

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS

IZABELLA PAOLA MANETTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FENÓTIPOS FISIOPATOLÓGICOS E RESPOSTA AO
TRATAMENTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO COM DISPOSITIVO DE
AVANÇO MANDIBULAR**

Campinas

2023

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

IZABELLA PAOLA MANETTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FENÓTIPOS FISIOPATOLÓGICOS E RESPOSTA AO
TRATAMENTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO COM DISPOSITIVO DE
AVANÇO MANDIBULAR**

Dissertação de Mestrado apresentada
ao Programa de Pós-Graduação *Stricto
Sensu* em Ciências da Saúde da Escola
de Ciências da Vida – PUC-Campinas
como requisito para obtenção do título
de Mestre em Ciências da Saúde.

Orientadora: Profa. Dra. Carla C. Enes

Campinas

2023

Ficha catalográfica elaborada por Adriane Elane Borges de Carvalho CRB 8/9313
Sistema de Bibliotecas e Informação - SBI - PUC-Campinas

616.8498 Manetta, Izabella Paola
M275a

Associação entre fenótipos fisiopatológicos e resposta ao tratamento da apneia obstrutiva do sono com dispositivo de avanço mandibular / Izabella Paola Manetta. - Campinas: PUC-Campinas, 2023.

81 f.

Orientador: Carla Cristina Enes Gomes.

Dissertação (Mestrado em Ciências da Saúde) - Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde, Escola de Ciências da Vida, Pontifícia Universidade Católica de Campinas, Campinas, 2023.

Inclui bibliografia.

1. Síndrome das apneias do sono . 2. Apnéia - Sono. 3. Mandíbula - Tratamento. I. Gomes, Carla Cristina Enes. II. Pontifícia Universidade Católica de Campinas. Escola de Ciências da Vida. Programa de Pós-Graduação Stricto Sensu em Ciências da Saúde. III. Título.

23. ed. CDD 616.8498

**PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE CAMPINAS
ESCOLA DE CIÊNCIAS DA VIDA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO *STRICTO SENSU* EM CIÊNCIAS DA SAÚDE**

IZABELLA PAOLA MANETTA

**ASSOCIAÇÃO ENTRE FENÓTIPOS FISIOPATOLÓGICOS E RESPOSTA AO
TRATAMENTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO COM DISPOSITIVO DE
AVANÇO MANDIBULAR**

Dissertação defendida e aprovada em 27 de
junho de 2023 pela Comissão Examinadora:

Dissertação defendida e aprovada em 27 de
junho de 2023 pela Comissão Examinadora:



Profa. Dra. Carla C. Enes
Orientadora e Presidente da Comissão
Examinadora
Pontifícia Universidade Católica de Campinas



Prof. Dr. Michel Burihan Cahali
Universidade de São Paulo



Prof. Dr. Sergio Luiz Pinheiro
Pontifícia Universidade Católica de Campinas

DEDICO este trabalho aos meus filhos, Marcela Manetta Signorini e Guilherme Manetta Signorini. Obrigada por transmitirem tanto amor, mesmo nos momentos em que precisei me ausentar. Vocês sempre foram e sempre serão minha motivação e minha força para crescer e realizar meus sonhos.

Este mestrado é dedicado a vocês.

Aos meus pais, minha base, minha origem e meu porto seguro.

Aos meus irmãos, com os quais posso contar a qualquer momento e em quaisquer circunstâncias.

AGRADECIMENTOS

A Deus pela vida, força e coragem para buscar a realização dos meus sonhos.

À minha família pelo apoio incondicional em cada etapa deste projeto.

Aos meus pacientes, obrigada por confiarem a mim seu bem mais preciso: sua saúde.

À Profa. Dra. Carla Cristina Enes por todo aprendizado. Sem sua orientação, dedicação, apoio, cuidado e profissionalismo, este trabalho não seria possível. Gratidão!

Ao Prof. Dr. Bruno Bernardo Duarte que, além de um amigo, vem sendo meu grande incentivador na área do Sono. Este trajeto é fruto do seu apoio e do aprendizado constante que me proporciona. Serei sempre grata!

À Profa. Dra. Luciana Bertoldi Nucci por toda ajuda, e ao Prof. Dr. Sergio Luiz Pinheiro pela gentileza em fazer parte da minha banca de defesa.

Ao Prof. Dr. Michel Burihan Cahali pela inspiração como pesquisador e cirurgião. Obrigada pela disponibilidade em fazer parte da minha banca de defesa.

Ao meu grande amigo e parceiro de profissão, Dr. Nelson Solcia Filho, obrigada pelo apoio e incentivo em cada etapa desse processo.

A todos aqueles que estiveram ao meu lado nesse caminho, em especial meus amigos de mestrado, Dr. Marcos Oliveira Siebra Coelho e Marília Marinello Fernandes, pela ajuda e companheirismo durante esses anos.

Aos Hospital e Maternidade Celso Pierro, seus funcionários e colaboradores, onde tive orgulho de me tornar cirurgiã bucomaxilofacial e de concluir esta etapa.

Ao Serviço de Otorrinolaringologia da PUC-Campinas, chefes e residentes, obrigada por sempre me receberem de braços abertos.

RESUMO

A apneia obstrutiva do sono é uma condição clínica comum que ocorre pelo estreitamento da faringe durante o sono. Diversos estudos tornaram popular o uso dos dispositivos intraorais de avanço mandibular no tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono. A relação entre os resultados do tratamento e características fenotípicas individuais constitui um aspecto crítico na decisão clínica, visto que a literatura ainda é escassa nesse domínio. O objetivo deste trabalho foi avaliar a relação entre fenótipos fisiopatológicos de pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono, baseados em polissonografia, morfoantropometria e cefalometria, e a resposta ao tratamento com dispositivos de avanço mandibular. Foi realizado um estudo comparativo tipo antes e depois a partir dos dados de prontuários dos pacientes. Participaram do estudo 31 pacientes com diagnóstico de síndrome da apneia obstrutiva do sono a partir da polissonografia tipo I indicados para tratamento com dispositivos de avanço mandibular, atendidos no serviço de Otorrinolaringologia do Hospital PUC-Campinas no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2022. Os participantes foram classificados em fenótipos da síndrome da apneia obstrutiva do sono (componente anatômico, baixo limiar para despertar, instabilidade do controle ventilatório e disfunção dos músculos da via aérea superior) com base nas características fisiopatológicas polissonográficas. A variável 'desfecho' refere-se à resposta ao tratamento da apneia obstrutiva do sono com os dispositivos de avanço mandibular, avaliada a partir da variação do índice de apneia e hipopneia pré e pós-tratamento. Os participantes foram classificados em duas categorias: respondedores e não-respondedores. Além disso, foram coletados dados antropométricos e cefalométricos diretamente dos prontuários e exames complementares ao tratamento. Para comparar os resultados pré e pós-tratamento foi utilizado o teste de Wilcoxon e para a comparação de variáveis entre respondedores e não-respondedores foi utilizado o teste de Mann-Whitney. Para identificar as associações significativas foi realizado o teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher, os quais apontaram os fenótipos 'anatômico' e 'resposta muscular' como estatisticamente significantes. Além disso, associação entre os fenótipos fisiopatológicos e a resposta ao tratamento foi avaliada pela análise de regressão linear múltipla a partir de dois modelos, sendo o valor do índice de apneia e hipopneia pós-tratamento a variável dependente. As variáveis independentes utilizadas no modelo I foram índice de apneia e hipopneia,

tempo de saturação de oxihemoglobina abaixo de 90% e índice de massa corporal pré-tratamento. Já no modelo II, além do índice de apneia e hipopneia pré-tratamento, foram incluídos todos os fenótipos identificados. Os resultados sugerem que o fenótipo 'resposta muscular', assim como a medida das distâncias inter molares e pré-molares podem ser úteis na decisão clínica para esse tratamento. O valor do índice de apneia e hipopneia em sono REM tornou-se um dos dados mais relevantes na indicação deste tratamento na apneia obstrutiva do sono. Os resultados obtidos neste estudo constituem indicadores preliminares de que fenótipos polissonográficos podem ser úteis na indicação dos dispositivos de avanço mandibular para pacientes com síndrome da apneia obstrutiva do sono.

Palavras-Chave: Apneia do Sono. Dispositivos de avanço mandibular. Fenótipo. Polissonografia.

ABSTRACT

Obstructive sleep apnea is a common clinical condition that occurs due to the narrowing of the pharynx during sleep. Several studies have popularized the use of intraoral mandibular advancement devices in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome. The relationship between treatment results and individual phenotypic characteristics is a critical aspect in the clinical decision, since the literature is still scarce in this domain. The objective of this study was to evaluate the relationship between pathophysiological phenotypes of patients with obstructive sleep apnea syndrome, based on polysomnography, morphoanthropometry and cephalometry, and the response to treatment with mandibular advancement devices. A before-and-after comparative study was carried out based on data from the patients' medical records. The study included 31 patients diagnosed with obstructive sleep apnea syndrome based on type I polysomnography, indicated for treatment with mandibular advancement devices, treated at the Otorhinolaryngology service at Hospital PUC-Campinas from January 2018 to December 2022. Participants were classified according to phenotypes of obstructive sleep apnea syndrome (anatomical component, low threshold for awakening, instability of ventilatory control and dysfunction of the upper airway muscles). based on polysomnographic pathophysiological characteristics. The 'outcome' variable refers to the response to the treatment of obstructive sleep apnea with mandibular advancement devices, evaluated from the variation in the pre- and post-treatment apnea and hypopnea index. Participants were classified into two categories: responders and non-responders. In addition, anthropometric and cephalometric data were collected directly from the medical records and complementary tests to the treatment. To compare pre- and post-treatment results, the Wilcoxon test was used, and to compare variables between responders and non-responders, the Mann-Whitney test was used. To identify significant associations, the chi-square test or Fisher's exact test were performed, which indicated the 'anatomical' and 'muscle response' phenotypes as statistically significant. In addition, the association between pathophysiological phenotypes and response to treatment was evaluated using multiple linear regression analysis from two models, with the value of the post-treatment apnea and hypopnea index being the dependent variable. The independent variables used in model I were apnea and hypopnea index, oxyhemoglobin saturation time below 90% and pre-treatment body

mass index. In model II, in addition to the pre-treatment apnea and hypopnea index, all identified phenotypes were included. The results suggest that the 'muscle response' phenotype, as well as the measurement of intermolar and premolar distances, may be useful in the clinical decision for this treatment. The value of the apnea-hypopnea index in REM sleep has become one of the most relevant data for indicating this treatment in obstructive sleep apnea. The results obtained in this study constitute preliminary indicators that polysomnographic phenotypes can be useful in the indication of mandibular advancement devices for patients with obstructive sleep apnea syndrome.

Keywords: Sleep apnea. Phenotype. Mandibular advancement devices. Polysomnography.

LISTA DE FIGURAS E GRÁFICO

Figura	1	- Mecanismo de ação dos dispositivos de avanço mandibular através da projeção da mandíbula	29
Figura	2	- Dispositivo de avanço mandibular	31
Gráfico	1	- Gráficos de dispersão do IAH derivado do modelo usando o valor de regressão <i>versus</i> o IAH real pós-tratamento do modelo I (A) ($r^2 = 0,555$) e do modelo II (B) (r^2 ajustado = 0,664).	50

LISTA DE TABELAS E QUADRO

Tabela 1	- Variáveis polissonográficas consideradas na inferência dos fenótipos	40
Tabela 2	- Características da amostra segundo dados demográficos, morfoantropométricos e polissonográficos	43
Tabela 3	- Características da amostra segundo dados cefalométricos e distância entre molares e pré-molares	44
Tabela 4	- Características da amostra segundo a classificação fenotípica	45
Tabela 5	- Distribuição das variáveis polissonográficas pré e pós-tratamento com dispositivo intraorais de avanço mandibular	46
Tabela 6	- Distribuição dos pacientes segundo resposta ao tratamento com DAM e gravidade da apneia pré-tratamento	46
Tabela 7	- Distribuição das variáveis demográficas, morfoantropométricas e de avanço mandibular de acordo com a resposta dos pacientes ao tratamento	47
Tabela 8	- Comparação das medianas (p25; p75) das variáveis polissonográficas de acordo com a resposta dos pacientes ao tratamento	48
Tabela 9	- Comparação das medianas (p25; p75) das variáveis cefalométricas e distância entre molares e pré-molares de acordo com a resposta dos pacientes ao tratamento	48
Tabela 10	- Distribuição dos escores fenotípicos dos pacientes de acordo com a resposta dos pacientes ao tratamento	49
Tabela 11	- Resultados dos modelos de regressão linear múltipla	50
Quadro 1	- Dados do exame polissonográfico	38

LISTA DE SIGLAS

AAMS	Academia Americana de Medicina do Sono (<i>American Academy of Sleep Medicine</i>)
AMM	Avanço Maxilomandibular
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
CPAP	Aparelho de Pressão Aérea Positiva Contínua
DAM	Dispositivo de Avanço Mandibular
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Polígrafo do Eletroencefalograma
EMG	Eletromiografia
EOG	Eletro-oculograma
IAH	Índice Apneia e Hipopneia:
IDO	Índice de Dessaturação de Oxihemoglobina
IDR	Índice de Distúrbio Respiratório
IAHrem	Índice Apneia e Hipopneia em Sono REM
IAHnrem	Índice Apneia e Hipopneia em Sono não REM
IHipop	Índice de Hipopneia
IMC	Índice de Massa Corporal
LPMo	Largura do Palato Mole
PAP	Pressão Aérea Positiva
PSG	Polissonografia
PUC	Pontifícia Universidade Católica
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SatO ₂	Saturação de Oxihemoglobina
STAR	<i>Stimulation Therapy for Apnea Reduction</i>
VAS	Via Aérea Superior
UPPP	Úvulopalatofaringoplastia

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	17
2.1	Definição, epidemiologia, sinais e sintomas, consequências clínicas, diagnóstico e fisiopatologia	17
2.2	Fenótipos fisiopatológicos	22
2.3	Possibilidades terapêuticas em apneia obstrutiva do sono	25
2.3.1	Terapias conservadoras	25
2.3.2	Terapias cirúrgicas	28
2.3.3	Dispositivos de avanço mandibular	29
3	HIPÓTESE	33
4	JUSTIFICATIVA	34
5	OBJETIVOS	35
5.1	Objetivo Geral	35
5.2	Objetivos específicos	35
6	MÉTODOS	36
6.1	Desenho do estudo	36
6.2	Amostra do estudo	36
6.3	Procedimentos	37
6.4	Variáveis do estudo	38
6.4.1	Dados polissonográficos	38
6.4.2	Dispositivo de avanço mandibular	39
6.4.3	Inferência do(s) fenótipo(s) para SAOS por meio de dados da PSG	39
6.4.4	Dados morfoantropométricos e cefalométricos	40
6.4.5	Desfecho primário	41
6.4.6	Desfechos secundários	41
6.5	Análise estatística	41
6.6	Aspectos éticos	42
7	RESULTADOS	43
7.1	Caracterização descritiva da amostra	43
7.2	Comparação das variáveis de interesse nos períodos pré e pós-tratamento com DAM	45
7.3	Comparação das variáveis de interesse segundo a resposta dos pacientes ao tratamento	46

7.4 Associação entre resposta ao tratamento da SAOS com DAMs e diferentes fenótipos fisiopatológicos	50
8 DISCUSSÃO	51
9 CONCLUSÃO.....	57
REFERÊNCIAS.....	58
ANEXOS.....	69
Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP – PUC-Campinas.....	69
Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	78

1 INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por episódios repetitivos de obstrução completa (apneia) ou parcial (hipopneia) da via aérea superior durante o sono. Esses eventos podem resultar em distúrbios intermitentes dos gases sanguíneos, notadamente hipoxia e hipercapnia, aumentando o risco para diversas doenças (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014).

Uma estimativa baseada em estudos epidemiológicos indicou que a AOS afeta cerca de 1 bilhão de pessoas ao redor do mundo (BENJAFIELD *et al.*, 2019). No Brasil, estima-se que aproximadamente 33% da população adulta da cidade de São Paulo tenha AOS, com maior prevalência entre homens, obesos e idosos (TUFIK *et al.*, 2010). A alta prevalência desse distúrbio torna a AOS um problema de saúde pública relevante (ECKERT; MALHOTRA, 2008; JENNUM; KJELLBERG, 2011), já que é responsável por gastos expressivos nos sistemas de saúde em todo mundo (JENNUM; KJELLBERG, 2011).

A fisiopatologia da doença é multifatorial e ainda não totalmente esclarecida. Sabe-se que a topografia anatômica dos colapsos ocorre na faringe e que as forças que tendem a estreitá-la sobrepõem as que a mantêm pérvia durante o sono (FRIEDMAN; IBRAHIM; JOSEPH, 2004; ZONATO *et al.*, 2005). Há um reconhecimento crescente de que a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é uma desordem heterogênea em termos de fatores de risco, apresentação clínica, fisiopatologia, risco de comorbidades e resposta ao tratamento. Dessa forma, a fisiopatologia da SAOS pode ser considerada multifatorial e de apresentação dinâmica, sob distintas vertentes, tornando crucial a investigação do fenótipo fisiopatológico de cada paciente na tentativa de garantir uma identificação rigorosa e uma terapia personalizada que resultem em maior eficácia do tratamento proposto (CISTULLI; SUTHERLAND, 2019).

As consequências diurnas da AOS incluem uma variedade de sintomas que prejudicam significativamente a qualidade de vida dos pacientes (YOUNG; PEPPARD; GOTTLIEB, 2002). Para além da repercussão sobre a saúde individual, a AOS também impacta a saúde coletiva ao influenciar, por exemplo, a taxa de acidentes e quedas (ALHEJAILI *et al.*, 2021; STEVENS *et al.*, 2020), a produtividade laboral (NENA *et al.*, 2010) e as relações socioafetivas (BILYUKOV *et al.*, 2018). Além disso,

a AOS é um fator de risco independente para o desenvolvimento de doença sistêmica, nomeadamente de origem cardiometabólica, como hipertensão, doença arterial coronariana e disfunção endotelial (KOHLENER; STRADLING, 2010), entre outras, aumentando o risco de mortalidade (PUNJABI *et al.*, 2009).

A síndrome da apneia obstrutiva do sono é diagnosticada a partir da polissonografia (PSG) tipo I de noite inteira (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014), exame considerado padrão-ouro para identificação de distúrbios associados ao sono. A monitorização é realizada por meio do registro de variáveis eletrofisiológicas como Eletroencefalograma (EEG), Eletro-Oculograma (EOG), Eletromiograma (EMG), Eletrocardiograma (ECG), Saturação da oxi-hemoglobina (SatO₂), fluxo aéreo e cinta torácica e abdominal (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2020).

Nos últimos anos, a medicina do sono aplicada ao estudo da SAOS, alinhada à medicina individual e de precisão, tem definido diferentes tipos de fenótipos na tentativa de explicar a fisiopatologia de cada paciente. Existem quatro tipos de fenótipos para a SAOS, a saber: fenótipo anatômico, baixo limiar para despertar, instabilidade do controle ventilatório e disfunção muscular (FRIEDMAN *et al.*, 2000; LI *et al.*, 2017).

Sob a perspectiva do fator anatômico, uma via aérea superior estreita é geralmente mais propensa a colapsar (ECKERT; MALHOTRA, 2008). Entretanto, fatores não-anatômicos - como uma resposta pobre da musculatura dilatadora da Via Aérea Superior (VAS) frente a um evento respiratório (MEZZANOTTE; TANGEL; WHITE, 1992; JORDAN *et al.*, 2007); um baixo limiar de despertar do sono, gerando cessação de uma apneia ou hipopneia (REMMERS *et al.*, 1978) e evitando eventos mais graves (NIGRO; RHODIUS, 2005) e a instabilidade do sistema respiratório durante o sono frente às perturbações na respiração (STANCHINA *et al.*, 2007) - também são considerados importantes mecanismos fisiopatológicos da SAOS (WELLMAN *et al.*, 2013).

Entre as modalidades de tratamento disponíveis atualmente, a terapia de pressão positiva contínua na via aérea superior (CPAP), desenvolvida por Sullivan (SULLIVAN *et al.*, 1981), é considerada a mais eficaz para SAOS (McDAID *et al.*, 2009). Contudo, apesar de todos os benefícios, a adesão a ela é geralmente baixa, sendo frequentemente mal tolerada ou realizada de maneira subótima pelos pacientes

(WEAVER; GRUNSTEIN, 2008). Nesse contexto, surgiu a necessidade de desenvolver outras modalidades de tratamento para a doença. O resultado de cada tratamento é variável na literatura e os estudos com resultados de longo prazo ainda são escassos (VERSE; MAURER; PIRSIG, 2002).

Os Dispositivos de Avanço Mandibular (DAMs) são instrumentos terapêuticos desenvolvidos para serem utilizados na cavidade oral durante o sono com o objetivo de evitar colapso entre os tecidos da orofaringe e da base da língua (ALENCAR JÚNIOR; FABBRO; SANITÁ, 2020). A melhora da anatomia faríngea ocorre por ganho volumétrico da VAS, especialmente em sua dimensão lateral, promovido pelo reposicionamento de tecidos e pela ativação da musculatura dilatadora durante o uso do dispositivo (MARKLUND; VERBRAECKEN; RANDERATH, 2012).

A terapia com DAM é o tratamento mais amplamente utilizado para os distúrbios respiratórios obstrutivos do sono após o CPAP (WEAVER; GRUNSTEIN, 2008), sendo considerada altamente eficaz para o tratar o ronco e a SAOS leve a moderada. Embora menos eficaz que o CPAP para melhorar o Índice de Apneia e Hipopneia (IAH) na SAOS grave, os DAMs foram igualmente efetivos na melhora da sonolência diurna (SCHERR *et al.*, 2014), hipertensão arterial (SCHERR *et al.*, 2014; RAMAR *et al.*, 2015; DE VRIES *et al.*, 2018; SCHWARTZ *et al.*, 2018), função neurocognitiva, índices de qualidade de vida (SCHERR *et al.*, 2014; RAMAR *et al.*, 2015) e mortalidade cardiovascular quando comparados ao CPAP (ANANDAM *et al.*, 2013; SCHERR *et al.*, 2014; SCHWARTZ *et al.*, 2018).

Estudos sobre fenótipos entre portadores da SAOS submetidos ao tratamento com DAM vêm mostrando que cerca de uma parcela desses pacientes tem pouca ou nenhuma redução da gravidade da doença (SUTHERLAND *et al.*, 2014; SUTHERLAND *et al.*, 2015; BUIRET, G. *et al.*, 2021). Essas evidências tornam essencial a identificação dos pacientes com mais chance de sucesso na terapia com DAM a fim de otimizar essa modalidade de tratamento e evitar o desperdício de recursos na SAOS (CHEN *et al.*, 2020).

Apesar do conhecimento limitado sobre a influência dos fenótipos na SAOS (CHEN *et al.*, 2020), esses vêm sendo apontados como variáveis críticas nas escolhas terapêuticas para tratar a doença (ECKERT, 2018). Alguns trabalhos sugerem que as características fenotípicas podem ser usadas para prever a resposta ao tratamento com DAM (SUTHERLAND *et al.*, 2015; EDWARDS *et al.*, 2016; LAI; CARBERRY;

ECKERT, 2019). Não obstante às potenciais vantagens, o fato de que a identificação do fenótipo fisiopatológico de cada paciente é normalmente realizada por meio de estudos laboratoriais altamente sofisticados e onerosos torna sua aplicabilidade difícil na clínica diária. Entretanto, é possível, a partir do exame de polissonografia, inferir esses fenótipos (LI *et al.*, 2017).

Até o momento, não há estudos na literatura que correlacionam os resultados do tratamento com DAM à identificação de fenótipos fisiopatológicos baseados em dados polissonográficos. A identificação, através da polissonografia de noite completa (padrão-ouro para diagnóstico), das características fenotípicas dos pacientes que respondem bem ao tratamento com o DAM é, nesse contexto, oportuna e relevante.

2 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

2.1 Definição, epidemiologia, sinais e sintomas, consequências clínicas, diagnóstico e fisiopatologia

Inicialmente denominada como síndrome de Pickwick, a AOS foi originalmente descrita e caracterizada em pacientes obesos e sonolentos no ano de 1889. Entretanto, as primeiras gravações e registros da doença ocorreram na França, durante o final dos anos 1950 e 1960 (LAVIE, 2008).

Atualmente, a AOS é caracterizada por episódios repetitivos de obstrução completa (apneia) ou parcial (hipopneia) da VAS durante o sono que resultam em reduções na saturação de oxigênio no sangue arterial e que frequentemente são encerrados por breves despertares do sono (OSMAN *et al.*, 2018).

Por definição, as apneias obstrutivas são consideradas interrupções >90% no fluxo de ar por mais de 10 segundos durante o sono apesar do esforço ventilatório, e as hipopneias são geralmente definidas como reduções no fluxo aéreo acima de 30% que resultam na dessaturação de oxihemoglobina em pelo menos 3% ou em despertares do sono (RUEHLAND *et al.*, 2009).

A SAOS deve ser considerada quando o índice de apneia e hipopneia ou o Índice de Distúrbio Respiratório (IDR) do sono for ≥ 5 eventos/h de sono determinado por PSG, desde que associado a sintomas típicos como, por exemplo, sono não reparador, sonolência ou fadiga excessiva, sensação de sufocamento noturno, ronco e pausas respiratórias testemunhadas ou quando IAH/IDR ≥ 15 eventos/h sono, mesmo na ausência de sintomas (KAPUR *et al.*, 2017).

Os eventos respiratórios são mais comuns nos estágios N1, N2 e REM; entretanto, podem ocorrer em quaisquer estágios do sono, sendo mais extensos e associados à dessaturações mais graves quando ocorrem em sono REM e quando o paciente está em posição supina. Em geral, a saturação de oxihemoglobina retorna aos valores normais ao término do evento, mas pode permanecer baixa na presença de alguma patologia pulmonar ou se existirem eventos prolongados e/ou frequentes (KAPUR *et al.*, 2017).

Entre os sintomas mais comuns comentados pelos pacientes estão sensação de cansaço e falta de energia, independentemente do tempo que passam na cama

(BURGOS-SANCHEZ *et al.*, 2020), além de sonolência excessiva diurna, considerada uma das principais queixas de aproximadamente metade dos pacientes, sendo esse um importante fator de risco para acidentes (BONSIGNORE; MARRONE; FANFULLA, 2019). Apneias, hipopneias e ronco podem aumentar de forma considerável em função de alguns fatores que influenciam a sua representatividade epidemiológica. Entre eles, o consumo de álcool (BURGOS-SANCHEZ *et al.*, 2020), o uso de medicações sedativas antes de dormir (MASON; CATES; SMITH, 2015) ou o ganho ponderal (HUDGEL *et al.*, 2018).

Estudos epidemiológicos demonstram uma alta prevalência de AOS nas populações, com estimativa de cerca de 1 bilhão de pessoas afetadas ao redor do mundo (BENJAFIELD *et al.*, 2019). No Brasil, foi estimado que cerca de 33% da população adulta da cidade de São Paulo possui algum grau de AOS, sendo mais afetados os homens, os obesos e os idosos (TUFIK *et al.*, 2010).

A ocorrência da AOS diverge em relação ao gênero, com uma proporção de aproximadamente dois para um entre os homens quando comparados às mulheres. (FIETZE *et al.*, 2019). O envelhecimento e a menopausa resultam num maior risco de desenvolvimento da doença entre as mulheres, o que tende a diminuir a referida disparidade ao longo da vida. A doença ocorre em todos os grupos raciais e étnicos mas, entre os grupos de jovens e idosos, foi relatada com maior frequência em negros em comparação aos brancos (BONSIGNORE; SAARESRANTA; RIHA, 2019).

Diante da alta prevalência na população, a AOS pode ser considerada um problema de saúde pública relevante (ECKERT; MALHOTRA, 2008; JENNUM; KJELLBERG, 2011), gerando despesas expressivas aos sistemas de saúde em todo o mundo (JENNUM; KJELLBERG, 2011). Perante esse cenário, é inequívoca a urgência do desenvolvimento de estratégias em educação, diagnóstico e tratamento da AOS (BENJAFIELD *et al.*, 2019), mesmo em países desenvolvidos (APPLETON *et al.*, 2015; BENJAFIELD *et al.*, 2019).

No contexto clínico, a avaliação diagnóstica da AOS deve iniciar com exame físico dos sistemas respiratório, cardiovascular e neurológico, além de uma história completa do sono do indivíduo em questão. O profissional deve atentar-se aos relatos mais comuns, mas sem descuidar de sintomas atípicos da doença. Comorbidades frequentemente associadas à AOS, como a insônia, determinam quadros clínicos com

manifestações singulares, riscos aumentados e prognósticos menos previsíveis (MEIRA E CRUZ *et al.*, 2021), o que torna a identificação precoce vantajosa.

Algumas condições médicas associadas ao aumento do risco de AOS, como obesidade, hipertensão, acidente vascular cerebral e insuficiência cardíaca congestiva, devem ser exploradas e, se constatada a existência, identificadas. A avaliação clínica geral deve estabelecer uma hipótese diagnóstica e diagnósticos diferenciais, e, a partir desses, exame(s) complementar(es) apropriado(s) devem ser selecionados (KAPUR *et al.*, 2017).

O uso de questionários e algoritmos que consideram variáveis como sinais e sintomas de AOS podem ser úteis numa avaliação inicial; entretanto, não possuem desempenho diagnóstico suficiente para excluir ou confirmar a existência da doença (KAPUR *et al.*, 2017).

O exame diagnóstico considerado padrão-ouro diante da suspeita de AOS é a polissonografia tipo I de noite inteira, que deve ser realizada em laboratório do sono e sob supervisão de um técnico especializado (RUEHLAND *et al.*, 2009; TUFIK *et al.*, 2010; AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2020). Além de diagnosticar AOS, a PSG pode identificar outros distúrbios do sono comórbidos, incluindo a discriminação de variantes distintas de distúrbios respiratórios do sono (LYONS *et al.*, 2017). A PSG consiste em um exame composto por multisensores, com registro simultâneo do fluxo de ar (termístores, sensores de pressão de ar nasal), dos níveis de oxigênio no sangue (oxímetro de pulso), de esforço (pletismografia de indutância respiratória) e da atividade elétrica do coração (ECG), cérebro (EEG), olhos (EOG) e músculo esquelético (EMG). Outros sensores geralmente incluem posição corporal e, ocasionalmente, monitoramento de vídeo e áudio (LYONS *et al.*, 2017; AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2020).

A SAOS não tratada perpetua um quadro caracterizado por hipoxia/hipercapnia intermitentes, sono fragmentado, oscilações na pressão intratorácica e ativação do sistema nervoso simpático que acompanha irregularidade ventilatória durante o sono, resultando em diversas consequências clínicas com eventual agravamento do estado geral (KAPUR *et al.*, 2017). O prejuízo à qualidade de vida e à função diurna dos pacientes são consequências bem marcadas da doença, manifestadas, por exemplo, pela sonolência excessiva, pelo comprometimento neurocognitivo e por distúrbios de humor (YOUNG; PEPPARD; GOTTLIEB, 2002), e podem se traduzir em taxas mais

altas de acidentes de trabalho e automobilísticos (JACKSON; HOWARD; BARNES, 2011).

Estudos recentes identificaram a AOS como um fator de risco independente para diversos desfechos como demência (BARLETTA *et al.*, 2019), hipertensão arterial, doença arterial coronariana, disfunção endotelial levando a isquemia (KOHLER; STRADLING, 2010), arritmias cardíacas (MEHRA *et al.*, 2006), acidentes vasculares cerebrais, resistência à insulina (GOODSON; WUNG; ARCHBOLD, 2012) e mortalidade por qualquer causa (PUNJABI *et al.*, 2009). Assim, estratégias eficazes para o diagnóstico e tratamento da AOS se fazem necessárias a fim de minimizar os impactos negativos à saúde, sobretudo se considerarmos o grande contingente populacional afetado (BENJAFIELD *et al.*, 2019).

A fisiopatologia da doença é multifatorial e ainda não totalmente esclarecida (FRIEDMAN; IBRAHIM; JOSEPH, 2004; ZONATO *et al.*, 2005), podendo ocorrer em diferentes graus e combinações entre os indivíduos. Envolve questões anatômicas e não-anatômicas, como colapso da VAS resultante da deposição e distribuição de gordura relacionada à obesidade, alterações esqueléticas craniofaciais, redistribuição de fluido rostral durante o sono, alterações no limiar de despertar, instabilidade do centro ventilatório e resposta muscular reflexa frente à pressão negativa na VAS (ECKERT *et al.*, 2013; PACK 2016).

Anormalidades craniofaciais ou da VAS, como retrognatismo, hipertrofia adenoamigdaliana e obstrução nasal, também aumentam o risco de AOS (VEASEY; ROSEN, 2019). De acordo com Miles *et al.* (1996), não há evidências que suportam a tese de que características cefalométricas são a base para a etiologia direta da SAOS. No entanto, outros autores encontraram diferenças craniofaciais esqueléticas entre os pacientes com apneia obstrutiva do sono ao avaliar suas cefalometrias, mostrando a relação dessa questão com a SAOS. Entre as diferenças estão a retrusão mandibular severa e posição de osso hioide até bordo mandibular aumentado (JOHAL; PATEL; BATTAGEL, 2007; COSTA E SOUSA; DOS SANTOS GIL, 2013).

Outras medidas, como redução da altura facial, espaço aéreo faríngeo diminuído e distância aumentada do osso hioide em relação ao plano mandibular, mostraram correlação positiva com a SAOS (NEELAPU *et al.*, 2017). Outra revisão sistemática identificou uma relação entre a circunferência do pescoço, altura facial e

comprimento da mandíbula em adultos com SAOS quando comparados ao grupo controle (AGHA; JOHAL, 2017).

A VAS é uma estrutura tridimensional, e necessita de avaliação para além do plano sagital obtido na análise cefalométrica. No plano transversal, a atresia dos maxilares é uma anormalidade craniofacial de fácil análise clínica e com impacto na fisiopatologia e gravidade da AOS (SETO *et al.*, 2001). Estudos anteriores descreviam os possíveis mecanismos através dos quais a atresia maxilar poderia influenciar na obstrução das VASs, como o aumento da resistência nasal, levando ao desenvolvimento de um padrão de respirador oral típico do paciente apneico (HERSHEY; STEWART; WARREN, 1976), além da influência postural de retroposicionamento lingual (RILEY *et al.*, 1983), e vêm sendo reproduzidos ao longo dos anos (THULER *et al.*, 2021). Esses mecanismos destacam a complexa interação entre os fatores esqueléticos e os tecidos moles no desenvolvimento da AOS (GUILLEMINAUT *et al.*, 1995).

Parâmetros dentários como perfil dentário, classificação molar, sobressaliência, sobremordida e amplitude protrusiva vêm sendo avaliados em relação à gravidade da AOS e ao resultado do tratamento com DAM. Somente sobremordida e a retrusão máxima diferiram entre AOS leve, moderada e grave, porém outros parâmetros dentários não diferiram significativamente entre os grupos, nem se correlacionaram com a gravidade da AOS ou com o resultado do tratamento com DAM (UNIKEN VENEMA *et al.*, 2023).

Compreender e familiarizar-se com os sinais, sintomas, fatores de risco associados e comorbidades relevantes na AOS é de extrema importância. Grande parte desses fatores predispõe o indivíduo à doença, reduzindo o tamanho ou aumentando a colapsabilidade da faringe (VEASEY; ROSEN, 2019), e a obesidade é considerada o fator de risco mais importante (YOUNG; SKATRUD; PEPPARD, 2004).

2.2 Fenótipos fisiopatológicos

Atualmente, o IAH permanece como abordagem única no diagnóstico e conduta terapêutica da AOS. Seguindo nessa mesma linha, o tratamento conservador padrão geralmente é iniciado com CPAP e, somente após falha desse, são indicadas outras terapias de forma alternativa, a exemplo do DAM. Essa abordagem não considera a heterogeneidade dos indivíduos com AOS, refletida em diversos fatores de risco, causas fisiopatológicas, manifestações e consequências clínicas (ZINCHUK; YAGGI, 2020).

As causas fisiopatológicas da AOS variam consideravelmente entre os indivíduos (ECKERT; MALHOTRA, 2008). O colapso gerado por uma anatomia estreita da VAS é considerado a principal causa da doença (ECKERT, 2018; LI *et al.*, 2017). Entretanto, outros fatores não anatômicos, como capacidade de resposta dos músculos dilatadores da faringe frente a um evento respiratório durante o sono, a propensão a acordar diante de estímulo respiratório aumentado durante o sono (limiar de despertar), a estabilidade do controle ventilatório (*loop gain*) e o potencial de alterações relacionadas ao volume pulmonar também podem influenciar na patogênese e mediar a gravidade da doença (ECKERT; MALHOTRA, 2008; PUCCIA; WOODSON, 2020; ECKERT, 2018; LI *et al.*, 2017). Assim, surgiu a necessidade de identificar fenótipos não anatômicos como potenciais alvos terapêuticos (ECKERT, 2018; LI *et al.*, 2017).

O benefício esperado a partir da abordagem fenotípica é a criação de uma estratégia de diagnóstico e tratamento mais específica (ZINCHUK; YAGGI, 2020), direcionada com base em características genéticas, biomarcadoras, fenotípicas ou psicossociais que permitam a distinção de pacientes que apresentam o mesmo distúrbio (JAMESON; LONGO, 2015).

Na tentativa de determinar esses fenótipos, Eckert (2018) liderou uma série de estudos laboratoriais bem-sucedidos para determinar quais são os fatores anatômicos e os não anatômicos. Entretanto, devido ao custo elevado e à difícil aplicabilidade na prática clínica, autores vêm tentando classificar fenótipos da AOS a partir de métricas polissonográficas, características clínicas, demográficas, fisiológicas, sintomas e comorbidades (ZINCHUK *et al.*, 2017; ZINCHUK; YAGGI, 2020).

Apesar de vários estudos incluírem análise por agrupamento de sintomas, antropometria e comorbidades de pacientes portadores de AOS (BAILLY; DESTORS; GRILLET, 2016; GAGNADOUX; LE VAILLANT; PARIS, 2016), poucos examinaram *clusters* a partir de dados sobre características da PSG, suas implicações e associações com resultados de tratamentos. Por exemplo, estudos que examinam valores de IAH em sono REM mostram uma associação com hipertensão (MOKHLESI; FINN; HAGEN, 2014), o que aumenta a importância de que os pacientes mantenham o tratamento a noite toda, especialmente na segunda metade da noite, quando esse sono ocorre de forma mais predominante (AURORA *et al.*, 2018).

Nesse contexto, Li *et al.* (2017) sugeriram que os dados da PSG poderiam ser úteis em substituição aos dados laboratoriais para a determinação dos fenótipos, melhorando a previsibilidade dos resultados cirúrgicos da Úvulopalatofaringoplastia (UPPP) no tratamento da AOS. Após avaliarem os dados polissonográficos e resultados cirúrgicos, os autores concluíram que o fenótipo anatômico poderia ser inferido pelo IAH em sono REM (IAHrem). Considerando a anatomia um fator de maior relevância para manutenção da potência da VAS e diante da atonia muscular que ocorre durante essa fase do sono, um IAHrem elevado indicaria maior comprometimento anatômico e piores resultados cirúrgicos, enquanto poucos eventos em sono REM indicariam uma anatomia passível de correção cirúrgica.

O limiar de despertar foi determinado pela porcentagem de hipopneias em relação ao número total de eventos respiratórios. Quanto menor o limiar para despertar, menor a chance de ativação dos mecanismos compensatórios da VAS e, portanto, maior a predisposição aos eventos. As hipopneias foram identificadas por microdespertares eletroencefalográficos, sendo o maior número de hipopneias provavelmente relacionado à maior ocorrência de despertares durante o sono. Dessa forma, quanto mais hipopneias em relação ao total de eventos respiratórios, maior a indicação de um provável fenótipo de baixo limiar de despertar e melhor a resposta cirúrgica devido aos colapsos parciais da VAS (LI *et al.*, 2017).

O controle ventilatório pode ser estimado a partir do total de eventos respiratórios centrais e mistos. Um número maior de eventos desse tipo denota um controle ventilatório deficiente e indica uma provável instabilidade respiratória (*loop*

gain elevado), levando ao agravamento da AOS nesses pacientes, os quais teriam pior resposta cirúrgica (LI *et al.*, 2017).

Por fim, a resposta muscular pode ser estimada pela fração entre o IAHrem com IAH não REM (IAHnrem). O racional baseia-se no fato de que indivíduos que possuem uma proporção muito elevada de eventos em sono não REM provavelmente possuem uma ineficiência muscular, inferindo um fenótipo de controle muscular da AOS, já que nessa fase do sono a musculatura deveria estar ativa para impedir colapsos da VAS, o que resultaria em pior resposta cirúrgica (LI *et al.*, 2017).

A melhor compreensão dos fenótipos no controle da AOS com DAM também poderia otimizar resultados e poupar recursos médicos, já que cerca de um a cada três pacientes tem redução mínima na gravidade da doença com essa terapia (CHEN *et al.*, 2020). Entretanto, o conhecimento sobre até que ponto esses fatores representam um papel importante na resposta ao tratamento da AOS continua a evoluir (ECKERT, 2018).

Revisões sistemáticas recentes descreveram as características fenotípicas basais dos pacientes portadores de AOS respondedores à terapia com DAM. Pacientes mais jovens, Índice Massa Corporal (IMC) e circunferência cervical menores, menor IAH (CHEN *et al.*, 2020; CAMAÑES-GONZALVO *et al.*, 2022), mulheres, retroposicionamento maxilo-mandibular, palato mole mais curto, VAS mais estreita (CHEN *et al.*, 2020), menor comprimento maxilar, menor altura facial anterior e posterior, menor distância do osso hioide à terceira vértebra cervical, menor comprimento das vias aéreas, menor área transversal mínima das vias aéreas, maior saturação mínima de oxigênio durante o sono e pressão de CPAP mais baixa (CAMAÑES-GONZALVO *et al.*, 2022) estão entre as características dos pacientes com melhor resposta a esse tratamento.

Apesar de as características fenotípicas fornecerem informações úteis para o clínico ao considerar a prescrição dessa terapia aos pacientes portadores de AOS (CHEN *et al.*, 2020; CAMAÑES-GONZALVO *et al.*, 2022), identificar respondedores aos DAMs na prática clínica ainda é um desafio, pois fenótipos dos respondedores não são completamente compreendidos (LIU *et al.*, 2001; REMMERS *et al.*, 2013; EDWARDS *et al.*, 2016), especialmente pela limitação do tamanho das amostras e dos estudos com achados contraditórios (CHEN *et al.*, 2019).

Identificar e validar subtipos fenotípicos clinicamente relevantes de AOS pode ser um caminho promissor para a aplicação de ferramentas de medicina de precisão em pacientes com apneia do sono. Essas abordagens devem informar o prognóstico, fornecer informações sobre os mecanismos e permitir o desenho de ensaios clínicos mais rigorosos que levarão à elaboração de tratamentos personalizados para os pacientes (ZINCHUK; YAGGI, 2020).

2.3 Possibilidades terapêuticas em apneia obstrutiva do sono

A indicação de tratamentos na AOS é realizada, na maioria das vezes, de acordo com a gravidade da doença, avaliada a partir do IAH. O tratamento é prescrito para pacientes que apresentam apneia leve associada a sintomatologia ou comorbidades, bem como pacientes com apneia moderada ou grave. As modalidades terapêuticas para AOS incluem medidas como mudanças de comportamento e de estilo de vida, terapia posicional, dispositivos orais, cirurgias e terapia de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) (SRIJITESH *et al.*, 2019; GOTTLIEB; PUNJABI, 2020), que serão descritas a seguir.

2.3.1 Terapias conservadoras

Entre as medidas comportamentais, podem ser citadas a redução do consumo de álcool, evitar dormir em decúbito dorsal, perda ponderal e substituição de medicações com potencial miorelaxante.

Alguns pacientes apresentam IAH elevado predominantemente na posição supina, quadro conhecido como apneia posicional. Não existe uma definição padrão para AOS posicional, embora a mais aceita inclua um IAH que é pelo menos 50% menor ao dormir em decúbito lateral se comparado a dormir em posição de decúbito dorsal. Nesses casos, a terapia posicional pode ser um tratamento suficiente e consiste em adotar técnicas para que o paciente durma de lado ou de bruços ao invés da posição supina. Os dispositivos projetados para essa finalidade incluem uma bola fixada à parte de trás da roupa de dormir, mochilas semi-rígidas, travesseiros de comprimento total, dispositivos lombares ou abdominais, além de alarmes conectados à sensores elétricos que indicam mudança de posição (SRIJITESH *et al.*, 2019).

A obesidade é considerada uma doença crônica e está fortemente associada à AOS (BILLINGS *et al.*, 2019). A perda ponderal é capaz de melhorar a gravidade da AOS (ASHRAFIAN *et al.*, 2015), sendo recomendada para todos os indivíduos com obesidade ou sobrepeso em associação com outras terapias.

As intervenções que abrangem mudanças no estilo de vida, como dieta hipocalórica e prática de atividade física, são as mais recomendadas para ajudar a sustentar os benefícios cardiometabólicos, comorbidades e melhorar a qualidade de vida desses pacientes (HUDGEL *et al.*, 2018; BILLINGS *et al.*, 2019). A cirurgia bariátrica e a terapia farmacológica são indicadas para pacientes selecionados que necessitam de assistência adicional durante o processo de perda de peso. Esses tratamentos podem ser considerados como terapia única inicial em pacientes assintomáticos ou minimamente sintomáticos (HUDGEL *et al.*, 2018). Aparentemente não há uma quantidade mínima de quilos a serem perdidos para melhorar a gravidade da AOS; entretanto, uma perda de peso mais acentuada está associada a um benefício maior (BLACKMAN *et al.*, 2016).

A prática de exercício físico pode resultar em melhora da AOS independentemente da perda de peso, e existe uma associação dose-dependente de exercício com menor prevalência de AOS (IMRAN *et al.*, 2017). O mecanismo desse benefício independentemente do peso não é claro. Redistribuição de gordura, redução da reabsorção de líquidos noturnos das pernas, aumento do tônus na musculatura faríngea e melhor qualidade do sono são mecanismos potenciais (GOTTLIEB; PUNJABI, 2020).

A terapia miofuncional foi proposta como tratamento para AOS por Guimarães (1999) e consiste em exercícios isométricos e isotônicos focados nas estruturas orais (lábio e língua) e orofaríngeas (parede lateral da faringe e palato mole) (GUILLEMINAULT *et al.*, 2013). Pode-se levantar a hipótese de que os exercícios melhoram o tônus muscular oral e/ou orofaríngeo e também podem diminuir a quantidade de deposição de gordura da língua, mas isso não foi comprovado. Atualmente, a literatura demonstra que a terapia miofuncional diminui o IAH em aproximadamente 50% em adultos e 62% em crianças. Os resultados de saturação de oxigênio mais baixa, ronco e sonolência melhoram em adultos. A terapia miofuncional pode servir como coadjuvante a outros tratamentos para AOS (CAMACHO *et al.*, 2015).

Terapias farmacológicas em indivíduos com AOS incluem drogas direcionadas a aumentar o tônus muscular das vias aéreas e o drive ventilatório ou alterar o limiar de excitação (GOTTLIEB; PUNJABI, 2020). Uma revisão sistemática sobre o assunto publicada em 2019 mostrou que a maioria dessas terapias foram estudadas em ensaios únicos e pequenos, muitas vezes com dosagem de uma noite. Nenhum estudo estabeleceu claramente a eficácia da terapia farmacológica na AOS e, embora alguns ensaios clínicos randomizados indiquem resultados favoráveis, só são válidos para fenótipos específicos da doença ou não foram clinicamente significativos. Atualmente não existem evidências suficientes para recomendar qualquer farmacoterapia para tratamento da AOS (GAISL *et al.*, 2019).

A pressão positiva nas vias aéreas (PAP) é considerada a terapia primária para indivíduos com AOS moderada a grave. Apesar da eficácia bem demonstrada em uma série de efeitos adversos, ela é muitas vezes limitada pela adesão abaixo do ideal (BAKKER *et al.*, 2014). Os dispositivos utilizados nesse tipo de terapia fornecem pressão para as vias aéreas por meio de uma máscara usada sobre o nariz e/ou a boca, evitando o colapso das vias aéreas na inspiração durante o sono. A PAP normaliza o IAH em mais de 90% dos pacientes durante o uso do dispositivo (PATIL *et al.*, 2019; QASEEM *et al.*, 2013).

Embora arbitrária, a adesão adequada à PAP é comumente definida como o uso durante pelo menos quatro horas por noite por, no mínimo, cinco noites por semana (CISTULLI *et al.*, 2019; GOTTLIEB; PUNJABI, 2020). Entretanto, é bem estabelecido que o benefício depende da adesão à terapia, sendo que mais horas de uso por noite estão associadas a uma melhora mais significativa dos sintomas (WEAVER *et al.*, 2007) e da pressão arterial (MARTÍNEZ-GARCÍA *et al.*, 2013). A adesão ao CPAP varia substancialmente entre diferentes estudos.

Uma revisão sistemática de Rotenberg, Murariu e Pang (2016) avaliou estudos publicados entre 1994 e 2015 e encontrou um tempo médio ponderado de adesão de 4,5h por noite. Segundo estudo de Rotenberg, Murariu e Pang (2016), não foi verificada melhora significativa na taxa de adesão ao CPAP no cenário de pesquisa ao longo das duas décadas de dados disponíveis, desde que o monitoramento objetivo do CPAP foi introduzido. A combinação de abordagens comportamentais baseadas em tecnologia, como a telemedicina, pode ser a resposta para aumentar as taxas de adesão ao CPAP no mundo real, embora as barreiras socioeconômicas

associadas a essa ferramenta precisem ser abordadas para promover a equidade em saúde (BAKKER *et al.*, 2019).

2.3.2 Terapias cirúrgicas

Os procedimentos cirúrgicos considerados mais comuns no manejo da AOS modificam os tecidos moles da via aérea superior, incluindo paredes laterais da faringe, base de língua e palato (GOTTLIEB; PUNJABI, 2020). A faringoplastia lateral foi descrita por Cahali (2003) e, atualmente, encontra-se em sua 6ª versão (ELZAYAT *et al.*, 2020), com uma taxa de sucesso de 70% e redução estatisticamente significativa do IAH e da SatO₂ mínima e média.

O esqueleto facial também pode ser modificado cirurgicamente para gerenciar a AOS. Entre as cirurgias esqueléticas, a mais estudada é o Avanço Maxilomandibular (AMM), que é realizado por meio de osteotomias maxilomandibulares bilaterais, com fixação anterior do esqueleto facial em aproximadamente 10 milímetros, resultando num alargamento da VAS (GOTTLIEB; PUNJABI, 2020). A cirurgia de AMM é considerada um tratamento de sucesso para AOS pela melhora dos índices de IAH, sintomas associados e da qualidade de vida (JOHN *et al.*, 2018). Uma meta-análise com 45 estudos incluindo 455 pacientes que foram submetidos a estudos de sono pré e pós-tratamento identificou que a cirurgia de AMM estava associada a uma redução média de 80% do IAH (ZAGHI *et al.*, 2016).

A neuroestimulação do nervo hipoglosso é uma intervenção cirúrgica que vem sendo adotada recentemente para tratamento de AOS. Esse procedimento aumenta o tônus do músculo dilatador da faringe durante o sono por meio de um eletrodo unilateral instalado na região medial do nervo hipoglosso para aumentar a protrusão da língua, associado a um sensor de pressão colocado entre os músculos intercostais interno e externo para detectar o esforço inspiratório, além de um pequeno neuroestimulador implantado na parede torácica, que aciona o eletrodo do hipoglosso em resposta ao esforço respiratório (GOTTLIEB; PUNJABI, 2020).

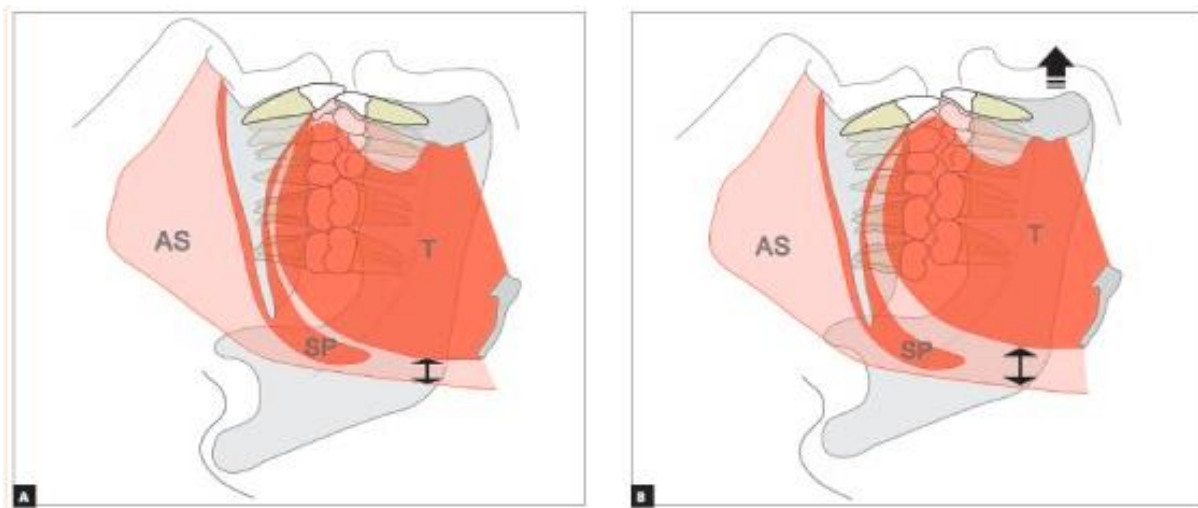
No estudo *Stimulation Therapy for Apnea Reduction* (STAR), que avaliou a eficácia desse dispositivo, o tratamento reduziu o IAH médio de 29,3 para 9 eventos por hora e os benefícios foram mantidos após cinco anos de terapia (DEDHIA;

WOODSON, 2018). Embora a estimulação do nervo hipoglosso pareça eficaz e bem tolerada em pacientes selecionados, ela requer procedimento cirúrgico e tem um custo mais elevado se comparada ao CPAP e ao uso de DAM (GOTTLIEB; PUNJABI, 2020).

2.3.3 Dispositivos de avanço mandibular

Os DAMs são opções de tratamento eficazes, principalmente para pacientes classificados com AOS leve a moderada (QASEEM *et al.*, 2013; RAMAR *et al.*, 2015). Esses dispositivos orais consistem em placas adaptadas sob as arcadas dentárias superior e inferior. As posições das placas podem ser ajustadas para permitir o avanço anterior da mandíbula e da língua, resultando em ganho volumétrico da VAS e, conseqüentemente, reduzindo sua colapsabilidade durante o sono (EDWARDS *et al.*, 2016; UNIKEN VENEMA *et al.*, 2021). O mecanismo de ação dos DAMs está ilustrado na Figura 1.

Figura 1 – Mecanismo de ação dos dispositivos de avanço mandibular através da projeção da mandíbula.



Nota: A) Sem projeção, B) Com projeção. O volume do espaço aéreo (AE) aumenta (setas) e/ou ocorre melhora do tônus da parede faríngea. Isso se deve ao avanço da língua (T) e dos demais tecidos moles paramandibulares e até mesmo o colapso do palato mole (SP) sofre melhora.

Fonte: Faber, Faber e Faber (2019).

Uma meta-análise que incluiu 34 ensaios clínicos randomizados verificou que os DAMs foram associados a uma redução média do IAH de 13,6 eventos por hora de sono (RAMAR *et al.*, 2015). Os DAMs apresentam diferentes desenhos (ALMEIDA; LOWE, 2009) e podem ser confeccionados sob medida (personalizados) ou serem pré-fabricados. Os aparelhos personalizados geralmente possuem um custo mais elevado, pois são confeccionados em um laboratório de prótese dentária e requerem moldagens ou escaneamentos das arcadas dentárias realizadas por um profissional. Aparelhos pré-fabricados, como os modelos 'ferver e morder' ou os aparelhos termoplásticos, geralmente custam mais barato porque não precisam ser produzidos em laboratório dentário, além de serem comercializados sem receita médica.

Outro aspecto importante do design dos aparelhos é o fato de que os DAMs podem ser tituláveis ou não tituláveis. Os aparelhos não tituláveis geralmente são de peça única ou os chamados “monobloco”, e demandam que as partes superior e inferior da mandíbula estejam rigidamente conectadas. Os aparelhos tituláveis têm as partes superiores e inferiores conectadas pela região frontal ou lateral, porém são ajustáveis, sendo chamados “biblock” ou “duoblock” (ALMEIDA; LOWE, 2009; DIELTIENS; VANDERVEKEN, 2019). As diretrizes atuais sugerem o uso de um dispositivo titulável personalizado (RAMAR *et al.*, 2015), conforme pode ser visto na Figura 2, já que esses são considerados mais confortáveis, produzem resultados de tratamento objetivo e subjetivo melhores e estão associados a uma adesão mais favorável, especialmente quando comparados a um DAM termoplástico (UNIKEN VENEMA *et al.*, 2021).

Figura 2 – Dispositivo de avanço mandibular.



Nota: A) Posicionado na cavidade oral entre as arcadas dentárias, B) Vista frontal extra-oral, C) Vista lateral extra-oral.

Fonte: Arquivo pessoal do pesquisador (2021).

Uma meta-análise publicada em 2021 comparou o tratamento utilizado nos casos de AOS grave com o CPAP e o DAM e verificou que os DAMs tituláveis tiveram um impacto semelhante ao CPAP nos principais resultados centrados no paciente, como sonolência e qualidade de vida. O CPAP foi considerado mais eficaz na redução do IAH e do IDO. No entanto, os dois tratamentos tiveram um impacto semelhante na estrutura do sono, com aumento do sono N3 e REM. Finalmente, os quesitos ‘adesão’ e ‘preferência ao tratamento’ foram amplamente a favor dos DAMs, levando à conclusão de que esse tratamento representa uma alternativa para pacientes com

AOS grave que sejam intolerantes ao CPAP ou que prefiram uma terapia alternativa (TRZEPIZUR *et al.*, 2021).

Apesar do grande número de publicações disponíveis relacionadas à eficácia e à efetividade dos DAMs, há uma escassez de dados sobre os desfechos cardiovasculares desse tratamento, especialmente em pacientes com AOS mais grave. Apesar disso, a terapia com DAM tem efeitos benéficos na pressão arterial sistólica e na diastólica diurnas em comparação com a linha de base e na frequência cardíaca diurna em comparação com terapias placebo. Embora a terapia com DAM possa reduzir a morbidade e a mortalidade cardiovascular em longo prazo nos pacientes com AOS, são necessários mais estudos longitudinais de alto rigor metodológico para abordar essa questão-chave (DE VRIES *et al.*, 2018).

3 HIPÓTESE

O(s) tipo(s) de fenótipo(s) fisiopatológico(s) individuais dos pacientes portadores de Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono podem influenciar a resposta ao tratamento com Dispositivos de Avanço Mandibular.

4 JUSTIFICATIVA

Reconhecidamente nem todos os pacientes que utilizam DAM apresentam boa resposta ao tratamento. Essa situação torna necessário a investigar quais características podem prever com maior confiabilidade para quais pacientes tipo de terapia para tratar a SAOS deve ser indicado. Somado a isso, não existem, até o momento, estudos que correlacionem os resultados do tratamento com DAM e a identificação de fenótipos fisiopatológicos a partir de dados polissonográficos. Dessa forma, justifica-se a investigação da associação entre os fenótipos fisiopatológicos inferidos a partir da polissonografia de noite inteira e a resposta ao tratamento da SAOS com os DAMs.

5 OBJETIVOS

5.1 Objetivo Geral

Avaliar a associação entre a resposta ao tratamento da SAOS com os DAMs e os diferentes fenótipos fisiopatológicos.

5.2 Objetivos específicos

- Comparar parâmetros respiratórios pré e pós-tratamento com DAM.
- Graduar e classificar os diferentes fenótipos fisiopatológicos polissonográficos da SAOS e, a partir deles, indicar possíveis respondedores ao tratamento com DAM.
- Avaliar a associação entre dados morfoantropométricos e cefalométricos e a resposta ao tratamento com DAM na SAOS.
- Avaliar a associação entre quantidade de avanço mandibular pós-tratamento com DAM e a resposta ao tratamento na SAOS.

6 MÉTODOS

6.1 Desenho do estudo

Trata-se de um estudo comparativo do tipo antes e depois. Participaram do estudo pacientes atendidos no Ambulatório de Ronco e Apneia do Sono do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital PUC-Campinas que utilizam o DAM para tratamento da SAOS.

6.2 Amostra do estudo

Participaram do estudo pacientes com diagnóstico prévio de SAOS obtido a partir de polissonografia de noite inteira e com indicação de tratamento com DAM atendidos no Ambulatório de Ronco e Apneia do Sono do Serviço de Otorrinolaringologia do Hospital PUC-Campinas no período de janeiro de 2018 a dezembro de 2022. Uma amostra de conveniência de 31 participantes, que corresponde ao número médio de pacientes submetidos ao tratamento com DAM no período proposto pelo estudo, foi avaliada.

A indicação para o tratamento com DAM é baseada nos critérios da Academia Americana de Medicina do Sono e inclui pacientes portadores de SAOS leve e moderada (IAH ≥ 5 com sintomas clínicos e IAH ≥ 15 , respectivamente) e SAOS grave (IAH ≥ 30) que não aceitaram ou não se adaptaram à terapia com CPAP.

Os critérios de inclusão no estudo foram:

- Indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, submetidos ao tratamento com DAM no Hospital da PUC-Campinas entre janeiro de 2018 a dezembro de 2022 e que haviam sido avaliados por um cirurgião-dentista especialista em Odontologia do Sono.

- Indivíduos que possuíam IAH ≥ 5 associado a sintomas clínicos ou com IAH ≥ 15 com ou sem sintomas clínicos na PSG inicial (diagnóstica).

- Indivíduos que realizaram a PSG pós-tratamento (PSG de controle) em intervalo máximo de três anos após o início do tratamento com DAM.

Os critérios de exclusão do estudo foram:

- Indivíduos que tivessem sido submetidos a cirurgias faríngeas e/ou esqueléticas prévias.
- Indivíduos que fossem portadores de hipertrofia de tonsilas palatinas (graus 3 e 4).
- Indivíduos que fossem respiradores orais com indicação de cirurgia nasal por obstrução grave.
- Indivíduos que fossem portadores de doenças graves não tratadas, nomeadamente hipotireoidismo ou refluxo gastroesofágico, ou que estivessem fazendo uso de medicações que influenciem a AOS, como benzodiazepínicos.
- Indivíduos que tivessem desenvolvido alguma doença ou que tivessem iniciado o uso de medicação que impacte na AOS no período entre os exames de PSG inicial e final.
- Indivíduos cujos prontuários estavam incompletos ou que não haviam sido submetidos ao exame PSG após o final do tratamento.

6.3 Procedimentos

Todos os procedimentos e exames aos quais os pacientes foram submetidos já constam no protocolo padrão de tratamento dos DAMs para SAOS. As informações referentes aos parâmetros clínicos, radiográficos e polissonográficos dos pacientes antes e após o tratamento com DAM foram obtidas diretamente dos prontuários médicos.

Rotineiramente, após o diagnóstico de SAOS o paciente é avaliado pela equipe multidisciplinar e aqueles que concordam com a terapia por meio de DAM são incluídos em um protocolo de titulação para avanço do dispositivo até melhora clínica de sinais e sintomas. Em seguida, os pacientes são submetidos a um novo exame do sono com DAM em posição para comprovar a eficácia do tratamento. Estabeleceu-se como tempo mínimo entre o início do tratamento com DAM e a realização do exame polissonográfico final (controle) o intervalo de dois meses.

6.4 Variáveis do estudo

6.4.1 Dados polissonográficos

Os exames polissonográficos foram realizados conforme o protocolo padrão do manual da Academia Americana de Medicina do Sono (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2020). Eletroencefalograma, eletroculograma e eletromiografia (de mento e tíbia) foram utilizados para o registro dos estágios de sono, despertares corticais e movimentação de pernas. Cintas torácicas e abdominais, saturação de oxigênio de pulso e fluxo de ar nasal foram registrados para marcar eventos respiratórios (apneias e hipopneias). Hipopneias foram definidas como eventos respiratórios de pelo menos 10 segundos de duração onde há diminuição maior ou igual a 30% do fluxo de ar nasal associada a uma dessaturação de oxihemoglobina maior ou igual a 3% ou a um despertar cortical. Apneias foram definidas como eventos respiratórios de pelo menos 10 segundos de duração com uma redução maior ou igual a 90% do fluxo de ar nasal. Os dados encontrados nos exames polissonográficos dos pacientes avaliados estão apresentados no Quadro 1.

Quadro 1 – Dados do exame polissonográfico.

Índice de apneia ou hipopneia	Número de eventos respiratórios por hora de sono
Porcentagem de tempo com saturação de oxihemoglobina abaixo de 90%	Porcentagem de tempo com índice de oxihemoglobina abaixo do desejável durante o sono
Saturação média de oxihemoglobina	Valor médio da saturação de oxihemoglobina durante o sono
Saturação mínima de oxihemoglobina	Menor registro de saturação da oxihemoglobina durante a noite
Índice de despertares	Número de despertares por hora de sono
Eficiência do sono	Porcentagem do exame que de fato o paciente dormiu
Distribuição dos estágios de sono	Porcentagem de tempo em que o paciente permaneceu em cada estágio do sono: N1, N2, N3 e REM

Fonte: American Academy of Sleep Medicine (2020).

6.4.2 Dispositivo de avanço mandibular

Todos os participantes incluídos neste estudo foram submetidos ao tratamento da SAOS a partir dos DAMs com o objetivo de manutenção da via aérea superior patente durante o sono (KENNETH *et al.*, 2019), tendo sido verificada a diminuição da frequência e/ou da duração das apneias, hipopneias, excitações relacionadas ao esforço respiratório (RERAs) e eventos de ronco, além de melhora da oxigenação noturna (SCHERR *et al.*, 2014).

A indicação para tratamento com DAM segue os critérios da Academia Americana de Medicina Dentária do Sono, incluindo pacientes com SAOS leve a moderada (RAMAR *et al.*, 2015). Pacientes portadores de SAOS grave que não toleram terapia com pressão positiva nas vias aéreas (CPAP) também são incluídos nesse tratamento (KENNETH *et al.*, 2019; RAMAR *et al.*, 2015). Não tiveram indicação para o tratamento com DAM pacientes que possuíam alguma contra-indicação para seu uso, como dano periodontal, presença de cárie ou falta de higiene bucal. Perdas dentárias extensas e distúrbios ativos das articulações temporomandibulares também são considerados no momento da indicação do tratamento (MARKLUND, 2020).

6.4.3 Inferência do(s) fenótipo(s) para SAOS por meio de dados da PSG

A inferência do(s) fenótipo(s) da SAOS a partir dos dados obtidos na PSG foi realizada conforme a escala proposta por (LI *et al.*, 2017), que utiliza dados polissonográficos do exame pré-tratamento, a saber: fator anatômico, limiar para despertar diminuído, resposta muscular da faringe e controle respiratório.

A partir dos dados compilados, atribui-se um *score* de 0 a 2 a cada paciente, em que a maior pontuação representa a pior resposta ao tratamento com DAM. Os dados utilizados para a identificação dos fenótipos e seus respectivos pontos de corte estão apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 – Variáveis polissonográficas consideradas na inferência dos fenótipos.

Fenótipos baseados em dados polissonográficos	0 Ponto	1 Ponto	2 Pontos
Anatômico			
IAHrem, eventos/h	<20	20-50	≥50
Limiar para despertar			
Fração de eventos que são hiponeias, %	≥20	10 a 20	<10
Controle respiratório			
Apneias centrais ou mistas, eventos/h	<5		≥5
Responsividade muscular			
IAHrem vs IAHrem	IAHrem ≥ 130% IAHrem	130% AHIrem < AHIrem < 130% AHIrem	IAHrem ≥ 130% IAHrem

Fonte: Li *et al.* (2017).

6.4.4 Dados morfoantropométricos e cefalométricos

Os dados morfoantropométricos e cefalométricos (esquelético e de tecidos moles) foram avaliados a partir do exame físico, de telerradiografia de perfil e de modelos das arcadas dentárias.

Dados antropométricos como peso, altura, IMC, CC e dados relacionados aos tecidos moles da região orofaríngea e cervical, como a Classificação de Mallampatti modificada, Classificação de tonsilas palatinas e circunferência cervical, foram obtidos diretamente dos prontuários médicos.

Os dados cefalométricos foram obtidos a partir de medidas e traçados realizados durante exame de telerradiografia lateral da face, exame padrão para tratamento com DAM. Entre os dados coletados estão aqueles que mais se correlacionam à AOS, como posicionamento ântero-posterior maxilomandibular, espessura e comprimento do palato mole, medida ântero-posterior e comprimento da VAS, altura facial anterior e posterior e distância entre o osso hioide e diversas estruturas.

Em relação às distâncias transversais intermolares e inter pré-molares maxilares e mandibulares, as medidas foram colhidas diretamente de modelos de estudo das arcadas dentárias entre as regiões cervicais dos dentes em questão, e as medidas em milímetros foram aferidas através de um paquímetro com a intenção de avaliar uma possível atresia das arcadas dentárias em questão. A quantidade de avanço mandibular, medida em milímetros, corresponde ao quanto a mandíbula do

paciente foi projetada através do uso do DAM, dado esse também obtido diretamente do prontuário médico.

6.4.5 Desfecho primário

A variável 'desfecho' considerada no presente estudo refere-se à resposta ao tratamento da SAOS com os DAMs, avaliada a partir da variação do IAH pré e pós-tratamento, independentemente da melhora dos sintomas associados.

Os participantes foram classificados em duas categorias, respondedores e não respondedores, de acordo com os seguintes critérios pós-tratamento (CAMAÑES-GONZALVO *et al.*, 2022):

- Respondedores: redução IAH >50% do IAH basal e IAH final <10;
- Não respondedores: redução \leq 50% do IAH basal e/ou IAH final >10.

6.4.6 Desfechos secundários

A análise dos dados foi realizada a partir da comparação dos seguintes dados, colhidos antes e após o tratamento com DAM:

1. Saturação mínima da oxiemoglobina;
2. Saturação média da oxiemoglobina;
3. Tempo de saturação de oxiemoglobina abaixo de 90%;
4. Índice de apneias e hipopneias;
5. Índice de apneias e hipopneias em sono REM e NREM;
6. Índice de apneias e hipopneias centrais e mistas.

6.5 Análise estatística

Os parâmetros de interesse avaliados antes e após o tratamento com DAM e entre o grupo de respondedores e não-respondedores foram descritos a partir de medidas de tendência central (mediana) e de dispersão (percentil 25 e percentil 75),

levando em conta a distribuição das variáveis. Para comparar os resultados antes e após o tratamento foi utilizado o teste não paramétrico para variáveis dependentes (teste de Wilcoxon). A comparação das variáveis de interesse entre os pacientes classificados como respondedores e não-respondedores foi realizada a partir do teste não paramétrico de Mann-Whitney. Para identificar as associações significativas foi realizado o teste de Qui-quadrado ou teste Exato de Fisher. Dois modelos de regressão linear foram estimados e, para todos, o valor de IAH pós-tratamento foi utilizado como variável dependente. As variáveis independentes incluídas no modelo I foram IAH, IMC e tempo de saturação de oxiemoglobina abaixo 90% pré-tratamento, selecionadas com base na literatura (SIDDIQUI *et al.*, 2006; EUN *et al.*, 2009; ZHANG *et al.*, 2014). No modelo II utilizou-se a estratégia *stepwise* para seleção das variáveis e foram incluídas a AIH pré-tratamento e as variáveis de fenótipo (anatômico, limiar de despertar, controle ventilatório e resposta muscular). As análises estatísticas foram realizadas no software SAS v. 3.81 (*Enterprise Edition*) e considerou-se estatisticamente significativos valores de $p < 0,05$.

6.6 Aspectos éticos

O projeto foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa da PUC-Campinas em 24/09/2021 e aprovado sob o protocolo 51609121.9.0000.5481 (Anexo 1). Todos os pacientes receberam o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Anexo 2) para confirmar a participação no presente estudo. Participaram do estudo somente os pacientes que devolveram o TCLE assinado. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido tem como objetivo dar ciência ao paciente a respeito do estudo proposto. Coube unicamente e exclusivamente ao paciente decidir pela participação ou não na pesquisa.

7 RESULTADOS

7.1 Caracterização descritiva da amostra

Foram avaliados 31 pacientes, com idade média antes do tratamento com DAM de 49 anos (40;55), sendo a maioria do sexo masculino (64,5%). A mediana de IMC dos pacientes antes do tratamento foi de 27,4 kg/m² (26,0; 28,8). Os dados polissonográficos apresentaram valores de IAH 18,2 (11,7; 27,6), IApn 3,9 (0,9; 11,7), IHipop 10,4 (8,0; 16,5), IAHrem 16,1(12,3; 37,1), IAHnrem 17,2 (11,3; 21,6), IAHsup 20,1 (13,5; 35,9), SatO₂ mínima de 85% (81; 88), SatO₂ média de 94% (94; 95), T < 90 de 1,4 (0,1; 2,4), Idesp 19,3 (11,3; 29), DuMaxAH 58,5 segundos (43; 83) e DuMedAH 23,3 (19,8; 26,6) antes do início do tratamento (Tabela 2). A avaliação anatômica faríngea revelou que 100% dos pacientes apresentavam tonsilas palatinas pequenas (amigdalectomizados e graus I ou II). O tempo transcorrido entre a PSG pré e pós-tratamento foi de 8,7 meses (6,5; 17,4).

Tabela 2 – Características da amostra segundo dados demográficos, morfoantropométricos e polissonográficos.

Características	n	Mediana (p25; p75) / Porcentagem (%)
Idade (anos)	31	49 (40;55)
Gênero (M/F)	31	20 (64,5%) / 11 (35,5%)
IMC (kg/m ²)	~	27,4 (26;28,8)
Circunferência cervical (cm)	~	39 (37;41)
IAH (eventos/h)	31	18,2 (11,7; 27,6)
IAp (eventos/h)	31	3,9 (0,9; 11,7)
IHipop (eventos/h)	31	10,4 (8,0; 16,5)
IAHrem (eventos/h)	~	16,1 (12,3; 37,1)
IAHnrem (eventos/h)	~	17,2 (11,3; 21,6)
IAHsup (eventos/h)	~	20,1 (13,5; 35,9)
Sat. mínima de O ₂ (%)	31	85 (81; 88)
Sat. média de O ₂ (%)	~	94 (94;95)
T <90 (%)	~	1,4 (0,1; 2,4)
Desp (eventos/h)	~	19,3 (11,3; 29)
DurMaxAH (min)	~	58,5 (43; 83)
DurMedAH (min)	~	23,3 (19,8; 26,6)
Tonsilas palatinas 0	~	19,2%
Tonsilas palatinas I	~	65,4%
Tonsilas palatinas 2	~	15,4%
Mallampati I e II	~	48,1%
Mallampati III e IV	~	51,9%
Tempo PSG pré/pós (meses)	31	8,7 (6,5; 17,4)

Nota: p25: percentil 25; p75: percentil 75; M: Masculino; F: Feminino; IMC: Índice de Massa Corporal; IAH: Índice de Apneia e Hipopneia; IAp: Índice de Apneia; IHipop: Índice de Hipopneia; IAHrem: Índice de Apneia e Hipopneia em sono REM; IAHnrem: Índice de Apneia e Hipopneia em sono não REM; Sat. mínima de O₂: saturação mínima de oxi-hemoglobina; Sat. média de O₂: saturação média de oxi-hemoglobina; T <90 (%): tempo de saturação de oxi-hemoglobina abaixo dos 90%; Desp: índice de despertares; DurMaxAH: Duração Máxima Apneias/Hipopneias; DurMedAH: Duração Média Apneias/Hipopneias; Tempo PSG pré/pós: tempo transcorrido entre o exame realizado antes e após o tratamento. ~ Missing

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Em relação aos dados cefalométricos, os valores médios obtidos foram: SNA 81,8 (79; 83,9); SNB 77,8 (73,2; 81,0); ANB 4,1 (2,2; 5,4); SN-GoMe 31,5 (29,2; 35,7); FMA 22,4 (19,4; 27,7); H-PM 1,9 (1,4; 2,7); H-C3 3,9 (3,3; 4,2); H-RGN 3,8 (3,5; 4,3); ENP-P 3,8 (3,5; 4,0); LPMo 1,1 (1,0; 1,4); Ba-ENP 4,5 (4,3; 4,8); EAPS 0,9 (0,8; 1,0) e EAP 0,8 (0,7; 1,0) (Tabela 3). A distância entre primeiros molares superiores (dentes 16 a 26) foi de 35 mm (33,0; 37,5); distância entre pré-molares superiores (dentes 15 a 25) foi de 32,5 mm (30,5; 34,0); distância entre molares inferiores (dentes 36 a 46) foi de 35,0 mm (32,5; 38,0) e distância entre pré-molares inferiores (dentes 35 a 45) foi de 30,5 mm (29,0; 35,0).

Tabela 3 – Características da amostra segundo dados cefalométricos e distância entre molares e pré-molares.

Variável	n	Mediana	p25; p75
SNA (graus)	27	81,8	79,0; 83,9
SNB (graus)	27	77,8	73,2; 81,0
ANB (graus)	27	4,1	2,2; 5,4
SN-GoMe (graus)	26	31,5	29,2; 35,7
FMA (graus)	26	22,4	19,4; 27,7
H-PM (cm)	26	1,9	1,4; 2,7
H-C3 (cm)	26	3,9	3,3; 4,2
H-RGN (cm)	26	3,8	3,5; 4,3
ENP-P (cm)	26	3,8	3,5; 4,0
LPMo (cm)	26	1,1	1,0; 1,4
Ba-ENP (cm)	26	4,5	4,3; 4,8
EAPS (cm)	26	0,9	0,8; 1,0
EAP (cm)	26	0,8	0,7; 1,0
Distância 16-26 (mm)	31	35,0	33,0; 37,7
Distância 15-25 (mm)	31	32,5	30,5; 34,0
Distância 36-46 (mm)	31	35,0	32,5; 38,0
Distância 35-45 (mm)	31	30,5	29,0; 35,0

Nota: p25: percentil 25; p75: percentil 75; SNA: ângulo formado entre pontos sela, nasio e A (maxila); SNB: ângulo formado entre pontos sela, nasio e B (mandíbula); ANB: ângulo formado entre pontos A (maxila), nasio e B (mandíbula); SN-GoMe: ângulo formado entre as linhas sela-nasio e gônio-mento; FMA: ângulo formado entre plano mandibular e plano de Frankfurt; H-PM: distância linear entre hioide e o plano mandibular; H-C3: distância linear entre hioide e terceira vértebra cervical; H-RGN: distância entre hioide e região posterior à sínfise mandibular; ENP-P: distância linear entre espinha nasal posterior e ponto P; LPMo: Largura do Palato Mole; EAPS: Espaço Aéreo Posterior Superior; EAP: Espaço Aéreo Posterior inferior. ~ Missing

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Os fenótipos foram avaliados separadamente, sendo que o escore médio para o fenótipo 'anatômico' foi de 0,52 ($\pm 0,74$), sendo que 18 pacientes (62,1%) pontuaram 0; 7 pacientes (24,1%) pontuaram 1 e 4 pacientes (13,8%) pontuaram 2. O escore médio para o fenótipo 'limiar despertar' foi de 0,03 ($\pm 0,18$), sendo que 30 pacientes (96,8%) pontuaram 0 e 1 paciente (3,2%) pontuou 1. O escore médio para o fenótipo 'controle ventilatório' foi de 0,06 ($\pm 0,36$), sendo que 30 pacientes (96,8%) pontuaram

0 e 1 paciente (3,2%) pontuou 2. O escore médio para o fenótipo ‘resposta muscular’ foi de 0,97 (\pm 0,82), sendo que 9 pacientes (31%) pontuaram 0; 12 pacientes (41,4%) pontuaram 1 e 2 (27,6%) pontuaram 2 (Tabela 4).

Tabela 4 – Características da amostra segundo a classificação fenotípica.

Fenótipo	Pontuação	n	%
Anatômico (n=29) ~	0	18	62,1
	1	7	24,1
	2	4	13,8
Limiar despertar (n=31)	0	30	96,8
	1	1	3,2
Controle ventilatório (n=31)	0	30	96,8
	2	1	3,2
Resposta muscular (n=29) ~	0	10	34,5
	1	10	34,5
	2	9	31,0

Nota: Pontuação 0: boa resposta ao tratamento. Pontuação 1: resposta intermediária ao tratamento. Pontuação 2: má resposta ao tratamento. ~ *Missing*

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

7.2 Comparação das variáveis de interesse nos períodos pré e pós-tratamento com DAM

A mediana de idade no período pré e pós-tratamento passou de 49 (40; 55) para 50 (42; 56), e o IMC foi de 27,4 (26,0; 28,8) para 27,0 (26,1; 29,0). Considerando toda a amostra avaliada, foram observadas diferenças significativas na comparação entre o período de pré e pós-tratamento para valores de IAH, IApn, IHipop, IAHrem, IAHnrem, IAHSup, SatO₂ mínima e T <90% ($p < 0,0001$). A mediana do IAH pré-tratamento foi reduzida de 18,2 (11,7; 27,6) para 6,6 (2,7; 14,7); IApn reduziu de 3,9 (0,9; 11,7) para 1,3 (0,3; 2,7) e o IHipop de 10,4 (8; 16,5) para 4,5 (2,7; 8,6). IAHrem, IAHnrem e IAHSup também reduziram, de 16,1 (12,3; 37,1) para 7,3 (4,6; 18,9); 17,2 (11,3; 21,6) para 5,3 (2,4; 10,3) e 20,1 (13,5; 35,9) para 6 (3,2; 13,8), respectivamente. Em relação aos dados relacionados à saturação de oxihemoglobina, o T <90% reduziu de 1,4 (0,1; 2,4) para 0,1 (0,0; 0,9) com $p=0,0221$, a SatO₂ mínima aumentou de 85 (81;88) para 89 (85;92 $p=0,003$). O índice de despertares por hora diminuiu de 19,3 (11,3; 29) para 18,7 (10,4; 24,9), com $p=0,0667$ (Tabela 5).

Tabela 5 – Distribuição das variáveis polissonográficas pré e pós-tratamento com DAM.

Variável	n	Pré-tratamento		Pós-tratamento		p-valor*
		Mediana	p25; p75	Mediana	p25; p75	
IAH	31	18,2	11,7; 27,6	6,6	2,7; 14,7	<0,0001
IAPn	↔ 30	3,9	0,9; 11,7	1,3	0,3; 2,7	<0,0001
IHipop	↔ 30	10,4	8; 16,5	4,5	2,7; 8,6	<0,0001
IAHrem	↔ 27	16,1	12,3; 37,1	7,3	4,6; 18,9	<0,0001
IAHNrem	↔ 27	17,2	11,3; 21,6	5,3	2,4; 10,3	<0,0001
IAHSup	↔ 17	20,1	13,5; 35,9	6,0	3,2; 13,8	<0,0001
SatO ₂ mínima	31	85,0	81; 88	89,0	85; 92	0,0003
SatO ₂ média	↔ 26	94,0	94; 95	95,0	94; 96	0,3479
T <90%	↔ 26	1,4	0,1; 2,4	0,1	0; 0,9	0,0221
Desp	↔ 27	19,3	11,3; 29	18,7	10,4; 24,9	0,0667

Nota: Os valores-p estatisticamente significativos estão em negrito. *Teste de Wilcoxon. p25: percentil 25; p75: percentil 75; IMC: Índice de Massa Corporal; IAH: Índice de Apneia e Hipopneia; IAP: Índice de Apneia; IHipop: Índice de Hipopneia; IAHrem: Índice de Apneia e Hiponeia em sono REM; IAHnrem: Índice de Apneia e Hipopneia em sono não REM; Sat. mínima de O₂: saturação mínima de oxi-hemoglobina; Sat. média de O₂ = saturação média de oxi-hemoglobina; T <90 (%): tempo de saturação de oxi-hemoglobina abaixo dos 90%; Desp: índice de despertares; DurMaxAH: Duração Máxima Apneias/Hipopneias; DurMedAH: Duração Média Apneias/Hipopneias. ~ Missing

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

7.3 Comparação das variáveis de interesse segundo a resposta dos pacientes ao tratamento

Este estudo mostrou que, do total de 31 pacientes avaliados, 18 (58%) responderam e 13 (42%) não responderam ao tratamento com DAM, segundo os critérios utilizados. Dividindo os pacientes pela gravidade da apneia (leves/moderados *versus* graves), quando considerados somente os apneicos graves, 83,3% desses não responderam ao tratamento (Tabela 6).

Tabela 6 – Distribuição dos pacientes segundo resposta ao tratamento com DAM e gravidade da apneia pré-tratamento com DAM.

Variável	Número e % da amostra		Respondedores		Não-respondedores		p-valor*
	n	%	n	%	n	%	
Amostra total	31	100	18	58,0	13	42,0	
Gravidade da apneia							0,059
Leve e moderada	25	80,7	17	68,0	8	32,0	
Grave	6	19,3	1	16,7	5	83,3	

Nota: *Teste Mann-Whitney. DAM: Dispositivo de Avanço Mandibular.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Não houve diferença estatisticamente significativa entre respondedores e não-respondedores para as variáveis 'idade' e 'circunferência cervical', da mesma forma que o avanço mandibular não apresentou diferença estatisticamente significativa entre os pacientes respondedores e não respondedores (Tabela 7).

Verificou-se que a resposta ao tratamento não se associou significativamente a dados antropométricos e anatômicos como gênero e características anatômicas faríngeas. O IMC também não foi preditivo de resposta ao tratamento ($p=0,1107$), embora 75% dos pacientes com obesidade tenham respondido mal (Tabela 7).

Tabela 7 – Distribuição das variáveis demográficas, morfoantropométricas e de avanço mandibular de acordo com a resposta dos pacientes ao tratamento com DAM.

Variável/Categoria	n	Respondedores	Não-respondedores	p-valor
Idade (anos)	31	48 (40; 52)	51 (42; 55)	0,3261*
Gênero				0,7178**
Masculino	20 (64,5%)	11 (55,0%)	9 (45,0%)	
Feminino	11 (35,5%)	7 (63,6%)	4 (36,3%)	
Índice de massa muscular ~				0,1107**
Eutrófico	6 (20,0%)	2 (33,3%)	4 (66,7%)	
Sobrepeso	20 (66,7%)	14 (70,0%)	6 (30,0%)	
Obeso	4 (13,3%)	1 (25,0%)	3 (75,0%)	
Circunferência cervical (cm) ~	29	38 (37; 40,5)	39 (38; 42)	0,3665*
Avanço mandibular (mm)	31	9,0 (8,0; 10,0)	9,0 (8,0; 9,0)	0,6619*
Tonsilas palatinas ~				0,1905**
0	5 (19,2%)	2 (40,0%)	3 (60,0%)	
1	17 (65,4%)	9 (52,9%)	8 (47,06%)	
2	4 (15,4%)	4 (100,0%)	0 (0,0%)	
Mallampati modificado ~				0,0816**
I e II	13 (48,1%)	8 (61,5%)	5 (38,5%)	
III e IV	14 (51,8%)	8 (57,1%)	6 (42,9%)	

Nota: Os valores estatisticamente significativos estão em negrito. *Teste Mann-whitney; **Teste Qui-quadrado/Teste Exato de Fisher. p25: percentil 25; p75: percentil 75. ~ Missing
Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

A partir da análise dos dados polissonográficos foi possível observar que somente o IAHrem apresentou diferença significativa ($p=0,0013$) entre respondedores e não-respondedores, sendo que quanto menor esse valor, melhor a resposta à terapia. O IAp mostrou tendência de aumento entre os não-respondedores quando comparados aos respondedores ($p=0,0778$) (Tabela 8).

Tabela 8 – Comparação das medianas (p25; p75) das variáveis polissonográficas de acordo com a resposta dos pacientes ao tratamento com DAM.

Variável	n	Respondedores		Não-respondedores		p-valor*
		Mediana	p25; p75	Mediana	p25; p75	
IAH (eventos/h)	31	17,7	11,7; 20,0	27,6	13,2; 31,5	0,1138
IAP (eventos/h)	31	2,9	0,7; 6,7	7,5	3,6; 14,9	0,0778
IHipop (eventos/h)	31	10,2	6,7; 14,4	10,7	8,3; 19,2	0,1931
IAHrem (eventos/h) †	29	12,3	8,3; 16,6	38,3	16,1; 52,4	0,0013
IAHnrem (eventos/h) †	29	17,2	11,3; 21,0	17,1	8,9; 30,6	0,9823
IAHsup (eventos/h) †	23	21,6	13,5; 34,6	17	14,3; 38,8	0,9749
Sat. mínima de O ₂ (%)	31	84,0	82,0; 86,0	85,0	80,0; 90,0	0,4446
Sat. média de O ₂ (%) †	27	94,0	93,0; 95,0	94,0	94,0; 96,0	0,2760
T <90 (%) †	27	1,1	0,2; 2,2	1,9	0,0; 2,6	0,8818
Desp (eventos/h) †	28	17,3	10,7; 24,0	22,7	17,2; 35,6	0,1092

Nota: Os valores-p estatisticamente significativos estão em negrito. *Teste Mann-Whitney. p25: percentil 25; p75: percentil 75; IAH: Índice de Apneia e Hipopneia; IAP: Índice de Apneia; IHipop: Índice de Hipopneia; IAHrem: Índice de Apneia e Hipopneia em sono REM; IAHnrem: Índice de Apneia e Hipopneia em sono não REM; Sat. mínima de O₂: saturação mínima de oxi-hemoglobina; Sat. média de O₂: saturação média de oxi-hemoglobina; T < 90 (%): tempo de saturação de oxi-hemoglobina abaixo dos 90%; Desp: índice de despertares. † Missing

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Nas análises referentes aos dados cefalométricos não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas entre os pacientes classificados como respondedores e os não respondedores, sendo que pacientes respondedores mostraram tendência ao ângulo ANB maior quando comparados aos não respondedores ($p=0,076$). Em relação à distância intermolares e pré-molares, que foi maior no grupo dos não respondedores ($p=0,0092$ e $0,0129$; respectivamente), observou-se diferença estatisticamente significativa somente na arcada inferior (Tabela 9).

Tabela 9 – Comparação das medianas (p25; p75) das variáveis cefalométricas e distância entre molares e pré-molares de acordo com a resposta dos pacientes ao tratamento com DAM.

1 de 2

Variável	n	Respondedores		Não-respondedores		p-valor*
		Mediana	p25; p75	Mediana	p25; p75	
SNA (graus) †	27	82,3	79,1; 83,9	80,6	79,0; 82,2	0,4105
SNB (graus) †	27	78,0	72,2; 80,3	77,3	76,0; 81,0	0,7773
ANB (graus) †	27	4,4	2,7; 6,2	3,5	1,8; 4,2	0,0760
SN-GoMe (graus) †	26	32,0	29,2; 35,7	30,9	30,0; 34,0	1,0000
FMA (graus) †	26	22,3	17,9; 26,2	22,7	21,0; 27,7	0,5899
H-PM (cm) †	26	1,8	1,4; 2,5	2,3	1,5; 2,7	0,7868
H-C3 (cm) †	26	3,7	3,2; 4,1	4,0	3,6; 4,5	0,1439
H-RGN (cm) †	26	3,6	3,5; 4,1	3,9	3,6; 4,5	0,4815
ENP-P (cm) †	26	3,7	3,5; 4,0	3,8	3,5; 4,0	0,9136

Tabela 9 – Comparação das medianas (p25; p75) das variáveis cefalométricas e distância entre molares e pré-molares de acordo com a resposta dos pacientes ao tratamento com DAM.

2 de 2

Variável	n	Respondedores		Não-respondedores		p-valor*
		Mediana	p25; p75	Mediana	p25; p75	
LPMo (cm)	26	1,1	1,0; 1,5	1,1	1,0; 1,3	0,7020
Ba-ENP (cm)	26	4,4	4,2; 5,0	4,5	4,3; 4,6	0,7866
EAPS (cm)	26	0,9	0,8; 1,1	0,9	0,8; 1,0	0,8051
EAP (cm)	26	0,8	0,7; 0,9	0,8	0,6; 1,0	0,8064
Distância 16-26 (mm)	31	35,0	33,5; 38,0	35,5	33,0; 36,5	0,9042
Distância 15-25 (mm)	31	32,0	30,5; 34,0	32,5	31,0; 34,0	0,9200
Distância 36-46 (mm)	31	33,3	32,0; 36,0	37,0	36,0; 39,5	0,0092
Distância 35-45 (mm)	31	30,0	28,5; 32,5	33,5	32,0; 36,5	0,0129

Nota: Os valores-*p* estatisticamente significativos estão em negrito. *Teste Mann-Whitney. p25: percentil 25; p75: percentil 75; SNA: ângulo formado entre pontos sela, nasio e A (maxila); SNB: ângulo formado entre pontos sela, nasio e B (mandíbula); ANB: ângulo formado entre pontos A (maxila), nasio e B (mandíbula); SN-GoMe: ângulo formado entre as linhas sela-nasio e gônio-mento; FMA: ângulo formado entre plano mandibular e plano de Frankfurt; H-PM: distância linear entre hioide e o plano mandibular; H-C3: distância linear entre hioide e terceira vértebra cervical; H-RGN: distância entre hioide e região posterior à sínfise mandibular; ENP-P: distância linear entre espinha nasal posterior e ponto P; LPMo: Largura do Palato Mole; EAPS: Espaço Aéreo Posterior Superior; EAP: Espaço Aéreo Posterior inferior. ~ *Missing*

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Na Tabela 10 estão apresentados os resultados relativos ao escore de pontuação para cada fenótipo associados aos pacientes classificados como respondedores e não respondedores. Somente os fenótipos ‘anatômico’ e ‘resposta muscular’ se associaram significativamente à resposta ao tratamento ($p=0,0339$ e $p=0,0447$; respectivamente).

Tabela 10 – Distribuição dos escores fenotípicos dos pacientes de acordo com a resposta dos pacientes ao tratamento com DAM.

Fenótipo/Pontuação	n	Respondedores		Não-respondedores		p-valor*
		n	%	n	%	
Anatômico ~						0,0339
0	18	14	77,78	4	(22,22)	
1	7	2	28,57	5	(71,40)	
2	4	1	25,00	3	(75,00)	
Limiar despertar						1,0000
0	30	17	56,67	13	(43,33)	
1	1	1	100,0	0	(0,0)	
Controle ventilatório						0,4194
0	30	18	60,0	12	40,0	
2	1	0	0,0	1	100,0	
Resposta muscular ~						0,0447
0	10	3	30,0	7	70,0	
1	10	6	60,0	4	40,0	
2	9	8	88,8	1	11,11	

Nota: Os valores-*p* estatisticamente significativos estão em negrito. *Teste Qui-quadrado/Teste Exato de Fisher. ~ *Missing*

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

7.4 Associação entre resposta ao tratamento da SAOS com DAMs e diferentes fenótipos fisiopatológicos

Nos modelos de regressão linear múltipla estimados que utilizaram o valor de IAH pós-tratamento com DAM como variável dependente, somente as variáveis IAH e IMC pré-tratamento permaneceram estatisticamente significantes no modelo múltiplo (modelo I). No modelo II, o IAH pré-tratamento foi a única variável independente que manteve a significância estatística na análise múltipla, enquanto, com relação aos fenótipos incluídos, isso aconteceu somente com os tipos 'resposta muscular' e 'limiar de despertar'. Os resultados mostraram que, baseado no valor de r^2 ajustado, o modelo II é capaz de explicar melhor a variabilidade do AIH pós-tratamento com DAM (r^2 ajustado = 0,664) quando comparado ao modelo I (r^2 ajustado = 0,555) (Tabela 11 e Gráfico 1).

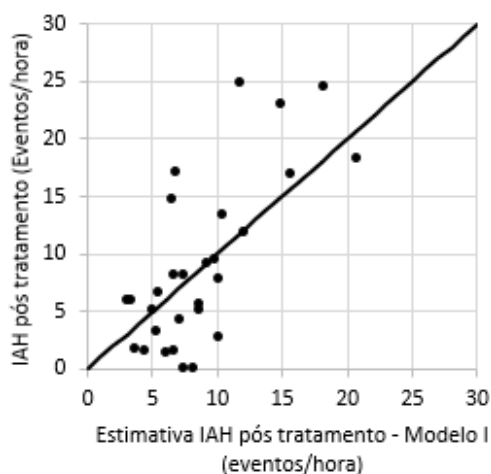
Tabela 11 – Resultados dos modelos de regressão linear múltipla.

Modelo I	β (IC _{95%})	p -valor	r^2 ajustado
Índice de apneia e hipopneia pré-tratamento	0,40 (0,25;0,56)	<0,0001	0,555
Índice de massa corporal pré-tratamento	0,80 (0,16;1,45)	0,0162	
Modelo II			
Índice de apneia e hipopneia pré-tratamento	0,45 (0,30; 59)	<0,0001	0,664
Limiar de despertar	-15,93 (-24,42; -5,45)	0,0044	
Resposta muscular	-2,82 (-5, 15; -0,49)	0,0195	

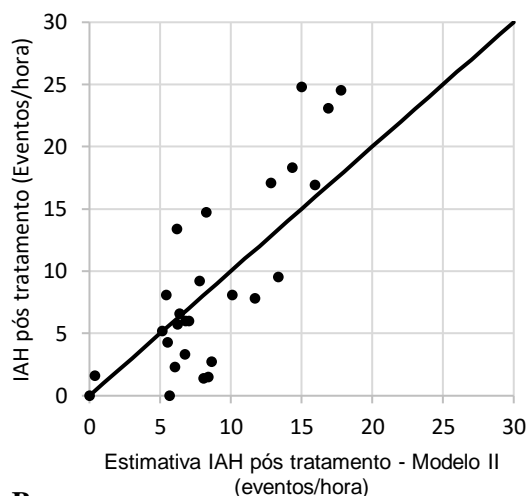
Nota: Os valores- p estatisticamente significativos estão em negrito.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

Gráfico 1 – Gráficos de dispersão do IAH derivado do modelo usando o valor de regressão *versus* o IAH real pós-tratamento do modelo I (A) ($r^2 = 0,555$) e do modelo II (B) (r^2 ajustado = 0,664).



A



B

Nota: Linha de referência: $x=y$.

Fonte: Elaborado pelo autor (2023).

8 DISCUSSÃO

Com este estudo buscou-se avaliar de forma inédita o valor preditivo dos fenótipos fisiopatológicos obtidos por polissonografia na resposta ao tratamento da AOS com DAM.

Os resultados encontrados devem ser considerados mais adequados para homens de meia idade com sobrepeso, visto que a amostra do presente estudo foi constituída predominantemente de homens (20 homens e 11 mulheres), com idade média de 49 anos (40;55) e IMC médio de 27,4 (26,0;28,8), corroborando as características das populações clínicas frequentemente documentadas na literatura internacional (SENARATNA *et al.*, 2017) e nacional (TUFIK *et al.*, 2010).

No que diz respeito à distribuição da amostra em função da gravidade da doença, observou-se maior proporção de pacientes com AOS em nível leve e moderado (80,64%). Isso ocorre porque o Ambulatório de Sono do Serviço de Otorrinolaringologia onde o estudo foi realizado segue as indicações propostas pela AAMS para o uso de DAM (RAMAR *et al.*, 2015), visto que os pacientes portadores de AOS grave têm maiores taxas de insucesso quando submetidos a esse tratamento (DE VRIES *et al.*, 2019). Nesses casos, os DAMs são indicados somente mediante a intolerância ao tratamento padrão-ouro (PAPs) (RANDERATH *et al.*, 2021) ou concomitantemente a outras terapias (CISTULLI; SUTHERLAND, 2019).

O melhor parâmetro para considerar sucesso no tratamento da AOS com DAM é a redução IAH <5 ; para considerar uma resposta favorável, a redução do IAH $> 50\%$ associada a IAH final <10 , e o insucesso ao tratamento seria identificado caso qualquer outra resposta fosse obtida (RAMAR *et al.*, 2015). Entretanto, devido ao tamanho reduzido da amostra do presente estudo, optou-se por categorizar o desfecho do tratamento em dois grupos (respondedores: redução IAH $>50\%$ associada a IAH final <10 *versus* não-respondedores: demais respostas), o que, apesar de diferir do critério clássico preconizado, vem sendo adotado por diversos autores (BUIRET *et al.*, 2021; CAMAÑES-GONZALVO *et al.*, 2022).

No presente estudo não foi identificada associação entre o estado nutricional do paciente e a resposta ao tratamento com DAM, apesar de a literatura disponível sobre o tema identificar a obesidade como um dos principais fatores que contribuem

para o insucesso do tratamento (TSUIKI *et al.*, 2013; CAMAÑES-GONZALVO *et al.*, 2022). Uma possível explicação para a não associação entre essas variáveis pode ser a amostra reduzida do estudo.

Da mesma forma, a CC também não apresentou correlação com a resposta ao tratamento com DAM. Esses resultados podem ter sido influenciados pela amostra mista para os gêneros, visto que os valores médios da CC diferem entre homens e mulheres por características como deposição e distribuição de gordura (região parafaríngea e língua) podendo impactar de forma diferente na gravidade da doença e na resposta aos tratamentos (ISONO; WARNER; WARNER, 2009; BAREWAL, 2019).

Os resultados deste estudo demonstraram que os DAMs foram eficazes na redução do IAH em pacientes portadores de AOS. Os dados são compatíveis com importantes trabalhos publicados (RAMAR *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2020), os quais enfatizam a eficácia dessa opção terapêutica na melhora de diversos parâmetros polissonográficos associados à redução do risco cardiovascular (DE VRIES *et al.*, 2018) e na melhora da qualidade do sono (RAMAR *et al.*, 2015), sendo os mais relevantes o IAH, os indicadores da SatO₂ e o índice de despertares. A taxa de resposta ao tratamento, considerando o critério de redução de 50,0% do IAH e IAH < 10 eventos/h, foi de 58,0% (18 de 31 pacientes), sendo que a maioria dos pacientes com AOS leve e moderada (68,9%) responderam ao tratamento, diferentemente do que aconteceu com os pacientes graves, dos quais somente 16,7% responderam ao tratamento com DAM ($p=0,0590$). Além disso, 61,3% dos pacientes tiveram seu IAH reduzido em 50,0% e 77,4% deles tiveram o nível de gravidade da doença reduzido.

Este estudo encontrou uma associação positiva entre o desfecho 'resposta ao tratamento' e um menor IAHrem. Resultado semelhante foi identificado no estudo de Sutherland *et al.* (2015), que descrevem uma pior resposta no tratamento com DAM em pacientes com apneias predominantes em REM. A justificativa dos autores para o achado baseia-se na atonia muscular característica dessa fase do sono, tornando o avanço mandibular promovido pelo aparelho "insuficiente" para liberar a VAS durante os eventos respiratórios. Nesse contexto, tornou-se importante a busca por um possível "ponto de corte" do IAHrem na indicação de DAM, sendo que, nesta amostra, o desfecho 'resposta ao tratamento' diferiu quando pacientes com IAHrem menor de 16 eventos/hora foram comparados a pacientes com IAHrem de 16 ou mais

eventos/hora. Logo, é possível que um valor de IAHrem próximo a 16 eventos/hora possa ser usado futuramente como um possível indicador de fenótipo anatômico em estudos com amostras mais abrangentes, constituindo um preditor prático da resposta ao tratamento.

Os resultados encontrados não evidenciaram associação entre resposta ao tratamento e anatomia faríngea (classificação de Mallampati modificado e tonsilas palatinas), confirmando a dificuldade de correlacionar esses achados (TSUIKI *et al.*, 2013). Da mesma forma, não foi encontrada associação ao analisar dados esqueléticos e de tecidos moles baseados em traçados cefalométricos (como posição maxilo-mandibular, tecidos moles, espaço faríngeo, posição do osso hioide etc.). Apesar de a literatura mostrar que alguns dados cefalométricos podem estar relacionados à melhor resposta ao tratamento com DAM (ALESSANDRI-BONETTI *et al.*, 2015; GUARDA-NARDINI *et al.*, 2015), achados sugerem que a cefalometria deve ser considerada um exame complementar, porém não obrigatório para a indicação desse tratamento.

Os achados relativos à associação entre resposta ao tratamento com DAM e as distâncias entre molares e pré-molares inferiores foram estatisticamente significativos, podendo ser considerados fatores importantes para o sucesso dessa terapia. Os resultados mostraram que uma distância menor entre os dentes posteriores inferiores (atresia mandibular) está associada a uma resposta melhor ao tratamento, provavelmente relacionada a uma obstrução anatômica da faringe, com redução do espaço aéreo inferior (CUNHA *et al.*, 2017) causada pelo retroposicionamento lingual, fator reconhecidamente melhorado pelo uso de DAM (SHEN *et al.*, 2012). Esse é um dado novo com potencial relevância, já que, apesar da relação entre atresia maxilar medida a partir da distância inter-molares superiores e gravidade da AOS (SETO *et al.*, 2001; THULER *et al.*, 2021) e a resposta ao tratamento com DAM ter sido avaliada (MILANO *et al.*, 2013), ainda não há estudos documentando a relação entre atresia mandibular e esses fatores com valor prognóstico. Além disso, a aferição desses valores é extremamente simples e replicável na prática clínica diária.

É inequívoca a importância do avanço mandibular no mecanismo de ação da terapia com DAM, sendo considerado um fator chave desse tratamento (BAMAGOOS *et al.*, 2019). O possível viés na interpretação de que o sucesso da terapia esteja

relacionado à quantidade de avanço obtido a partir de DAM foi eliminado neste estudo, já que, em ambos os grupos (respondedores e não-respondedores), a média de avanço foi a mesma (9 mm). Esse dado já foi avaliado por alguns trabalhos na literatura (BARTOLUCCI *et al.*, 2016; ANITUA *et al.*, 2017; CUNHA *et al.*, 2017) e é relevante na prática clínica para evitar que profissionais sobrecarreguem estruturas dentárias, musculares e articulares, já que esse fator não determinará a resposta terapêutica. Da integração desses achados sobressai deste estudo o reforço da hipótese de que os pacientes possuem outros fatores não anatômicos envolvidos na doença, os quais não são influenciados pela projeção mandibular (CHEN *et al.*, 2020).

Os fenótipos da AOS são, de fato, relevantes para a compreensão dessa doença (LI *et al.*, 2017; ECKERT, 2018; PUCCIA; WOODSON, 2020). Estudos de Eckert e Malhotra (2008) e Eckert (2018) mostram que mais do que uma obstrução ou colapso da via aérea superior, a AOS possui fatores não anatômicos com grau similar de importância na sua fisiopatologia.

Segundo o escore descrito por Li *et al.* (2017), a avaliação de fenótipos a partir de dados polissonográficos parece ser uma ferramenta suplementar útil, podendo ser adaptada para prever resultado de outros tratamentos, como os que utilizam DAMs. Neste estudo, quando os fenótipos foram analisados separadamente, as pontuações para o fenótipo anatômico (número de eventos em REM) foram estatisticamente menores nos respondedores ao tratamento. Entre os fenótipos designados de não-anatômicos, a resposta muscular (razão de eventos de IAHrem por IAHnrem maior do que 1,3) e o limiar de despertar apresentaram diferença estatística para resposta ao tratamento com DAM. No fenótipo resposta muscular, quanto maiores as pontuações, melhores as respostas ao tratamento. Esses resultados demonstram que uma menor compensação da musculatura faríngea frente à AOS está associada à melhor resposta ao tratamento, dados esses que corroboram o estudo realizado por Ma *et al.* (2013). Esses resultados podem ser analisados na perspectiva de que os DAMs possam ativar uma musculatura pouco responsiva, a partida, favorecendo a resposta a essa modalidade. Esses resultados estão de acordo com outros estudos já publicados, indicando que o avanço mandibular promove uma resposta neuromuscular (KURTULMUS *et al.*, 2009; MA *et al.*, 2013; CAMAÑES-GONZALVO *et al.*, 2022). Os demais fenótipos não anatômicos, como 'limiar de despertar' (porcentagem de hipopneias maior do que 20%) e 'controle ventilatório' (número de

eventos centrais ou mistos maior do que cinco) não mostraram associação com a resposta ao tratamento quando analisados separadamente. Esses resultados são, inclusive, suportados pela literatura disponível, que sustenta que a anatomia e a resposta muscular são os dois fatores favorecidos pelos DAMs (MA *et al.*, 2013; CAMAÑES-GONZALVO *et al.*, 2022). Já em relação ao fenótipo limiar de despertar, apesar das análises mostrarem associação estatisticamente significativa nos modelos de regressão linear múltipla, dos 31 indivíduos avaliados, 30 pontuaram em 0 (baixo limiar despertar) *versus* 1 pontuou 1 (limiar despertar intermediário), o que torna nossa amostra insuficiente para conclusões neste fenótipo.

Outro ponto a ser destacado é o fato de o instrumento terapêutico utilizado neste estudo (DAM) diferir da cirurgia UPPP utilizada por Li e *et al.* (2017). As diferentes modalidades terapêuticas podem eventualmente influenciar na relação entre o perfil do fenótipo e a sua capacidade de prever uma resposta, tornando necessárias adaptações em estudos futuros. Contudo, não existe, até o momento, qualquer proposta de equivalência em relação às medidas utilizadas em tratamentos distintos, com mecanismos de ação diferentes e respectivas respostas, evidenciando a importância de se propor algo nesse sentido em pesquisa futuras.

A limitação mais evidente deste estudo é o tamanho amostral. Apesar dos estudos sobre o tema em discussão publicados previamente apresentarem perfil semelhante quanto à casuística, incluindo o estudo de Li *et al.* (2017), pretende-se futuramente ampliar a amostra com o intuito de identificar novas associações e buscar novos resultados. Outro aspecto que deve ser levado em consideração é a ausência de grupo controle, já que isso pode influenciar a interpretação dos resultados.

Como perspectivas futuras, considera-se que a replicação de estudos com base neste modelo pode indicar caminhos para a definição de pontos de corte para diferentes fenótipos da AOS no tratamento com DAM que constituirão um complemento ou mesmo uma alternativa ao IAH. A análise desses parâmetros em amostras maiores pode permitir o desenvolvimento de algoritmos de decisão terapêutica, com aplicabilidade para a prática clínica, bem como para pesquisa.

Por fim, é importante salientar que definições de algoritmos que possibilitem a otimização da análise de parâmetros pouco utilizados atualmente, como, por exemplo, a redução da duração de eventos (obstrutivos e mistos) ou a alteração no padrão de colapso (de total para parcial e de parcial para “resistente”), podem também ser úteis

em processos de decisão sobre como (terapêutica única ou adjuvante) e a partir de que momento deve ser ponderada outra opção ante um avanço ineficaz. O alcance desses objetivos possibilitará um cuidado otimizado na perspectiva do paciente, dos sistemas de saúde e da sociedade em geral.

9 CONCLUSÕES

A resposta favorável à terapia com DAM ocorreu numa menor pontuação para o fenótipo 'anatômico'; ou seja, quanto melhor a anatomia inferida na polissonografia pré-tratamento, melhor a resposta de pacientes apneicos ao tratamento com DAMs. Em relação ao fenótipo 'resposta muscular', a resposta à terapia recebeu uma pontuação maior; ou seja, quanto pior a resposta muscular inferida na polissonografia pré-tratamento, melhor a resposta de pacientes apneicos ao tratamento com DAM. As variáveis clínicas e antropométricas pré-tratamento de pacientes apneicos não influenciaram na resposta à terapia com DAM.

Entre os parâmetros esqueléticos, somente a medida da distância intermolares e inter pré-molares mandibular foi preditiva para resposta ao tratamento com DAM, sendo que quanto menor a medida, melhor o prognóstico terapêutico. Os demais dados não interferiram na predição à terapia em questão.

Observou-se ainda que, quanto menor o IAHrem na polissonografia pré-tratamento, melhor a resposta do paciente ao tratamento, e a quantidade de avanço mandibular obtido a partir do uso de DAM não influenciou a resposta à terapia.

Os resultados do presente estudo constituem indicadores preliminares de que aspetos clínicos e polissonográficos podem discriminar fenótipos capazes de guiar a decisão de conduta a ser adotada face à utilização de dispositivos de avanço mandibular no tratamento da apneia obstrutiva do sono (prescrição e manutenção). A validação desses achados deve ser estimulada no futuro em amostras mais amplas de forma a favorecer conclusões sólidas e relevantes no domínio da medicina de precisão aplicada ao sono.

REFERÊNCIAS

- AGHA, B.; JOHAL, A. Facial phenotype in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. **Journal of Sleep Research**, v. 26, n. 2, p. 122-131, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jsr.12485>. Epub 2016 Dec 26.
- ALENCAR JÚNIOR, F. G. P.; FABBRO, C. D.; SANITÁ, P. V. **Oclusão, dores orofaciais crônicas e sono: de mecanismos periféricos a centrais**. São Paulo: Quintessence, 2020.
- ALESSANDRI-BONETTI, G. *et al.* Cephalometric predictors of treatment outcome with mandibular advancement devices in adult patients with obstructive sleep apnea: a systematic review. **Korean Journal of Orthodontics**, v. 45, n. 5, p. 308-21, 2015. DOI: <https://doi.org/10.4041/kjod.2015.45.6.308>. Epub 2015 Nov 20.
- ALHEJAILI, F. *et al.* Prevalence of obstructive sleep apnea among Saudi pilots. **Nature and Science of Sleep**, v. 13, p. 537-545, 2021. DOI: <https://doi.org/10.2147/NSS.S299382>.
- ALMEIDA, F. R.; LOWE, A. A. Principles of oral appliance therapy for the management of snoring and sleep disordered breathing. **Journal of Clinical Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 21, n. 4, p. 413e20, 2009.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events**. EUA: American Academy of Sleep Medicine, 2020. p. 1-2.
- AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE. **The International Classification of Sleep Disorders**. 3rd. ed. EUA: American Academy of Sleep Medicine, 2014. p. 281. Central Sleep Apnea Syndromes.
- ANANDAM, A. *et al.* Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: an observational study. **Respirology**, v. 18, n. 8, p. 1184-1190, 2013. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/resp.12140>. Cited: 1 June 2021.
- ANITUA, E. *et al.* Minimizing the mandibular advancement in an oral appliance for the treatment of obstructive sleep apnea. **Sleep Medicine**, v. 34, p. 226-231, 2017.
- APPLETON, S. L. *et al.* Undiagnosed obstructive sleep apnea is independently associated with reductions in quality of life in middle-aged, but not elderly men of a population cohort. **Sleep Breathing**, v. 19, n. 4, p. 1309-1316, 2015. DOI: <https://dx.doi.org/10.1007/s11325-015-1171-5>.
- ASHRAFIAN, H. *et al.* Bariatric surgery or non-surgical weight loss for obstructive sleep apnoea? A systematic review and comparison of meta-analyses. **Obesity Surgery**, v. 25, p. 1239-1250, 2015. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11695-014-1533-2>.
- AURORA, R. N. *et al.* Obstructive sleep apnea during REM sleep and cardiovascular disease. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 197, n. 5, p. 653-660, 2018.

BAILLY, S.; DESTORS, M.; GRILLET, Y. Obstructive sleep apnea: a cluster analysis at time of diagnosis. **Plos One**, v. 11, n. 6, e0157318, 2016.

BAKKER, J. P. *et al.* Blood pressure improvement with continuous positive airway pressure is independent of obstructive sleep apnea severity. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 10, n. 4, p. 365-369, 2014.

BAKKER, J. P. *et al.* Adherence to CPAP: what should we be aiming for, and how can we get there? **Chest**, v. 155, n. 6, p. 1272-1287, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.01.012>.

BAMAGOOS, A. A. *et al.* Dose-dependent effects of mandibular advancement on upper airway collapsibility and muscle function in obstructive sleep apnea. **Sleep**, v. 42, n. 6, ezs049, 2019.

BAREWAL, R. M. Obstructive sleep apnea: the role of gender in prevalence, symptoms, and treatment success. **Dental clinics of North America**, v. 63, n. 2, p. 297-308, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cden.2018.11.009>.

BARLETTA, P. *et al.* Role of Obstructive Sleep Apnea in Cognitive Impairment. **International Journal of Head and Neck Surgery**, v.10, n. 3, p. 57-61, 2019. DOI: <https://dx.doi.org/10.5005/jp-journals-10001-1373>.

BARTOLUCCI, M. L. *et al.* The effectiveness of different mandibular advancement amounts in OSA patients: a systematic review and meta-regression analysis. **Sleep and Breathing**, v. 20, p. 911-919, 2016.

BENJAFIELD, A. V. *et al.* Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. **The Lancet Respiratory Medicine**, v. 7, n. 8, p. 687-698, 2019. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260019301985>. Cited: 1 June 2021.

BILLINGS, M. E. *et al.* Clinical Practice guideline summary for clinicians: the role of weight management in the treatment of adult obstructive sleep apnea. **Annals of the American Thoracic Society**, v. 16, n. 4, p. 405-408, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1513/AnnalsATS.201810-708CME>.

BILYUKOV, R. G. *et al.* Cognitive impairment and affective disorders in patients with obstructive sleep apnea syndrome. **Frontiers in Psychiatry**, v. 9, p. 1-11, 2018. DOI: <https://doi.org/10.3389/fpsy.2018.00357>.

BLACKMAN, A. *et al.* Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. **International Journal of Obesity**, v. 40, p. 1310-1319, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1038/ijo.2016.52>.

BONSIGNORE, M. R.; MARRONE, O.; FANFULLA, F. Sleep Apnea, Sleepiness, and Driving Risk. **Sleep Medicine Clinics**, v. 14, n. 4, p. 431-439, 2019. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.jsmc.2019.08.001>.

BONSIGNORE, M. R.; SAARESRANTA, T.; RIHA, R. L. Sex differences in obstructive sleep apnoea. **European Respiratory Review**, v. 28, n. 154, p. 190030, 2019. DOI: <https://dx.doi.org/10.1183/16000617.0030-2019>.

BUIRET, G. *et al.* Predictive factors for efficacious oral appliance therapy in moderate to severe obstructive sleep apnea patients. **Laryngoscope**, v. 131, n. 6, e2089-e2096, 2021.

BURGOS-SANCHEZ, C. *et al.* Impact of alcohol consumption on snoring and sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. **Otolaryngology: Head and Neck Surgery**, v. 163, n. 6, p. 1078-1086, 2020. DOI: <http://dx.doi.org/10.1177/0194599820931087>.

CAHALI, M. B. Lateral pharyngoplasty: a new treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. **Laryngoscope**, v. 113, n. 11, p. 1961-1968, 2003.

CAMACHO, M. *et al.* Myofunctional therapy to treat obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. **Sleep**, v.38, n. 5, p. 669-675, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5665/sleep.4652>.

CAMAÑES-GONZALVO, S. *et al.* Comparison of the phenotypic characteristics between responders and non-responders to obstructive sleep apnea treatment using mandibular advancement devices in adult patients: systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 64, e101644, 2022. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2022.101644>.

CHEN, H. *et al.* Differences in three-dimensional craniofacial anatomy between responders and non-responders to mandibular advancement splint treatment in obstructive sleep apnoea patients. **European Journal of Orthodontics**, v. 41, p. 308-315, 2019.

CHEN, H. *et al.* Phenotypes of responders to mandibular advancement device therapy in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 49, e101229, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2019.101229>.

CISTULLI, P. A. *et al.* Short-term CPAP adherence in obstructive sleep apnea: a big data analysis using real world data. **Sleep Medicine**, v. 59, p. 114-116, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2019.01.004>.

CISTULLI, P. A.; SUTHERLAND, K. Phenotyping obstructive sleep apnoea-bringing precision to oral appliance therapy. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 46, n. 12, p. 1185-1191, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1111/joor.12857>. PMID: 31287190.

COSTA E SOUSA, R. A.; DOS SANTOS GIL, N. A. Craniofacial skeletal architecture and obstructive sleep apnoea syndrome severity. **Journal of Cranio-Maxillofacial Surgery**, v. 41, n. 8, p. 740-746, 2013. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcms.2012.12.010>.

CUNHA, T. C. A. *et al.* Predictors of success for mandibular repositioning appliance in obstructive sleep apnea syndrome. **Brazilian Oral Research**, v. 5, n. 31, e37, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1590/1807-3107BOR-2017.vol31.0037>.

DE VRIES, G. E. *et al.* Cardiovascular effects of oral appliance therapy in obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 40, p. 55-68, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2017.10.004>.

- DE VRIES, G. E. *et al.* Clinical and cost-effectiveness of a mandibular advancement device versus continuous positive airway pressure in moderate obstructive sleep apnea. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 15, n. 10, p. 1477-1485, 2019.
- DEDHIA, R. C.; WOODSON, B. T. Standardized reporting for hypoglossal nerve stimulation outcomes. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 14, n. 11, p. 1835-1836, 2018.
- DIELTJENS, M.; VANDERVEKEN, O. M. Oral appliances in obstructive sleep apnea. **Healthcare** (Basel), v. 7, n. 4, p. 141, 2019. DOI: <https://doi.org/10.3390/healthcare7040141>.
- ECKERT, D. J. *et al.* Defining phenotypic causes of obstructive sleep apnea. Identification of novel therapeutic targets. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 188, n. 8, p. 996-1004, 2013. DOI: <https://dx.doi.org/10.1164/rccm.201303-0448OC>.
- ECKERT, D. J. Phenotypic approaches to Obstructive Sleep Apnoea – New Pathways for target Therapy. **Sleep Medicine Reviews**, v. 37, p. 45-59, 2018.
- ECKERT, D. J.; MALHOTRA, A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 5, n. 2, p. 144-153, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1513/pats.200707-114MG>.
- EDWARDS, B. A. *et al.* Upper-Airway collapsibility and loop gain predict the response to oral appliance therapy in patients with obstructive sleep apnea. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 194, n. 11, p. 1413-1422, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201601-0099OC>.
- ELZAYAT, S. *et al.* Managing obstructive sleep apnea patients with CPAP failure with a novel lateral pharyngoplasty as a stand-alone procedure. **American Journal of Otolaryngology**, v. 41, n. 4, p. 102500, 2020. DOI: 10.1016/j.amjoto.2020.102500
- EUN, Y. G. *et al.* Multilevel surgery in patients with rapid eye movement-related obstructive sleep apnea. **Otolaryngology: Head and Neck Surgery**, v. 140, n. 4, p. 536-541, 2009.
- FABER, J.; FABER, C.; FABER, A. P. Obstructive sleep apnea in adults. *Dental Press Journal of Orthodontics*, v. 24, n. 3, p. 99-109, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1590/2177-6709.24.3.099-109.sar>.
- FIETZE, I. *et al.* Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences: results of SHIP-Trend. **Journal of Sleep Research**, v. 28, n. 5, p. e12770, 2019. DOI: <http://dx.doi.org/10.1111/jsr.12770>. Epub 2018 Oct 1.
- FRIEDMAN, M. *et al.* Effect of Improved nasal breathing on obstructive sleep apnea. **Otolaryngology: Head and Neck Surgery**, v. 122, n. 1, p. 71-74, 2000. Available from: [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(00\)70147-1](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(00)70147-1). Cited: 29 April. 2021.
- FRIEDMAN, M.; IBRAHIM, H.; JOSEPH, N. J. Staging of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a guide to appropriate treatment. **Laryngoscope**, v. 114, n. 3, p. 454-459, 2004. DOI: <https://doi.org/10.1097/00005537-200403000-00013>.

GAGNADOUX, F.; LE VAILLANT, M.; PARIS, A. Relationship between OSA clinical phenotypes and CPAP treatment outcomes. **Chest**, v. 149, n. 1, p. 288-290, 2016.

GAISL, T. *et al.* Efficacy of pharmacotherapy for OSA in adults: a systematic review and network meta-analysis. **Sleep Medicine Reviews**, v. 46, p. 74-86, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2019.04.009>.

GOODSON, B. L. WUNG, S. F.; ARCHBOLD, K. H. Obstructive sleep apnea hypopnea syndrome and metabolic syndrome: a synergistic cardiovascular risk factor. **Journal of the American Academy of Nurse Practitioners**, v. 24, n. 12, p. 695-703, 2012. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/j.1745-7599.2012.00771.x>. Cited: 1 June 2021.

GOTTLIEB, D. J.; PUNJABI, N. M. Diagnosis and management of obstructive sleep apnea. **JAMA**, v. 323, n. 14, p. 1389, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1001/jama.2020.3514>.

GUARDA-NARDINI, L. *et al.* Anatomically based outcome predictors of treatment for obstructive sleep apnea with intraoral splint devices: a systematic review of cephalometric studies. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 11, n. 11, p. 1327-1334, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.5198>.

GUILLEMINAULT, C. *et al.* Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. **Chest**, v. 107, n. 6, p. 1545-1551, 1995.

GUILLEMINAULT, C. *et al.* Critical role of myofascial reeducation in pediatric sleep-disordered breathing. **Sleep Medicine**, v. 14, p. 518-525, 2013.

GUIMARAES, K. C. [Soft tissue changes of the oropharynx in patients with obstructive sleep apnea]. **Jornal Brasileiro de Fonoaudiologia**, v. 1, p. 69-75, 1999.

HERSHEY, H. G.; STEWART, B. L.; WARREN, S. W. Changes in nasal resistance associated with rapid maxillary expansion. **American Journal of Orthodontics**, v. 69, n. 3, p. 274-284, 1976.

HUDGEL, D. W. *et al.* The role of weight management in the treatment of adult obstructive sleep apnea: an official American Thoracic Society clinical practice guideline. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 198, n. 6, p. e70-e87, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1164/rccm.201807-1326ST>

IMRAN, H. *et al.* Magalang, comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis. **Sleep Medicine**, v. 30, p. 7-14, 2017. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.06.001>.

ISONO, S.; WARNER, D. S.; WARNER, M. A. Obstructive sleep apnea of obese adults: pathophysiology and perioperative airway management. **Journal of the American Society of Anesthesiologists**, v. 110, n. 4, p. 908-921, 2009.

JACKSON, M. L.; HOWARD, M. E.; BARNES, M. Cognition and daytime functioning in sleep-related breathing disorders. **Progress in Brain Research**, v. 190, p. 53-68, 2011. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/B978-0-444-53817-8.00003-7>.

JAMESON, J. L.; LONGO, D. L. Precision medicine: personalized, problematic, and promising. **New England Journal of Medicine**, v. 372, n. 23, p. 2229-234, 2015.

JENNUM, P.; KJELLBERG, J. Health, social and economical consequences of sleep-disordered breathing: a controlled national study. **Thorax**, v. 66, n. 7, p. 560-566, 2011. Available from: <https://thorax.bmj.com/lookup/doi/10.1136/thx.2010.143958>. Cited: 1 June 2021.

JOHAL, A.; PATEL, S. I.; BATTAGEL, J. M. The relationship between craniofacial anatomy and obstructive sleep apnoea: a case-controlled study. **Journal of Sleep Research**, v. 16, n. 3, p. 319-326, 2007.

JOHN, C. R. *et al.* Maxillomandibular advancement is a successful treatment for obstructive sleep apnoea: a systematic review and meta-analysis. **International Journal of Oral and Maxillofacial Surgery**, v. 47, n. 12, p. 1561-1571, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijom.2018.05.015>.

JORDAN, A. S. *et al.* Mechanisms used to restore ventilation after partial upper airway collapse during sleep in humans. **Thorax**, v. 62, n. 10, p. 861-867, 2007. Available from: <https://thorax.bmj.com/content/62/10/861>. Cited: 1 June 2021.

KAPUR, V. K. *et al.* Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 13, n. 3, p. 479-504, 2017. DOI: <https://dx.doi.org/10.5664/jcsm.6506>.

KENNETH, M. *et al.* Definition of an effective oral appliance for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring: an update for 2019. **Journal of Dental Sleep Medicine**, v. 6, n. 3, p. 4, 2019. Available from: <https://www.aadsm.org/docs/jdsm7.10.10.sa1.pdf>. Cited: 1 June 2021.

KOHLER, M.; STRADLING, J. R. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. **Nature Reviews Cardiology**, v. 7, n. 12, p. 677-685, 2010.

KURTULMUS, H. *et al.* The effect of a mandibular advancement splint on electromyographic activity of the submental and masseter muscles in patients with obstructive sleep apnea. **International Journal of Prosthodontics**, v. 22, n. 6, p. 586-593, 2009.

LAI, V.; CARBERRY, J.; ECKERT, D. Sleep apnea phenotyping: implications for dental sleep medicine. **Journal of Dental Sleep Medicine**, v. 6, n. 2, p. 12, 2019.

LAVIE, P. Who was the first to use the term Pickwickian in connection with sleepy patients? History of sleep apnoea syndrome. **Sleep Medicine Reviews**, v. 12, n. 1, p. 5-17, 2008. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2007.07.008>. Epub 2007 Nov 26.

LI, Y. *et al.* Physiology-based modeling may predict surgical treatment outcome for obstructive sleep apnea. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 13, n. 9, p. 1029-1037, 2017. Available from: <https://jcsm.aasm.org/doi/full/10.5664/jcsm.6716>. Cited: 29 April 2021.

LIU, Y. *et al.* Cephalometric and physiologic predictors of the efficacy of an adjustable oral appliance for treating obstructive sleep apnea. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 120, p. 639-647, 2001.

LYONS, M. M. *et al.* Symptomless multi-variable apnea prediction index assesses obstructive sleep apnea risk and adverse outcomes in elective surgery. **Sleep**, v. 40, n. 3, p. zsw081, 2017. DOI: <https://dx.doi.org/10.1093/sleep/zsw081>. Erratum in: **Sleep**, v. 40, n. 7, Jul 1 2017; Erratum in: **Sleep**, v. 40, n. 9, Sep 1 2017.

MA, S. Y. *et al.* Association between resting jaw muscle electromyographic activity and mandibular advancement splint outcome in patients with obstructive sleep apnea. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 144, n. 3, p. 357-367, 2013.

MARKLUND, M. Subjective versus Objective Dental Side Effects from Oral Sleep Apnea Appliances. **Sleep and Breathing**, v. 24, n. 1, p. 111–117, 2020. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11325-019-01852-0>. Cited: 1 June 2021.

MARKLUND, M.; VERBRAECKEN, J.; RANDERATH, W. Non-CPAP therapies in obstructive sleep apnoea: mandibular advancement device therapy. **European Respiratory Review**, v. 39, n. 5, p. 1241-1247, 2012. DOI: <https://doi.org/10.1183/09031936.00144711>. Epub 2011 Nov 10.

MARTÍNEZ-GARCÍA, M. A. *et al.* Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. **JAMA**, v. 310, n. 22, p. 2407-2415, 2013. DOI: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.2013.281250>.

MASON, M.; CATES, C. J.; SMITH, I. Effects of opioid, hypnotic and sedating medications on sleep-disordered breathing in adults with obstructive sleep apnoea. **Cochrane Database Systematic Review**, n. 7, p. CD011090, 2015. DOI: <https://dx.doi.org/10.1002/14651858.CD011090.pub2>.

McDAID, C. *et al.* A Systematic review of continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: hypopnoea syndrome. **Sleep Medicine Reviews**, v. 13, n. 6, p. 427-436, 2009. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079209000185>. Cited: 1 June 2021.

MEHRA, R. *et al.* Association of Nocturnal Arrhythmias with Sleep-disordered Breathing. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 173, n. 8, p. 910-916, 2006. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.200509-1442OC>. Cited: 1 June 2021.

MEIRA E CRUZ, M. *et al.* Comorbid Insomnia and sleep apnea: mechanisms and implications of an underrecognized and misinterpreted sleep disorder. **Sleep Medicine**, v. 84, p. 283-288, 2021. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2021.05.043>.

MEZZANOTTE, W. S.; TANGEL, D. J.; WHITE, D. P. Waking genioglossal electromyogram in sleep apnea patients versus normal controls (a neuromuscular compensatory mechanism). **Journal of Clinical Investigation**, v. 89, n. 5, p. 1571-1579, 1992. Available from: <http://www.jci.org/articles/view/115751>. Cited: 1 June 2021.

MILANO, F. *et al.* Factors associated with the efficacy of mandibular advancing device treatment in adult OSA patients. **International Orthodontics**, v. 11, n. 3, p. 278-289, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ortho.2013.05.006>.

MILES, P. G. *et al.* Craniofacial structure and obstructive sleep apnea syndrome: a qualitative analysis and meta-analysis of the literature. **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**, v. 109, n. 2, p. 163-172, 1996. DOI: [https://dx.doi.org/10.1016/s0889-5406\(96\)70177-4](https://dx.doi.org/10.1016/s0889-5406(96)70177-4).

MOKHLESI, B.; FINN, L. A.; HAGEN, E. W. Obstructive sleep apnea during REM sleep and hypertension. Results of the Wisconsin Sleep Cohort. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 190, n. 10, p. 1158-1167, 2014.

NEELAPU, B. C. *et al.* Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. **Sleep Medicine Reviews**, v. 31, p. 79-90, 2017. DOI: <https://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2016.01.007>.

NENA, E. *et al.* Work productivity in obstructive sleep apnea patients. **Journal of Occupational and Environmental Medicine**, v. 52, n. 6, p. 622-625, 2010. DOI: <https://doi.org/10.1097/JOM.0b013e3181e12b05>.

NIGRO, C. A.; RHODIUS, E. E. Variation in the duration of arousal in obstructive sleep apnea. **Medical Science Monitor**, v. 11, n. 4, p. CR188-CR192, 2005. Available from: <https://www.medscimonit.com/abstract/index/idArt/15882>. Cited: 1 June 2021.

OSMAN, A. M. *et al.* Obstructive sleep apnea: current perspectives. **Nature and Science of Sleep**, v. 10, p. 21-34, 2018. DOI: <https://dx.doi.org/10.2147/NSS.S124657>.

PACK, A. I. Application of personalized, predictive, preventative, and participatory (P4) medicine to obstructive sleep apnea: a roadmap for improving care? **Annals of the American Thoracic Society**, v. 13, n. 9, p. 1456-1467, 2016. DOI: <https://dx.doi.org/10.1513/AnnalsATS.201604-235PS>. PMID: 27387483.

PATIL, S. P. *et al.* Treatment of adult obstructive sleep apnea with positive airway pressure: an American Academy of Sleep Medicine systematic review, meta-analysis, and GRADE assessment. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 15, n. 2, p. 301-334, 2019. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.7638> 69.

PUCCIA, R.; WOODSON, B.T. Palatopharyngoplasty and palatal anatomy and phenotypes for treatment of sleep apnea in the twenty-first Century. **Otolaryngologic Clinics of North America**, v. 53, n. 3, p. 421-429, 2020.

PUNJABI, N. M. *et al.* Sleep-Disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. **PLOS Medicine**, v. 6, n. 8, p. e1000132, 2009. Available from: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.1000132>. Cited: 1 June 2021.

QASEEM, A. *et al.* Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. **Annals of Internal Medicine**, v. 159, n. 7, p. 471-483, 2013. DOI: <https://doi.org/10.7326/0003-4819-159-7-201310010-00704>.

RAMAR, K. *et al.* Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015: an American Academy of Sleep Medicine and American Academy of Dental Sleep Medicine clinical practice guideline. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 11, n. 7, p. 773-827, 2015.

RANDERATH, W. J. *et al.* European Respiratory Society guideline on non-CPAP therapies for obstructive sleep apnoea. **European Respiratory Review**, v. 30, n. 162, p. 210200, 2021.

REMMERS, J. E. *et al.* Pathogenesis of upper airway occlusion during sleep. **Journal of Applied Physiology**, v. 44, n. 6, p. 931-938, 1978. Available from: <https://journals.physiology.org/doi/abs/10.1152/jappl.1978.44.6.931>. Cited: 1 June 2021.

REMMERS, J. *et al.* Remotely controlled mandibular protrusion during sleep predicts therapeutic success with oral appliances in patients with obstructive sleep apnea. **Sleep**, v. 36, n. 10, p. 1517-1525, 1525a, 2013.

RILEY, R. *et al.* Cephalometric analyses and flow volume loops in obstructive sleep apnea patients. **Sleep**, v. 6, p. 303-311, 1983.

ROTENBERG, B. W.; MURARIU, D.; PANG, K. P. Trends in CPAP adherence over twenty years of data collection: a flattened curve. **Journal of Otolaryngology, Head and Neck Surgery**, v. 45, n. 1, p. 43, 2016.

RUEHLAND, W. R. *et al.* The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. **Sleep**, v. 32, n. 2, p. 150-157, 2009. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/sleep/32.2.150>.

SCHERR, S. *et al.* Definition of an effective oral appliance for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring: a report of the American Academy of Dental Sleep Medicine. **Journal of Dental Sleep Medicine**, v. 1, n. 1, p. 39-50, 2014.

SCHWARTZ, M. *et al.* Effects of CPAP and mandibular advancement device treatment in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. **Sleep and Breathing**, v. 22, n. 3, p. 555-568, 2018. Available from: <http://link.springer.com/10.1007/s11325-017-1590-6>. Cited: 1 June 2021.

SENARATNA, C. V. *et al.* Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. **Sleep Medicine Reviews**, v. 34, p. 70-81, 2017. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2016.07.002>. Epub 2016 Jul 18.

SETO, B. H. *et al.* Maxillary morphology in obstructive sleep apnoea syndrome. **European Journal of Orthodontics**, v. 23, n. 6, p. 703-714, 2001. DOI: <https://doi.org/10.1093/ejo/23.6.703>.

SHEN, H. L. *et al.* Craniofacial morphologic predictors of oral appliance outcomes in patients with obstructive sleep apnea. **Journal of the American Dental Association**, v. 143, n. 11, p. 1209-1127, 2012. DOI: <https://doi.org/10.14219/jada.archive.2012.0066>.

SIDDIQUI, F. *et al.* Half of patients with obstructive sleep apnea have a higher NREM AHI than REM AHI. **Sleep Medicine**, v. 7, n. 3, p. 281-285, 2006.

SRIJITHESH, P. R. *et al.* Positional therapy for obstructive sleep apnoea. **Cochrane Database Systematic Review**, v.5, n. 5, p. CD010990, 2019.

STANCHINA, M. L. *et al.* The Impact of Cardiac Resynchronization Therapy on Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure Patients: A Pilot Study. **Chest**, v. 132, n. 2, p. 433-439, 2007.

STEVENS, D. *et al.* The impact of obstructive sleep apnea on balance, gait, and falls risk: a narrative review of the literature. **Journals of Gerontology: Series A, Biological Sciences and Medical Sciences**, v. 75, n. 12, p. 2450-2460, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1093/gerona/glaa014>.

SULLIVAN, C. E. *et al.* Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. **Lancet**, v. 1, n. 8225, p. 862-865, 1981. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(81\)92140-1](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(81)92140-1).

SUTHERLAND, K. *et al.* Oral appliance treatment for obstructive sleep apnea: an update. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 10, n. 2, p. 215-227, 2014.

SUTHERLAND, K. *et al.* Oral Appliance treatment response and polysomnographic phenotypes of obstructive sleep apnea. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 11, n. 8, p. 861-868, 2015. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.4934>.

THULER, E. *et al.* Correlation between the transverse dimension of the maxilla, upper airway obstructive site, and OSA severity. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 17, n. 7, p. 1465-1473, 2021. DOI: <https://doi.org/10.5664/jcsm.9226>.

TRZEPIZUR, W. *et al.* Health outcomes of continuous positive airway pressure versus mandibular advancement device for the treatment of severe obstructive sleep apnea: an individual participant data meta-analysis. **Sleep**, v. 44, n. 7, p. zsab015, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab015>. PMID: 33493338.

TSUIKI, S. *et al.* Oropharyngeal crowding and obesity as predictors of oral appliance treatment response to moderate obstructive sleep apnea. **Chest**, v. 144, n. 2, p. 558-563, 2013. DOI: <https://doi.org/10.1378/chest.12-2609>.

TUFIK, S. *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo epidemiologic sleep study. **Sleep Medicine**, v. 11, n. 5, p. 441-446, 2010. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1389945710000948>. Cited: 1 June 2021.

UNIKEN VENEMA, J. A. M. *et al.* Do dental parameters predict severity of obstructive sleep apnea and mandibular advancement device therapy outcomes? A pilot study. **Journal of Oral Rehabilitation**, v. 50, n. 3, p. 203-209, 2023. DOI: <https://doi.org/10.1111/joor.13392>. Epub 2022 Dec 23.

UNIKEN VENEMA, J. A. M. *et al.* Mandibular advancement device design: A systematic review on outcomes in obstructive sleep apnea treatment. **Sleep Medicine Reviews**, v. 60, p. 101557, 2021. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.smr.2021.101557>.

VEASEY, S. C.; ROSEN, I. M. Obstructive sleep apnea in adults. **New England Journal of Medicine**, v. 380, n. 15, p. 1442-1449, 2019. DOI: <https://dx.doi.org/10.1056/NEJMcp1816152>.

VERSE, T.; MAURER, J. T.; PIRSIG, W. Effect of nasal surgery on sleep-related breathing disorders. **Laryngoscope**, v. 112, n. 1, 64-68, 2002. DOI: <https://dx.doi.org/10.1097/00005537-200201000-00012>.

WEAVER, T. *et al.* Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. **Sleep**, v. 30, n. 6, p. 711-719, 2007. DOI: <https://doi.org/10.1093/sleep/30.6.711>.

WEAVER, T. E.; GRUNSTEIN, R. R. Adherence to continuous positive airway pressure therapy. **Proceedings of the American Thoracic Society**, v. 5, n. 2, p. 173-178, 2008. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1513/pats.200708-119MG>. Cited: 2 May 2021.

WELLMAN, A. *et al.* Ventilatory control and airway anatomy in obstructive sleep apnea. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 170, n. 11, p. 1225–1232, 2013.

YOUNG, T.; PEPPARD, P. E.; GOTTLIEB, D. J. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 165, n. 9, p. 1217-1239, 2002. Available from: <https://www.atsjournals.org/doi/full/10.1164/rccm.2109080>. Cited: 1 June 2021.

YOUNG, T.; SKATRUD, J.; PEPPARD, P. E. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. **JAMA**, v. 291, n. 16, p. 2013-2016, 2004. DOI: <https://dx.doi.org/10.1001/jama.291.16.2013>.

ZAGHI, S. *et al.* Maxillomandibular advancement for treatment of obstructive sleep apnea: a meta-analysis. **JAMA Otolaryngology Head Neck Surgery**, v. 142, n. 1, p. 58-66, 2016. DOI: <https://doi.org/10.1001/jamaoto.2015.2678>.

ZHANG, J. *et al.* The combination of anatomy and physiology in predicting the outcomes of velopharyngeal surgery. **Laryngoscope**, v. 124, n. 7, p. 1718-1723, 2014.

ZINCHUK, A. V. *et al.* Phenotypes in obstructive sleep apnea: a definition, examples and evolution of approaches. **Sleep Medicine Reviews**, v. 35, p. 113-123, 2017.

ZINCHUK, A.; YAGGI, H. K. Phenotypic subtypes of OSA: a challenge and opportunity for precision medicine. **Chest**, v. 157, n. 2, p. 403-420, 2020. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2019.09.002>. Epub 2019 Sep 17.

ZONATO, A. I. *et al.* Head and neck physical examination: comparison between nonapneic and obstructive sleep apnea patients. **Laryngoscope**, v. 115, n. 6, p. 1030-1034, 2005. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1097/01.MLG.0000163494.19965.DC>. Cited: 29 Apr. 2021.

ANEXOS

Anexo 1 – Parecer Consubstanciado do CEP – PUC-Campinas



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: ASSOCIAÇÃO ENTRE FENÓTIPOS FISIOPATOLÓGICOS E A RESPOSTA AO TRATAMENTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO COM DISPOSITIVO DE AVANÇO MANDIBULAR

Pesquisador: IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 51609121.9.0000.5481

Instituição Proponente: Pontifícia Universidade Católica de Campinas - PUC/ CAMPINAS

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 5.005.452

Apresentação do Projeto:

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é caracterizada por episódios repetitivos de obstrução completa (apneia) ou parcial (hipopneia) das vias aéreas superiores durante o sono. Estes eventos podem resultar em distúrbios intermitentes dos gases sanguíneos, notadamente hipoxia e hipercapnia, podendo levar a diversas consequências (AASM, 2014). Estimativas baseadas em estudos epidemiológicos indicam que a AOS afeta cerca de 1 bilhão de pessoas ao redor do mundo, podendo atingir uma prevalência superior a 50% em alguns países (BENJAFIELD et al., 2019). No Brasil, a AOS atinge cerca de 33% da população adulta da cidade de São Paulo, com maior prevalência entre homens, obesos e idosos (TUFIK et al., 2010). Tendo em vista sua prevalência na população, a AOS pode ser considerada um problema de saúde pública relevante (ECKERT; MALHOTRA, 2008; JENNUM; KJELLBERG, 2011), impondo um ônus financeiro aos sistemas de saúde em todo mundo (JENNUM; KJELLBERG, 2011). As consequências diurnas da AOS incluem uma variedade de sintomas, como sonolência excessiva, comprometimento neurocognitivo e distúrbios de humor, que prejudicam significativamente a qualidade de vida dos pacientes (YOUNG; PEPPARD; GOTTLIEB, 2002). Além disso, a AOS é um fator de risco independente para o desenvolvimento de hipertensão, doença arterial coronariana e disfunção endotelial, levando a isquemia (KOHLEK; STRADLING, 2010), arritmias cardíacas (MEHRA et al., 2006), acidentes vasculares cerebrais, resistência a insulina (GOODSON; WUNG; ARCHBOLD, 2012) e mortalidade

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 - Bloco A02 - Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.005.452

por todas as causas (PUNJABI et al., 2009). Estratégias eficazes no diagnóstico e tratamento da AOS se fazem necessárias a fim de minimizar os impactos negativos a saúde, sobretudo se considerarmos o grande contingente populacional afetado (BENJAFIELD et al., 2019). O exame diagnóstico considerado como padrão-ouro para Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é a polissonografia (PSG) tipo I de noite inteira, realizada em ambiente laboratorial (TUFIK et al., 2010). A fisiopatologia da doença é multifatorial e ainda não totalmente esclarecida (FRIEDMAN; IBRAHIM; JOSEPH, 2004; ZONATO et al., 2005). Sabe-se que a topografia anatômica dos colapsos ocorre na faringe, e que as forças que tendem a estreitá-la sobrepujam as forças que a mantêm pérvia durante o sono. Existem diversos fatores que influenciam a fisiopatologia, como o fator anatômico, o limiar para despertar, o controle ventilatório inadequado, fator genético, obesidade, fator neuromuscular e o fator muscular (FRIEDMAN et al., 2000). Dentre as modalidades de tratamentos, a terapia de pressão positiva contínua na via aérea superior (CPAP) é considerada o tratamento mais eficiente para AOS com melhora de muitos parâmetros como sonolência e qualidade de vida, além de reduzir a incidência de eventos cardiovasculares (MCDAID et al., 2009). Apesar de todos esses benefícios a adesão ao tratamento geralmente é baixa, sendo frequentemente mal tolerado ou realizado de maneira parcial pelos pacientes, resultando em uma AOS parcialmente tratada (WEAVER; GRUNSTEIN, 2008). Nesse contexto, surgiu a necessidade de outras modalidades alternativas de tratamentos cirúrgicos e não cirúrgicos para a doença. O resultado de cada tratamento é variável na literatura, com poucos trabalhos que apresentam resultados em longo prazo (VERSE; MAURER; PIRSIG, 2002). O Dispositivo de Avanço Mandibular é um tratamento utilizado na cavidade oral durante o sono com o objetivo de evitar colapso entre os tecidos da orofaringe e da base da língua a partir da melhora na anatomia faríngea durante seu uso (JÚNIOR; FABBRO; SANITÁ, 2020), sendo considerado o tratamento não cirúrgico mais utilizado para os Distúrbios Respiratórios do Sono após o CPAP (WEAVER; GRUNSTEIN, 2008). A literatura atual fornece evidências robustas de que os DAM de arco duplo ajustáveis e personalizados são altamente eficazes para o tratamento do ronco e da AOS leve a moderada e que, embora menos eficaz que o CPAP para melhorar o IAH (Índice de apneia e hipopneia) na AOS grave, foram igualmente efetivos na melhora da sonolência diurna (SCHERR et al., 2014), hipertensão arterial (DE VRIES et al., 2018; RAMAR et al., 2015; SCHERR et al., 2014; SCHWARTZ; ACOSTA; HUNG; PADILLA; ENCISO, 2018), função neurocognitiva, índices de qualidade de vida (RAMAR et al., 2015; SCHERR et al., 2014) e mortalidade cardiovascular, quando comparados ao CPAP (ANANDAM et al., 2013; SCHERR et al., 2014; SCHWARTZ; ACOSTA; HUNG; PADILLA; ENCISO, 2018). Há um reconhecimento crescente de que a AOS é uma

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 ç Bloco A02 ç Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.005.452

desordem heterogenea em termos de fatores de risco, apresentação clinica, fisiopatologia, risco de comorbidade e resposta ao tratamento. Dessa forma, a fisiopatologia da AOS pode ser considerada multifatorial e de apresentação heterogênea, tornando crucial a investigação do fenótipo fisiopatológico para cada paciente na busca de uma abordagem de terapia personalizada, garantindo mais eficácia ao tratamento proposto (CISTULLI; SUTHERLAND, 2019). Atualmente a medicina do sono no estudo da SAOS tem definido fenótipos na tentativa de explicar a fisiopatologia em cada paciente, alinhada à medicina individual e de precisão tão valorizada nos dias atuais (FRIEDMAN et al., 2000). Existem 4 tipos de fenótipos para Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) a saber: o fenótipo anatômico, o de baixo limiar para despertar, o de instabilidade do controle ventilatório e o de disfunção muscular (FRIEDMAN et al., 2000; LI YANRU et al., 2017). Sob uma perspectiva anatômica, uma via aérea superior estreita é geralmente mais propensa a colapsar. Além disso, a disposição dos tecidos moles circundantes parece estar alterada em pacientes com AOS, o que pode aumentar esse risco (ECKERT; MALHOTRA, 2008). Outro mecanismo importante na patogênese da AOS está relacionado com a interação entre a anatomia faríngea e a capacidade diminuída dos músculos dilatadores das vias aéreas superiores em manter as vias aéreas patentes durante o sono (MEZZANOTTE; TANGEL; WHITE, 1992). Na questão muscular, entretanto, parece haver uma variabilidade interindividual importante na eficácia dessas respostas compensatórias para restaurar o fluxo de ar durante a carga respiratória no sono (JORDAN et al., 2007). O despertar do sono também contribui na fisiopatologia da AOS, pois gera ativação musculatura dilatadora da faringe e, conseqüente, cessação de uma hipopneia ou apneia. É considerado um importante mecanismo de proteção para reabertura das vias aéreas (REMMERS et al., 1978), evitando eventos mais graves causados por despertares mais longos (NIGRO; RHODIUS, 2005). Entretanto, existe a possibilidade de que alguns pacientes possam manter uma via aérea patente durante o sono, se forem capazes de permanecer adormecidos por um período maior para recrutar mecanismos compensatórios e evitar o despertar (YOUNES; PARK; HORNER, 2007), para que não ocorra desestabilização da respiração e do sono (ECKERT et al., 2007). Por fim, a estabilidade do sistema respiratório durante o sono está relacionada à responsividade do controle ventilatório frente às perturbações na respiração (STANCHINA et al., 2007). Estudos demonstram que a presença de instabilidade ventilatória em pacientes com AOS é um importante mecanismo que contribui para DRS (WELLMAN et al., 2013). Estudos sobre fenotipos entre portadores da SAOS submetidos ao tratamento com DAM, vem mostrando que cerca de um terço destes pacientes tem pouca ou nenhuma redução na gravidade da doença (SUTHERLAND et al., 2015). Tais evidências

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 ç Bloco A02 ç Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.005.452

tornam essencial a identificação dos pacientes com mais chance de sucesso na terapia com DAM, a fim de otimizar essa modalidade de tratamento e evitar o desperdício de recursos na AOS (CHEN et al., 2020). Recentemente, fenótipos anatômicos e não anatômicos foram identificados como variáveis críticas para a escolha e o sucesso no tratamento da AOS (ECKERT, 2018). Apesar de ainda ser limitado o conhecimento sobre até que ponto esses fatores influenciam na resposta ao tratamento da AOS (CHEN et al., 2020), estudos recentes sugerem que essas características fenotípicas podem ser usadas para prever a resposta ao tratamento com DAM (SUTHERLAND et al., 2015; EDWARDS et al., 2016; LAI; CARBERRY; ECKERT, 2019). Para identificar o fenótipo fisiopatológico de cada paciente são realizados estudos laboratoriais altamente sofisticados e onerosos, tornando sua investigação inviável na prática clínica diária. Entretanto, existe a possibilidade de inferir tais fenótipos por meio do exame de polissonografia (LI YANRU et al., 2017).

CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

- Indivíduos maiores de 18 anos, de ambos os sexos, submetidos ao tratamento com DAM baseado nos critérios da Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS) no Hospital da PUC Campinas entre janeiro de 2018 a junho de 2022 e que tenham sido submetidos à avaliação por um cirurgião-dentista especialista em Odontologia do Sono;
- Indivíduos que possuam IAH 5 associada a sintomas clínicos ou com IAH 15 com ou sem sintomas clínicos na PSG inicial (diagnóstica);
- Indivíduos que tenham realizado a PSG pós-tratamento (PSG de controle) com intervalo máximo de 3 anos após o início do tratamento com DAM.

CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

- Indivíduos que tenham realizado cirurgia faríngeas e/ou esqueléticas prévia;
- Indivíduos portadores de doenças graves não tratadas ou em uso de medicações que influenciem na AOS;
- Indivíduos que desenvolveram alguma doença ou iniciaram uso de alguma medicação que impacte na AOS entre os exames de PSG inicial e final;
- Indivíduos cujos prontuários estão incompletos ou que deixaram de fazer o exame PSG após tratamento (final).

Objetivo da Pesquisa:

OBJETIVO PRIMÁRIO:

Avaliar a eficácia dos Dispositivos de Avanço Mandibular no tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono, através da avaliação dos parâmetros respiratórios pré e pós tratamento verificados pela polissonografia tipo I.

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 º Bloco A02 º Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.005.452

OBJETIVO SECUNDÁRIO:

Verificar se os pacientes portadores de Apneia Obstrutiva do Sono caracterizados com fenótipo anatômico respondem melhor ao tratamento através dos Dispositivos de Avanço Mandibular quando comparados aos caracterizados com fenótipo não anatômico.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

RISCOS:

Por se tratar de um estudo com base na análise de prontuários, sem qualquer intervenção no paciente, os riscos podem ser considerados mínimos e se relacionam a possibilidade de vazamento de dados confidenciais e perda de informações do prontuário. Como forma de evitá-los, os pesquisadores comprometer-se-ão a informar ao participante sobre quais as informações do prontuário serão pesquisadas, que os prontuários serão manuseados somente pelo pesquisador responsável, serão utilizados apenas pelo tempo necessário para a coleta das informações para a pesquisa, que o nome ou outra possível forma de identificação do participante não será divulgada e que todos os cuidados para a integridade física do documento serão tomados e não sendo realizadas cópias ou introduzida nenhuma nova informação no prontuário.

BENEFÍCIOS:

a. Para o Participante • Ter uma compreensão melhor sobre a sua doença. b. Para o Cenário Científico e a Sociedade • Tema inédito • Indicação mais precisa para tratamento com DAM • Identificar nos participantes quais os achados em que o uso do DAM não seja eficiente para o tratamento de SAOS, abrindo possibilidade de indicações para outros tipos de tratamentos, tais como: perda de peso, terapia medicamentosa, CPAP e terapias cirúrgicas. • Contribuição para literatura mundial, já que as publicações sobre esse tema não avaliam os fenótipos fisiopatológicos de forma objetiva, correlacionando aos resultados terapêuticos.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

- Pertinência e valor científico do estudo proposto;
- Adequação da metodologia aos objetivos perseguidos;
- Garantia dos direitos fundamentais do sujeito de pesquisa (informação, privacidade, recusa inócua, desistência, indenização, continuidade do atendimento, acesso ao pesquisador e CEP etc.).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 º Bloco A02 º Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.005.452

Ver item "CONCLUSÕES OU PENDÊNCIAS E LISTA DE INADEQUAÇÕES".

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Após retorno da pesquisadora, quanto às pendências apontadas anteriormente pelo CEP, seguem as seguintes considerações:

ITEM 1: PROJETO E TCLE

PENDÊNCIA: Explicar e descrever tanto no item metodologia do projeto como no TCLE o momento em que haverá a abordagem e preenchimento do TCLE seja na coleta retrospectiva e prospectiva.

No projeto é mencionado que haverá coleta de dados de forma retrospectiva (2018 a junho de 2022) por meio de prontuário, sendo assim, não fica claro em que momento e de forma (presencial ou remota) será aplicado o TCLE? Caso o paciente tenha que se deslocar ao ambulatório sem haver concomitância com o retorno pré-agendado ao ambulatório, a pesquisadora deve deixar claro em TCLE e em projeto que o custo com deslocamento e alimentação do participante e seu acompanhante serão ressarcidos.

PARECER ATUAL DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA

ITEM 2 – TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

INADEQUAÇÃO 1: Substituir o termo: "pesquisador responsável" por "pesquisador"

INADEQUAÇÃO 2: Inserir no "rodapé" das páginas do TCLE campo para de assinaturas e rubricas do pesquisador e participante ou representante legal

INADEQUAÇÃO 3: Atualização do endereço CEP-PUC-Campinas

Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade da PUC-Campinas, telefone de contato (19) 3343-6777, e-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br, endereço Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 - Prédio A02, térreo – Parque Rural Fazenda Santa Cândida – CEP 13087-571 - Campinas – SP, horário de funcionamento de segunda a sexta-feira das 08h00 às 17h00".

PARECER ATUAL DO CEP: PENDÊNCIAS ATENDIDAS

PENDÊNCIA: Devido a nova Lei de Proteção de Dados – LGPD, as informações a serem coletadas nos prontuários dos respectivos pacientes devem ser mencionadas no TCLE.

PARECER ATUAL DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 ç Bloco A02 ç Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.005.452

ITEM 3: INSTRUMENTO DE COLETA DE DADOS

PENDÊNCIA: Postar e anexar o Instrumento de coleta de dados a ser utilizado para apreciação deste comitê de ética.

PARECER ATUAL DO CEP: PENDÊNCIA ATENDIDA

Considerações Finais a critério do CEP:

Dessa forma, e considerando a Resolução CNS nº. 466/12, Resolução CNS nº 510/16, Norma Operacional 001/13 e outras Resoluções vigentes, e, ainda que a documentação apresentada atende ao solicitado, emitiu-se o parecer para o presente projeto: Aprovado. Conforme a Resolução CNS nº. 466/12, Resolução CNS nº 510/16, Norma Operacional 001/13 e outras

Resoluções vigentes, é atribuição do CEP "acompanhar o desenvolvimento dos projetos, por meio de relatórios semestrais dos pesquisadores e de outras estratégias de monitoramento, de acordo com o risco inerente à pesquisa". Por isso o/a pesquisador/a responsável deverá encaminhar para o CEP PUC-Campinas os Relatórios Parciais a cada seis meses e o Relatório Final de seu projeto, até 30 dias após o seu término.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1792368.pdf	24/09/2021 11:55:14		Aceito
Outros	cartarespostacep.docx	24/09/2021 11:53:20	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
Outros	instrumentodecoletadedados.docx	24/09/2021 11:51:39	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto.docx	24/09/2021 11:51:20	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle.docx	24/09/2021 11:50:31	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
Folha de Rosto	folhaderostoplataformabrasil.pdf	04/09/2021 14:52:26	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
Outros	declaracaodecustoserecursos.pdf	04/09/2021 14:48:12	IZABELLA PAOLA MANETTA	Aceito

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 º Bloco A02 º Térreo

Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571

UF: SP **Município:** CAMPINAS

Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.005.452

Outros	declaracaodecustoserecursos.pdf	04/09/2021 14:48:12	SIGNORINI	Aceito
Outros	declaracaocienciaeautorizacaopelobanc odedadosprontuarios.pdf	04/09/2021 14:44:39	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
Outros	declaracaodecienciaeautirizacaodocoord enadordadaarea.pdf	04/09/2021 14:35:52	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
Outros	cartapreitorapesquisaeposgraduacaop uccampinas.JPG	04/09/2021 14:26:58	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
Outros	cartapresidentedocomitedeetica.pdf	04/09/2021 14:25:13	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
Outros	autorizacaosuperintendentehospitalemat ernidadecelsopierro.pdf	04/09/2021 14:24:14	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
Declaração de concordância	declaracaocienciaeautorizacaodainstituic aocoparticipante.pdf	04/09/2021 14:16:08	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
Declaração de Pesquisadores	termodecompromissoparautilizacaodeda dos.pdf	04/09/2021 14:14:51	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
Orçamento	orcamento.docx	04/09/2021 11:15:51	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracaodeinfraestrutura.pdf	04/09/2021 10:29:23	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito
Cronograma	cronograma.JPG	04/09/2021 10:28:56	IZABELLA PAOLA MANETTA SIGNORINI	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

CAMPINAS, 29 de Setembro de 2021

Assinado por:
Mário Edvin GreTERS
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 2 Bloco A02 2 Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br



Continuação do Parecer: 5.005.452

Endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1516 ç Bloco A02 ç Térreo
Bairro: Parque Rural Fazenda Santa Cândida **CEP:** 13.087-571
UF: SP **Município:** CAMPINAS
Telefone: (19)3343-6777 **Fax:** (19)3343-6777 **E-mail:** comitedeetica@puc-campinas.edu.br

Anexo 2 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Informações ao Participante de Pesquisa e Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

Você está sendo convidado(a) a participar como voluntário(a) da pesquisa **“ASSOCIAÇÃO ENTRE FENÓTIPOS FISIOPATOLÓGICOS E A RESPOSTA AO TRATAMENTO DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO COM DISPOSITIVO DE AVANÇO MANDIBULAR”**.

Você está sendo convidado a participar desta pesquisa pois você teve diagnóstico de Apneia Obstrutiva do Sono (paradas respiratórias e sensação de sufocamento enquanto dormia) e houve indicação de tratamento com Dispositivo de Avanço Mandibular. Esse dispositivo é o aparelho que foi utilizado para o tratamento do ronco e da sua doença da apneia.

Esta pesquisa tem como objetivo comparar os resultados antes e depois do uso do dispositivo de avanço mandibular nas pessoas submetidas a esse tipo de tratamento, a partir dos exames do sono (polissonografias tipo 1 e tipo 4 - aqueles que foram realizados durante o sono com e sem o aparelho para saber como o Sr(a) estava respirando). As informações sobre esses exames serão obtidas em seu prontuário médico.

Antes de você concordar em participar da pesquisa, você deve entender por que estamos realizando a pesquisa e o que ela envolverá. Pergunte à equipe da pesquisa, caso haja algo que não esteja claro para você ou caso você necessite de mais informações. Estamos aqui para responder a quaisquer perguntas que você possa ter agora ou em qualquer momento durante a pesquisa.

Este documento, chamado Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, tem o objetivo de assegurar seus direitos como participante e é elaborado em duas vias idênticas, devidamente assinadas pelo pesquisador responsável, sendo que uma deverá ficar com você e outra com o pesquisador responsável. Se preferir, pode levar este termo para casa e consultar seus familiares ou outras pessoas antes de tomar sua decisão. Se você não concordar em participar da pesquisa, ou mesmo quiser

retirar sua autorização, a qualquer momento, não haverá nenhum tipo de penalização ou prejuízo para você.

1. Procedimentos:

Caso você concorde em participar da pesquisa, sua participação consistirá em consentir que a equipe da pesquisa tenha acesso aos dados de seu prontuário médico e exames do sono já realizados, após autorização prévia do setor responsável por armazenar os prontuários médicos. Não haverá nenhuma intervenção diretamente relacionada a esta pesquisa, já que as informações necessárias relativas aos exames realizados antes e após o tratamento já constam em seu prontuário médico.

2. Critérios de inclusão:

Você poderá participar da pesquisa de acordo com os seguintes critérios:

Ser maior de 18 anos e possuir Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (pausas respiratórias durante o Sono);

Ter sido tratado com Dispositivo de Avanço Mandibular (aparelho apoiado nos dentes para melhorar sua Apneia do Sono) entre janeiro 2018 a junho 2022;

Ter realizado exame de polissonografia (exame do Sono) antes e após o tratamento, sendo que este último deve ter sido feito no máximo 3 anos após o início do tratamento com o aparelho.

3. Critérios de exclusão:

Você não poderá participar da pesquisa de acordo com os seguintes critérios:

Ter realizado cirurgia na garganta para Apneia do Sono ou nos maxilares;

Possuir alguma doença grave não tratada ou use alguma medicação que altere sua Apneia do Sono;

Ter desenvolvido alguma doença ou começado tomar alguma medicação que altere sua Apneia do Sono entre o primeiro e segundo exame do Sono (antes e depois do aparelho);

Ter dados incompletos no prontuário ou não ter realizado o exame do sono após o tratamento.

4. Desconfortos e riscos:

Por se tratar de um estudo de análise de prontuário, os riscos podem ser considerados mínimos já que nenhuma intervenção direta será realizada com você. Um risco possível seria a divulgação de dados confidenciais e perda de informações do prontuário. Como forma de evitá-los, os pesquisadores se comprometem a consultar os prontuários somente pelo tempo suficiente para a coleta das informações para a pesquisa, e somente a pesquisadora responsável terá acesso aos prontuários. Seu nome ou outra possível forma de identificação não será divulgada e todos os cuidados para a integridade física do documento serão tomados, não sendo realizadas cópias ou introduzida nenhuma nova informação no prontuário.

5. Benefícios:

Sua participação nesta pesquisa contribuirá para que os pesquisadores tenham uma melhor compreensão da doença Apneia do Sono e sobre as melhores formas de tratá-la.

6. Sigilo e privacidade:

Os pesquisadores se comprometem que os prontuários serão utilizados apenas pelo tempo necessário para a coleta das informações para a pesquisa, que seu nome ou outra possível forma de identificação não será divulgada. Todos os cuidados para a integridade física do documento serão tomados, não sendo realizadas cópias ou introduzida nenhuma nova informação no prontuário. Os dados serão utilizados somente para fins da pesquisa.

7. Ressarcimento:

Sua participação nesta pesquisa não será remunerada e não lhe trará qualquer prejuízo financeiro ou profissional. Sua participação não implica na desistência de qualquer dos seus direitos, podendo em caso de prejuízo solicitar indenização nas formas da lei e, se desejar, poderá deixar de participar da mesma a qualquer tempo, mesmo após ter assinado este termo de consentimento, sem que haja qualquer alteração em seus direitos e no atendimento médico ou hospitalar que necessite. Poderá haver recusa na participação ou mesmo a retirada do consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização ou prejuízo para você, garantia de

esclarecimentos pelo pesquisador antes e depois do desenvolvimento da pesquisa, garantia de sigilo e privacidade.

Em caso de dúvida sobre a pesquisa, você poderá entrar em contato com a pesquisadora responsável, a cirurgiã-dentista Izabella Paola Manetta Signorini pelo telefone: (19) 999087656 ou pelo e-mail: draizabellapaola@gmail.com

Em caso de dúvidas sobre os seus direitos como participante nesta pesquisa, você poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica de Campinas no telefone: (19) 3343-6777 e-mail: comitedeetica@puc-campinas.edu.br ou no endereço: Rua Professor Doutor Euryclides de Jesus Zerbini, 1.516 – Parque Rural Fazenda Santa Cândida. Horário de funcionamento: 2ª a 6ª das 8:00 às 17:00hs.

8. Consentimento livre e esclarecido:

Eu, _____, RG _____, CPF _____, abaixo assinado, concordo em participar da presente pesquisa, sob a responsabilidade de Izabella Paola Manetta Signorini como sujeito voluntário. Fui devidamente informado e esclarecido sobre a pesquisa, os procedimentos nela envolvidos, assim como os possíveis riscos e benefícios decorrentes de minha participação. Foi me garantido que posso retirar meu consentimento a qualquer momento, sem que isto leve a qualquer penalidade.

Local e data

Nome e Assinatura:

Nome e assinatura do Pesquisador Responsável