oxigênio quando o paciente mantiver SpO₂ ≤ 88% em ar ambiente por mais que 5 min, mesmo com total controle dos eventos obstrutivos. O oxigênio deve

ser iniciado a 1 L/min e titulado para manter a SpO₂ entre 88-94%.⁽¹⁵²⁾

Durante uma titulação com CPAP, pode-se raramente observar o surgimento de apneia emergente com o tratamento (anteriormente chamada de apneia complexa), que se caracteriza pelo desenvolvimento de apneias centrais em pacientes com diagnóstico de AOS.⁽¹⁵⁷⁾ Na maioria dos casos, os eventos centrais durante uma titulação inicial são transitórios e podem desaparecer após o uso contínuo de CPAP por 4-8 semanas, podendo ser necessário reduzir a pressão ótima de tratamento obtida durante a titulação.⁽¹⁵⁸⁾ Quando o tratamento com CPAP falha em corrigir as apneias emergentes com o tratamento, pode ser necessário o uso da servoventilação adaptativa.⁽¹⁵⁹⁾

Apesar de a prática padrão ouro envolver a titulação manual da pressão durante a PSG realizada em laboratório do sono, esse método de titulação é trabalhoso e oneroso. Assim, os dispositivos de *automatic positive airway pressure* (APAP, pressão positiva autoajustável) podem ser usados para a titulação automática de pressão no laboratório de sono ou no domicílio.^(150,151) Esta decisão deve ser baseada no acesso, no custo, na preferência do paciente e no julgamento clínico. Não se deve realizar a titulação com aparelhos automáticos em pacientes com hipoventilação, insuficiência cardíaca, DPOC, doença neuromuscular e hipoxemia noturna, assim como em não roncadores ou na ACS.⁽¹⁶⁰⁾ Os potenciais benefícios da titulação domiciliar seriam o menor custo e o início mais rápido de tratamento pelo acesso facilitado ao

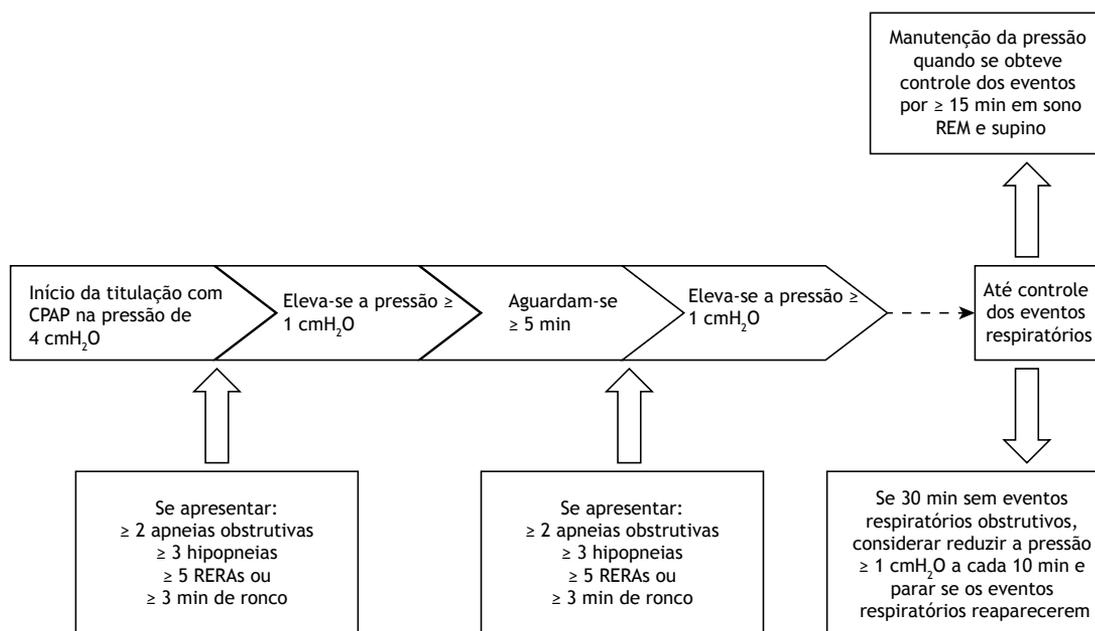


Figura 2. Algoritmo de titulação manual de CPAP em adultos durante exame de polissonografia de noite inteira ou estudo tipo *split-night*. REM: *rapid eye movement*; and RERA: *respiratory effort-related arousal*; Adaptado de Kushida et al.⁽¹⁵²⁾ Pressões iniciais de titulação mais altas podem ser empregadas em pacientes com elevado IMC ou em casos de retitulação. A pressão de CPAP deve ser elevada até que todos os eventos respiratórios sejam corrigidos. A pressão máxima que pode ser atingida com o uso de CPAP é de 20 cmH₂O; mas se pressões maiores do que 15 cmH₂O forem necessárias ou se o paciente apresentar desconforto ou intolerância à alta pressão de CPAP, BiPAP deve ser tentada. Esse protocolo de titulação deverá ser idêntico em exames do tipo *split-night*. Nesses estudos, é prudente considerar incrementos maiores de pressão (2,0-2,5 cmH₂O), uma vez que a duração da titulação é menor.

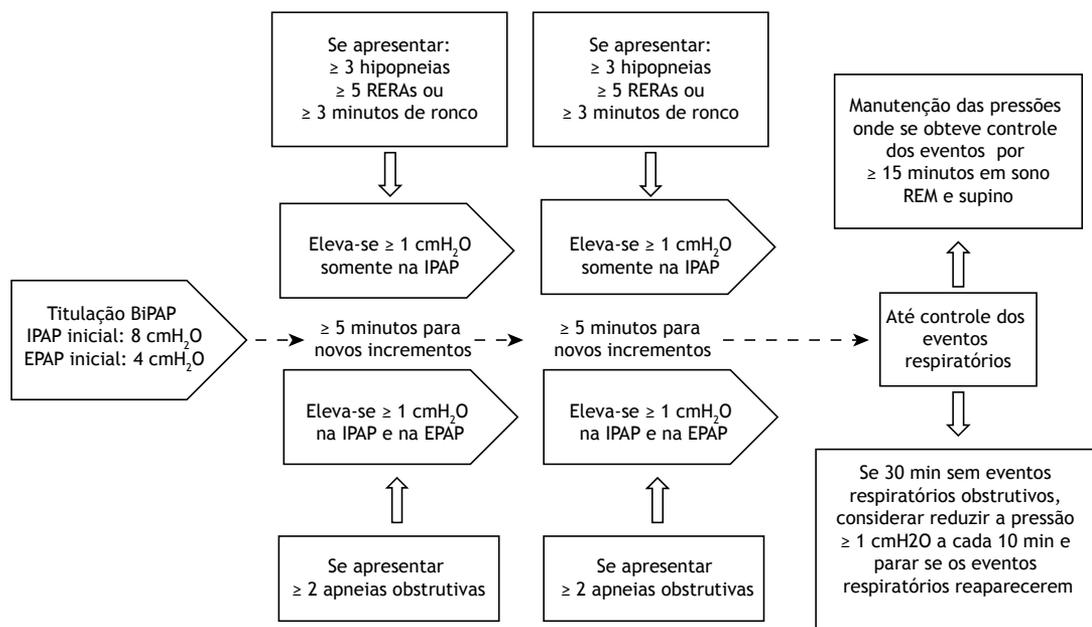


Figura 3. Algoritmo de titulação manual de BiPAP em adultos com apneia obstrutiva do sono durante exame de polissonografia de noite inteira ou estudo tipo *split-night*. RERA: *respiratory effort-related arousal*; REM: *rapid eye movement*; IPAP: *inspiratory positive airway pressure* (pressão positiva inspiratória nas vias aéreas); e EPAP: *expiratory positive airway pressure* (pressão positiva expiratória nas vias aéreas). Adaptado de Kushida et al.⁽¹⁵²⁾ Na titulação manual de pressão com o aparelho BiPAP, a IPAP e a EPAP iniciais mínimas deverão ser de 8 cmH₂O e 4 cmH₂O, respectivamente. A partir dessas pressões iniciais, ajustes pressóricos serão feitos de acordo com os eventos respiratórios obstrutivos observados. Para a ocorrência de ≥ 2 apneias obstrutivas durante a titulação, deve-se elevar tanto a IPAP quanto a EPAP em valores ≥ 1 cmH₂O. Para a ocorrência de qualquer outro evento respiratório (≥ 3 hipopneias, ≥ 5 RERAs e ≥ 3 min de ronco), somente a IPAP deverá ser elevada em valores ≥ 1 cmH₂O. Deve-se aguardar pelo menos 5 min antes que novos incrementos de pressão sejam adotados. Os níveis pressóricos máximos de IPAP não devem ultrapassar 30 cmH₂O pelo risco de barotrauma, e o diferencial de pressão entre a IPAP e a EPAP deve ficar entre 4 e 10 cmH₂O. O protocolo deverá ser idêntico nos estudos tipo *split-night*, mas pode se considerar elevações maiores de IPAP e de EPAP (2,0-2,5 cmH₂O) para o controle dos eventos respiratórios.

exame. Para esse tipo de titulação, o paciente deve receber orientação educacional adequada, os problemas devem ser rapidamente identificados e corrigidos, e o médico deve acompanhar a resposta ao tratamento de maneira próxima.

Vários estudos não encontraram diferenças estatisticamente significativas entre as pressões médias de tratamento obtidas pela titulação domiciliar com APAP ou com a titulação manual em laboratório de sono.^(110,161-163) Uma meta-análise englobando 10 ensaios clínicos randomizados comparou o uso da pressão positiva usando titulação domiciliar com APAP versus titulação de pressão positiva no laboratório: não houve diferenças clinicamente significativas na adesão, sonolência ou qualidade de vida entre os grupos.⁽¹⁵⁰⁾ Um ensaio clínico randomizado avaliou a preferência do paciente em relação à conduta diagnóstica/terapêutica no laboratório versus no domicílio, sendo que 62% dos participantes randomizados para o laboratório teriam preferido o manejo domiciliar em comparação com 6% dos participantes no grupo ambulatorial que teriam preferido o manejo laboratorial.⁽¹⁶⁴⁾

Tratamento com pressão positiva

Atualmente, o tratamento com pressão positiva é recomendado para pacientes com IAH ≥ 15 eventos/h,

bem como para aqueles indivíduos com IAH de 5-14 eventos/h e com sintomas de SDE, cognição prejudicada, distúrbio do humor, insônia ou com condições coexistentes, como HAS, doença cardíaca isquêmica ou história de AVC.^(150,160) Apesar de o tratamento com CPAP demonstrar melhora importante em diversos desfechos clínicos, a adesão a esse tratamento pode, em alguns casos, ser subótima.⁽¹⁶⁵⁾ Apesar de se considerar como uma adesão adequada o uso de CPAP por pelo menos 4 h/noite por pelo menos 70% das noites, existe uma relação dose-resposta entre o uso de CPAP e diversos desfechos clínicos (Quadro 10), com maior benefício para aqueles que usam CPAP por um maior número de h/noite.^(53,55,166-170) Os dispositivos de pressão positiva atuam fornecendo uma pressão, por meio de uma máscara, evitando o colapso das VAS e normalizando o IAH em mais de 90% dos indivíduos.⁽¹⁵⁰⁾ Em um relatório com mais de 2,6 milhões de pacientes que iniciaram a terapia PAP entre 2014 e 2017, esse nível de adesão adequada foi alcançado por 75% dos pacientes nos primeiros 90 dias de tratamento.⁽¹⁷¹⁾ Aproximadamente, de 65% a 80% dos pacientes que começam a terapia PAP continuam a usá-la após 4 anos.^(172,173) Um estudo de longo seguimento (n = 107) mostrou adesão adequada (> 4 h/noite) em 57% dos pacientes no primeiro ano, sem

Quadro 10. Principais efeitos benéficos e paraefeitos associados ao uso de CPAP.

Desfechos favoráveis
Melhora da função cognitiva
Melhora da qualidade de vida
Redução da pressão arterial
Melhora da noctúria
Redução do risco de infarto agudo do miocárdio e acidente vascular cerebral
Redução da sonolência diurna excessiva
Melhora da vitalidade
Redução de fadiga
Redução de acidentes automobilísticos
Redução da resistência à insulina
Melhora dos sintomas de depressão
Efeitos colaterais
Irritação cutânea
Conjuntivite
Ressecamento de orofaringe
Congestão nasal
Aerofagia
Claustrofobia
Vazamentos pela interface

Adaptado das referências.^(2,3,150,151)

nenhuma alteração significativa subsequente durante os 9 anos seguintes.⁽¹⁷⁴⁾ Essa adesão se correlacionou significativamente com a gravidade da AOS (através do IAH) e da ESE, mas não se correlacionou com a pressão utilizada ou com a idade.⁽¹⁷⁴⁾

Existem abordagens variáveis de tratamento com pressão positiva, incluindo o uso de BiPAP, APAP e pressão reduzida apenas no início da fase expiratória (pressão fixa com alívio de pressão expiratória). Em uma meta-análise de 23 ensaios clínicos controlados randomizados, não se observou nenhuma diferença clinicamente significativa entre adultos com AOS tratados com APAP e aqueles tratados com CPAP quanto à média de horas de uso.⁽¹⁵¹⁾ Pequenos ensaios clínicos demonstraram que a terapia cognitivo-comportamental ou o uso de curto prazo de um medicamento hipnótico não benzodiazepínico pode aumentar o uso noturno do CPAP.^(175,176) Os pacientes com AOS que não toleram a terapia com pressão positiva podem ser candidatos ao uso de um aparelho oral com avanço mandibular, terapia posicional (evitando a posição supina durante o sono) ou cirurgia.⁽¹⁶⁰⁾

Um estudo randomizado comparando CPAP terapêutico e subterapêutico mostrou que CPAP terapêutico melhorou significativamente a vitalidade.⁽¹⁷⁷⁾ Outro estudo comparando CPAP e placebo mostrou que CPAP reduziu a fadiga e a SDE.⁽¹⁷⁸⁾ O tratamento da AOS com CPAP foi associado a uma redução substancial no risco de acidentes automobilísticos, atingindo um nível semelhante ao de motoristas sem AOS.⁽¹⁷⁹⁾ A terapia da AOS influencia positivamente alguns aspectos da saúde cardiovascular: em um estudo envolvendo pacientes com IAH ≥ 15 eventos/h, a pressão arterial sistólica de 24 h foi menor em 4 mmHg naqueles que receberam CPAP do que naqueles que receberam placebo.⁽¹⁸⁰⁾ Resultados semelhantes foram também demonstrados

em pacientes com HAS resistente⁽¹⁶⁸⁾ e naqueles com diabetes mellitus tipo 2 e HAS.⁽¹⁸¹⁾

Os efeitos do tratamento da AOS nos eventos cardiovasculares permanecem ainda incertos. Um ensaio clínico randomizado do uso de CPAP (versus nenhum tratamento) envolvendo pacientes sem SDE e com IAH ≥ 20 eventos/h não mostrou redução apreciável em um desfecho composto de HAS ou de eventos cardiovasculares em um período de 4 anos.⁽¹⁸²⁾ Outro estudo randomizado comparou CPAP com o cuidado usual entre pessoas com doença cardiovascular estabelecida e AOS moderada a grave, sem sonolência grave, e não mostrou nenhum efeito importante do uso de CPAP no desfecho cardiovascular.⁽¹⁸³⁾ Salienta-se, contudo, que, em ambos os estudos, houve duas limitações importantes: a exclusão de indivíduos sonolentos, uma vez que a SDE já foi estabelecida como um fator de risco para doença cardiovascular,⁽¹⁸⁴⁾ e a baixa adesão ao uso de CPAP.

Os fatores que melhoram a adesão ao uso de CPAP incluem educação sobre os riscos da AOS e os benefícios esperados da terapia com pressão positiva, monitoramento de seu uso e intervenções comportamentais, incluindo terapia cognitivo-comportamental e terapia motivacional.⁽³⁾ A redução nos efeitos colaterais oferecidos por soluções técnicas, como, por exemplo, uso de umidificadores e de aparelhos automáticos ou de alívio de pressão expiratória, não se correlacionou a um aumento significativo na adesão a CPAP.^(3,185,186)

Acompanhamento do tratamento com pressão positiva

O acompanhamento usual dos pacientes em tratamento com CPAP consiste na leitura do chip (cartão de memória) que permite a análise de três

parâmetros fundamentais: adesão (uso de h/noite e porcentagem de uso > 4 h/noite), vazamento (fuga aérea) e IAH residual. Atualmente, o uso da telemedicina foi acentuadamente aumentado, modificando o manejo dos indivíduos com DRS no diagnóstico, tratamento e/ou acompanhamento.⁽¹⁸⁷⁻¹⁸⁹⁾ O telemonitoramento do tratamento com CPAP usa tecnologias digitais para coletar dados (vazamentos, IAH residual e adesão) na casa do próprio paciente, transmitindo eletronicamente essas informações aos profissionais de saúde.⁽¹⁹⁰⁾

Uma das principais virtudes do telemonitoramento é a detecção precoce de problemas relacionados ao tratamento (vazamentos ou eventos respiratórios persistentes), facilitando as intervenções adequadas e melhorando a experiência inicial do paciente com CPAP.^(190,191) Esse fato é importante, pois uma experiência inicial favorável nos primeiros dias de tratamento com CPAP auxilia fundamentalmente na adesão de longo prazo.^(150,151,192)

O telemonitoramento parece ser uma estratégia bem aceita pelos pacientes.⁽¹⁹³⁾ Além disso, duas meta-análises mostraram que a adesão ao uso de CPAP foi significativamente maior no grupo de telemonitoramento do que no de acompanhamento habitual.^(194,195) Em um estudo com 4.181.490 participantes (oriundos do Brasil, México e EUA) foi verificado que > 80% dos pacientes preenchiem critérios adequados de adesão nos primeiros 3 meses (uso \geq 4 h/noite em \geq 70% das noites), com taxas de adesão em 1 ano > 75%.⁽¹⁹⁶⁾

Outros tratamentos além da pressão positiva

O tratamento da AOS pode incluir medidas comportamentais, uso de aparelho intraoral (AIO) e/ou procedimentos cirúrgicos. As medidas comportamentais incluem evitar a posição supina, evitar o uso de álcool principalmente antes de dormir, praticar exercício aeróbico regular e promover perda de peso. Evitar a posição supina do tronco diminui o risco do colapso das VAS. A terapia posicional pode envolver o uso de diferentes acessórios com diferentes tipos de tecnologia.⁽¹⁹⁷⁾ A perda de peso melhora a AOS, sendo que não existe um valor mínimo necessário para esse efeito; porém, quanto maior a perda de peso, melhor o benefício.⁽¹⁹⁸⁾ A prática de exercícios físicos também pode melhorar a AOS, independentemente da perda de peso; o mecanismo não está bem esclarecido, mas pode envolver a redistribuição da gordura, a reabsorção de fluidos e o aumento do tônus de músculos faríngeos.⁽¹⁹⁹⁾

O uso do AIO para tratamento da AOS é uma opção eficaz, principalmente naqueles com AOS de grau leve a moderado. Pode também ser indicado em pacientes com todos os graus de AOS que são intolerantes ao uso de CPAP. Existem diferentes tipos e modelos, e o principal efeito é o avanço da mandíbula em relação à maxila através da alteração da configuração da estrutura da língua, resultando no aumento do volume das VAS. O uso do AIO é eficaz no tratamento do ronco em pacientes sem AOS e na redução do IAH em pacientes com AOS,⁽²⁰⁰⁾ podendo haver resolução

da AOS em 60-80% na AOS leve e em 30-50% na AOS grave.⁽²⁰¹⁾ Contudo, uma resolução de 30-50% de AOS grave com AIO é muito improvável em pacientes obesos, idosos ou com grande hipoxemia durante o sono. O uso de CPAP demonstra maior eficácia que o AIO para a redução do IAH e para a melhora da oxigenação; porém, a adesão pode ser maior no tratamento com AIO em comparação ao uso de CPAP.⁽²⁰²⁾ É recomendado sempre um exame com registro das variáveis respiratórias para a confirmação da eficácia do tratamento com AIO. O uso do AIO pode levar a mudanças na oclusão dentária, porém não leva a alterações esqueléticas significativas. Pode também haver desconforto temporário na articulação temporomandibular e/ou na musculatura mastigatória, principalmente no início do tratamento. Os efeitos colaterais, tanto na oclusão mandibular como naqueles associados à dor, podem raramente levar à suspensão do tratamento.^(200,203)

A avaliação de obstrução nasal e, se necessário, o tratamento nasal clínico e/ou cirúrgico é fundamental no manejo da AOS. Embora a cirurgia nasal isoladamente não tenha um efeito consistente e significativo na redução do IAH,⁽⁵⁹⁾ ela pode ser um procedimento adjuvante que melhora a adesão ao uso de CPAP.⁽²⁰⁴⁾

O tratamento cirúrgico da AOS pode ser indicado para pacientes selecionados e é frequentemente recomendado para pacientes que não toleram o tratamento com CPAP.⁽²⁰⁵⁾ Os procedimentos mais comumente realizados são as técnicas de modificação de tecidos moles das VAS, incluindo a uvulopalatofaringoplastia, na base de língua e nas paredes faríngeas laterais. Devido à baixa taxa de sucesso da uvulopalatofaringoplastia, novas técnicas têm sido descritas e empregadas. Diferentes técnicas de faringoplastia têm sido sugeridas baseadas em indicações anatômicas específicas, tais como faringoplastia lateral e faringoplastia expansora. Porém, ainda não está bem definida qual é a melhor técnica, sendo necessários estudos para estabelecer a eficácia em longo prazo.⁽²⁰⁵⁾

A cirurgia de avanço maxilomandibular pode ser indicada em casos específicos de desproporção maxilomandibular, com taxa de sucesso cirúrgico (definido como redução de 50% do IAH após cirurgia e IAH < 20 eventos/h) de 85,5%.⁽²⁰⁶⁾ Apesar da boa resposta, salienta-se que é um procedimento cirúrgico de grande porte e que requer um período de acompanhamento no pós-operatório.⁽²⁰⁶⁾ Entretanto, não há estudos suficientes confirmando a eficácia dessa cirurgia, sendo que a indicação da mesma deve ser feita com cautela e com a avaliação de um cirurgião experiente em AOS.

A estimulação do nervo hipoglosso é um procedimento cirúrgico recentemente descrito que tem como objetivo aumentar o tônus de músculos dilatadores faríngeos.⁽²⁰⁷⁾ Contudo, essa técnica ainda não está disponível e nem aprovada no Brasil. Esse procedimento consiste na colocação de um eletrodo no nervo hipoglosso, de um sensor entre os músculos intercostais para a detecção do esforço inspiratório e de um neuroestimulador

colocado na parede torácica. A estimulação do nervo hipoglosso levou a uma significativa diminuição na mediana do IAH em 12 meses (de 29,3 eventos/h para 9,0 eventos/h).⁽²⁰⁷⁾ Entretanto, por se tratar de um procedimento cirúrgico, a seleção adequada dos pacientes é importante, sendo que a *drug-induced sleep endoscopy* pode auxiliar a exclusão do procedimento.⁽²⁰⁸⁾

A cirurgia bariátrica é o tratamento mais eficaz e duradouro para a obesidade, reduzindo o risco de comorbidades relacionadas à obesidade, além de promover melhorias significativas nos eventos respiratórios obstrutivos, na oxigenação e na mortalidade.⁽²⁰⁹⁻²¹¹⁾ Em geral, os pacientes obesos mórbitos com AOS e submetidos à cirurgia bariátrica parecem ter maior risco de complicações no peri- e pós-operatórios.^(212,213) Após a cirurgia bariátrica, há redução efetiva de peso corporal, com melhora importante da AOS, podendo até atingir a resolução completa da mesma.^(214,215)

A terapia miofuncional pode também ser indicada como adjuvante no manejo da AOS.⁽²¹⁶⁾ Essa modalidade de tratamento é composta de exercícios que têm por objetivo o trabalho de estruturas orais e orofaríngeas, podendo levar a uma redução do IAH em aproximadamente 50% dos pacientes com AOS.^(216,217) Além disso, pode também levar a uma melhora da oxigenação, do ronco e da SDE,^(216,217) podendo ser utilizada como tratamento adjuvante a outras terapias.⁽²¹⁷⁾

É importante ressaltar a tendência atual de direcionar o tratamento da AOS de acordo com diferentes fenótipos, incluindo o comprometimento da anatomia das VAS (estreitamento/colapso), a ineficiência dos músculos dilatadores das VAS, o baixo limiar de despertar e o controle ventilatório instável (alto *loop gain*), objetivando aumentar a resposta terapêutica.^(25,218) No entanto, a análise desses fenótipos principais não é acessível na prática clínica, necessitando de equipamentos e metodologias especializados.^(25,218)

SÍNDROMES DE HIPOVENTILAÇÃO

A hipoventilação é definida pela elevação da PaCO₂ acima do valor normal, que é de 45 mmHg em indivíduos em repouso e acordados.⁽²¹⁹⁾ As principais doenças associadas à hipoventilação do sono estão listadas no Quadro 11. Não existe um único teste específico que possa determinar a causa da hipoventilação, mas a conjunção de avaliação clínica, exame físico e métodos

complementares (gasometria arterial, provas de função pulmonar, avaliação radiológica, oximetria noturna e PSG) permitem identificar a etiologia.⁽²²⁰⁾

Síndrome de hipoventilação associada à obesidade

A síndrome de hipoventilação associada à obesidade (SHO) é definida pela presença de obesidade (IMC \geq 30 kg/m²) e PaCO₂ > 45 mmHg em vigília, aferida ao nível do mar, sendo necessária a exclusão de doença pulmonar, neuromuscular, metabólica ou de caixa torácica que explique a hipercapnia.⁽²²¹⁻²²³⁾ A AASM define hipoventilação relacionada ao sono pelos seguintes critérios: 1) PaCO₂ (ou CO₂ transcutâneo ou expirado como substitutos) > 55 mmHg por \geq 10 min durante o sono; ou 2) aumento na PaCO₂ de > 10 mmHg do valor em vigília na posição supina para um valor superior a 50 mmHg por \geq 10 min.⁽²²³⁾ Em crianças, a hipoventilação é considerada se a PaCO₂ ou parâmetros substitutos aumentam > 50 mmHg por > 25% do tempo total de sono.⁽²²³⁾ Em cerca de 90% dos casos de SHO, a AOS está associada, pois ambas apresentam o mesmo fator de risco, isto é, a obesidade, podendo receber a denominação de AOS hipercápnica; nos 10% restantes, os pacientes não apresentam AOS, havendo hipoventilação durante o sono que não é explicada por apneias ou hipopneias.⁽²²¹⁻²²³⁾

Em contraste com a AOS isolada, na SHO podem estar presentes dispneia, edema de membros inferiores, hipoventilação na vigília, sinais de cor pulmonale e fácies pletórica,⁽²²¹⁻²²³⁾ sendo que os indivíduos com SHO também podem apresentar sintomas noturnos relacionados à AOS, tais como ronco, engasgos e apneias presenciadas.

Na abordagem inicial, uma medida de oximetria de pulso com SpO₂ < 93% e dosagem de bicarbonato sérico venoso \geq 27 mEq/L são dados sugestivos de SHO, sendo necessários a realização de gasometria arterial, prova de função pulmonar com avaliação de força muscular (PI_{máx} e PE_{máx}), radiografia de tórax, eletrocardiograma, função tireoidiana e PSG para o diagnóstico diferencial.⁽²²³⁾

A presença de hipercapnia na SHO é multifatorial, incluindo o aumento no trabalho ventilatório, redução na resposta central à hipercapnia e hipoxemia e redução na ação da leptina. Quando comparados com outros indivíduos obesos, os portadores de SHO têm pior complacência pulmonar, redução da capacidade residual funcional e aumento da resistência pulmonar.⁽²²⁴⁾

Quadro 11. Principais doenças associadas com hipoventilação no sono.

- Distúrbios do controle ventilatório: SHCC, injúria cerebral (AVC, infecção e tumor), medicações, hipoventilação alveolar idiopática
- Doenças neuromusculares: esclerose lateral amiotrófica, poliomielite, síndrome de Guillain-Barré, miastenia gravis, atrofia muscular espinhal, síndrome miastênica de Eaton-Lambert, botulismo, distrofias musculares (Duchenne e Becker) e miopatias inflamatórias (dermatomiosite e polimiosite)
- Doenças da parede torácica: cifoescoliose, toracoplastia, fibrotórax e SHO
- Doenças pulmonares: DPOC, *overlap syndrome* e fibrose cística

Adaptado das referências.^(219,220) SHCC: síndrome de hipoventilação central congênita; AVC: acidente vascular cerebral; e SHO: síndrome de hipoventilação associada à obesidade.

O tratamento tem como ponto fundamental a perda ponderal, inclusive com a possibilidade de realização de cirurgia bariátrica. O tratamento com CPAP é útil para a SHO, com melhora da ventilação alveolar por meio de diminuição da resistência das VAS, alívio da carga muscular ventilatória e/ou aumento da atuação ventilatória central. O tratamento com CPAP, em vez da ventilação não invasiva (VNI), pode ser usado como o tratamento inicial de pacientes adultos estáveis com SHO e AOS grave concomitante (IAH \geq 30 eventos/h) e apresentando insuficiência respiratória crônica estável.⁽²²²⁾ É importante salientar que mais de 70% dos pacientes com SHO têm AOS grave.⁽²²²⁾ Assim, essa recomendação é aplicável à maioria dos pacientes com SHO.⁽²²²⁾ Contudo, há menos evidências em pacientes com SHO que não apresentam AOS grave concomitante.⁽²²²⁾ Melhorias na hipercapnia podem ser alcançadas mais lentamente com CPAP do que com VNI durante as primeiras semanas de tratamento.⁽²²²⁾ Pacientes com maior grau de insuficiência ventilatória inicial, pior função pulmonar, idade avançada e/ou AOS menos grave podem ter menor probabilidade de responder ao tratamento com CPAP.⁽²²²⁾ Mesmo com a adesão adequada ao tratamento, a hipercapnia e a hipoxemia podem persistir em 20-50% dos pacientes com SHO, sendo o uso de BiPAP geralmente o próximo passo.⁽²²⁴⁾ O uso de diuréticos, medroxiprogesterona, acetazolamida, oxigenoterapia isolada e traqueostomia são abordagens terapêuticas que não são atualmente recomendadas.⁽²²³⁾

Síndrome de hipoventilação associada às doenças neuromusculares

Várias doenças neuromusculares podem evoluir com fraqueza nos grupamentos musculares envolvidos na ventilação, podendo acometer crianças e adultos (Quadro 11). Embora a patogênese, o tratamento e a evolução de cada uma dessas doenças possam ser diferentes, elas apresentam uma evolução final semelhante que está relacionada à fraqueza dos músculos respiratórios com consequente hipoventilação alveolar.⁽²²⁰⁾ A PSG com a inclusão da capnografia é essencial para avaliar o sono de pacientes com doença neuromuscular, mas uma noite em um laboratório do sono pode ser especialmente difícil para esses indivíduos, principalmente se eles precisarem de um atendente para cuidados pessoais.⁽²²⁵⁾ O tratamento desses indivíduos consiste em atuar na disfunção muscular ventilatória, na tosse ineficaz e na disfunção da deglutição, objetivando a proteção das vias aéreas.⁽²²⁵⁾ A VNI tem como objetivo estabilizar o decréscimo da capacidade vital e corrigir a hipoxemia e hipercapnia, além de melhorar a qualidade de vida.⁽²²⁶⁾ A VNI é considerada o melhor tratamento para esses pacientes, sendo que a suplementação de oxigênio (associada à VNI) só deve ser oferecida nos casos em que a VNI isoladamente não conseguiu corrigir a hipoxemia. A combinação de VNI com oxigênio suplementar leva a uma melhora na sobrevida em comparação com a oxigenoterapia isolada,^(226,227) sendo que uso de oxigênio de forma isolada (sem suporte ventilatório) não deve ser oferecido a esses pacientes pelo agravamento da hipoventilação.

Síndrome de hipoventilação central congênita

A síndrome de hipoventilação central congênita (SHCC) é uma condição rara caracterizada pela perda do controle automático da respiração, também conhecida como síndrome de Ondine. Além da anormalidade no *drive* ventilatório, outras manifestações clínicas podem acontecer concomitantemente, como megacólon agangliônico, desenvolvimento de tumores de crista neural e várias anormalidades do sistema nervoso autônomo, incluindo o controle da frequência cardíaca, deglutição prejudicada, refluxo gastroesofágico, anormalidades pupilares, hipotonia e sudorese profusa.⁽²¹⁹⁾ O início dos sintomas normalmente é no primeiro ano de vida, e o diagnóstico requer evidência persistente de hipoventilação na ausência de doença cardíaca, pulmonar e/ou neuromuscular.⁽²¹⁹⁾ Embora seja principalmente um distúrbio identificado na população pediátrica, pode-se observar uma pequena população de adultos com SHCC leve, previamente não detectada.⁽²²⁰⁾ O tratamento da SHCC é fundamentado no suporte ventilatório,⁽²²⁸⁾ sendo que a VNI tem sido a primeira opção, e estimuladores elétricos do diafragma também podem ser indicados.^(229,230)

Síndrome de hipoventilação devido a doenças pulmonares

Os indivíduos com DPOC são particularmente suscetíveis à hipoventilação noturna, especialmente durante o sono REM, pois há atonia muscular com perda da contribuição muscular acessória, reduzindo a ventilação. Além disso, esses indivíduos frequentemente apresentam hiperinsuflação, reduzindo a eficiência diafragmática. A hipoventilação é exacerbada por uma diminuição da responsividade ventilatória ao CO₂ durante o sono, resultando em dessaturação noturna de oxigênio e predispondo hipertensão pulmonar, arritmias cardíacas e pior qualidade de sono, além de ser um marcador de aumento de mortalidade.

Em pacientes com DPOC, hipoxemia diurna em repouso e evidência de disfunção ventricular direita a oxigenoterapia suplementar diminui a mortalidade, reduz exacerbações e melhora a qualidade de vida, sendo que o benefício aumenta com mais horas de uso.^(89,231,232) O uso de oxigênio em pacientes com dessaturação noturna isolada ou o uso de VNI ainda é conflitante, não sendo consenso a sua recomendação.^(89,231,232)

Os pacientes com *overlap syndrome* têm hipoventilação noturna mais significativa e com maior hipoxemia e hipercapnia do que aqueles com DPOC ou AOS isoladamente.⁽²³¹⁾ O CPAP é o tratamento-padrão na *overlap syndrome*, pois alivia a obstrução das VAS, alivia os músculos respiratórios, reduz a hipoventilação, o consumo de oxigênio e a produção de CO₂ pelos músculos respiratórios.⁽²³²⁾ O tratamento isolado com CPAP pode não corrigir totalmente a hipoxemia, sendo necessária a adição de oxigênio suplementar.^(231,232)

APNEIA CENTRAL DO SONO

A ACS é bem menos comum do que a AOS.⁽²³³⁾ A apneia central consiste na ausência de esforço

respiratório durante a cessação do fluxo aéreo, sendo que o paciente será classificado como portador de ACS quando tiver um IAH ≥ 5 eventos/h com mais de 50% dos eventos respiratórios de origem central.^(233,234) Os polígrafos domiciliares ainda não foram validados para o diagnóstico de ACS; por conseguinte, a PSG continua sendo o exame padrão ouro para o diagnóstico da ACS.⁽²³⁴⁾

A ACS pode ser classificada, através da fisiopatologia, em dois grupos: 1) ACS não hipercápnica (mais comum, cursa com respiração de Cheyne-Stokes e ocorre em pacientes com insuficiência cardíaca, AVC isquêmico agudo e na respiração periódica em grande altitude); e 2) ACS hipercápnica (observada em indivíduos com doença neuromuscular, anormalidades de caixa torácica ou intoxicação por opioides).⁽²³⁵⁾ A ACS hipercápnica surge por alterações desde o centro respiratório, quimiorreceptores ou músculos esqueléticos, levando à hipoventilação.^(235,236) Contudo, a ACS não hipercápnica é causada por instabilidade nas vias regulatórias que controlam a ventilação: distúrbios como hipoxemia ou transição vigília-sono estão associados a períodos de hiperventilação, que levam ao aumento da ventilação minuto e consequente diminuição da PaCO_2 .^(235,236) Quando a PaCO_2 cai abaixo do limiar de apneia, conforme determinado pelos quimiorreceptores centrais, ocorre uma apneia central.^(235,236)

A insuficiência cardíaca é talvez a condição mais frequentemente associada com a ACS, mais especificamente com o padrão respiratório de Cheyne-Stokes.⁽²³⁴⁾ Uma análise transversal do *Sleep Heart Health Study* mostrou uma incidência global de ACS em pacientes com insuficiência cardíaca de 0,9%, com aproximadamente metade apresentando padrão respiratório de Cheyne-Stokes.⁽²³⁷⁾ A respiração de Cheyne-Stokes pode ser observada tanto na vigília quanto no sono, embora seja mais comum nesse último: quando ocorre durante o sono, é uma forma de ACS com hiperpneia prolongada denotando a presença de débito cardíaco baixo.⁽²³⁴⁾ Na respiração de Cheyne-Stokes devem ser evidenciadas ao menos três apneias ou hipopneias centrais consecutivas, com o padrão crescendo-decrescendo, e um ciclo de duração de ao menos 40 s.⁽²³⁴⁾

Os estudos iniciais de base populacional relataram que aproximadamente 40% dos homens com insuficiência cardíaca sistólica tinham diagnóstico de ACS; estudos subsequentes mostraram percentagens semelhantes, alguns dos quais também incluíram as mulheres.^(238,239) Os eventos centrais ocorrem com mais frequência durante os estágios mais superficiais do sono não-REM, particularmente após despertares e mudanças no estágio do sono.⁽²³⁸⁾

Uma forma de respiração de Cheyne-Stokes também pode ser observada na respiração periódica em grande altitude. A respiração alterada durante o sono não-REM comumente ocorre nessa situação devido a mudanças na sinalização neural causadas por hipóxia (causada por uma diminuição na FIO_2) e alcalose durante o sono pela hiperventilação. Isso pode ocorrer em altitudes

tanto baixas quanto 1.400 m, mas geralmente não causa sintomas até 2.500 m.⁽²⁴⁰⁾

O AVC tem sido considerado um fator de risco para o desenvolvimento de ACS; contudo, quando são comparados os eventos centrais com os eventos obstrutivos, a AOS é muito mais frequente do que a ACS naqueles com AVC.^(241,242) Outro fator de risco para o desenvolvimento de ACS é a intoxicação por opioides, pois esses diminuem a responsividade central e periférica à hipoxemia e hipercapnia no estado de vigília e no sono.⁽²⁴³⁾ Embora o mecanismo exato da ACS associada ao uso crônico de opioides ainda seja desconhecido, pode ser em parte devido à alteração no *drive* ventilatório por conta dessa diminuição na sensibilidade quimiorreceptora. A ACS é a anormalidade relacionada ao sono mais comum nos usuários crônicos de opioides, pois, embora os eventos obstrutivos possam ser agravados, há um efeito maior no desenvolvimento de eventos centrais.⁽²⁴⁴⁾

A base do tratamento para a ACS hipercápnica e não hipercápnica é a otimização da causa subjacente,⁽²³⁴⁾ sendo que, na decisão de tratamento, o uso de CPAP deverá ser considerado em pacientes com IAH (predomínio central) > 15 eventos/h e sintomas significativos.⁽²⁴⁵⁾ Decidindo-se por iniciar a pressão positiva, CPAP é o tratamento inicial preferido devido à melhora observada em pacientes com insuficiência cardíaca.^(246,247) A adição de oxigênio suplementar é indicada se dessaturações noturnas associadas aos eventos centrais são vistas na PSG.⁽²³⁴⁾ Se os sintomas persistirem apesar do início de CPAP ou se houver intolerância a CPAP, existem outros modos de pressão positiva que podem ser utilizados.⁽²³⁴⁾ O fator determinante mais importante a ser usado no tratamento da ACS associada à insuficiência cardíaca é a fração de ejeção, sendo que para aqueles com fração de ejeção $< 45\%$, o tratamento ideal é incerto. Com base em um estudo,⁽²⁴⁸⁾ a servoventilação adaptativa não deve ser utilizada em pacientes com fração de ejeção $< 45\%$ devido ao aumento da mortalidade por todas as causas (35% vs. 29%; *hazard ratio* = 1,28; IC95%: 1,06-1,55) e mortalidade cardiovascular (30% vs. 24%; *hazard ratio* = 1,34; IC95%: 1,09-1,65).

O oxigênio suplementar (se necessário), combinado com a otimização do tratamento da insuficiência cardíaca, pode ser a abordagem ideal para esses pacientes.⁽²³⁴⁾ Para indivíduos com fração de ejeção $> 45\%$ e intolerantes a CPAP, a servoventilação adaptativa e BiPAP com uma taxa de backup são as opções de tratamento disponíveis.⁽²³⁴⁾ Mais recentemente, os estimuladores do nervo frênico permitem uma ventilação estável, com melhora do desempenho físico e da hipoxemia.⁽²⁴⁹⁾

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO NA CRIANÇA

Os transtornos respiratórios do sono, em crianças, se caracterizam por um continuum que vai desde o ronco primário até a AOS (Quadro 12).⁽²⁵⁰⁾ A AOS na criança

Quadro 12. Caracterização dos transtornos respiratórios do sono em crianças.

- Ronco primário: ocorre por pelo menos três noites/semana, na ausência de eventos obstrutivos, anormalidades nas trocas gasosas ou de despertares frequentes no sono
- Síndrome de resistência das VAS: caracterizada por períodos de aumento da resistência das VAS e aumento do esforço respiratório durante o sono associado com ronco e fragmentação do sono
- Hipoventilação obstrutiva: surge pela presença de ronco e hipercapnia na ausência de eventos obstrutivos reconhecíveis
- Apneia obstrutiva do sono: definida como episódios de obstrução parcial ou completa das VAS, interrompendo a ventilação durante o sono e causando alterações no padrão normal do sono

Adaptado de Kaditis et al.⁽²⁵⁰⁾ VAS: vias aéreas superiores.

pode ocorrer em qualquer idade, com uma prevalência estimada de 1-4%, com significativa elevação em obesos.⁽²⁵¹⁾ Tem um pico entre 2 e 8 anos de vida, ocasião na qual as tonsilas faríngeas e palatinas são proporcionalmente maiores em relação ao tamanho das VAS. Tende a ser mais comum em crianças com história familiar de AOS, em afrodescendentes ou asiáticos e em pacientes com condições clínicas que ocasionem obstrução das VAS, malformações craniofaciais e doenças de depósito lisossomal.^(251,252)

A fisiopatologia da AOS, a exemplo da dos adultos, aponta para uma situação de estreitamento das VAS durante o sono, o que é motivado pela redução do tônus muscular e consequente aumento da resistência das VAS que se instala com a perda dos estímulos da vigília. No paciente pediátrico, ela decorre, provavelmente, da combinação de alteração da estrutura das VAS e redução do controle neuromuscular, assim como da contribuição de outros fatores, tais como genéticos, hormonais, inflamatórios, metabólicos e ambientais (exposição ao tabagismo e poluição ambiental).^(252,253)

Em relação à avaliação clínica, a identificação de ronco, apneias observadas pelos familiares e sono agitado são os principais preditores de AOS. Recomenda-se a inclusão de questões para o detalhamento do ronco (frequência, intensidade, posição corporal, continuidade e associação com esforço respiratório), assim como sobre o comportamento durante o sono e ao acordar, posição para dormir, ocorrência de enurese, presença de infecções recorrentes das VAS, respiração oral, desempenho escolar, labilidade emocional e a presença de comorbidades.^(250,254)

O exame físico deve avaliar: 1) situação ponderoestatural (as crianças com AOS tendem a ter um crescimento abaixo do previsto para a idade); 2) evidências de obstrução crônica das VAS (estigmas do respirador bucal); 3) hipertrofia de tonsilas palatinas (tanto nos diâmetros laterolateral como anteroposterior); 4) formato craniofacial (face longa e ovalada, mento estreito e curto, retroposição da mandíbula, palato alto e arqueado, palato mole alongado e situação oclusal); e 5) avaliação cardiológica buscando sinais sugestivos de sobrecarga ventricular direita e HAS.⁽²⁵³⁾ Os pacientes portadores de síndromes, distúrbios neuromusculares ou craniofaciais (esqueléticos ou de tecidos moles), pela elevada prevalência de AOS, devem receber especial atenção.⁽²⁵⁰⁾

A PSG realizada em laboratório do sono é o exame padrão tanto para o diagnóstico como para o controle do tratamento, quando indicado. Em lactentes com até 6 meses de vida, pode ser realizado um estudo diurno (com tempo recomendado de, no mínimo, 3-4 h de registro). Diferentemente da população adulta, existe nas crianças uma variação no limite inferior para classificar a presença de AOS, que varia entre 1 evento/h de sono, 1,5 eventos/h e 2 eventos/h. Contudo, um IAH obstrutivo maior do que 5 eventos/h indica AOS moderada e, a partir de 10 eventos/h, AOS grave.⁽²⁵⁰⁾ Para os adolescentes, como ainda não existem normas bem estabelecidas, tem sido utilizada a mesma classificação dos adultos.⁽²⁵⁵⁾ A avaliação do CO₂ mediante capnografia ou CO₂ transcutâneo é um dado importante na PSG pediátrica para verificar a presença de hipoventilação.⁽¹³³⁾ A medida do CO₂ é fortemente recomendada; entretanto, neste momento no Brasil, temos pouca disponibilidade de equipamentos aprovados pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária, o que dificulta o seu emprego. A monitorização domiciliar do sono ainda é controversa; entretanto, devido às dificuldades de acesso à PSG, alguns serviços a têm usado com resultados promissores.⁽²⁵⁰⁾

Devem ser aventadas as seguintes indicações de PSG em crianças: a) A PSG está indicada em crianças com sintomas de DRS obstrutivo e previamente à realização de adenotonsilectomia, principalmente na presença de obesidade, deformidades craniofaciais, distúrbios neuromusculares, anormalidades complexas (por exemplo, malformação de Chiari, síndrome de Down e síndrome de Prader-Willi), ou quando a necessidade de tratamento não é clara; b) A PSG tem sido recomendada no período pós-adenotonsilectomia em pacientes com sintomas persistentes de AOS apesar da cirurgia, AOS moderada a grave no pré-operatório e obesidade, deformidades craniofaciais, distúrbios neuromusculares ou anormalidades complexas (como os exemplos no item a); e c) A PSG é indicada antes e após a expansão rápida da maxila ou aplicação de aparelhos ortodônticos, CPAP e VNI para o tratamento da AOS.⁽²⁵⁰⁾

A avaliação complementar através de exames como a nasofibrolaringoscopia, a cefalometria, a tomografia dos ossos da face com reconstrução, a espirometria e a gasometria arterial podem ter sua indicação dentro de um contexto clínico. Em pacientes com alterações graves e indicação de abordagens cirúrgicas, a ecocardiografia, com ênfase para as cavidades direitas e identificação

Quadro 13. Principais complicações neurológicas e cardiovasculares da apneia obstrutiva do sono na criança.

Neurológicas
Sonolência diurna excessiva
Déficit de atenção/hiperatividade
Déficit cognitivo/dificuldade de aprendizado
Problemas de comportamento
Cardiovasculares
Hipertensão arterial sistêmica
Hipertensão pulmonar e cor pulmonale

Adaptado de Kaditis et al.⁽²⁵⁰⁾

de sinais sugestivos de hipertensão pulmonar, pode também ser solicitada.

A abordagem cirúrgica (adenotonsilectomia) permanece como a primeira opção terapêutica nos pacientes com hipertrofia do tecido linfoide.⁽²⁵³⁾ Entretanto, lactentes, crianças obesas, pacientes com síndromes genéticas com acometimento craniofacial e aqueles com quadros graves têm maior chance de falha ou de resposta incompleta ao tratamento cirúrgico.⁽²⁵²⁾

As complicações respiratórias no pós-operatório de adenotonsilectomia têm sido descritas com maior frequência em pacientes com AOS grave, crianças com idade inferior a 3 anos ou com comorbidades. Esses pacientes devem permanecer em monitorização não invasiva contínua da oximetria e da estimativa do CO₂, se possível em UTI.⁽²⁵³⁾ Outros procedimentos cirúrgicos podem ser indicados, principalmente em pacientes com malformações craniofaciais, tais como distração osteogênica da mandíbula, avanço maxilomandibular ou mesmo traqueostomia, em casos extremos. A cirurgia bariátrica em adolescentes obesos, embora ainda pouco frequente, tem sido realizada em alguns centros de referência.

Além das abordagens cirúrgicas, alternativas que podem ser utilizadas isoladamente ou combinadas com adenotonsilectomia são as seguintes: uso de

corticoide tópico nasal ou de antagonistas de receptores de leucotrieno, dieta para redução de peso, terapia miofuncional orofacial, tratamento ortodôntico e ortopédico facial e uso de CPAP. As crianças maiores e adolescentes com AOS podem ter características clínicas semelhantes aos adultos, e a abordagem terapêutica é similar à preconizada para essa população.⁽⁵⁷⁾

Há evidências crescentes do impacto cardíaco da AOS sem tratamento adequado, incluindo associação com HAS, taquicardia, aumento da variabilidade da frequência cardíaca, disfunção ventricular direita e hipertensão pulmonar. Grande ênfase tem sido dada também às repercussões neurocognitivas, com evidências de que a AOS tenha algum efeito no humor, habilidade de expressão linguística, percepção visual e memória.⁽²⁵²⁾ As principais sequelas neurocognitivas e cardiovasculares encontram-se no Quadro 13.

CONTRIBUIÇÃO DOS AUTORES

Todos os autores participaram de todas as etapas do projeto: conceituação, planejamento, redação, revisão e aprovação final do manuscrito.

CONFLITO DE INTERESSE

Nenhum declarado.

REFERÊNCIAS

- Ramar K, Malhotra RK, Carden KA, Martin JL, Abbasi-Feinberg F, Aurora RN, et al. Sleep is essential to health: an American Academy of Sleep Medicine position statement. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(10):2115-2119. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9476>
- Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6506>
- Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA.* 2020;323(14):1389-1400. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3514>
- Dodds S, Williams LJ, Roguski A, Vennelle M, Douglas NJ, Kotoulas SC, et al. Mortality and morbidity in obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome: results from a 30-year prospective cohort study. *ERJ Open Res.* 2020;6(3):00057-2020. <https://doi.org/10.1183/23120541.00057-2020>
- Huyett P, Bhattacharyya N. Incremental health care utilization and expenditures for sleep disorders in the United States. *J Clin Sleep Med.* 2021;17(10):1981-1986. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9392>
- Lyons MM, Bhatt NY, Pack AI, Magalang UJ. Global burden of sleep-disordered breathing and its implications. *Respirology.* 2020;25(7):690-702. <https://doi.org/10.1111/resp.13838>
- 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):1230-1235. <https://doi.org/10.1056/NEJM199304293281704>
- Peppard PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-1014. <https://doi.org/10.1093/aje/kws342>
- Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-318. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(15\)00043-0](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(15)00043-0)
- Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res.* 2019;28(5):e12770. <https://doi.org/10.1111/jsr.12770>
- 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):441-446. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
- Senaratna CV, Perret JL, Lodge CJ, Lowe AJ, Campbell BE, Matheson MC, et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: A systematic review. *Sleep Med Rev.*

- 2017;34:70-81. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>
13. Lam B, Ip MS, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60(6):504-510. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.031591>
 14. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med*. 2019;7(8):687-698. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)
 15. Kositanurit W, Muntham D, Udomsawaengsup S, Chirakalwasan N. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients undergoing bariatric surgery. *Sleep Breath*. 2018;22(1):251-256. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1500-y>
 16. Ravesloot MJ, van Maanen JP, Hilgevoord AA, van Wagenveld BA, de Vries N. Obstructive sleep apnea is underrecognized and underdiagnosed in patients undergoing bariatric surgery. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2012;269(7):1865-1871. <https://doi.org/10.1007/s00405-012-1948-0>
 17. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimaraes GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(8):1069-1078. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpu023>
 18. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-817. <https://doi.org/10.1161/HYPERTENSIONAHA.111.179788>
 19. Youssef I, Kamran H, Yacoub M, Patel N, Goulbourne C, Kumar S, et al. Obstructive Sleep Apnea as a Risk Factor for Atrial Fibrillation: A Meta-Analysis. *J Sleep Disord Ther*. 2018;7(1):282. <https://doi.org/10.4172/2167-0277.1000282>
 20. Li M, Hou WS, Zhang XW, Tang ZY. Obstructive sleep apnea and risk of stroke: a meta-analysis of prospective studies. *Int J Cardiol*. 2014;172(2):466-469. <https://doi.org/10.1016/j.ijcard.2013.12.230>
 21. Zhang Y, Ren R, Lei F, Zhou J, Zhang J, Wing YK, et al. Worldwide and regional prevalence rates of co-occurrence of insomnia and insomnia symptoms with obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2019;45:1-17. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.01.004>
 22. Luyster FS, Buysse DJ, Strollo PJ Jr. Comorbid insomnia and obstructive sleep apnea: challenges for clinical practice and research. *J Clin Sleep Med*. 2010;6(2):196-204. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27772>
 23. Lechat B, Appleton S, Melaku YA, Hansen K, McEvoy RD, Adams R, et al. Co-morbid insomnia and obstructive sleep apnoea is associated with all-cause mortality. *Eur Respir J*. 2021;2101958. <https://doi.org/10.1183/13993003.01958-2021>
 24. Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):144-153. <https://doi.org/10.1513/pats.200707-114MG>
 25. Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea - New pathways for targeted therapy. *Sleep Med Rev*. 2018;37:45-59. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.12.003>
 26. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Wellman A. Targeting Endotypic Traits with Medications for the Pharmacological Treatment of Obstructive Sleep Apnea. A Review of the Current Literature. *J Clin Med*. 2019;8(11):1846. <https://doi.org/10.3390/jcm8111846>
 27. Somers VK, Dyken ME, Mark AL, Abboud FM. Sympathetic-nerve activity during sleep in normal subjects. *N Engl J Med*. 1993;328(5):303-307. <https://doi.org/10.1056/NEJM199302043280502>
 28. 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):1639-1648. <https://doi.org/10.5665/sleep.4072>
 29. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284(23):3015-3021. <https://doi.org/10.1001/jama.284.23.3015>
 30. Stanchina ML, Malhotra A, Fogel RB, Trinder J, Edwards JK, Schory K, et al. The influence of lung volume on pharyngeal mechanics, collapsibility, and genioglossus muscle activation during sleep. *Sleep*. 2003;26(7):851-856. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.7.851>
 31. Kawaguchi Y, Fukumoto S, Inaba M, Koyama H, Shoji T, Shoji S, et al. Different impacts of neck circumference and visceral obesity on the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity (Silver Spring)*. 2011;19(2):276-282. <https://doi.org/10.1038/oby.2010.170>
 32. Dancy DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Shepard J Jr, Hoffstein V. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest*. 2003;123(5):1544-1550. <https://doi.org/10.1378/chest.123.5.1544>
 33. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr*. 2009;28(1):46-51. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2008.10.006>
 34. Shah N, Hanna DB, Teng Y, Sotres-Alvarez D, Hall M, Loreda JS, et al. Sex-Specific Prediction Models for Sleep Apnea From the Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Chest*. 2016;149(6):1409-1418. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.01.013>
 35. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):241-246. <https://doi.org/10.1164/rccm.200807-1076OC>
 36. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(3 Pt 1):608-613. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.9911064>
 37. Mirer AG, Young T, Palta M, Benca RM, Rasmuson A, Peppard PE. Sleep-disordered breathing and the menopausal transition among participants in the Sleep in Midlife Women Study. *Menopause*. 2017;24(2):157-162. <https://doi.org/10.1097/GME.0000000000000744>
 38. 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):1388-1395. <https://doi.org/10.1164/rccm.2112072>
 39. Jordan AS, McEvoy RD. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev*. 2003;7(5):377-389. <https://doi.org/10.1053/smrv.2002.0260>
 40. Caufriez A, Leproult R, L'Hermite-Balériaux M, Kerkhofs M, Copinschi G. Progesterone prevents sleep disturbances and modulates GH, TSH, and melatonin secretion in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab*. 2011;96(4):E614-E623. <https://doi.org/10.1210/jc.2010-2558>
 41. Lin TY, Lin PY, Su TP, Li CT, Lin WC, Chang WH, et al. Risk of developing obstructive sleep apnea among women with polycystic ovarian syndrome: a nationwide longitudinal follow-up study. *Sleep Med*. 2017;36:165-169. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.12.029>
 42. Liu PY, Yee B, Wishart SM, Jimenez M, Jung DG, Grunstein RR, et al. The short-term effects of high-dose testosterone on sleep, breathing, and function in older men. *J Clin Endocrinol Metab*. 2003;88(8):3605-3613. <https://doi.org/10.1210/jc.2003-030236>
 43. Ernst G, Mariani J, Blanco M, Finn B, Salvado A, Borsini E. Increase in the frequency of obstructive sleep apnea in elderly people. *Sleep Sci*. 2019;12(3):222-226. <https://doi.org/10.5935/1984-0063.20190081>
 44. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, Lasic S, Pillar G, Jakab M, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med*. 2006;119(1):72.e9-72.e14. <https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2005.01.077>
 45. Gooneratne NS, Vitiello MV. Sleep in older adults: normative changes, sleep disorders, and treatment options. *Clin Geriatr Med*. 2014;30(3):591-627. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2014.04.007>
 46. Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(5):350-358. <https://doi.org/10.1016/j.acvd.2020.01.003>
 47. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017;152(5):1070-1086. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.05.009>
 48. Li M, Li X, Lu Y. Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Metabolic Diseases. *Endocrinology*. 2018;159(7):2670-2675. <https://doi.org/10.1210/en.2018-00248>
 49. Dredla BK, Castillo PR. Cardiovascular Consequences of Obstructive Sleep Apnea. *Curr Cardiol Rep*. 2019;21(11):137. <https://doi.org/10.1007/s11886-019-1228-3>
 50. Salman LA, Shulman R, Cohen JB. Obstructive Sleep Apnea, Hypertension, and Cardiovascular Risk: Epidemiology, Pathophysiology, and Management. *Curr Cardiol Rep*. 2020;22(2):6. <https://doi.org/10.1007/s11886-020-1257-y>
 51. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-2041. <https://doi.org/10.1056>

- NEJMoa043104
52. Lee CH, Sethi R, Li R, Ho HH, Hein T, Jim MH, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Events After Percutaneous Coronary Intervention. *Circulation*. 2016;133(21):2008-2017. <https://doi.org/10.1161/CIRCULATIONAHA.115.019392>
 53. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí 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):1046-1053. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71141-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71141-7)
 54. Campos-Rodríguez F, Martínez-García MA, de la Cruz-Morón I, Almeida-Gonzalez C, Catalan-Serra P, Montserrat JM. Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: a cohort study. *Ann Intern Med*. 2012;156(2):115-122. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-156-2-201201170-00006>
 55. Martínez-García MA, Campos-Rodríguez F, Catalán-Serra P, Soler-Cataluña JJ, Almeida-Gonzalez C, De la Cruz Morón I, et al. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnea in the elderly: role of long-term continuous positive airway pressure treatment: a prospective observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;186(9):909-916. <https://doi.org/10.1164/rccm.201203-0448OC>
 56. Mehra R. Sleep apnea and the heart. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(9 Suppl 1):10-18. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86.s1.03>
 57. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, 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):263-276. <https://doi.org/10.5664/jcsm.27497>
 58. Carnethon MR, Johnson DA. Sleep and Resistant Hypertension. *Curr Hypertens Rep*. 2019;21(5):34. <https://doi.org/10.1007/s11906-019-0941-z>
 59. Van Ryswyk E, Mukherjee S, Chai-Coetzer CL, Vakulin A, McEvoy RD. Sleep Disorders, Including Sleep Apnea and Hypertension. *Am J Hypertens*. 2018;31(8):857-864. <https://doi.org/10.1093/ajh/hpy082>
 60. Cai A, Wang L, Zhou Y. Hypertension and obstructive sleep apnea. *Hypertens Res*. 2016;39(6):391-395. <https://doi.org/10.1038/hr.2016.11>
 61. Lyons OD, Ryan CM. Sleep Apnea and Stroke. *Can J Cardiol*. 2015;31(7):918-927. <https://doi.org/10.1016/j.cjca.2015.03.014>
 62. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1447-1451. <https://doi.org/10.1164/rccm.200505-7020C>
 63. McKee Z, Auckley DH. A sleeping beast: Obstructive sleep apnea and stroke. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(6):407-415. <https://doi.org/10.3949/ccjm.86a.18033>
 64. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-576. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2013.05.045>
 65. Gaines J, Vgontzas AN, Fernandez-Mendoza J, Bixler EO. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: The road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep Med Rev*. 2018;42:211-219. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2018.08.009>
 66. Hirotsu C, Haba-Rubio J, Togeiro SM, Marques-Vidal P, Drager LF, Vollenweider P, et al. Obstructive sleep apnoea as a risk factor for incident metabolic syndrome: a joined Episono and HypnoLaus prospective cohorts study. *Eur Respir J*. 2018;52(5):1801150. <https://doi.org/10.1183/13993003.01150-2018>
 67. Dorkova Z, Petrasova D, Molcanyiova A, Popovnakova M, Tkacova R. Effects of continuous positive airway pressure on cardiovascular risk profile in patients with severe obstructive sleep apnea and metabolic syndrome. *Chest*. 2008;134(4):686-692. <https://doi.org/10.1378/chest.08-0556>
 68. Giampà SQC, Furlan SF, Freitas LS, Macedo TA, Lebkuhen A, Cardozo KHM, et al. Effects of CPAP on Metabolic Syndrome in Patients With OSA: A Randomized Trial. *Chest*. 2022;161(5):1370-1381. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.12.669>
 69. Chaudhary P, Goyal A, Pakhare A, Goel SK, Kumar A, Reddy MA, et al. Metabolic syndrome in non-obese patients with OSA: learning points of a cross-sectional study from a tertiary care hospital in Central India. *Sleep Breath*. 2022;26(2):681-688. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02401-4>
 70. Yu Z, Cheng JX, Zhang D, Yi F, Ji Q. Association between Obstructive Sleep Apnea and Type 2 Diabetes Mellitus: A Dose-Response Meta-Analysis. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2021;2021:1337118. <https://doi.org/10.1155/2021/1337118>
 71. Panossian LA, Veasey SC. Daytime sleepiness in obesity: mechanisms beyond obstructive sleep apnea—a review. *Sleep*. 2012;35(5):605-615. <https://doi.org/10.5665/sleep.1812>
 72. Chapman JL, Serinel Y, Marshall NS, Grunstein RR. Residual Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea After Continuous Positive Airway Pressure Optimization: Causes and Management. *Sleep Med Clin*. 2016;11(3):353-363. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.05.005>
 73. Vanek J, Prasko J, Genzor S, Ociskova M, Kantor K, Holubova M, et al. Obstructive sleep apnea, depression and cognitive impairment. *Sleep Med*. 2020;72:50-58. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.03.017>
 74. BaHammam AS, Kendzerska T, Gupta R, Ramasubramanian C, Neubauer DN, Narasimhan M, et al. Comorbid depression in obstructive sleep apnea: an under-recognized association. *Sleep Breath*. 2016;20(2):447-456. <https://doi.org/10.1007/s11325-015-1223-x>
 75. Schiza SE, Bouloukaki I. Screening for obstructive sleep apnoea in professional drivers. *Breathe (Sheff)*. 2020;16(1):29364. <https://doi.org/10.1183/20734735.0364-2019>
 76. Strohl KP, Brown DB, Collop N, George C, Grunstein R, Han F, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1259-1266. <https://doi.org/10.1164/rccm.201304-0726ST>
 77. Marrone O, Bonsignore MR. Obstructive sleep apnea and cancer: a complex relationship. *Curr Opin Pulm Med*. 2020;26(6):657-667. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000729>
 78. Gozal D, Farré R, Nieto FJ. Obstructive sleep apnea and cancer: Epidemiologic links and theoretical biological constructs. *Sleep Med Rev*. 2016;27:43-55. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.05.006>
 79. Cheng Y, Wang Y, Dai L. The prevalence of obstructive sleep apnea in interstitial lung disease: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *Sleep Breath*. 2021 Mar 23;]. *Sleep Breath*. 2021;25(3):1219-1228. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02282-z>
 80. Gille T, Didier M, Boubaya M, Moya L, Sutton A, Carton Z, et al. Obstructive sleep apnoea and related comorbidities in incident idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2017;49(6):1601934. <https://doi.org/10.1183/13993003.01934-2016>
 81. Li D, Wang B, Liu Y, Wang H. Prevalence and impact of comorbid obstructive sleep apnoea in diffuse parenchymal lung diseases. *PLoS One*. 2021;16(2):e0246878. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0246878>
 82. Papadogiannis G, Bouloukaki I, Mermigkis C, Michelakis S, Ermidou C, Mauroudi E, et al. Patients with idiopathic pulmonary fibrosis with and without obstructive sleep apnea: differences in clinical characteristics, clinical outcomes, and the effect of PAP treatment. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(3):533-544. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8932>
 83. Damianaki A, Vagiakis E, Sigala I, Pataka A, Rovina N, Vlachou A, et al. The Co-Existence of Obstructive Sleep Apnea and Bronchial Asthma: Revelation of a New Asthma Phenotype?. *J Clin Med*. 2019;8(9):1476. <https://doi.org/10.3390/cm8091476>
 84. Wang TY, Lo YL, Lin SM, Huang CD, Chung FT, Lin HC, et al. Obstructive sleep apnoea accelerates FEV1 decline in asthmatic patients. *BMC Pulm Med*. 2017;17(1):55. <https://doi.org/10.1186/s12890-017-0398-2>
 85. Kauppi P, Bachour P, Maasilta P, Bachour A. Long-term CPAP treatment improves asthma control in patients with asthma and obstructive sleep apnoea. *Sleep Breath*. 2016;20(4):1217-1224. <https://doi.org/10.1007/s11325-016-1340-1>
 86. Serrano-Pariente J, Plaza V, Soriano JB, Mayos M, López-Viña A, Picado C, et al. Asthma outcomes improve with continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *Allergy*. 2017;72(5):802-812. <https://doi.org/10.1111/all.13070>
 87. Davies SE, Bishopp A, Wharton S, Turner AM, Mansur AH. Does Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) treatment of obstructive sleep apnoea (OSA) improve asthma-related clinical outcomes in patients with co-existing conditions?—A systematic review. *Respir Med*. 2018;143:18-30. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2018.08.004>
 88. Brennan M, McDonnell MJ, Walsh SM, Gargoum F, Rutherford R. Review of the prevalence, pathogenesis and management of OSA-

- COPD overlap [published online ahead of print, 2022 Jan 16]. *Sleep Breath.* 2022;10.1007/s11325-021-02540-8. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02540-8>
89. McNicholas WT. COPD-OSA Overlap Syndrome: Evolving Evidence Regarding Epidemiology, Clinical Consequences, and Management. *Chest.* 2017;152(6):1318-1326. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.04.160>
 90. Adler D, Bailly S, Benmerad M, Joyeux-Faure M, Jullian-Desayes I, Socol PM, et al. Clinical presentation and comorbidities of obstructive sleep apnea-COPD overlap syndrome. *PLoS One.* 2020;15(7):e0235331. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0235331>
 91. Soler X, Liao SY, Marin JM, Lorenzi-Filho G, Jen R, DeYoung P, et al. Age, gender, neck circumference, and Epworth sleepiness scale do not predict obstructive sleep apnea (OSA) in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The challenge to predict OSA in advanced COPD. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177289. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0177289>
 92. Chaouat A, Bugnet AS, Kadaoui N, Schott R, Enache I, Ducoloné A, et al. Severe pulmonary hypertension and chronic obstructive pulmonary disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(2):189-194. <https://doi.org/10.1164/rccm.200401-0060C>
 93. Kendzerska T, Leung RS, Aaron SD, Ayas N, Sandoz JS, Gershon AS. Cardiovascular Outcomes and All-Cause Mortality in Patients with Obstructive Sleep Apnea and Chronic Obstructive Pulmonary Disease (Overlap Syndrome). *Ann Am Thorac Soc.* 2019;16(1):71-81. <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201802-1360C>
 94. Marin JM, Soriano JB, Carrizo SJ, Boldova A, Celli BR. Outcomes in patients with chronic obstructive pulmonary disease and obstructive sleep apnea: the overlap syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182(3):325-331. <https://doi.org/10.1164/rccm.200912-1869OC>
 95. Machado MC, Vollmer WM, Togeiro SM, Bilderback AL, Oliveira MV, Leitão FS, et al. CPAP and survival in moderate-to-severe obstructive sleep apnoea syndrome and hypoxaemic COPD. *Eur Respir J.* 2010;35(1):132-137. <https://doi.org/10.1183/09031936.00192008>
 96. Adir Y, Humbert M, Chaouat A. Sleep-related breathing disorders and pulmonary hypertension. *Eur Respir J.* 2021;57(1):2002258. <https://doi.org/10.1183/13993003.02258-2020>
 97. Jilwan FN, Escourrou P, Garcia G, Jaïs X, Humbert M, Roisman G. High occurrence of hypoxemic sleep respiratory disorders in precapillary pulmonary hypertension and mechanisms. *Chest.* 2013;143(1):47-55. <https://doi.org/10.1378/chest.11-3124>
 98. Prisco DL, Sica AL, Talwar A, Narasimhan M, Omonuwa K, Hakimisefat B, et al. Correlation of pulmonary hypertension severity with metrics of comorbid sleep-disordered breathing. *Sleep Breath.* 2011;15(4):633-639. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0411-y>
 99. Wong HS, Williams AJ, Mok Y. The relationship between pulmonary hypertension and obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2017;23(6):517-521. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000421>
 100. Nagaoka M, Goda A, Takeuchi K, Kikuchi H, Finger M, Inami T, et al. Nocturnal Hypoxemia, But Not Sleep Apnea, Is Associated With a Poor Prognosis in Patients With Pulmonary Arterial Hypertension. *Circ J.* 2018;82(12):3076-3081. <https://doi.org/10.1253/circj.CJ-18-0636>
 101. Myers KA, Mrkobrada M, Simel DL. Does this patient have obstructive sleep apnea?: The Rational Clinical Examination systematic review. *JAMA.* 2013;310(7):731-741. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.276185>
 102. Zonato AI, Martinho FL, Bittencourt LR, de Oliveira Camponês Brasil O, Gregório LC, Tufik S. Head and neck physical examination: comparison between nonapneic and obstructive sleep apnea patients. *Laryngoscope.* 2005;115(6):1030-1034. <https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000163494.19965.DC>
 103. Basoglu OK, Tasbakan MS. Gender differences in clinical and polysomnographic features of obstructive sleep apnea: a clinical study of 2827 patients. *Sleep Breath.* 2018;22(1):241-249. <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1482-9>
 104. Yu JL, Rosen I. Utility of the modified Mallampati grade and Friedman tongue position in the assessment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(2):303-308. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8188>
 105. Esteller E, Carrasco M, Diaz-Herrera MÁ, Vila J, Sampol G, Juvanteny J, et al. Clinical Practice Guideline recommendations on examination of the upper airway for adults with suspected obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Acta Otorinolaringol Esp (Engl Ed).* 2019;70(6):364-372. <https://doi.org/10.1016/j.otori.2018.06.008>
 106. Friedman M, Ibrahim H, Joseph NJ. Staging of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a guide to appropriate treatment. *Laryngoscope.* 2004;114(3):454-459. <https://doi.org/10.1097/00005537-200403000-00013>
 107. Senaratna CV, Perret JL, Matheson MC, Lodge CJ, Lowe AJ, Cassim R, et al. Validity of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;36:116-124. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2017.04.001>
 108. Jonas DE, Amick HR, Feltner C, Weber RP, Arvanitis M, Stine A, et al. Screening for Obstructive Sleep Apnea in Adults: Evidence Report and Systematic Review for the US Preventive Services Task Force [published correction appears in JAMA. 2017 Mar 28;317(12):1278]. *JAMA.* 2017;317(4):415-433. <https://doi.org/10.1001/jama.2016.19635>
 109. Andrade L, Paiva T. Ambulatory Versus Laboratory Polysomnography in Obstructive Sleep Apnea: Comparative Assessment of Quality, Clinical Efficacy, Treatment Compliance, and Quality of Life. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(8):1323-1331. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7264>
 110. Rosen IM, Kirsch DB, Carden KA, Malhotra RK, Ramar K, Aurora RN, et al. Clinical Use of a Home Sleep Apnea Test: An Updated American Academy of Sleep Medicine Position Statement. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(12):2075-2077. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7540>
 111. Bernhardt L, Brady EM, Freeman SC, Polmann H, Réus JC, Flores-Mir C, et al. Diagnostic accuracy of screening questionnaires for obstructive sleep apnoea in adults in different clinical cohorts: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath.* 2021;1-26. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02450-9>
 112. Kaw R, Michota F, Jaffer A, Ghamande S, Auckley D, Golish J. Unrecognized sleep apnea in the surgical patient: implications for the perioperative setting. *Chest.* 2006;129(1):198-205. <https://doi.org/10.1378/chest.129.1.198>
 113. Mutter TC, Chateau D, Moffatt M, Ramsey C, Roos LL, Kryger M. A matched cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: could preoperative diagnosis and treatment prevent complications?. *Anesthesiology.* 2014;121(4):707-718. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000407>
 114. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth.* 2010;57(5):423-438. <https://doi.org/10.1007/s12630-010-9280-x>
 115. Ramachandran SK, Josephs LA. A meta-analysis of clinical screening tests for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2009;110(4):928-939. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31819c47b6>
 116. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-491. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002>
 117. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008;108(5):812-821. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4>
 118. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med.* 2016;4(9):742-748. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(16\)30075-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(16)30075-3)
 119. Duarte RL, Magalhães-da-Silveira FJ, Oliveira-E-Sá TS, Silva JA, Mello FC, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea Screening with a 4-Item Instrument, Named GOAL Questionnaire: Development, Validation and Comparative Study with No-Apnea, STOP-Bang, and NoSAS. *Nat Sci Sleep.* 2020;12:57-67. <https://doi.org/10.2147/NSS.S238255>
 120. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14(6):540-545. <https://doi.org/10.1093/sleep/14.6.540>
 121. Panchasara B, Poots AJ, Davies G. Are the Epworth Sleepiness Scale and Stop-Bang model effective at predicting the severity of obstructive sleep apnoea (OSA); in particular OSA requiring treatment?. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(12):4233-4239.
 122. Grewe FA, Roeder M, Bradicich M, Schwarz EI, Held U, Thiel S, et al. Low repeatability of Epworth Sleepiness Scale after short intervals in a sleep clinic population. *J Clin Sleep Med.* 2020;16(5):757-764. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8350>
 123. Campbell AJ, Neill AM, Scott DAR. Clinical Reproducibility of the Epworth Sleepiness Scale for Patients With Suspected Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(5):791-795. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7108>

124. Bertolazi AN, Fagundes 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):877-883. <https://doi.org/10.1590/S1806-37132009000900009>
125. Andrechuk CRS, Netzer N, Zancanella E, Almeida AR, Ceolim MF. Cultural adaptation and evaluation of the measurement properties of the Berlin Questionnaire for Brazil. *Sleep Med*. 2019;60:182-187. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.03.022>
126. Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, Shapiro CM. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath*. 2008;12(1):39-45. <https://doi.org/10.1007/s11325-007-0125-y>
127. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memsoudis S, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0143697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143697>
128. Duarte RLM, Fonseca LBM, Magalhães-da-Silveira FJ, Silveira EAD, Rahabi MF. Validation of the STOP-Bang questionnaire as a means of screening for obstructive sleep apnea in adults in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2017;43(6):456-463. <https://doi.org/10.1590/s1806-3756201700000139>
129. Chen H, Zheng Z, Chen R, Zeng Y, Li N, Zhu J, et al. A meta-analysis of the diagnostic value of NoSAS in patients with sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2022;26(2):519-531. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02410-3>
130. Duarte RLM, Magalhães-da-Silveira FJ, Gozal D. Validation of the GOAL Questionnaire as an Obstructive Sleep Apnea Screening Instrument in Bariatric Surgery Candidates: a Brazilian Single-Center Study. *Obes Surg*. 2020;30(12):4802-4809. <https://doi.org/10.1007/s11695-020-04888-4>
131. Duarte RLM, Magalhães-da-Silveira FJ, Gozal D. Prediction of obstructive sleep apnea using GOAL questionnaire in adults with or without excessive daytime sleepiness: A cross-sectional study. *Sleep Health*. 2021;7(2):212-218. <https://doi.org/10.1016/j.sleh.2021.01.003>
132. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, et al. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.4.499>
133. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.2172>
134. Chediak AD, Acevedo-Crespo JC, Seiden DJ, Kim HH, Kiel MH. Nightly variability in the indices of sleep-disordered breathing in men being evaluated for impotence with consecutive night polysomnograms. *Sleep*. 1996;19(7):589-592. <https://doi.org/10.1093/sleep/19.7.589>
135. Roeder M, Bradicich M, Schwarz EI, Thiel S, Gaisl T, Held U, et al. Night-to-night variability of respiratory events in obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. *Thorax*. 2020;75(12):1095-1102. <https://doi.org/10.1136/thoraxjnl-2020-214544>
136. Duce B, Milosavljevic J, Hukins C. The 2012 AASM Respiratory Event Criteria Increase the Incidence of Hypopneas in an Adult Sleep Center Population. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(12):1425-1431. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.5280>
137. Ho V, Crainiceanu CM, Punjabi NM, Redline S, Gottlieb DJ. Calibration Model for Apnea-Hypopnea Indices: Impact of Alternative Criteria for Hypopneas. *Sleep*. 2015;38(12):1887-1892. <https://doi.org/10.5665/sleep.5234>
138. Khan Y, Heckmatt JZ. Obstructive apnoeas in Duchenne muscular dystrophy. *Thorax*. 1994;49(2):157-161. <https://doi.org/10.1136/thx.49.2.157>
139. Rodrigues Filho JC, Neves DD, Moreira GA, Viana ADC Jr, Araújo-Melo MH. Nocturnal oximetry in the diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome in potentially hypoxic patients due to neuromuscular diseases. *Sleep Med*. 2021;84:127-133. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2021.05.009>
140. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737-747. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.27032>
141. Nigro CA, Dibur E, Aimaretti S, González S, Rhodius E. Comparison of the automatic analysis versus the manual scoring from ApneaLink™ device for the diagnosis of obstructive sleep apnoea syndrome. *Sleep Breath*. 2011;15(4):679-686. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0421-9>
142. Labarca G, Dreyse J, Salas C, Contreras A, Nazar G, Gaete MI, et al. Differences between manual and automatic analysis in determining the severity of obstructive sleep apnea using home sleep apnea testing. *Sleep Med*. 2018;47:66-71. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.03.015>
143. Zancanella E, do Prado LF, de Carvalho LB, Machado Júnior AJ, Crespo AN, do Prado GF. Home sleep apnea testing: an accuracy study. *Sleep Breath*. 2022;26(1):117-123. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02372-6>
144. Caples SM, Anderson WM, Calero K, Howell M, Hashmi SD. Use of polysomnography and home sleep apnea tests for the longitudinal management of obstructive sleep apnea in adults: an American Academy of Sleep Medicine clinical guidance statement. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(6):1287-1293. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.9240>
145. Behar JA, Palmis N, Zacharie S, Chocron A, Penzel T, Bittencourt L, et al. Ingle-channel oximetry monitor versus in-lab polysomnography oximetry analysis: does it make a difference?. *Physiol Meas*. 2020;41(4):044007. <https://doi.org/10.1088/1361-6579/ab8856>
146. Pinheiro GDL, Cruz AF, Domingues DM, Genta PR, Drager LF, Strollo PJ, et al. Validation of an Overnight Wireless High-Resolution Oximeter plus Cloud-Based Algorithm for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea. *Clinics (Sao Paulo)*. 2020;75:e2414. <https://doi.org/10.6061/clinics/2020/e2414>
147. Rodrigues Filho JC, Neves DD, Velasque L, Maranhão AA, de Araújo-Melo MH. Diagnostic performance of nocturnal oximetry in the detection of obstructive sleep apnea syndrome: a Brazilian study. *Sleep Breath*. 2020;24(4):1487-1494. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-02000-4>
148. Del Campo F, Crespo A, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, Hornero R, Álvarez D. Oximetry use in obstructive sleep apnea. *Expert Rev Respir Med*. 2018;12(8):665-681. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1495563>
149. Andrés-Blanco AM, Álvarez D, Crespo A, Arroyo CA, Cerezo-Hernández A, Gutiérrez-Tobal GC, et al. Assessment of automated analysis of portable oximetry as a screening test for moderate-to-severe sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188094. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0188094>
150. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea with Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):335-343. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.7640>
151. Patil SP, Ayappa IA, Caples SM, Kimoff RJ, Patel SR, Harrod CG. Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea With Positive Airway Pressure: An American Academy of Sleep Medicine Systematic Review, Meta-Analysis, and GRADE Assessment. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):301-334. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.7638>
152. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):157-171. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.27133>
153. Goh KJ, Soh RY, Leow LC, Toh ST, Song PR, Hao Y, et al. Choosing the right mask for your Asian patient with sleep apnoea: A randomized, crossover trial of CPAP interfaces. *Respirology*. 2019;24(3):278-285. <https://doi.org/10.1111/resp.13396>
154. Zonato AI, Rosa CFA, Oliveira L, Bittencourt LR. Efficacy of nasal masks versus nasal pillows masks during continuous positive airway pressure titration for patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2021;25(3):1-8. <https://doi.org/10.1007/s11325-020-02251-6>
155. Duarte RLM, Mendes BA, Oliveira-E-Sá TS, Magalhães-da-Silveira FJ, Gozal D. Nasal versus oronasal mask in patients under auto-adjusting continuous positive airway pressure titration: a real-life study. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2020;277(12):3507-3512. <https://doi.org/10.1007/s00405-020-06242-x>
156. Genta PR, Kaminska M, Edwards BA, Ebben MR, Krieger AC, Tamisier R, et al. The Importance of Mask Selection on Continuous Positive Airway Pressure Outcomes for Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Workshop Report. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(10):1177-1185. [J Bras Pneumol. 2022;48\(4\):e20220106](https://doi.org/10.1513/</p></div><div data-bbox=)

- AnnalsATS.202007-864ST
157. Cassel W, Canisius S, Becker HF, Leistner S, Ploch T, Jerrentrup A, et al. A prospective polysomnographic study on the evolution of complex sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2011;38(2):329-337. <https://doi.org/10.1183/09031936.00162009>
 158. Zeineddine S, Badr MS. Treatment-Emergent Central Apnea: Physiologic Mechanisms Informing Clinical Practice. *Chest*. 2021;159(6):2449-2457. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2021.01.036>
 159. Khan MT, Franco RA. Complex sleep apnea syndrome. *Sleep Disord*. 2014;2014:798487. <https://doi.org/10.1155/2014/798487>
 160. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med*. 2019;380(15):1442-1449. <https://doi.org/10.1056/NEJMc1816152>
 161. Masa JF, Jiménez A, Durán J, Capote F, Monasterio C, Mayos M, et al. Alternative methods of titrating continuous positive airway pressure: a large multicenter study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(11):1218-1224. <https://doi.org/10.1164/rccm.200312-1787OC>
 162. Kim H, Lee M, Hwangbo Y, Yang KI. Automatic Derivation of Continuous Positive Airway Pressure Settings: Comparison with In-Laboratory Titration. *J Clin Neurol*. 2020;16(2):314-320. <https://doi.org/10.3988/jcn.2020.16.2.314>
 163. Gao W, Jin Y, Wang Y, Sun M, Chen B, Zhou N, et al. Is automatic CPAP titration as effective as manual CPAP titration in OSAHS patients? A meta-analysis. *Sleep Breath*. 2012;16(2):329-340. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0495-z>
 164. Mulgrew AT, Fox N, Ayas NT, Ryan CF. Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: a randomized validation study. *Ann Intern Med*. 2007;146(3):157-166. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-146-3-200702060-00004>
 165. Rotenberg BW, Murariu D, Pang KP. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. *J Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;45(1):43. <https://doi.org/10.1186/s40463-016-0156-0>
 166. Mashaqi S, Gozal D. The impact of obstructive sleep apnea and PAP therapy on all-cause and cardiovascular mortality based on age and gender - a literature review. *Respir Investig*. 2020;58(1):7-20. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2019.08.002>
 167. Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, et al. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep*. 2007;30(6):711-719. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.6.711>
 168. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somozza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-2415. <https://doi.org/10.1001/jama.2013.281250>
 169. Lewis KE, Seale L, Bartle IE, Watkins AJ, Ebdon P. Early predictors of CPAP use for the treatment of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2004;27(1):134-138. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.1.134>
 170. Pépin JL, Woehrle H, Liu D, Shao S, Armitstead JP, Cistulli PA, et al. Adherence to Positive Airway Therapy After Switching From CPAP to ASV: A Big Data Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(1):57-63. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6880>
 171. Cistulli PA, Armitstead J, Pepin JL, Woehrle H, Nunez CM, Benjafield A, et al. Short-term CPAP adherence in obstructive sleep apnea: a big data analysis using real world data. *Sleep Med*. 2019;59:114-116. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.004>
 172. Jacobsen AR, Eriksen F, Hansen RW, Erlandsen M, Thorup L, Damgård MB, et al. Determinants for adherence to continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. *PLoS One*. 2017;12(12):e0189614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0189614>
 173. Kohler M, Smith D, Tippett V, Stradling JR. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax*. 2010;65(9):829-832. <https://doi.org/10.1136/thx.2010.135848>
 174. Genzor S, Prasko J, Vanek J, Asswad AG, Najjarpour S, Sova M. Adherence of obstructive sleep apnoea syndrome patients to positive airway pressure therapy - 10-year follow-up [published online ahead of print, 2021 Jul 2]. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*. 2021;10.5507/bp.2021.041. <https://doi.org/10.5507/bp.2021.041>
 175. Richards D, Bartlett DJ, Wong K, Malouff J, Grunstein RR. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: a randomized trial. *Sleep*. 2007;30(5):635-640. <https://doi.org/10.1093/sleep/30.5.635>
 176. Lettieri CJ, Shah AA, Holley AB, Kelly WF, Chang AS, Roop SA, et al. Effects of a short course of eszopiclone on continuous positive airway pressure adherence: a randomized trial. *Ann Intern Med*. 2009;151(10):696-702. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-151-10-200911170-00006>
 177. Siccoli MM, Pepperell JC, Kohler M, Craig SE, Davies RJ, Stradling JR. Effects of continuous positive airway pressure on quality of life in patients with moderate to severe obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Sleep*. 2008;31(11):1551-1558. <https://doi.org/10.1093/sleep/31.11.1551>
 178. Tomfohr LM, Ancoli-Israel S, Loreda JS, Dimsdale JE. Effects of continuous positive airway pressure on fatigue and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea: data from a randomized controlled trial. *Sleep*. 2011;34(1):121-126. <https://doi.org/10.1093/sleep/34.1.121>
 179. George CF. Reduction in motor vehicle collisions following treatment of sleep apnoea with nasal CPAP. *Thorax*. 2001;56(7):508-512. <https://doi.org/10.1136/thx.56.7.508>
 180. Faccenda JF, Mackay TW, Boon NA, Douglas NJ. Randomized placebo-controlled trial of continuous positive airway pressure on blood pressure in the sleep apnea-hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(2):344-348. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.2.2005037>
 181. Myhill PC, Davis WA, Peters KE, Chubb SA, Hillman D, Davis TM. Effect of continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular risk factors in patients with type 2 diabetes and obstructive sleep apnea. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012;97(11):4212-4218. <https://doi.org/10.1210/jc.2012-2107>
 182. Barbé F, Durán-Cantolla J, Sánchez-de-la-Torre M, Martínez-Alonso M, Carmona C, Barceló A, et al. Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2012;307(20):2161-2168. <https://doi.org/10.1001/jama.2012.4366>
 183. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016;375(10):919-931. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606599>
 184. Xie J, Sert Kuniyoshi FH, Covassin N, Singh P, Gami AS, Chahal CAA, et al. Excessive Daytime Sleepiness Independently Predicts Increased Cardiovascular Risk After Myocardial Infarction. *J Am Heart Assoc*. 2018;7(2):e007221. <https://doi.org/10.1161/JAHA.117.007221>
 185. Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev*. 2011;15(6):343-356. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2011.01.003>
 186. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):173-178. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-119MG>
 187. Shamim-Uzzaman QA, Bae CJ, Ehsan Z, Setty AR, Devine M, Dhankikar S, et al. The use of telemedicine for the diagnosis and treatment of sleep disorders: an American Academy of Sleep Medicine update. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(5):1103-1107. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9194>
 188. Bruyneel M. Telemedicine in the diagnosis and treatment of sleep apnoea. *Eur Respir Rev*. 2019;28(151):180093. <https://doi.org/10.1183/16000617.0093-2018>
 189. Schutte-Rodin S. Telehealth, Telemedicine, and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin*. 2020;15(3):359-375. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2020.05.003>
 190. Pépin JL, Tamisier R, Hwang D, Mereddy S, Parthasarathy S. Does remote monitoring change OSA management and CPAP adherence?. *Respirology*. 2017;22(8):1508-1517. <https://doi.org/10.1111/resp.13183>
 191. Hoet F, Libert W, Sanida C, Van den Broecke S, Bruyneel AV, Bruyneel M. Telemonitoring in continuous positive airway pressure-treated patients improves delay to first intervention and early compliance: a randomized trial. *Sleep Med*. 2017;39:77-83. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.08.016>
 192. Budhiraja R, Parthasarathy S, Drake CL, Roth T, Sharief I, Budhiraja P, et al. Early CPAP use identifies subsequent adherence to CPAP therapy. *Sleep*. 2007;30(3):320-324. PMID: 17425228
 193. Bros JS, Poulet C, Arnol N, Deschaux C, Gandit M, Charavel M. Acceptance of Telemonitoring Among Patients with Obstructive

- Sleep Apnea Syndrome: How is the Perceived Interest by and for Patients?. *Telemed J E Health*. 2018;24(5):351-359. <https://doi.org/10.1089/tmj.2017.0134>
194. Chen C, Wang J, Pang L, Wang Y, Ma G, Liao W. Telemonitor care helps CPAP compliance in patients with obstructive sleep apnea: a systemic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ther Adv Chronic Dis*. 2020;11:2040622320901625. <https://doi.org/10.1177/2040622320901625>
195. Labarca G, Schmidt A, Dreyse J, Jorquera J, Barbe F. Telemedicine interventions for CPAP adherence in obstructive sleep apnea patients: Systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2021;60:101543. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2021.101543>
196. Drager LF, Malhotra A, Yan Y, Pépin JL, Armitstead JP, Woehrlé H, et al. Adherence with positive airway pressure therapy for obstructive sleep apnea in developing vs. developed countries: a big data study. *J Clin Sleep Med*. 2021;17(4):703-709. <https://doi.org/10.5664/jcsm.9008>
197. Srijiithesh PR, Aghoram R, Goel A, Dhanya J. Positional therapy for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2019;5(5):CD010990. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD010990.pub2>
198. Hudgel DW, Patel SR, Ahasic AM, Bartlett SJ, Bessesen DH, Coaker MA, et al. The Role of Weight Management in the Treatment of Adult Obstructive Sleep Apnea. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(6):e70-e87. <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1326ST>
199. Peppard PE, Young T. Exercise and sleep-disordered breathing: an association independent of body habitus. *Sleep*. 2004;27(3):480-484. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.3.480>
200. Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM, et al. Clinical Practice Guideline for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea and Snoring with Oral Appliance Therapy: An Update for 2015. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(7):773-827. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4858>
201. Lim J, Lasserson TJ, Fleetham J, Wright J. Oral appliances for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;2006(1):CD004435. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD004435.pub3>
202. Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, Mihailidou AS, Srinivasan VK, Yee BJ, et al. Health outcomes of continuous positive airway pressure versus oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(8):879-887. <https://doi.org/10.1164/rccm.201212-2223OC>
203. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2007;11(1):1-22. <https://doi.org/10.1007/s11325-006-0084-8>
204. Brimiouille M, Chaidas K. Nasal function and CPAP use in patients with obstructive sleep apnoea: a systematic review. *Sleep Breath*. 2021;10.1007/s11325-021-02478-x. <https://doi.org/10.1007/s11325-021-02478-x>
205. 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):1408-1413. <https://doi.org/10.1093/sleep/33.10.1408>
206. Zaghi S, Holtz JE, Certal V, Abdullatif J, Guillemainault C, Powell NB, et al. Maxillomandibular Advancement for Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Meta-analysis. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;142(1):58-66. <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.2678>
207. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, et al. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014;370(2):139-149. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1308659>
208. Costantino A, Rinaldi V, Moffa A, Luccarelli V, Bressi F, Cassano M, et al. Hypoglossal nerve stimulation long-term clinical outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Breath*. 2020;24(2):399-411. <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01923-2>
209. Fritscher LG, Canani S, Mottin CC, Fritscher CC, Berleze D, Chapman K, et al. Bariatric surgery in the treatment of obstructive sleep apnea in morbidly obese patients. *Respiration*. 2007;74(6):647-652. <https://doi.org/10.1159/000107736>
210. Zhang Y, Wang W, Yang C, Shen J, Shi M, Wang B. Improvement in Nocturnal Hypoxemia in Obese Patients with Obstructive Sleep Apnea after Bariatric Surgery: a Meta-Analysis. *Obes Surg*. 2019;29(2):601-608. <https://doi.org/10.1007/s11695-018-3573-5>
211. Sjöström L, Narbro K, Sjöström CD, Karason K, Larsson B, Wedel H, et al. Effects of bariatric surgery on mortality in Swedish obese subjects. *N Engl J Med*. 2007;357(8):741-752. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa066254>
212. Kong WT, Chopra S, Kopf M, Morales C, Khan S, Zuccala K, et al. Perioperative Risks of Untreated Obstructive Sleep Apnea in the Bariatric Surgery Patient: a Retrospective Study. *Obes Surg*. 2016;26(12):2886-2890. <https://doi.org/10.1007/s11695-016-2203-3>
213. Carron M, Zaranonello F, Tellaroli P, Ori C. Perioperative noninvasive ventilation in obese patients: a qualitative review and meta-analysis. *Surg Obes Relat Dis*. 2016;12(3):681-691. <https://doi.org/10.1016/j.soard.2015.12.013>
214. Buchwald H, Avidor Y, Braunwald E, Jensen MD, Pories W, Fahrback K, et al. Bariatric surgery: a systematic review and meta-analysis [published correction appears in *JAMA*. 2005 Apr 13;293(14):1728]. *JAMA*. 2004;292(14):1724-1737. <https://doi.org/10.1001/jama.292.14.1724>
215. Furlan SF, Drager LF, Santos RN, Damiani LP, Bersch-Ferreira AC, Miranda TA, et al. Three-year effects of bariatric surgery on obstructive sleep apnea in patients with obesity grade 1 and 2: a sub-analysis of the GATEWAY trial. *Int J Obes (Lond)*. 2021;45(4):914-917. <https://doi.org/10.1038/s41366-021-00752-2>
216. Guimaraes 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):962-966. <https://doi.org/10.1164/rccm.200806-981OC>
217. Hsu B, Emperumal CP, Grbach VX, Padilla M, Enciso R. Effects of respiratory muscle therapy on obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(5):785-801. <https://doi.org/10.5664/jcsm.8318>
218. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:21-34. <https://doi.org/10.2147/NSS.S124657>
219. Chebbo A, Tfaili A, Jones SF. Hypoventilation syndromes. *Med Clin North Am*. 2011;95(6):1189-1202. <https://doi.org/10.1016/j.mcna.2011.09.002>
220. Brown LK. Hypoventilation syndromes. *Clin Chest Med*. 2010;31(2):249-270. <https://doi.org/10.1016/j.ccm.2010.03.002>
221. Mokhlesi B, Tulaimat A, Faibussowitsch I, Wang Y, Evans AT. Obesity hypoventilation syndrome: prevalence and predictors in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2007;11(2):117-124. <https://doi.org/10.1007/s11325-006-0092-8>
222. Mokhlesi B, Masa JF, Brozek JL, Gurubhagavatula I, Murphy PB, Piper AJ, et al. Evaluation and Management of Obesity Hypoventilation Syndrome. An Official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline [published correction appears in *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Nov 15;200(10):1326]. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;200(3):e6-e24. <https://doi.org/10.1164/rccm.201905-1071ST>
223. Athayde RAB, Oliveira Filho JRB, Lorenzi Filho G, Genta PR. Obesity hypoventilation syndrome: a current review. *J Bras Pneumol*. 2018;44(6):510-518. <https://doi.org/10.1590/s1806-37562017000000332>
224. Piper AJ, Grunstein RR. Obesity hypoventilation syndrome: mechanisms and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183(3):292-298. <https://doi.org/10.1164/rccm.201008-1280CI>
225. Benditt JO, Boitano LJ. Pulmonary issues in patients with chronic neuromuscular disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(10):1046-1055. <https://doi.org/10.1164/rccm.201210-1804CI>
226. Baydur A, Layne E, Aral H, Krishnareddy N, Topacio R, Frederick G, et al. Long term non-invasive ventilation in the community for patients with musculoskeletal disorders: 46 year experience and review. *Thorax*. 2000;55(1):4-11. <https://doi.org/10.1136/thorax.55.1.4>
227. Buyse B, Meersseman W, Demedts M. Treatment of chronic respiratory failure in kyphoscoliosis: oxygen or ventilation?. *Eur Respir J*. 2003;22(3):525-528. <https://doi.org/10.1183/09031936.03.00076103>
228. Vanderlaan M, Holbrook CR, Wang M, Tuell A, Gozal D. Epidemiologic survey of 196 patients with congenital central hypoventilation syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2004;37(3):217-229. <https://doi.org/10.1002/ppul.10438>
229. Windisch W, Hennings E, Storre JH, Matthys H, Sorichter S. Long-term survival of a patient with congenital central hypoventilation syndrome despite the lack of continuous ventilatory support. *Respiration*. 2004;71(2):195-198. <https://doi.org/10.1159/000076685>
230. Weese-Mayer DE, Silvestri JM, Kenny AS, Ilbawi MN, Hauptman

- SA, Lipton JW, et al. Diaphragm pacing with a quadripolar phrenic nerve electrode: an international study. *Pacing Clin Electrophysiol.* 1996;19(9):1311-1319. <https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.1996.tb04209.x>
231. Weitzenblum E, Chaouat A, Kessler R, Canuet M. Overlap syndrome: obstructive sleep apnea in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):237-241. <https://doi.org/10.1513/pats.200706-077MG>
232. Owens RL, Malhotra A. Sleep-disordered breathing and COPD: the overlap syndrome. *Respir Care.* 2010;55(10):1333-1346.
233. Muza RT. Central sleep apnoea-a clinical review. *J Thorac Dis.* 2015;7(5):930-937. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.04.45>
234. Ishikawa O, Oks M. Central Sleep Apnea. *Clin Geriatr Med.* 2021;37(3):469-481. <https://doi.org/10.1016/j.cger.2021.04.009>
235. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central sleep apnea: Pathophysiology and treatment. *Chest.* 2007;131(2):595-607. <https://doi.org/10.1378/chest.06.2287>
236. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172(11):1363-1370. <https://doi.org/10.1164/rccm.200412-1631SO>
237. Donovan LM, Kapur VK. Prevalence and Characteristics of Central Compared to Obstructive Sleep Apnea: Analyses from the Sleep Heart Health Study Cohort. *Sleep.* 2016;39(7):1353-1359. <https://doi.org/10.5665/sleep.5962>
238. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999;160(4):1101-1106. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.160.4.9903020>
239. Oldenburg O, Lamp B, Faber L, Teschler H, Horstkotte D, Töpfer V. Sleep-disordered breathing in patients with symptomatic heart failure: a contemporary study of prevalence in and characteristics of 700 patients. *Eur J Heart Fail.* 2007;9(3):251-257. <https://doi.org/10.1016/j.ejheart.2006.08.003>
240. Küpper T, Schöffl V, Netzer N. Cheyne stokes breathing at high altitude: a helpful response or a troublemaker?. *Sleep Breath.* 2008;12(2):123-127. <https://doi.org/10.1007/s11325-007-0155-5>
241. Schütz SG, Lisabeth LD, Hsu CW, Kim S, Chervin RD, Brown DL. Central sleep apnea is uncommon after stroke. *Sleep Med.* 2021;77:304-306. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2020.08.025>
242. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology.* 2019;92(7):e648-e654. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006904>
243. Pattinson KT. Opioids and the control of respiration. *Br J Anaesth.* 2008;100(6):747-758. <https://doi.org/10.1093/bja/aen094>
244. Wang D, Teichtahl H, Drummer O, Goodman C, Cherry G, Cunnington D, et al. Central sleep apnea in stable methadone maintenance treatment patients. *Chest.* 2005;128(3):1348-1356. <https://doi.org/10.1378/chest.128.3.1348>
245. Randerath W, Verbraecken J, Andreas S, Arzt M, Bloch KE, Brack T, et al. Definition, discrimination, diagnosis and treatment of central breathing disturbances during sleep. *Eur Respir J.* 2017;49(1):1600959. <https://doi.org/10.1183/13993003.00959-2016>
246. Bradley TD, Logan AG, Kimoff RJ, Sériès F, Morrison D, Ferguson K, et al. Continuous positive airway pressure for central sleep apnea and heart failure. *N Engl J Med.* 2005;353(19):2025-2033. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa051001>
247. Granton JT, Naughton MT, Benard DC, Liu PP, Goldstein RS, Bradley TD. CPAP improves inspiratory muscle strength in patients with heart failure and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996;153(1):277-282. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542129>
248. Cowie MR, Woehrlie H, Wegscheider K, Angermann C, d'Ortho MP, Erdmann E, et al. Adaptive Servo-Ventilation for Central Sleep Apnea in Systolic Heart Failure. *N Engl J Med.* 2015;373(12):1095-1105. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1506459>
249. Potratz M, Sohns C, Dumitrescu D, Sommer P, Fox H. Phrenic Nerve Stimulation Improves Physical Performance and Hypoxemia in Heart Failure Patients with Central Sleep Apnea. *J Clin Med.* 2021;10(2):202. <https://doi.org/10.3390/jcm10020202>
250. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016;47(1):69-94. <https://doi.org/10.1183/13993003.00385-2015>
251. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):242-252. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-135MG>
252. Gipson K, Lu M, Kinane TB. Sleep-Disordered Breathing in Children [published correction appears in *Pediatr Rev.* 2019 May;40(5):261]. *Pediatr Rev.* 2019;40(1):3-13. <https://doi.org/10.1542/pir.2018-0142>
253. Schwengel DA, Dalesio NM, Stierer TL. Pediatric obstructive sleep apnea. *Anesthesiol Clin.* 2014;32(1):237-261. <https://doi.org/10.1016/j.anclin.2013.10.012>
254. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2012;130(3):576-584. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1671>
255. 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):667-689. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.5.667>