

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Alteração recumbência-dependente na circunferência do pescoço
imediatamente e após oito horas: efeitos na gravidade da SAHOS em
sujeitos obesos e não obesos

Márcia Kraide Fischer

Orientador: Denis Martinez

Dissertação de Mestrado

2010

Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Faculdade de Medicina

Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Médicas

Alteração recumbência-dependente na circunferência do pescoço
imediatamente e após oito horas: efeitos na gravidade da SAHOS em
sujeitos obesos e não obesos

Márcia Kraide Fischer
Orientador: Denis Martinez

*Dissertação de Mestrado apresentada ao
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Ciências Médicas da Universidade Federal
do Rio Grande do Sul para obtenção do
título de Mestre.*

2010

Agradecimentos

A minha família, em especial ao meu pai Maurício, meu grande incentivador, pelo exemplo de luta e conquistas através de sua competência e trabalho.

Ao orientador Denis Martinez pelo imprescindível estímulo ao estudo e trabalho, pela paciência e horas destinadas à pesquisa, por ser exemplo de perseverança.

Ao Programa de Pós-Graduação em Ciências Médicas pela oportunidade e contribuição.

Ao Laboratório Interdisciplinar de Pesquisa em Sono (LIPES), por proporcionar aprendizagem e conhecimento constante.

Aos funcionários da Clínica do Sono que auxiliaram no processo de coleta de dados do presente estudo.

Aos meus amigos por entenderem que esse período de muitas ausências foi fundamental a minha formação.

SUMÁRIO

Resumo	7
1 Introdução.....	9
2 Revisão da Literatura.....	9
2.1 Definições.....	9
2.1.1 Sono Normal.....	11
2.1.2 Vigília.....	12
2.1.3 Sono NREM	13
Estágio N1	13
Estágio N2	14
Estágio N3: Sono de Ondas Lentas	14
2.1.4 Sono REM	14
3 Quadro clínico	15
4 Diagnóstico polissonográfico	16
5 Dessaturação na apneia do sono	17
6 Repercussões da apneia do sono.....	18
7 Patogênese da apneia obstrutiva do sono	21
7.1 Mecanismos Anatômicos.....	21
7.2 Depósitos de tecido adiposo e diminuição do volume pulmonar	23
7.3 Edema da via aérea e tensão superficial	24
7.4 Deslocamento de líquidos.....	25
8 Mecanismos funcionais	26
9 Objetivos.....	29
10 Referências	30
11 Artigo.....	37
12 Considerações Finais	53
13 Anexos	54

Resumo

Obesidade e perímetro cervical se correlacionam fortemente com a gravidade da síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS). O deslocamento de fluido durante a noite para a região cervical foi estudado previamente em indivíduos não obesos e parece explicar a colapsibilidade faríngea. Em obesos, ao recumbir, observa-se aumento do perímetro cervical por deslocamento circuncervical da gordura. Estudos correlacionando aumento do perímetro cervical devido ao decúbito com a gravidade da SAHOS não foram encontrados.

Objetivo

Avaliar os efeitos da recumbência imediata e por 8 horas na distribuição de gorduras e líquidos corpóreos em pacientes com SAHOS obesos e não obesos.

Métodos

Em 34 homens, 20 não obesos e 14 obesos encaminhados à polissonografia por suspeita de SAHOS, foram mensurados perímetros do pescoço, cintura, quadril, panturrilhas e tornozelos em ortostatismo e decúbito assim como antes e após o sono. Foram calculadas as diferenças tanto entre as perimetrias em pé e ao recumbir (variação rápida) como entre antes e após o sono (variação lenta). Essas diferenças foram correlacionadas com o índice de apneia-hipopneia (IAH) e a saturação mínima de oxigênio (SaO₂min). Foram verificadas as pressões inspiratórias (PIM) e expiratórias máximas (PEM) nas posições sentado e em decúbito dorsal, antes e depois do sono, foram correlacionadas com a velocidade de dessaturação de oxigênio.

Resultados

Ocorre aumento significativo de perímetro cervical (PC) da noite para a manhã ($p=0,002$), similar em obesos (0,5 cm) e não obesos (0,3 cm; $p=0,5$). As demais medidas mostraram redução durante a noite sendo significantes as variações de cintura ($p=0,000$), quadril ($p=0,003$) e perna ($p=0,000$). O aumento de PC com recumbência foi significativamente maior em obesos (1,8 cm) do que em não obesos (1 cm; $p=0,02$). A variação rápida do PC mostrou tendência de correlação com IAH em obesos ($r=0,509$). As variações lentas de PC não se correlacionaram com IAH ou SaO₂min. A variação lenta da cintura em obesos se correlacionou com IAH ($r=-0,619$; $p=0,001$) e com a saturação mínima de oxigênio ($r=0,565$; $p=0,003$). A PEM se correlacionou com a velocidade de dessaturação durante apneias em sono REM.

Conclusão

Estes resultados sugerem que o deslocamento de fluidos imediato, mas não após 8 horas, afeta o IAH e a SaO₂min. A definição das perimetrias úteis para o entendimento do papel do deslocamento de fluidos na SAHOS permitirá avançar em estudos futuros com maior casuística. São necessários estudos incluindo medidas mais acuradas dos conteúdos segmentares de água e gordura como na bioimpedância.

Abstract

Background: Overnight rostral fluid displacement was shown to explain pharyngeal collapsibility in obstructive sleep apnea (OSA). Studies correlating cervical displacement of adipose “fluid” tissue in different postures were not found.

Aim: To evaluate the effects of recumbence, immediately and after 8 hours, in the OSA severity in obese and non-obese subjects.

Methods: In 34 male patients, 20 non-obese and 14 obese, undergoing polysomnography for suspected OSA were measured, before and after sleep, circumferences of the neck (NC), waist, hips, calves and ankles while standing and lying. We calculated the perimetry change between standing and recumbent positions (rapid change) and between before and after sleep (slow change). These changes were correlated with apnea-hypopnea index (AHI) and minimum oxygen saturation (SaO₂min). We studied the maximal inspiratory (MIP) and expiratory (MEP) pressures in sitting and supine positions, before and after sleep were correlated with the rate of oxygen desaturation.

Results: Significant slow change occurs in the NC ($p=0.002$) that is similar in obese (0.5 cm) and non-obese (0.3cm; $p=0.5$). The rapid change in NC was significantly higher in obese (1.8 cm) than in non-obese individuals (1.0cm; $p=0.02$). The rapid change in NC showed a tendency of correlation with AHI in obese subjects ($r = 0.509$). The slow change in neck circumference was correlated neither with AHI nor with SaO₂min. MEP correlated with the velocity of desaturation during apnea in REM sleep.

Conclusion: These results suggest that immediate rostral displacement of fluid, but not after 8 hours, affects AHI and SaO₂min.

1 Introdução

Apneia do sono, síndrome da apneia do sono, síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS), transtornos respiratórios do sono são termos que se aplicam à doença caracterizada por paradas respiratórias durante o sono. Nesta introdução se aborda a definição, quadro clínico, patogênese e repercussões da apneia do sono.

2 Revisão da Literatura

2.1 Definições

Os distúrbios respiratórios do sono referem-se a qualquer perturbação que ocorra na ventilação durante o sono. Dentro do espectro de possíveis perturbações, as mais facilmente identificáveis são as apneias e hipopneias. Apneias são cessações no ritmo da respiração e hipopneias são reduções momentâneas ou sustentadas de mais de 50% na amplitude da respiração, suficientes para causar asfixia, ou seja, hipoxemia e hipercapnia arterial.¹ As apneias iniciam com o sono, devem durar mais do que cinco segundos na criança e do que dez segundos no adulto, determinam dessaturações de oxigênio e são finalizadas por um breve despertar no qual o paciente geralmente não recobra a consciência.²

As apneias e hipopneias do sono podem ser de origem central ou obstrutiva. A apneia central ocorre por cessação do comando central que gera o esforço ventilatório. A apneia obstrutiva caracteriza-se por episódios repetitivos de obstrução parcial ou completa da via aérea superior. Além de apneias e hipopneias o sono pode ser interrompido por despertares esforço respiratório-relacionados (DERR; em inglês, *respiratory effort related arousal*; RERA).

Os critérios da American Academy of Sleep Medicine³ para diagnóstico de apneia obstrutiva do sono são os seguintes:

A- Pelo menos uma das seguintes situações se aplica:

I: o paciente queixa-se de episódios involuntários de sono durante a vigília, sonolência diurna, sono não reparador, fadiga ou insônia;

II: o paciente acorda sem respirar, ofegante ou asfixiado.

III: o parceiro de cama relata ronco alto, interrupções na respiração ou ambos durante o sono do paciente.

B- A polissonografia mostra:

I: cinco ou mais eventos respiratórios (apneias, hipopneias ou DERR-*RERA*) por hora de sono.

II: evidência de esforço ventilatório durante a totalidade ou uma parte de cada evento respiratório.

C- A polissonografia mostra:

I: quinze ou mais eventos respiratórios por hora de sono (apneias, hipopneias ou DERR-*RERA*).

II: evidência de esforço ventilatório durante a totalidade ou uma parte de cada evento respiratório.

D- O distúrbio não é mais bem explicado por outro transtorno do sono atual, transtornos clínicos, neurológicos, uso de medicações ou transtorno por uso de substâncias.

O caso será considerado de apneia obstrutiva do sono quando os critérios A, B e D ou C e D estiverem presentes. Portanto, o achado de 15 ou mais eventos, mesmo sem os sintomas do item A preenche os critérios para diagnóstico de apneia obstrutiva do sono do adulto. A apneia pediátrica apresenta quadro diverso, com critérios próprios, não pertinentes a esta revisão.

2.1.1 Sono Normal

Sono pode ser definido como: “estado fisiológico caracterizado por abolição da consciência e aumento do limiar de resposta a estímulos do meio ambiente”. Funcionalmente, o sono restaura as condições que o cérebro apresentava no início da vigília precedente, provavelmente, pela reposição intracelular de ATP⁴, em neurônios corticais e prosencéfalo basal.⁵ Loomis⁶ descreveu diferentes padrões do eletroencefalograma (EEG) durante o sono. O eletroencefalograma apresenta uma sucessão ordenada e cíclica de ondas cerebrais de diferentes amplitudes e frequências que mostram os estágios do sono. A polissonografia avalia a qualidade do sono de forma objetiva por combinar eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma aos registros da respiração, saturação de oxigênio arterial e eletrocardiograma. O sono nos adultos é formado por quatro a seis ciclos de períodos de sono REM (*rapid eye movement*), alternando com períodos de sono não REM (NREM).⁷ Cada ciclo dura de 90 a 110 minutos. O hipotálamo atua no controle sono-vigília.^{8,9} O ciclo entre o sono e vigília é regulado pelo mecanismo neurobiológico, que é a oscilação entre esses dois processos opostos.⁸

2.1.2 Vigília

Na vigília agem os neurotransmissores ou neuromoduladores. Envolve os sistemas noradrenérgico, dopaminérgico, serotoninérgico e histaminérgico e colinérgico. Também está envolvida a adenosina¹⁰ e o neuropeptídeo hipocretina, também chamado de orexina.¹¹

Na vigília age o sistema reticular ativador ascendente que se projeta do tronco cerebral para o hipotálamo e tálamo. São duas vias diferentes: uma inerva o tálamo e outra o hipotálamo e o prosencéfalo basal. Os neurônios da via dorsal, que inerva o tálamo, usam o neurotransmissor glutamato, já os neurônios da via ventral, que inervam o hipotálamo e o prosencéfalo basal, usam a acetilcolina. A ativação ou dessincronização dessas vias resulta na vigília enquanto a sincronização resulta na formação de fusos e sono de ondas lentas. Neurônios hipocretinérgicos do hipotálamo lateral apresentam atividade oscilante que, em conjunto com a ativação de neurônios histaminérgicos do núcleo tuberomamilar do hipotálamo posterior enviam através de projeções para as principais vias ascendentes do sistema da vigília, estímulos que a consolidam. Os neurônios noradrenérgicos do lócus cerúleos projetam-se da ponte ao prosencéfalo basal e córtex ajudando a manter a vigília.

A orexina é um neuropeptídeo expresso exclusivamente pelos neurônios da área lateral do hipotálamo e apresenta envolvimento no controle do apetite, funções neuroendócrinas, funções cardiovasculares, homeostasia da energia e promoção da vigília. Projeções de neurônios de orexina são observadas no núcleo serotoninérgico dorsal da rafe, lócus coeruleus noradrenérgico e núcleo tuberomamilar histaminérgico, sendo que todos esses núcleos estão envolvidos em promover excitação.¹²

Na polissonografia, a vigília é um estágio do hipnograma. Ritmos alfa e beta no eletroencefalograma (EEG) caracterizam a vigília no adulto. A vigília ocorre antes do início do sono, nos breves períodos de acordar e no despertar matinal.¹³ O despertar ocorre em geral nas trocas de estágio do sono acompanhado de movimentos corporais. O despertar

diferencia-se do acordar por ser sutil, durando de três a quinze segundos, correspondendo ao aparecimento de ondas alfa no EEG, já no acordar ocorre aumento de tono muscular, evidenciando uma maior atividade eletromiográfica e com duração maior do que quinze segundos.

2.1.3 Sono NREM

O sono NREM em humanos é dividido em quatro estágios, de acordo com o aparecimento de ondas características no encefalograma, que vão de superficial, estágio N1 até o estágio N4, mais profundo, com ondas delta. A adenosina tem papel na geração do sono de ondas lentas, sendo derivada da quebra da adenosina trifosfato (ATP), principal reserva energética no tecido nervoso.

Estágio N1

Estágio não REM 1 caracteriza-se no EEG por ondas cerebrais de baixa voltagem, frequência mista, com variação de 2 a 7cps. Ocorrem movimentos oculares lentos ou ausência de movimentos e o tono muscular se reduz em relação à vigília. Esse estágio representa a transição entre vigília e o estágio N2 do sono. A consciência permanece parcialmente, mas se a pessoa continuar para o estágio 2, a memória será apagada. Estágio N1 ocorre após despertares entre estágios do sono e precede e segue períodos de sono REM. Ocupa uma porcentagem pequena durante a noite de sono, em geral menos do que 5%, variando de 1 a 7 minutos.

Estágio N2

EEG com ondas de baixa voltagem e frequência mista bem como a presença intermitente de fusos e complexo K definem o estágio N2. Esse último é caracterizado por ondas de forma bem definidas por um componente agudo negativo seguido de um componente lento positivo.⁷ Os fusos e complexos K são rápidos, tendo duração de dois segundos e ocorrência média de três a cinco vezes por minuto. O estágio N2 é considerado como o verdadeiro início do sono NREM, sendo o de maior duração, correspondendo de 45 a 55 por cento do tempo de sono.

Estágio N3: Sono de Ondas Lentas

O estágio N3 corresponde ao sono de ondas delta no EEG com frequência baixa, entre 0,3 e 3 Hz e amplitude alta, 75 μ V ou mais. No estágio N2 essas ondas aparecem dispersas e quando representam mais de 20% de uma época marcam o estágio N3, início do sono profundo. Quando o EEG marcar mais de 50% de ondas delta considera-se o sono de estágio N4, representando 10 a 20% do tempo de sono.

2.1.4 Sono REM

O sono REM é caracterizado pela presença de sonhos. Pessoas acordadas neste estágio relatam sonhos em mais de 80% das vezes. O controle do sono REM surge da interação de neurônios colinérgicos e aminérgicos do tronco encefálico. Células colinérgicas próximas aos núcleos tegumentares dorso-laterais (NTDL) e pedúnculo-pontino (NTPP) são ativadas. Os neurônios dos NTDL e NTPP liberam acetilcolina no tálamo durante o sono-REM, sendo ativado e produzindo dessincronização cortical. Células do NTDL e do NTPP passam a produzir espículas pontino-geniculado-occipitais que chegam até núcleo geniculado

lateral e seguem até o nervo óculo-motor provocando movimento rápido dos olhos. Excitam o córtex occipital, área que está associada à visualização de imagens durante o sono. As células colinérgicas ativadoras do sono REM são inibidas pelos neurônios noradrenérgicos, serotoninérgicos e histaminérgicos durante a vigília e o sono não REM. A atonia muscular atinge toda a musculatura, exceto o diafragma e os músculos oculomotores. Na polissonografia ocorrem movimentos oculares rápidos, sendo que os períodos de ocorrência de movimentos oculares denominam-se de REM fásico, já os períodos sem movimento denominam-se de REM tônico. A cada 90 minutos ocorre um episódio de sono REM, completando o ciclo NREM/REM.

3 Quadro clínico

Os principais sintomas da apneia obstrutiva do sono são: ronco, sonolência diurna excessiva e apneias relatadas por observadores. Caracteristicamente, a sonolência ocorre em situações monótonas, conforme as avaliadas na escala de sonolência de Epworth¹⁴. Não é comum que o paciente perceba as apneias ou desperte sufocando, o que leva a se intitular a SAHOS, ironicamente, de “uma doença silenciosa”.

A obesidade e a circunferência do pescoço são importantes fatores de risco para SAHOS.^{15,16} Embora a obesidade seja considerada como fator predisponente, um grande estudo epidemiológico constatou que aproximadamente 60% dos pacientes com SAHOS na comunidade não eram obesos.¹⁷

O diagnóstico da SAHOS pode ser feito com base nos achados clínicos. As queixas mais comuns dos pacientes são sonolência diurna, sono não reparador e insônia de manutenção do sono. A entrevista clínica estruturada com a finalidade de identificar pacientes que devam ser investigados por meio de polissonografia é ferramenta útil e pode ser utilizada por qualquer profissional.¹⁸

Alguns questionários têm sido testados, inclusive em nosso meio.¹⁹ A escala de sonolência de Epworth foi validada e, em estudos com polissonografia, mostrou relação entre o escore aferido pelo questionário e o distúrbio do sono diagnosticado.^{20,21} A escala alcança valor máximo de 24, sendo considerados anormais valores acima de 10. O Questionário de Berlim é outro instrumento utilizado para a identificação de pacientes com probabilidade elevada de apresentarem apneia do sono. São avaliados o grau de ronco, sonolência diurna ou fadiga, presença de obesidade e de hipertensão. Sua sensibilidade na identificação de casos, em nível primário, é de 86% para detectar SAHOS definida por IAH (Índice de Apneia-Hipopneia) maior do que cinco apneias-hipopneias por hora.²²

4 Diagnóstico polissonográfico

A polissonografia é o padrão áureo para o diagnóstico de SAHOS e está disponível pelo SUS apenas em hospitais de referência, atendendo algumas dezenas de casos por mês. O exame exige que o paciente passe a noite em laboratório do sono.^{23,24} Nesse exame, se registra eletroencefalograma, eletrooculograma e eletromiograma, permitindo estagiar o sono. Adicionalmente, se armazenam os dados de eletrocardiograma, fluxo aéreo e movimentos torácicos e abdominais, que, juntamente com a saturação de oxigênio, revelam o desempenho respiratório e quantificam o número de apneias e hipopneias durante o sono.

Define-se apneia como a interrupção completa do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos e hipopneia como a redução de 50% do fluxo que se acompanhe de dessaturação da hemoglobina ou de evidência de despertar no eletroencefalograma. Apneias e hipopneias diferem quanto ao grau de obstrução da faringe, mas têm fisiopatologia e impacto clínico semelhante.²⁵

No diagnóstico de TRS, a variável mais valorizada é o índice de apneias-hipopneias (IAH), que é determinado dividindo o número total de episódios de apneia e hipopneia pelo número de horas de sono. Considera-se o IAH normal até 5 AH/hora. Se o IAH estiver entre 5 e 15 AH/hora o caso será considerado leve; IAH entre 16 e 30 AH/hora, moderado; e acima de 30 AH/hora, acentuado.²⁵

5 Dessaturação na apneia do sono

Um dos fenômenos mais graves na SAHOS é a redução da SaO₂ durante a apneia. O retorno da oxigenação ao normal no fim da apneia pode ser ainda mais prejudicial pela formação de radicais livres que enseja. Episódios repetidos de hipóxia e reoxigenação experienciados por indivíduos com apneia do sono levam ao aumento da presença de radicais livres com conseqüente dano oxidativo de biomoléculas.²⁶ A gravidade da SAHOS está independentemente relacionada com o estresse oxidativo, sendo o índice de dessaturação de oxigênio o melhor parâmetro relacionado.²⁷

A gravidade da dessaturação de oxigênio durante os eventos respiratórios obstrutivos predizem morbidade cardiovascular em pacientes com transtornos respiratórios do sono, independente da frequência dos eventos respiratórios.^{28,29}

A rápida depleção alveolar explica a dessaturação que ocorre durante apneias recorrentes.³⁰ Segundo Sands e cols., esse mecanismo pode explicar a gravidade da hipoxemia intermitente, que é associado com morbidades neurocognitivas e cardiovasculares.

Em pacientes com apneia obstrutiva do sono, a redução da SaO₂ que ocorre com apneias difere entre indivíduos. A magnitude do aumento da pressão arterial sistêmica está relacionada com a gravidade da dessaturação da oxihemoglobina, com média de elevação

das pressões sistólica e diastólica em torno de 25 por cento.³¹ A pressão da artéria pulmonar geralmente aumenta com apneias sequenciais, e este aumento em combinação com as grandes pressões negativas intratorácicas geradas durante apneias obstrutivas aumenta a pós-carga ventricular. Alterações no volume de ejeção e do débito cardíaco em resposta aos eventos dinâmicos que ocorrem com apneias não foram adequadamente investigados. As reduções na frequência cardíaca durante as apneias estão relacionadas com a gravidade da dessaturação da oxihemoglobina e do aumento dos quimiorreceptores arteriais mediadores da atividade eferente vagal. Bradicardia sinusal, pausas sinusais de duração de 2 a 13 segundos e taquiarritmias ventriculares têm sido associados com hipoxemia arterial grave.

6 Repercussões da apneia do sono

Apneia do sono é sério problema de saúde pública³², pois acarreta risco para desenvolvimento de doenças, principalmente hipertensão³³, AVE³⁴, cardiovasculares³⁵, bem como acidentes de trânsito.³⁶ Ocorre depressão da contratilidade do miocárdio e da atividade parassimpática, ativação do sistema nervoso simpático, aumento da pressão sanguínea e da frequência cardíaca³⁷. Comparando a população geral com pacientes com a síndrome, estes terão duas vezes mais chance de apresentar hipertensão, isquemia cardíaca³⁸ e doença cerebrovascular³⁹ Foram demonstradas prevalências em torno de 50% de SAHOS em hipertensos⁴⁰ e quanto maior o índice de apneia e hipopneia, maior o risco de acidente vascular cerebral e morte.⁴¹ Alguns estudos estão no quadro 1.

Quadro 1

1.1 Doença cardíaca e SAHOS

Autor e ano	Número											Resultados
	Total	SAHOS	Controle	CSA	Taba	Et	IMC	Meds	Etnia	Gen	Comorb	
Sin et al ⁴² 1999 Fatores de Risco SAHOS/CSA	450	168	134	148	*	✓	✓	✓	*	✓	*	CSA: masculino, fibrilação atrial, idade>60, PCO2< 38mmHg SAHOS: Masculino e IMC> 35kg/m ² Feminino: idade>60 anos
Javaheri et al ⁴³ 1998 Prevalência e consequências das desordens do sono em pacientes DC.	81	9	40	32	*	✓	✓	✓	*	✓	*	Pacientes com SAHOS e CSA apresentaram perturbações do sono e dessaturações. Têm alta prevalência de fibrilação atrial e arritmias.

SAHOS: síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono; CSA: apneia central do sono; DC: doença coronariana; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; Taba: tabagismo; Et: etilismo; IMC: índice de massa corporal; Meds: controle para medicações utilizadas; Gen: controlado para gênero; Comorb: controle para comorbidades.

1.2 Hipertensão arterial sistêmica e SAHOS

Autor e ano	Número											Resultados	
	Total	SAHOS IAH>5	Controle	HAS	DM	Taba	Et	IMC	Meds	Etnia	Gen		Comorb
Haas et al ⁴⁴ 2005	6120	Grupo A: 815 Grupo B: 1824	Idade A:40-59 B:>=60	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	*	Efeito do TRS na HAS é evidente no grupo A comparado com o B.
Peppard et al 2000	709	199	Follow-up 4 anos	✓	*	✓	*	✓	✓	*	✓	*	TRS é risco para HAS.
Nieto ⁴⁵ et al 2000	6132	441	IAH	✓	*	✓	✓	✓	✓	✓	✓	*	IAH grave é associado com HAS.
Logan et al ⁴⁶ 2001	41	IAH≥10: 34	*	✓	*	*	*	✓	✓	✓	✓	*	Alta prevalência de TRS nos resistentes às medicações de HAS.
Gonçalves et al ⁴⁷ 2008	126	IAH≥10: 63	HAS controlada e não-controlada	✓	✓	*	*	✓	✓	*	✓	✓	SAHOS é fator de risco independente para HAS.
Grote et al ⁴⁸ 2000	599	IAH>5: 534	HAS controlada e não-controlada	✓	*	✓	✓	✓	✓	*	✓	*	TRS é fator de risco independente para HAS não-controlada em pacientes <50 anos.

SAHOS: síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono; TRS: transtorno respiratório do sono; HAS: hipertensão arterial sistêmica; IAH: índice de apneia-hipopneia; DM: diabetes mellitus; Taba: tabagismo; Et: etilismo; IMC: índice de massa corporal; Meds: controle para medicações utilizadas; Gen: controlado para gênero; Comorb: controle para comorbidades;

1.3 Doença Arterial Coronariana e SAHOS

Autor e ano	Número											Resultados		
	Total	SAHOS	Controle	HAS	DM	Taba	Et	IMC	Meds	Etnia	DAC		Gen	Comorb
Sorajja ⁴⁹ 2008	202	154	46(sem SAHOS)	✓	✓	✓	*	✓	✓	*	✓	✓	*	SAHOS é fator de risco para DAC
Gami et al ⁵⁰ 2007	518	316	202	✓	✓	✓	*	✓	*	*	✓	✓	*	Pacientes com SAHOS são predisponentes a ter familiar com morte prematura por DAC.

SAHOS: síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono; DAC: doença arterial coronariana; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; Taba: tabagismo; Et: etilismo; IMC: índice de massa corporal; Meds: controle para medicações utilizadas; Gen: controlado para gênero; Comorb: controle para comorbidades.

1.4 Acidente Vascular Cerebral e SAHOS

Autor e ano	Número													Resultados
	Total	SAHOS	CSA	Controle	HAS	DM	Taba	Et	IMC	Meds	Etnia	Gen	Comorb	
Sahlin et al ⁵¹ 2008	132	23	28	79	✓	✓	✓	*	✓	✓	*	✓	✓	Pacientes com AVC e SAHOS têm risco aumentado de morte. CSA não relacionado.
Basseti et al ⁵² 1999	128 PSG:80	50 IAH≥10	*	25	✓	✓	✓	✓	✓	✓	*	✓	*	SDB é frequente em pacientes com AIT, AVC, principalmente nos de maior idade, IMC, diabetes e AVC grave.
Yaggi et al ⁵³ 2005	1022	697	*	325 com IAH<5	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	SAHOS aumenta o risco de AVC e morte.

SAHOS: síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono; PSG: polissonografia; CSA: apneia central do sono; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; Taba: tabagismo; Et: etilismo; IMC: índice de massa corporal; Meds: controle para medicações utilizadas; Gen: controlado para gênero; Comorb: controle para comorbidades; AVC: acidente vascular cerebral; SDB: distúrbios respiratórios do sono; AIT: acidente isquêmico transitório.

1.5 Hipertensão Pulmonar e SAHOS

Autor e ano	Número													Resultados
	Total	SAHOSS	Controle	HAS	DM	Taba	Et	IMC	Meds	Etnia	Gen	Comorb		
Chaouat et al ⁵⁴ 1996 Avaliar a frequência de HP na SAHOS	220	IAH>20 80% obstrutivas	1: HP:PAP≥20mmHg (37) 2: sem HP (183)	✓	*	*	*	✓	✓	*	✓	*	Diferença IAH entre 1 e 2: p<0.001. HP é relacionada com SAHOS. HP é observada em <20% pacientes SAHOS.	
Yamakawa et al ⁵⁵ 2002	37	37	IAH 5-15: 8 15-30: 5 ≥30: 24	*	*	*	*	✓	*	*	✓	✓	Estudo sugere que um terço dos pacientes com SAHOS grave tem HP.	

HP: hipertensão pulmonar; SAHOS: síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono; PAP: pressão arterial pulmonar; CSA: apneia central do sono; DC: doença coronariana; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; Taba: tabagismo; Et: etilismo; IMC: índice de massa corporal; Meds: controle para medicações utilizadas; Gen: controlado para gênero; Comorb: controle para comorbidades.

1.6 Doença renal: estágio final e SAHOS

Autor e ano	Número													Resultados
	Total	SAHOS	Controle	HAS	DM	Taba	Et	IMC	Meds	Etnia	Gen	Comorb		
Kimmel et al ⁵⁶ 1989	26	16	1: 22 sintomáticos 2: 4 assintomáticos	✓	*	*	*	✓	✓	*	✓	*	Questionar os pacientes para SAHOS é um bom determinante.	
Beecroft et al ⁵⁷ 2009	456	456	ESRD+ SAHOS:76 SAHOS: 380	*	*	*	*	✓	✓	*	✓	*	Ocorreu diferença nos relatos das desordens do sono entre os grupos.	
Hanly et al ⁵⁸ 2001	14	8	n=14 PSG antes (HMD convencional) e depois (HMD noturna).	✓	✓	*	*	*	✓	*	✓	✓	Alta prevalência de apneia do sono nos pacientes renais. HMD noturna melhora a apneia do sono.	

SAHOS: síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono; ESRD: doença renal em fase terminal; HAS: hipertensão arterial sistêmica; DM: diabetes mellitus; Taba: tabagismo; Et: etilismo; IMC: índice de massa corporal; Meds: controle para medicações utilizadas; Gen: controlado para gênero; Comorb: controle para comorbidades; PSG: polissonografia; HMD: hemodiálise.

7 Patogênese da apneia obstrutiva do sono

Nas quatro décadas em que a SAHOS vem sendo estudada, se desvendaram parcialmente seus mecanismos mais importantes. A predisposição à SAHOS ocorre por mecanismos anatômicos e funcionais.

7.1 Mecanismos Anatômicos

A obstrução da VAS durante o sono é mais frequente nos humanos, em parte, porque o osso hióide, um apoio para os músculos dilatadores da faringe, não é firmemente ligado a estruturas esqueléticas. Nos outros mamíferos, o osso hióide se fixa aos processos estilóides do crânio.^{59,60} Assim, a faringe humana não tem suporte rígido, exceto nos extremos superior e inferior, onde está ancorada à rinofaringe, e à laringe.

Além do arco hióide, Lieberman et al.^{61, 62} e Davidson⁶³ também apontam como contribuinte potencial para SAHOS as características anatômicas das vias respiratórias superiores humanas favoráveis à evolução da fala. Especificamente, o descenso gradual da laringe para posição inferior na orofaringe afastou o palato mole da epiglote, originando ampla área susceptível ao colapso. Estudos utilizando faringoscopia nasal, tomografia computadorizada e ressonância magnética, ou monitoramento da pressão faríngea mostraram os sítios na região orofaríngea onde ocorre oclusão na maioria dos pacientes com SAHOS. Esta região é também menor em pacientes com SAHOS quando comparados aos controles, mesmo durante a vigília.^{64,65,66,67}

Embora a região retropalatal da orofaringe seja o local mais comum de colapso, o estreitamento das vias aéreas é dinâmico, variando significativamente e frequentemente entre os espaços retropalatal, retrolingual e a hipofaringe.^{68,69,70} Por exemplo, Watanabee et al.⁷¹ mostraram que o colapso da via aérea em indivíduos obesos com SAHOS ocorre

principalmente na velofaringe, enquanto em pacientes não obesos com mandíbula recuada, o fechamento ocorre na velofaringe e orofaringe. O uso recente de técnicas de imagem quantitativas revelam importantes diferenças tanto das estruturas craniofaciais quanto dos tecidos moles em pacientes com SAHOS. Alterações dos ossos da face em pacientes com SAHOS incluem a redução do comprimento do corpo mandibular, a posição inferior do osso hióide e retro posição do maxilar, os quais comprometem o espaço aéreo da faringe.^{72,73,74} O trecho colapsável da via aérea, de aproximadamente 10 cm, do fim do palato duro à base da epiglote, é em torno de um centímetro mais longo em pacientes com SAHOS, aumentando a colapsabilidade da via aérea quando exposta a pressões negativas.^{75,76} O aumento das partes moles em torno da via aérea contribui significativamente para o estreitamento da faringe em muitos casos de SAHOS. O aumento do palato mole e da língua diminui o diâmetro ântero posterior,^{77,78} enquanto o acúmulo de gordura lateralmente às paredes da faringe diminui o espaço no plano lateral. Em exames de ressonância magnética e tomografia computadorizada realizados para análise do comprometimento das vias aéreas em pacientes com SAHOS, mostrou-se que a dimensão lateral da parede da faringe é um importante redutor no espaço da via aérea.

Em seres humanos e modelos de roedores⁷⁹, a obesidade contribui para a compressão da via aérea, aumentando o volume dos depósitos de gordura na faringe.^{64, 80, 81} Esse excesso de gordura também foi observado sob mandíbula, língua, palato mole ou úvula.⁸² Em crianças com SAHOS, os principais fatores anatômicos para o estreitamento da via aérea são a hipertrofia de tonsilas e de adenóides.⁸³

7.2 Depósitos de tecido adiposo e diminuição do volume pulmonar

O volume pulmonar regula por via reflexa o calibre da via aérea superior (VAS).⁸⁴ Durante o sono, a VAS torna-se hipotônica e os volumes pulmonares são consideravelmente reduzidos. Na obesidade, por uma combinação de aumento da gordura abdominal e do decúbito, o diafragma sofre elevação, reduzindo o volume pulmonar. Menor volume pulmonar causa redução do calibre da VAS. O controle reflexo do volume pulmonar sobre o calibre da faringe ocorre através da atividade do músculo dilatador da faringe. No entanto, os efeitos sob os volumes pulmonares persistiram mesmo após a retirada da inervação dos músculos das vias aéreas em cachorros⁸⁷ ou durante a paralisia dos músculos em humanos.⁸⁵ Além disso, com base em estudos de imagem endoscópica, efeitos do volume pulmonar na colapsibilidade das vias aéreas mostraram-se mais acentuados ao nível da velofaringe *versus* orofaringe e em obesos *versus* não obesos. A redução do volume pulmonar em indivíduos obesos, especialmente na postura deitada, juntamente com o aumento do consumo de O₂ dos tecidos, significa que as zonas de O₂ pulmonares são rapidamente desprovidas durante uma apneia, resultando em graves dessaturações arteriais de O₂ para qualquer duração de apneia.⁸⁶

Na inspiração, o deslocamento caudal da traqueia induzido pela tração de estruturas mediastinais, pela pressão intratorácica negativa e pelo movimento caudal do diafragma distende a faringe e auxilia na manutenção da patência da VAS. A alta sensibilidade da faringe ao efeito de tração durante as mudanças de volume pulmonar sobre sua permeabilidade e resistência foi demonstrada em animais anestesiados por Van de Graaff, que desconectou cirurgicamente a ligação mecânica entre a parede do tórax e a faringe. Ele

separou do tórax todas as estruturas cervicais anteriores e anterolaterais à coluna.⁸⁷ Enquanto intacta, a resistência da faringe se reduzia durante a inspiração. Após a remoção das ligações mediastino-traqueais, a resistência da VAS aumentava e não ocorria a modulação inspiratória. A obesidade, elevando o diafragma, impede a proteção da tração da faringe pela traqueia e, ao contrário, pressiona a faringe em sentido cranial, tornando flácida sua parede e estreito seu lume.

7.3 Edema da via aérea e tensão superficial

Desde a década de 90, foi evidenciado que acúmulo de quantidades relativamente pequenas, de 100 a 200 mililitros de líquido na VAS aumenta o volume de estruturas compostas de tecidos moles em pacientes com SAHOS e roncoadores. Schwab e cols. mostraram que, especialmente o palato mole, pode ser tracionado em direção caudal durante a apneia.⁸⁸ O engurgitamento vascular também pode aumentar os tecidos moles perifaríngeos, reduzindo o calibre da VAS.⁸⁹ A tensão de líquido superficial de revestimento da mucosa afeta a colapsibilidade da VAS, da mesma forma como é documentado nas vias aéreas pulmonares. Uma maior tensão superficial da parede das VAS de pacientes com SAHOS tem sido relatada usando um método que quantifica tensão de superfície como força necessária para separar duas superfícies ligadas por uma gotícula de líquido em estudo.^{90,91} Além disso, em estudos limitados de terapia com uso de surfactante em pacientes com SAHOS foi mostrado haver redução significativa da colapsibilidade da via aérea⁹² e melhora do índice de apneia-hipopneia (IAH) de 20-30%.^{93,91,94}

7.4 Deslocamento de líquidos

O deslocamento do líquido acumulado nos membros inferiores em direção a VAS, ao se assumir decúbito, foi recentemente documentado e associado com distúrbios respiratórios do sono.^{95, 96, 97} A presente dissertação baseia sua hipótese nesses achados.

Chiu et al.⁹⁵ estudaram onze sujeitos saudáveis não obesos, aplicando pressão de 40 mmHg nas panturrilhas através de calças pressurizadas antichoque (“*Medical Antishock Trousers*”; MAST) e verificaram redução de perímetro das pernas, aumento da circunferência do pescoço e aumento da resistência faríngea, medida pela diferença de pressão entre dois cateteres localizados um nas coanas e um na base da língua. Shiota et al.⁹⁸ realizaram estudo similar em 27 indivíduos saudáveis não obesos. Aplicaram pressão positiva nos membros inferiores com MAST, concluindo que o deslocamento de fluido das pernas causa distensão do pescoço e estreitamento da VAS, medida por faringometria acústica no final da expiração. Su et al.⁹⁹ avaliaram com MAST treze mulheres e catorze homens não obesos saudáveis, verificando que o deslocamento de fluido aumenta a pressão crítica de fechamento da VAS (Pcrit) em homens de -25 para -18 cm H₂O, mas não altera a pressão de -23 cm H₂O observada em mulheres.

A Pcrit se mede aplicando, através de máscara facial, várias pressões negativas para gerar fluxos na VAS. Quando é atingida a Pcrit, o fluxo torna-se zero devido ao colapso da faringe. Pcrit mais negativa indica menor tendência ao colapso. O fato de a Pcrit aumentar apenas em homens indica que o mecanismo de deslocamento de líquidos para o entorno da faringe pode explicar a maior prevalência da SAHOS em homens. Especula-se que a capacidade de acúmulo de sangue venoso na região pélvica pelas mulheres responda por essa diferença. Por esta razão, não se estudarão mulheres na presente dissertação.

Su et al registraram redução de volume fluido nas pernas e consequente aumento no pescoço e variação na Pcrit com aplicação de MAST em treze homens saudáveis, o que não ocorreu significativamente com o grupo controle.

Em outro estudo do mesmo grupo, 23 homens saudáveis não obesos foram avaliados quanto à relação do IAH com o deslocamento espontâneo de líquido das pernas para o pescoço durante a noite. O deslocamento de fluido mostrou relação com o IAH e com o tempo prolongado na posição sentada. Esse deslocamento deve ser considerado na patogênese da SAHOS nos homens não obesos. Recentemente, Yumino et al¹⁰⁰ estudaram o deslocamento de fluido das pernas para o pescoço em 57 cardiopatas com fração de ejeção de 45% ou menos. Realizaram bioimpedância para avaliar a água tecidual antes e após o exame de polissonografia. Concluíram que o deslocamento de fluido contribui para a patogênese tanto das apneias obstrutivas como centrais do sono em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva.

8 Mecanismos funcionais

O sistema de controle da ventilação, composto por sensores, integradores do tronco cerebral e por músculos efetores, se divide em voluntário e autonômico ou metabólico. A alça de controle se fecha quando a ventilação produz níveis de PaCO₂, PaO₂ e pH que são lidos pelos sensores e ajustados pelos músculos ao valor determinado pelos integradores bulbares e pontinos. Durante o sono, ocorre quiescência de neurônios. A taxa de descarga pode cair de 30 por segundo para menos de 1 por minuto. O controle voluntário, exercido por estruturas corticais altas, é reduzido e quase desaparece durante o sono profundo, estágio

N3. Todos os componentes do sistema de controle sofrem limitação de função devido à redução da atividade neuronal, expressa pela menor taxa de descarga.

Apneias do sono ocorrem exclusivamente durante o sono, devido à perda do controle voluntário da respiração. As apneias centrais ocorrem por ausência de estímulo metabólico, quando a PaCO₂ encontra-se abaixo do limiar de apneia. As apneias obstrutivas ocorrem por oclusão da faringe, devido à redução de tono da musculatura abduutora da faringe.

Apneias centrais em humanos ocorrem principalmente no sono NREM. Para se determinar o limiar de apneia do sistema de controle da ventilação, indivíduos normais adormecidos em sono NREM são ventilados mecanicamente e transitoriamente é induzida hipocapnia. Se a PaCO₂ for levada abaixo do limiar de apneia, por exemplo, a 30 mm Hg, ao ser suspensa a ventilação mecânica, ocorrerá apneia central. A apneia durará até que o acúmulo de CO₂ eleve a PaCO₂, por exemplo, até 35 mm Hg, e esta alcance o valor crítico para restabelecer a ventilação. No sono normal, um suspiro ou um período de aumento no volume corrente pode levar a pequenas reduções de PaCO₂ de 3 a 5 mmHg, que são suficientes para induzir apneia central.¹⁰¹⁻¹⁰⁴ Na vigília, a apneia central não ocorre devido à potenciação¹⁰⁵ ou “estímulo” produzido pela ventilação ativa.¹⁰⁶

No entanto, durante o sono, a influência estabilizadora do sistema voluntário é, aparentemente substituída por uma elevação da PaCO₂, afastando-a do limiar de apneia. Outra evidência para a importância da hipocapnia como causa de apneia central é o fato de que a tanto apneias centrais como respiração periódica durante o sono, comuns na insuficiência cardíaca¹⁰⁷ ou em ambientes de hipóxia¹⁰⁸, possam ser impedidas facilmente através da adição de quantidades pequenas de CO₂ ao ar inspirado, suficiente apenas para impedir a ocorrência de hipocapnia transitória com suspiros ou hiperventilação.

Para hiperventilar e levar a PaCO₂ abaixo do limiar de apneia, precisa ocorrer aumento transitório da ventilação. Os despertares transitórios que ocorrem dezenas de vezes

durante o sono constituem fonte comum de hiperventilação e potencial geração de apneia central se a PaCO₂ do sono for baixa e estiver próxima do limiar de apneia.^{109,110,111}

Receptores de irritação intrapulmonares provocam hiperventilação quando em presença de congestão pulmonar. Ao se assumir o decúbito, há deslocamento de fluido para o pulmão. Assim, pacientes com insuficiência cardíaca podem apresentar redução de PaCO₂ durante o sono, ao invés do aumento observado em normais.¹¹² Como na presente dissertação será avaliado o efeito do deslocamento de líquidos e gordura na região circuncervical, existe potencial de interferência dos mecanorreceptores torácicos sobre a ventilação, desencadeando apneias.

Vários efeitos de mecanorreceptores sensíveis à pressão negativa da via aérea no controle ventilatório têm sido demonstrados no sono de caninos, com uma parte da VAS superior isoladas. Estas incluem: 1) os efeitos inibitórios do fluxo através da VAS ou enchimento dos pulmões na taxa de aumento de atividade eletromiográfica do diafragma; e 2) a apneia causada por pulsos de pressão negativa ou oscilações de baixa pressão e alta frequência (semelhante ao ronco humano) aplicada nas vias aéreas durante a primeira expiração.^{113,114,115}

Estudos de desnervação do corpo carotídeo em animais durante o sono mostrou que nem a apneia nem a respiração periódica podem ser evidentes, mesmo quando os níveis substanciais de hipocapnia transitória foram produzidos através de ventilação mecânica.¹¹⁶

9 Objetivos

Objetivo geral

Avaliar os efeitos da recumbência imediata e após 8 horas na gravidade da SAHOS em pacientes obesos e não obesos.

Objetivos específicos

1. Correlacionar as diferenças de cirtometria com dados da polissonografia.
2. Verificar a relação das variáveis de manovacuometria entre obesos e não obesos, nas posições sentado e decúbito dorsal, bem como com a velocidade de dessaturação durante uma apneia.

10 Referências

- ¹ Dempsey JA, Veasey SC, Morgan B and O'Donnell C. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010; 90:47-112.
- ² Guilleminault C, Van den Hoed J, Mitler MM. Clinical overview of the sleep apnea syndromes. In: Guilleminault C, Dement WC (eds): *Sleep Apnea Syndromes*. New York, Liss, 1978; 1-12.
- ³ American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, revised: Diagnostic and coding manual. Chicago, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2001.
- ⁴ Porkka-Heiskanen T, Alanko L, Kalinchuk A, Stenberg D. Adenosine and sleep. *Sleep Med Rev* 2002;6(4):321-32.
- ⁵ Kalinchuk AV, Urrila AS, Alanko L, Heiskanen S, Wigren HK, Suomela M, Porkka-Heiskanen T. Local energy depletion in the basal forebrain increases sleep. *Eur J Neurosci.* 2003;17(4):863-9.
- ⁶ Loomis AL, Harvey EM, Hobart G. Further observations on potential rhythms of the cerebral cortex during sleep. *Science* 1935;82:198-200.
- ⁷ Martinez D. *Prática da medicina do sono*. São Paulo, BYK, 1999:27-28.
- ⁸ Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci* 2001;24:726-731.
- ⁹ Pace-Schott EF, Hobson JA. The neurobiology of sleep: genetics, cellular physiology and subcortical networks. *Neuroscience Rev* 2002;3:591-605.
- ¹⁰ Porkka-Heiskanen. Adenosine: a mediator of sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science* 1997;276:1265-1268.
- ¹¹ Mignot E. Sleep, sleep disorders and hypocretin (orexina). *Sleep Medicine* 2004;5(1)82-88.
- ¹² Yamanaka A, Tsunematsu T. New approaches for the study of orexin function. *J Neuroendocrinol* 2010; 22(7):818-824.
- ¹³ Martinez D. *Insônia na prática clínica*. Porto Alegre, Artmed, 2005: 22-25.
- ¹⁴ Miletin MS, Hanly PJ. Measurement properties of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Med* 2003;4:195-199.
- ¹⁵ Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep* 1993; 16:118-122.
- ¹⁶ Dempsey JA, Skatrud JB, Jacques AJ, Ewanowski SJ, Woodson BT, Hanson, PR. Anatomic determinants of sleep-disordered breathing across the spectrum of clinical and nonclinical male subjects. *Chest* 2002; 122:840-851.
- ¹⁷ Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB *et al.* Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:893-900.
- ¹⁸ Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, et al. Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of Sleep apnea. *Sleep.* 2000; 23: 519-32.

-
- ¹⁹ Gus M, Nunes DS, Fernandes J, Cunha CP, Sant'Anna GD. Escala de Sonolência de Epworth em pacientes com diferentes valores na Monitorização Ambulatorial de Pressão Arterial. *Arq Bras Cardiol* 2002; 78: 21-4.
- ²⁰ Johns MW - A new method for measuring daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1991; 14: 540-45.
- ²¹ Johns MW - Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep* 1992; 15: 376-81.
- ²² Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, et al. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the Sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med* 1999; 131: 485-491.
- ²³ Malhotra A, White DP. Obstructive Sleep apnoea. *Lancet* 2002; 360(9328): 237- 45.
- ²⁴ Flemons WW. Obstructive Sleep Apnea *N Engl J Med* 2002; 347: 498-504.
- ²⁵ American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep* 1999; 22: 667-89.
- ²⁶ Klein C, Martinez D, Hackenhaar FS, Medeiros TM, Marcolin ML, Silveira FS, Wainstein MV, Gonçalves SC, Benfato MS. Carbonyl groups: Bridging the gap between sleep disordered breathing and coronary artery disease. *Free Radic. Res* 2010;44(8):907-912.
- ²⁷ Yamauchi M, Nakano H, Maekawa J, Okamoto Y, Ohnishi Y, Suzuki T, Kimura H. Oxidative stress in obstructive sleep apnea. *Chest* 2005;127(5):1674-1679.
- ²⁸ Baguet J, Hammer L, Lévy P, Pierre H, Launois S, Mallion J, Pépin J. The severity of oxygen desaturation is predictive of carotid wall thickening and plaque occurrence. *Chest* 2005;128(5):3407-3412.
- ²⁹ Punjabi NM, Newman AB, Young TB, Resnick HE, Sanders MH. Sleep-disordered Breathing and Cardiovascular Disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177(10):1150-1155.
- ³⁰ Sands SA, Edwards BA, Kelly VJ, Skuza EM, Davidson MR, Wilkinson MH, Berger PJ. Mechanism underlying accelerated arterial oxygen desaturation during recurrent apnea. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2010;182(7):961-969.
- ³¹ Shepard JW. Gas exchange and hemodynamics during sleep. *Med. Clin. North Am* 1985;69(6):1243-1264.
- ³² Phillipson EA. Sleep apnea—a major public health problem. *N Engl J Med.* 1993;328:1271-1273.
- ³³ Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378-1384.
- ³⁴ Dyken ME, Somers VK, Yamada T, Ren ZY, Zimmerman MB. Investigating the relationship between stroke and obstructive sleep apnea. *Stroke.* 1996;27:401-407.
- ³⁵ Shahar E, Whitney CW, Redline S, et al. Sleep disordered breathing and cardiovascular disease: crosssectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:19-25.
- ³⁶ Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive Sleep Apnea and Risk of Motor Vehicle Crash: Systematic Review and Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med* 2009;5(6):573-581.
- ³⁷ Bradley, TD, Floras, JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet* 2009; 3;373(9657):82-93.
- ³⁸ Hayashi M, Fujimoto K, Urushibata K, Uchikawa S, Imamura H, Kubo K. Nocturnal oxygen desaturation correlates with the severity of coronary atherosclerosis in coronary artery disease. *Chest.* 2003;124(3):936-41.

-
- ³⁹ Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med* 2005;352(12):1206-1214.
- ⁴⁰ Quan SF, Howard BV, Iber C, Kiley JP, Nieto FJ, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Robbins J, Samet JM, Wahl PW. The Sleep Heart Health Study: design, rationale, and methods. *Sleep* 1997;20:1077-85.
- ⁴¹ Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med.* 2005;10;353(19):2034-41.
- ⁴² Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1999;160(4):1101-1106.
- ⁴³ Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97(21):2154-2159.
- ⁴⁴ Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Young T, Pickering TG. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Study. *Circulation* 2005;111(5):614-621.
- ⁴⁵ Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000; 283(14):1829-1836.
- ⁴⁶ Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J. Hypertens* 2001;19(12):2271-2277.
- ⁴⁷ Gonçalves S, Martinez D, Gus M, De Abreu-Silva E, Bertoluci C, Dutra I, Branchi T, Moreira L, Fuchs S, De Oliveira A, Fuchs F. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A case-control study. *Chest* 2007;132(6):1858-1862.
- ⁴⁸ Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J. Hypertens* 2000;18(6):679-685.
- ⁴⁹ Sorajja D, Gami AS, Somers VK, Behrenbeck TR, Garcia-Touchard A, Lopez-Jimenez F. Independent association between obstructive sleep apnea and subclinical coronary artery disease. *Chest* 2008;133(4):927-933.
- ⁵⁰ Gami AS, Hodge DO, Herges RM, Olson EJ, Nykodym J, Kara T, Somers VK. Obstructive sleep apnea, obesity, and the risk of incident atrial fibrillation. *J. Am. Coll. Cardiol* 2007;49(5):565-571.
- ⁵¹ Sahlin C, Sandberg O, Gustafson Y, Bucht G, Carlberg B, Stenlund H, Franklin KA. Obstructive sleep apnea is a risk factor for death in patients with stroke: a 10-year follow-up. *Arch. Intern. Med* 2008;168(3):297-301.
- ⁵² Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22(2):217-223.
- ⁵³ Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N. Engl. J. Med* 2005;353(19):2034-2041.
- ⁵⁴ Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome. Results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996;109(2): 380-386.
- ⁵⁵ Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, Hasegawa R, Ootake K, Banno K, Wakayama H, Katada M, Kobayashi T. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatry Clin. Neurosci* 2002;56(3):311-312.

-
- ⁵⁶ Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *Am. J. Med* 1989;86(3):308-314.
- ⁵⁷ Beecroft JM, Pierratos A, Hanly PJ. Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with end-stage renal disease. *J Clin Sleep Med* 2009;5(2):115-121.
- ⁵⁸ Hanly PJ, Pierratos A. Improvement of sleep apnea in patients with chronic renal failure who undergo nocturnal hemodialysis. *N. Engl. J. Med* 2001;344(2):102-107
- ⁵⁹ Morgan TD, Remmers JE. Phylogeny and animal models: An Uninhibited Survey. In: *Obstructive Sleep Apnea*, edited by Kushida CA. New York: Informa Healthcare USA, 2007.
- ⁶⁰ Young JW, McDonald JP. An investigation into the relationship between the severity of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome and the vertical position of the hyoid bone. *Surgeon* 2:145–151, 2004.
- ⁶¹ Lieberman DE, McCarthy RC. The ontogeny of cranial base angulation in humans and chimpanzees and its implications for reconstructing pharyngeal dimensions. *J Hum Evol* 36: 487–517,1999.
- ⁶² Lieberman DE, McCarthy RC, Hiiemae KM, Palmer JB. Ontogeny of postnatal hyoid and larynx descent in humans. *Arch Oral Biol* 46: 117–128, 2001.
- ⁶³ Davidson TM. The Great Leap Forward: the anatomic basis for the acquisition of speech and obstructive sleep apnea. *Sleep Med* 4:185–194, 2003.
- ⁶⁴ Horner RL, Shea SA, McIvor J, Guz A. Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Q J Med* 72: 719–735, 1989.
- ⁶⁵ Morrell MJ, Arabi Y, Zahn B, Badr MS. Progressive retropalatal narrowing preceding obstructive apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 158: 1974–1981, 1998.
- ⁶⁶ Schwab RJ, Gupta KB, Gefter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper airway and soft tissue anatomy in normal subjects and patients with sleep-disordered breathing. Significance of the lateral pharyngeal walls. *Am J Respir Crit Care Med* 152: 1673–1689, 1995.
- ⁶⁷ Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 168: 522–530, 2003.
- ⁶⁸ Hudgel DW. Variable site of airway narrowing among obstructive sleep apnea patients. *J Appl Physiol* 61: 1403–1409, 1986.
- ⁶⁹ Morrison DL, Launois SH, Isono S, Feroah TR, Whitelaw WA, Remmers JE. Pharyngeal narrowing and closing pressures in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 148: 606–611, 1993.
- ⁷⁰ Nguyen ATD, Yim S, Malhotra Pathogenesis A. In: *Obstructive Sleep Apnea*, edited by Kushida CA. New York: Informa Healthcare USA, 2007.
- ⁷¹ Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med* 165: 260–265, 2002.
- ⁷² Bacon WH, Turlot JC, Krieger J, Stierle JL. Cephalometric evaluation of pharyngeal obstructive factors in patients with sleep apneas syndrome. *Angle Orthod* 60: 115–122, 1990.
- ⁷³ Riley R, Guilleminault C, Herran J, Powell N. Cephalometric analyses and flow-volume loops in obstructive sleep apnea patients. *Sleep* 6: 303–311, 1983.
- ⁷⁴ Rivlin J, Hoffstein V, Kalbfleisch J, McNicholas W, Zamel N, Bryan AC. Upper airway morphology in patients with idiopathic obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 129: 355–360, 1984.

-
- ⁷⁵ Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, Loring SH, White DP. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 1388–1395, 2002.
- ⁷⁶ Pae EK, Lowe AA, Fleetham JA. A role of pharyngeal length in obstructive sleep apnea patients. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 111: 12–17, 1997.
- ⁷⁷ Ciscar MA, Juan G, Martinez V, Ramon M, Lloret T, Mínguez J, Armengot M, Marin J, Basterra J. Magnetic resonance imaging of the pharynx in SAHOS patients and healthy subjects. *Eur Respir J* 17: 79–86, 2001.
- ⁷⁸ Huang Y, White DP, Malhotra A. The impact of anatomic manipulations on pharyngeal collapse: results from a computational model of the normal human upper airway. *Chest* 128: 1324–1330, 2005.
- ⁷⁹ Brennick MJ, Pack AI, Ko K, Kim E, Pickup S, Maislin G, Schwab RJ. Altered upper airway and soft tissue structures in the New Zealand Obese mouse. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 158–169, 2009.
- ⁸⁰ Series F, Cote C, Simoneau JA, Gelinas Y, St Pierre S, Leclerc J, Ferland R, Marc I. Physiologic, metabolic, and muscle fiber type characteristics of musculus uvulae in sleep apnea hypopnea syndrome and in snorers. *J Clin Invest* 95: 20–25, 1995.
- ⁸¹ Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 148: 462–466, 1993.
- ⁸² Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, Sharkey FE, Abt AB, Manders EK, Kales A, Cadieux RJ, Barry JD, Zwillich CW. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 140: 724–728, 1989.
- ⁸³ Marcus CL. Sleep-disordered breathing in children. *Am J Respir Crit Care Med* 164: 16–30, 2001.
- ⁸⁴ Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med* 1986;315(21):1327-1331.
- ⁸⁵ Tagaito Y, Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Nishino T. Lung volume and collapsibility of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol* 103: 1379–1385, 2007.
- ⁸⁶ Findley LJ, Ries AL, Tisi GM, Wagner PD. Hypoxemia during apnea in normal subjects: mechanisms and impact of lung volume. *J Appl Physiol* 55: 1777–1783, 1983.
- ⁸⁷ Van de Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol* 65: 2124–2131, 1988.
- ⁸⁸ Schwab RJ, Geftter WB, Pack AI, Hoffman EA. Dynamic imaging of the upper airway during respiration in normal subjects. *J Appl Physiol* 74: 1504–1514, 1993.
- ⁸⁹ Wasicko MJ, Leiter JC, Erlichman JS, Strobel RJ, Bartlett D Jr. Nasal and pharyngeal resistance after topical mucosas vasoconstriction in normal humans. *Am Rev Respir Dis* 144: 1048–1052, 1991.
- ⁹⁰ Kirkness JP, Madronio M, Stavrinou R, Wheatley JR, Amis TC. Relationship between surface tension of upper airway lining liquid and upper airway collapsibility during sleep in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *J Appl Physiol* 95: 1761–1766, 2003.
- ⁹¹ Kirkness JP, Madronio M, Stavrinou R, Wheatley JR, Amis TC. Surface tension of upper airway SAHOS lining liquid in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. *Sleep* 28: 457–463, 2005.
- ⁹² Schwartz AR, Schneider H, Smith PL. Upper airway surface tension: is it a significant cause of airflow obstruction during sleep? *J Appl Physiol* 95: 1759–1760, 2003.

-
- ⁹³ Jokic R, Klimaszewski A, Mink J, Fitzpatrick MF. Surface tension forces in sleep apnea: the role of a soft tissue lubricant: a randomized double-blind, placebo-controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 157: 1522–1525, 1998.
- ⁹⁴ Morrell MJ, Arabi Y, Zahn BR, Meyer KC, Skatrud JB, Badr MS. Effect of surfactant on pharyngeal mechanics in sleeping humans: implications for sleep apnoea. *Eur Respir J* 20: 451–457, 2002.
- ⁹⁵ Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, Chan CT, Floras JS, Bradley TD. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 174: 1378–1383, 2006.
- ⁹⁶ Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Bradley TD. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 161: 306–312, 2008.
- ⁹⁷ Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med* 179: 241–246, 2009.
- ⁹⁸ Shiota S, Ryan CM, Chiu K, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, Floras JS, Chan C, Bradley TD. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax* 2007;62(10):868-872.
- ⁹⁹ Su M, Chiu K, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Yau B, Lam J, Bradley TD. Difference in upper airway collapsibility during wakefulness between men and women in response to lower-body positive pressure. *Clin. Sci* 2009;116(9):713-720.
- ¹⁰⁰ Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su M, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010;121(14):1598-1605.
- ¹⁰¹ Henke KG, Arias A, Skatrud JB, Dempsey JA. Inhibition of inspiratory muscle activity during sleep. Chemical and nonchemical influences. *Am Rev Respir Dis* 138: 8–15, 1988.
- ¹⁰² Meza S, Mendez M, Ostrowski M, Younes M. Susceptibility to periodic breathing with assisted ventilation during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol* 85: 1929–1940, 1998.
- ¹⁰³ Skatrud JB, Dempsey JA. Interaction of sleep state and chemical stimuli in sustaining rhythmic ventilation. *J Appl Physiol* 55: 813–822, 1983.
- ¹⁰⁴ Thomson S, Morrell MJ, Cordingley JJ, Semple SJ. Ventilation is unstable during drowsiness before sleep onset. *J Appl Physiol* 99: 2036–2044, 2005.
- ¹⁰⁵ Badr MS, Skatrud JB, Dempsey JA. Determinants of poststimulus potentiation in humans during NREM sleep. *J Appl Physiol* 73:1958–1971, 1992.
- ¹⁰⁶ Eldridge FL. Central neural respiratory stimulatory effect of active respiration. *J Appl Physiol* 37: 723–735, 1974.
- ¹⁰⁷ Xie A, Rankin F, Rutherford R, Bradley TD. Effects of inhaled CO₂ and added dead space on idiopathic central sleep apnea. *J Appl Physiol* 82: 918–926, 1997.
- ¹⁰⁸ Berssenbrugge A, Dempsey J, Iber C, Skatrud J, Wilson P. Mechanisms of hypoxia-induced periodic breathing during sleep in humans. *J Physiol* 343: 507–526, 1983.
- ¹⁰⁹ Horner RL, Sanford LD, Pack AI, Morrison AR. Activation of a distinct arousal state immediately after spontaneous awakening from sleep. *Brain Res* 778: 127–134, 1997.

-
- ¹¹⁰ Xie A, Wong B, Phillipson EA, Slutsky AS, Bradley TD. Interaction of hyperventilation and arousal in the pathogenesis of idiopathic central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 150: 489–495, 1994.
- ¹¹¹ Younes M. Role of arousals in the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 169: 623–633, 2004.
- ¹¹² Yamashiro Y, Kryger MH. Review: sleep in heart failure. *Sleep* 1993;16(6):513-523.
- ¹¹³ Eastwood PR, Satoh M, Curran AK, Zayas MT, Smith CA, Dempsey JA. Inhibition of inspiratory motor output by high-frequency low-pressure oscillations in the upper airway of sleeping dogs. *J Physiol* 517: 259–271, 1999.
- ¹¹⁴ Harms CA, Zeng YJ, Smith CA, Vidruk EH, Dempsey JA. Negative pressure-induced deformation of the upper airway causes central apnea in awake and sleeping dogs. *J Appl Physiol* 80:1528–1539, 1996.
- ¹¹⁵ Plowman L, Lauff DC, Berthon-Jones M, Sullivan CE. Waking and genioglossus muscle responses to upper airway pressure oscillation in sleeping dogs. *J Appl Physiol* 68: 2564–2573, 1990.
- ¹¹⁶ Nakayama H, Smith CA, Rodman JR, Skatrud JB, Dempsey JA. Carotid body denervation eliminates apnea in response to transient hypocapnia. *J Appl Physiol* 94: 155–164, 2003.

11 Artigo

Recumbence-dependent changes on neck circumference, immediately and after 8 hours: effect on OSA severity of obese and non-obese subjects

Denis Martinez¹, MD, PhD; Márcia Kraide Fischer²

¹Cardiology Unit, Hospital de Clinicas de Porto Alegre (HCPA); Sleep Clinic Porto Alegre, RS, Brazil

²Graduate Program in Medical Sciences, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil;

ABSTRACT

BACKGROUND: Overnight rostral fluid displacement was shown to explain pharyngeal collapsibility in obstructive sleep apnea (OSA). Studies correlating cervical displacement of adipose “fluid” tissue in different postures were not found.

AIM: To evaluate the effects of recumbence, immediately and after 8 hours, in the OSA severity in obese and non-obese subjects.

METHODS: In 34 male patients, 20 non-obese and 14 obese, undergoing polysomnography for suspected OSA were measured, before and after sleep, circumferences of the neck (NC), waist, hips, calves and ankles while standing and lying. We calculated the perimetry change between standing and recumbent positions (rapid change) and between before and after sleep (slow change). These changes were correlated with apnea-hypopnea index (AHI) and minimum oxygen saturation (SaO₂min). We studied the maximal inspiratory (MIP) and expiratory (MEP) pressures in sitting and supine positions, before and after sleep were correlated with the rate of oxygen desaturation.

RESULTS: Significant slow change occurs in the NC ($p=0.002$) that is similar in obese (0.5 cm) and non-obese (0.3cm; $p=0.5$). The rapid change in NC was significantly higher in obese (1.8 cm) than in non-obese individuals (1.0cm; $p=0.02$). The rapid change in NC showed a tendency of correlation with AHI in obese subjects ($r = 0.509$). The slow change in neck circumference was correlated neither with AHI nor with SaO₂min. MEP correlated with the velocity of desaturation during apnea in REM sleep.

CONCLUSION: These results suggest that immediate rostral displacement of fluid, but not after 8 hours, affects AHI and SaO₂min.

Key Words: apnea, fluid displacement, upper airway.

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea syndrome (OSA) is a common disorder that affects up to 32.8% of the general population.¹ Obesity and neck circumference are important risk factors for OSA.² The rostral displacement of fluid accumulated in the legs to the upper airway upon assuming recumbence has been documented and associated with the severity of sleep disordered breathing.³ Patients with fluid-retaining states such as heart failure^{4,5} and renal failure^{6,7} display increased prevalence of sleep apnea. OSA is associated with hypertension,⁸⁻¹⁴ stroke,¹⁵⁻¹⁹ pulmonary arterial hypertension,^{20,21} conditions with potential for fluid retention.

Applying 40 mmHg of pressure on the calves through pressurized shock trousers (Medical Anti-shock Trousers - MAST) reduces the circumference of the legs, increases neck circumference, and pharyngeal resistance²². MAST application produces narrowing of the upper airways, measured by acoustic pharyngometry at the end of expiration²³ and increases the critical closing pressure of the upper airway (P_{Crit}) in men.²⁴ The fact that P_{Crit} increases only in men due to fluid shift to the tissues surrounding the pharynx is potentially related to the higher prevalence of OSA in men. Spontaneous displacement of fluid during nighttime recumbence was related to the AHI and to prolonged sitting confirming the possibility of this being involved in the pathogenesis of OSA in non-obese men. Displacement of fluid from the legs to the neck in 57 congestive heart failure patients was implicated in the pathogenesis of both obstructive and central sleep apneas.²⁵

It is known that when an obese person assumes the supine position the neck circumference increases. The relationship between adipose tissue “fluid” displacement and sleep apnea has not been explored. Furthermore, obese individuals have fluid retention,²⁶ the effect of fluid plus adiposity displacement also is unknown. We performed a study to evaluate the effects of recumbence, immediately and after 8 hours, in the OSA severity in obese and non-obese subjects.

METHODS

Subjects

The research protocol was approved by the institutional Ethics Committee. Patients who were waiting to undergo polysomnography for suspected OSA were approached and invited to participate in the study. A brief interview was held to assess the inclusion and exclusion criteria. Males older than 18 years were invited for the study. Exclusion criteria included

contraindications for conducting the respiratory manometry tests: neurological or musculoskeletal disease, recent upper airway trauma, abdominal hernias, glaucoma, tracheostomy, facial paralysis, hemorrhoids; edema associated or not to lung, kidney, or heart disease; use of diuretics and substances with central or peripheral nervous system action such as benzodiazepines, hypnotics, anticonvulsants, antidepressants, appetite suppressants, amphetamines, antiparkinson agents, muscle relaxants, bronchodilators, systemic decongestants, steroids. Subjects who refused to sign the consent form or demonstrated poor understanding of the proposed procedures were excluded. The consent form was read to the patients and possible doubts clarified. We included 34 men, 20 non-obese and 14 obese. Four individuals were excluded due to: heart disease, recent car accident with pain symptoms, refusal to consent, and use of diuretic.

Data collection

On the night of the exam data such as weight and height were measured. Patients were asked about the time they remained seated, standing or lying during the twelve hours prior to the interview and about the physical activity practice. Before bedtime, both while standing and supine, measurements of the following circumferences were performed: neck, waist, hip, right and left calves and ankles. The skin was marked with felt tip pen for allowing the repetition of measurements in the morning at the following points: cervical, at the level of thyroid cartilage; waist, on the mid-axillary line, at half the distance between the iliac crest and the tenth rib; hip, at the level of trochanters; calves, ten centimeters infra-patellar; ankles, at the lateral malleolus.

To establish the best cervical indicator of OSA we compared the plain measure of neck circumference with the neck circumference/height (NC/h; cm/m), NC divided by squared height (cm/m^2), and percentage of predicted NC. Predicted neck circumference was calculated from a sample of 144 men studied in our laboratory with no OSA complaints and $\text{AHI} < 5/\text{h}$.

Manometry was performed with the patient sitting and supine. We used the MVD500 digital manometer (Globalmed, Porto Alegre, Brazil) programmed to record maximum efforts sustained by at least one second. For measurement of maximal inspiratory pressure patients were asked to expire to residual volume and inspire maximally through the occluded mouthpiece. To measure the maximum expiratory pressure patients inspired to total pulmonary capacity through the nose and expired maximally through the occluded mouthpiece. Three measurements were performed and the maximum value that varied less than twenty per cent was recorded.²⁷ On the next morning, circumference measurements and manometry were repeated in the supine position before the patients got out of bed and after, in a sitting position, manometry was repeated, followed by circumference measurements while standing.

Sleep Studies

Polysomnography was recorded from 23 PM to 7 AM on a polygraph using a 29-channel (BrainNet, EMSA, Rio de Janeiro, Brazil) as previously reported.²⁸ In brief, electroencephalogram (EEG; O2-A1, F4-A1, and C4-A1), right and left electrooculogram (EOG), submental and right and left tibialis anterior electromyography (EMG) and electrocardiogram (ECG) were recorded. Respiratory parameters were assessed by inductance plethysmography (Respirtrace, AMI, NY) through thoracic and abdominal sensors calibrated using isovolume maneuvers, and semi-quantitative measures of nasal airflow with pressure transducer connected to nasal cannula. The pulse oximeter was placed on the middle finger to continuously measure the arterial oxygen saturation (BCI, Smiths Medical PM, WI). Sleep and respiratory events scoring followed the standard rules of the American Academy of Sleep Medicine.²⁹ Sleep efficiency (SEff) was calculated as the percentage of time asleep over total procedure time. Apnea-hypopnea index (AHI) was calculated dividing number of events per hours of sleep. The body position and movements were recorded by position sensors and monitored by video. All records were stored on computer and scored was in 30-second epochs by trained technicians and board-certified physicians.

The desaturation rate (DR) was calculated dividing the number of percentage points of desaturation by the duration, in seconds, of the apnea. Hypopneas were excluded, as well as apneas shorter than 15 seconds, desaturations of less than 3%, and desaturations starting below 95%. For each individual ten apneas were selected from periods of stable stage N2 and REM sleep, totaling 20 apneas per volunteer. To be included apneas had to have clearly identifiable start and termination of flow cessation and desaturation. The rate was the mean of ten determinations. Cases with at least three valid apneas were included.

Statistical analysis

Statistical analysis was performed using a statistical package (SPSS, version 16; SPSS; Chicago IL). Nominal and ordinal data were reported as percentages. Scalar data were described as means and standard deviations, even when the distributions were not normal. Variables with significantly different from Gaussian distribution were converted into logarithm; when the variable took zero values, 0.1 was added to the variable before calculating the natural logarithm. Linear regression was performed with apnea-hypopnea index and minimum oxygen saturation as dependent variables (outcomes) and the following variables as regressors: age, BMI, Rapid Change night (RCn), Rapid Change morning (RCm), Slow Change orthostasis (SCo) and Slow Change supine (SCs). Due to the large number of variables tested, the critical value of alpha was 5%.

Results

Anthropometric data and clinical trials of volunteers included in the survey are shown in Table 1. Using the criterion of $BMI \geq 30 \text{ kg/m}^2$ for obesity, 14 patients are obese. No correlation was observed among the times spent sitting, standing, or lying down during the day and the AHI and these variables did not differ between obese and non-obese.

Table 2 shows data of circumferences in the group totaled and separated by BMI. The largest difference in one individual's NC, before sleep, was 2.5 cm non-obese and obese subjects was 4.7 cm. Table 3 shows differences in perimeters from the night to morning. The largest changes are seen for the variable Rapid Change in perimeter (from standing to supine position) for waist and hip circumferences. Table 4 shows the Pearson correlation coefficients between polysomnographic variables of OSA and Rapid and Slow Changes in perimeter.

In table 5 are displayed the values of the Pearson correlation coefficient, r , r^2 and r^2 adjusted between AHI and SaO_2 min and the variables tested for establishing the best cervical indicator of OSA. Among those measures the best correlated with AHI ($r= 0.665$) and SaO_2 min ($r= -0.728$) was NC/h. Among measurements performed before and after sleep and in supine and standing position, the strongest correlation was observed in supine position before sleep ($r= 0.665$). In the full regression models, the correlations remained highly significant after adjusting for the classic sleep apnea severity regressors: age and BMI, despite the high correlation between NC/h and BMI ($r = 0.512$). In Table 6 are displayed the correlation coefficients between manometry variables and the rates of arterial oxygen desaturation (SaO_2) in stages N2 and REM. For calculating the DR, it was possible to obtain the planned number of 10 stage N2 apneas in 26 cases. Ten apneas were obtained in REM, in 19 cases. Only 8 cases had ten valid apneas in both sleep stages. In five cases with low AHI no data on desaturation rate was obtained.

Discussion

This is the first study comparing the effect of changing position, immediately and after eight hours, on neck circumference. As expected, obese patients have a higher rapid variation of the NC while slow variation in supine position was greater in non-obese. The contribution of the present study was to demonstrate the rapid change of NC occurring mainly in obese with recumbence. The rationale of this research was based on the findings of the Toronto group, led

by Bradley. These authors published six articles²²⁻³⁰ confirming overnight displacement of fluid to the neck, all in non-obese.

The authors attribute the increase in NC during night to shift of fluid from the legs, through the abdomen. Because of the distance, it is more plausible that liquid from the legs moves to the abdomen and that liquid from the chest wall moves to the neck. An unanticipated finding in this study is that reduction of the waist circumference showed the strongest correlation with AHI and lowest SaO₂, especially in obese. The reduction in waist circumference during the night may be associated with the digestive process with decrease in abdominal volume. Among the mechanisms for the association of waist reduction with AHI is the elevation of the diaphragm. The waist circumference indicates abdominal distension at evening, possibly post-prandial. Bradley et al. demonstrated in 1986³¹ that the expiration reduces the volume of the pharynx. Thus, functional residual capacity diminished by abdominal distension may affect the volume of the pharynx and the AHI. To test this hypothesis would require pulmonary function and pharynx volume data that are outside the scope of this project.

In line with the results of Su et al, our research included males only. They showed that the rostral displacement of fluids may not occur in females because in that group no increase in critical closing pressure (Pcrit) of upper airway was uncovered. One possible reason for the absence of rostral displacement of fluids in women could be fluid retention in the pelvic veins, more abundant in females than in males. Our finding that changes in waist in men are related with the AHI in obese patients deserves further investigation to evaluate how the passage of fluid through the abdomen towards the neck actually happens. Another important reason for not including the female is difference in bodily dimensions, mainly for waist and NC. The degree of variability introduced by including women would multiply the calculated sample size.

BMI and the NC are predictors of AHI being these measurements routine in the evaluation of patients with suspected OSA. The present study demonstrated that, in men, NC divided by height, in supine position before sleep, explains more than 50% of AHI variance, showing a stronger correlation with AHI than the plain NC measure or percent of predicted NC. The correlation of NC/height with AHI does not change with the inclusion of BMI in the model, indicating that NC/height is a clearer predictor of AHI than age and BMI.

Approximately 60% of patients with SAHOS are non-obese. Using nuclear magnetic resonance, non-obese patients with SAHOS have excess adipose tissue deposited around the upper airway when compared with the control group without SAHOS³². In studies on adipose tissue surrounding the pharynx, magnetic resonance images are obtained while supine, precluding the existence of data on displacement of adipose tissue with changes from standing to supine position. Existing studies on NC changes do not include obese subjects and do not

compare NC in standing and supine positions, preventing evaluation of the effect of adipose tissue displacement from cervical and thoracic regions to the area encircling the pharynx.

Redolfi et al. showed strong correlation ($r = 0.79$) between variation of fluid in the legs, measured by bioelectrical impedance (BIA) and overnight NC increase. To translate their results to the clinical setting where precise BIA equipment is often unavailable, we utilized combined measures of ankle and calf circumference to estimate volume change in the legs as a surrogate for BIA. The circumferences of right and left ankles and calves were usually different in the same patient and the overnight change showed also disparity, attributable, at least in part, to lateral decubitus. This prompted us to create the “leg index”. The correlation coefficient between the combined variation of the leg index” and increase of NC in supine position in this study was 0.102, indicating that this clinical approach is limited compared with BIA. The use of BIA is apparently essential for studies of fluid displacement. The mean NC observed by Redolfi et al. in supine position is similar to the present results indicating that our measurements were obtained in a comparable manner.

Conclusion

These results suggest that immediate rostral displacement of fluid, but not after 8 hours, affects AHI and SaO_2min . The definition of useful perimetry for understanding the role of fluid displacement in OSAS is necessary to progress in future studies with large samples. Studies including measures more accurate of content fluids of segmental are needed.

Tables

Table 1. Means, standard deviations (SD), minimum and maximum of anthropometric and clinical data in the group totaled and separated by BMI (non-obese BMI <30Kg/m² and obese BMI ≥ 30Kg/m²)

Variables	Total N=34		Non-obese N=20	Obese N= 14	p**
	Mean ± SD	Min - Max	Mean ± SD	Mean ± SD	
Age (years)	40 ± 12	24 - 67	39 ± 12.5	42 ± 11	0.4
Weight (Kg)	90 ± 15	69 - 129	81 ± 9.7	103 ± 10	-
Height (cm)	175 ± 6.4	163 - 190	175 ± 7.4	175 ± 4.7	0.9
BMI (Kg/m ²)	29 ± 4.5	22 - 43	27 ± 1.8	34 ± 3.4	-
Systolic blood pressure(mmHg)	126 ± 11	110 - 160	123 ± 10	129 ± 11	0.1
Diastolic blood pressure(mmHg)	81 ± 7.3	70 - 100	79.5 ± 8.2	82 ± 5.8	0.3
Time lying*	0.5 ± 1.1	0 - 4	0.24 ± 0.6	0.9 ± 1.4	0.1
Time sitting*	8.2 ± 2.1	2 - 11	8.3 ± 2.0	8.2 ± 2.4	0.8
Time orthostasis*	3.2 ± 2.0	1 - 9	3.4 ± 2.0	2.9 ± 2.0	0.5
Physical activity Percentage(%)	74%		60%	14%	0.004

*within 12 hours; p** between obese and non-obese group.

Table 2. Means, standard deviations, minimum and maximum data of circumference in the group totaled and separated by BMI (non-obese BMI <30Kg/m² and obese BMI ≥ 30Kg/m²)

Variables	Total N=34		Non-obese N=20	Obese N= 14	p*
	Mean ± SD	Min - Max	Mean ± SD	Min - Max	
Circumference before sleep (cm)					
Cervical orthostasis	41.1 ± 3.1	37 - 50.5	39.4 ± 2.1	43.5 ± 2.8	< 0.001
Cervical supine	42.4 ± 3.7	38 - 54.4	40.4 ± 2.0	45.3 ± 3.5	< 0.001
Waist orthostasis	101 ± 12.5	85 - 135	92.5 ± 6.5	112.4 ± 8.2	< 0.001
Waist supine	102 ± 12	86.5 - 136	94 ± 6.1	114 ± 8.5	< 0.001
Hip orthostasis	106.5 ± 7.2	96 - 127	102 ± 3.8	112.5 ± 6.6	< 0.001
Hip supine	107.5 ± 7.4	97.5 - 128	103.2 ± 3.8	114 ± 7.1	< 0.001
Leg orthostasis	64 ± 3.7	57 - 72.5	61.5 ± 2.5	67 ± 3.0	< 0.001
Leg supine	63.2 ± 4.1	55 - 72	61 ± 2.5	66.5 ± 3.6	< 0.001
Circumference after sleep (cm)					
Cervical orthostasis	41 ± 3.4	37 - 52	39.4 ± 2.2	44 ± 3.1	< 0.001
Cervical supine	42.8 ± 3.8	38 - 56	41 ± 2.3	46 ± 3.6	< 0.001
Waist orthostasis	99 ± 13	83 - 135	91 ± 6.6	111 ± 9.0	< 0.001
Waist supine	101 ± 12	83 - 134	92 ± 6.4	112 ± 8.5	< 0.001
Hip orthostasis	106 ± 7.3	96 - 127	102 ± 3.7	112 ± 6.7	< 0.001
Hip supine	107 ± 7.8	94 - 128.5	102.3 ± 4.2	113.5 ± 7.1	< 0.001
Leg orthostasis	62.4 ± 3.7	56 - 70.5	59 ± 2.5	65.3 ± 3.0	< 0.001
Leg supine	62 ± 3.8	55 - 69	60.3 ± 2.8	65 ± 3.0	< 0.001

p* between obese and non-obese group.

Table 3. Means, standard deviations (SD), minimum and maximum perimeters differences between night and morning in the group totaled and separated by BMI (non-obese BMI <30Kg/m² and obese BMI ≥ 30Kg/m²)

Variables	Total N=34		Non-obese N=20	Obese N= 14	p*
	Mean ± SD	Min e max	Mean ± SD	Mean ± SD	
Difference Night – morning (slow change)					
Cervical supine	(-0.4) ± 0.6	(-2.7) - 0.4	(-0.3) ± 0.7	(-0.5) ± 0.5	0.5
Cervical orthostasis	(-0.1) ± 0.9	(-3) - 2.2	(-0.05) ± 0.8	(-0.2) ± 1.0	0.7
Waist supine	1.4 ± 1.3	(-1.0) - 4.0	1.6 ± 1.2	1.1 ± 1.5	0.2
Waist orthostasis	1.4 ± 1.4	(-1.0) - 4.0	1.5 ± 1.3	1.2 ± 1.6	0.5
Hip supine	0.6 ± 1.1	(-1.3) - 3.5	0.8 ± 1.3	0.3 ± 0.7	0.1
Hip orthostasis	0.4 ± 1.0	(-1.0) - 3.7	0.6 ± 1.1	0.1 ± 0.6	0.1
Leg orthostasis	1.3 ± 0.7	0 - 2.8	1.2 ± 0.5	1.4 ± 0.8	0.4
Leg supine	1.4 ± 0.8	0 - 3.3	1.0 ± 0.7	1.8 ± 0.8	0.017
Difference Supine – orthostasis (rapid change)					
Cervical before sleep	1.4 ± 1.1	0 - 4.7	1.0 ± 0.7	1.8 ± 1.3	0.02
Cervical after sleep	1.6 ± 1.2	0.1 - 5.0	1.3 ± 1.2	2.2 ± 1.2	0.05
Waist before sleep	1.2 ± 1.5	(-2) - 6.0	1.5 ± 1.2	0.8 ± 1.9	0.2
Waist after sleep	1.6 ± 1.7	(-1) - 6.0	1.4 ± 1.5	1.7 ± 1.9	0.6
Hip before sleep	1.1 ± 1.4	(-2.5) - 5.5	0.9 ± 1.3	1.3 ± 1.6	0.4
Hip after sleep	0.9 ± 1.7	(-2) - 6.0	0.7 ± 1.5	1.1 ± 2.1	0.5
Leg before sleep	(-0.5) ± 0.9	(-2.1) - 1.9	(- 0.7) ± 0.8	(- 0.2) ± 1.2	0.09
Leg after sleep	(-0.6) ± 0.8	(-2.5) - 1.2	(- 0.6) ± 0.7	(- 0.6) ± 0.8	0.7

p* between obese and non-obese group.

Table 4. Pearson correlation coefficients of the polysomnographic variables of OSA with differences in perimeter between night and morning and between supine and standing position in the group totaled and separated by BMI (non-obese BMI <30Kg/m² and obese BMI ≥ 30Kg/m²)

Variables	Total N=34		Non-obese N=20		Obese N= 14	
	AHI	SaO2m	AHI	SaO2m	AHI	SaO2m
Difference Night – morning (slow change)						
Cervical supine	0.010	-0.036	-0.024	-0.052	0.153	-0.170
Cervical orthostasis	-0.154	0.153	-0.281	0.299	-0.040	0.030
Waist supine	-0.49	0.153	-0.406	0.370	0.336	-0.146
Waist orthostasis	-0.435*	0.374*	-0.184	0.104	-0.619*	0.565*
Hip supine	-0.183	0.160	-0.065	-0.103	-0.220	0.318
Hip orthostasis	-0.115	0.139	0.149	-0.196	-0.319	0.355
Leg orthostasis	0.230	-0.261	0.060	-0.094	0.155	-0.096
Leg supine	0.180	-0.111	-0.064	0.336	0.274	-0.288
Difference Supine – orthostasis (rapid change)						
Cervical before sleep	0.452**	-0.480**	0.160	-0.211	0.509	-0.453
Cervical after sleep	0.274	-0.286	-0.122	0.116	0.477	-0.415
Waist before sleep	0.257	-0.289	-0.278	0.311	-0.209	0.184
Waist after sleep	-0.146	0.189	-0.061	0.045	-0.276	0.406
Hip before sleep	0.108	-0.134	-0.065	-0.103	0.220	-0.318
Hip after sleep	0.142	-0.134	0.094	-0.068	0.127	-0.116
Leg before sleep	0.185	-0.287	0.282	-0.450*	-0.012	-0.030
Leg after sleep	0.158	-0.189	0.185	-0.100	0.116	-0.248

*- Significant correlation p< 0.05; **- Significant correlation p< 0.01 (tailed).

Table 5. Correlation coefficients between the variables of neck circumference, neck circumference / height, circumference and percentage of predicted cervical/height², neck before and after sleep with the natural logarithm of the apnea-hypopnea index and minimum oxygen pressure (SaO₂min).

	Apnea hypopnea index			SaO ₂ min		
	r	r ² adjusted	r ² model ^a	r	r ² adjusted	r ² model ^a
Neck circumference						
Before sleep						
Supine	0.581	0.316	0.300	-0.658	0.415	0.382
Orthostasis	0.560	0.292	0.280	-0.599	0.339	0.332
After sleep						
Supine	0.558	0.290	0.286	-0.626	0.372	0.348
Orthostasis	0.553	0.285	0.294	-0.603	0.344	0.331
Neck circumference/height						
Before sleep						
Supine	0.665	0.424	0.437	-0.728	0.515	0.512
Orthostasis	0.644	0.397	0.379	-0.668	0.429	0.406
After sleep						
Supine	0.636	0.386	0.384	-0.690	0.460	0.429
Orthostasis	0.645	0.397	0.415	-0.679	0.444	0.410
Neck circumference/height²						
Before sleep						
Supine	0.656	0.413	0.384	-0.700	0.474	0.465
Orthostasis	0.623	0.369	0.351	-0.631	0.379	0.404
After sleep						
Supine	0.632	0.381	0.363	-0.669	0.430	0.424
Orthostasis	0.636	0.386	0.375	-0.653	0.408	0.408
NC % provided						
Before sleep						
Supine	0.628	0.375	0.382	-0.701	0.475	0.458
Orthostasis	0.610	0.353	0.340	-0.644	0.396	0.368
After sleep						
Supine	0.601	0.342	0.341	-0.665	0.424	0.388
Orthostasis	0.605	0.346	0.365	-0.649	0.403	0.367

Table 6. Correlation coefficients between manometry variables and the rates of arterial oxygen desaturation (SaO₂) in sleep stages N2 and REM sleep.

Dependent variables	Rate of desaturation N2 (%/seg)			Rate of desaturation REM (%/seg)		
	r	r ² adjusted	r ² model ^a	r	adjusted r ²	model r ² ^a
Inspiratory pressure						
Before sleep						
Supine	-0.040	-0.070	0.648*	0.156	-0.064	-0.003
Sitting	0.049	-0.039	0.149	0.088	-0.051	0.058
After sleep						
Supine	-0.014	-0.071	0.655*	0.260	-0.017	-0.003
Sitting	-0.046	-0.041	0.126	0.276	0.023	0.092
Expiratory pressure						
Before sleep						
Supine	-0.082	-0.064	0.648*	0.584*	0.282	0.349
Sitting	-0.038	-0.009	0.136	0.484*	0.189	0.160
After sleep						
Supine	-0.161	-0.044	0.651*	0.701*	0.445*	0.581*
Sitting	-0.102	-0.029	0.127	0.455*	0.225	0.228

*Significant values to p<0.05. ^a Model adjusted for height, age and BMI.

REFERENCES

-
- ¹Tufik S, Santos-Silva R, Tasupineei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 2010;11(5):441-446.
- ² Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB et al. Sleep Heart Health Study Research Group. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med* 2002;162:893–900.
- ³ Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, Bradley TD. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in non-obese men. *Am J Respir Crit Care Med* 2009;179: 241–246.
- ⁴ Sin SUPINE, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1999;160(4):1101-1106.
- ⁵ Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, Roselle GA. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation* 1998;97:2154 –2159.
- ⁶ Kimmel PL, Miller G, Mendelson WB. Sleep apnea syndrome in chronic renal disease. *Am. J. Med* 1989;86(3):308-314.
- ⁷ Beecroft JM, Pierratos A, Hanly PJ. Clinical presentation of obstructive sleep apnea in patients with end-stage renal disease. *J Clin Sleep Med* 2009;5(2):115-121.
- ⁸ Haas DC, Foster GL, Nieto FJ, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Young T, Pickering TG. Age-dependent associations between sleep-disordered breathing and hypertension: importance of discriminating between systolic/diastolic hypertension and isolated systolic hypertension in the Sleep Heart Health Study. *Circulation* 2005;111(5):614-621.
- ⁹ Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, Newman AB, Lebowitz MD, Pickering TG. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA* 2000;283(14):1829-1836.
- ¹⁰ Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, Leung RS, Bradley TD. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J. Hypertens* 2001;19(12):2271-2277.
- ¹¹ Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective Study of the Association between Sleep-Disordered Breathing and Hypertension. *N Engl J Med* 2000;342(19):1378-1384.

-
- ¹² Grote L, Hedner J, Peter JH. Sleep-related breathing disorder is an independent risk factor for uncontrolled hypertension. *J. Hypertens* 2000;18(6):679-685.
- ¹³ Hla KM, Young TB, Bidwell T, Palta M, Skatrud JB, Dempsey J. Sleep apnea and hypertension: a population-based study. *Ann Intern Med* 1994;120:382-388.
- ¹⁴ Young T, Peppard PE, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, Skatrud J. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med* 1997;157:1746-1752.
- ¹⁵ Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N. Engl. J. Med* 2005;353(19):2034-2041.
- ¹⁶ Bassetti C, Aldrich MS. Sleep apnea in acute cerebrovascular diseases: final report on 128 patients. *Sleep* 1999;22(2):217-223.
- ¹⁷ Bassetti C, Aldrich MS, Chervin RD, Quint D. Sleep apnea in patients with transient ischemic attack and stroke: a prospective study of 59 patients. *Neurology* 1996;47:1167-1173.
- ¹⁸ Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation* 2008;118(9):955-960.
- ¹⁹ Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, Diener-West M, Sanders MH, Wolf PA, Geraghty EM, Ali T, Lebowitz M, Punjabi NM. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2010;182(2):269-277.
- ²⁰ Chaouat A, Weitzenblum E, Krieger J, Oswald M, Kessler R. Pulmonary hemodynamics in the obstructive sleep apnea syndrome: results in 220 consecutive patients. *Chest* 1996;109:380-386.
- ²¹ Yamakawa H, Shiomi T, Sasanabe R, Hasegawa R, Ootake K, Banno K, Wakayama H, Katada M, Kobayashi T. Pulmonary hypertension in patients with severe obstructive sleep apnea. *Psychiatry Clin. Neurosci* 2002;56(3):311-312.
- ²² Chiu KL, Ryan CM, Shiota S, Ruttanaumpawan P, Arzt M, Haight JS, Chan CT, Floras JS, Bradley TD. Fluid shift by lower body positive pressure increases pharyngeal resistance in healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;174: 1378-1383.
- ²³ Su MC, Chiu KL, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Bradley TD. Lower body positive pressure increases upper airway collapsibility in healthy subjects. *Respir Physiol Neurobiol* 2008;161: 306-312.
- ²⁴ Su M, Chiu K, Ruttanaumpawan P, Shiota S, Yumino D, Redolfi S, Haight JS, Yau B, Lam J, Bradley TD. Difference in upper airway collapsibility during wakefulness between men and women in response to lower-body positive pressure. *Clin. Sci* 2009;116(9):713-720.

-
- ²⁵ Yumino D, Redolfi S, Ruttanaumpawan P, Su M, Smith S, Newton GE, Mak S, Bradley TD. Nocturnal rostral fluid shift: a unifying concept for the pathogenesis of obstructive and central sleep apnea in men with heart failure. *Circulation* 2010;121(14):1598-1605.
- ²⁶ Kotsis V, Stabouli S, Papakatsika S, Rizos Z, Parati G. Mechanisms of obesity-induced hypertension. *Hypertens. Res* 2010;33(5):386-393.
- ²⁷ ATS/ERS Statement on respiratory muscle testing. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 2002;166(4):518-624.
- ²⁸ Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LFT, Gonçalves SC, Lenz MC, Fuchs SC, Gus M, Abreu-Silva EO, Moreira LB, Fuchs FD. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest* 2009;135(2):330-336.
- ²⁹ Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. For the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. 1st ed. Westchester, Illinois: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
- ³⁰ Shiota S, Ryan CM, Chiu K, Ruttanaumpawan P, Haight J, Arzt M, Floras JS, Chan C, Bradley TD. Alterations in upper airway cross-sectional area in response to lower body positive pressure in healthy subjects. *Thorax* 2007;62(10):868-872.
- ³¹ Bradley TD, Brown IG, Grossman RF, Zamel N, Martinez D, Phillipson EA, Hoffstein V. Pharyngeal size in snorers, nonsnorers, and patients with obstructive sleep apnea. *N. Engl. J. Med* 1986;315(21):1327-1331.
- ³² Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in non-obese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am. J. Respir. Crit. Care Med* 1998;157(1):280-283.



12 Considerações gerais

1. A simplificação testada no presente estudo, realizando cirtometria em substituição à medida de conteúdo de água em membros inferiores por BIA, mostrou-se incapaz de detectar o deslocamento de fluidos para a região cervical e sua associação com o IAH.
2. A correlação entre a variação lenta na cirtometria da cintura com o IAH sugere que o deslocamento de líquido descrito pelo grupo de Bradley pode se dar do abdome para a região cervical não necessariamente envolvendo os membros inferiores.
3. A medida de variação rápida de PC mostrou tendência de correlação com o IAH em obesos. O achado deverá ser reavaliado em estudo adicional expandindo o número de casos de obesos.
4. A velocidade de dessaturação durante uma apneia se correlaciona com as pressões expiratórias máximas, indicando efeito do retorno venoso sobre a dessaturação.
5. Os resultados sugerem que o deslocamento de fluidos imediato, mas não após 8 horas, afeta o IAH e a SaO₂min.

13 Anexos

Anexo 1

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Título do estudo: “Alteração recumbência-dependente na circunferência do pescoço imediatamente e após oito horas: efeitos na gravidade da SAHOS em sujeitos obesos e não obesos”

1. OBJETIVO DO ESTUDO

Quando uma pessoa está em pé, o líquido do organismo pode se acumular nas pernas. Quando a pessoa deita, o líquido se desloca para o pescoço. Em algumas pessoas, o excesso de gordura do pescoço também pode se deslocar para a garganta. Tanto o líquido como a gordura em volta do pescoço atrapalham a respiração durante o sono. Queremos verificar a relação entre líquidos e gorduras do seu corpo, com dados do seu exame de polissonografia para saber o quanto esse deslocamento prejudica a sua respiração.

2. PROCEDIMENTOS

Se você decidir participar deste estudo, serão medidos seu peso, altura, pressão arterial e as circunferências do seu pescoço, cintura, panturrilhas e tornozelos com fita métrica antes e após a noite de sono. Você será questionado quanto ao tempo em que ficou sentado, em pé e deitado no dia do exame, se você realizou atividade física neste dia e se você costuma fazer exercício. Para medir a pressão que você faz para puxar e soltar o ar será usado um aparelho no qual você sopra com sua força máxima. Você não vai sentir nenhum desconforto. Essa avaliação será feita antes e depois do sono. Por isso, não terá interferência no seu exame do sono. Entretanto, se ocorrer qualquer prejuízo no resultado da polissonografia, a mesma poderá ser repetida sem custos.

3. RISCOS E DESCONFORTOS

Os riscos dos procedimentos são mínimos, pois você só foi convidado por não ter nenhuma das doenças passíveis de complicações. Em pessoas com apneia, nenhum artigo científico relata complicações das medidas que serão feitas.

4. BENEFÍCIOS

Este estudo não trará benefício imediato à sua saúde, servindo apenas para esclarecer melhor a relação da postura deitado com seus dados de polissonografia e força ventilatória.

5. DESPESAS E RESSARCIMENTOS DE DESPESAS DO VOLUNTÁRIO

Não haverá qualquer tipo de despesas ao participar da pesquisa. Você não pagará nada.

6. PARTICIPAÇÃO VOLUNTÁRIA

A sua participação neste estudo é voluntária. Se após decidir participar, você desistir do estudo isso não acarretará qualquer prejuízo para você.

7. GARANTIA DE SIGILO E PRIVACIDADE

As informações relacionadas ao estudo poderão ser analisadas pelo grupo que executa a pesquisa e pelas autoridades legais. No entanto, se qualquer informação for divulgada, isto será feito sem que apareça seu nome.

8. ESCLARECIMENTO DE DÚVIDAS

Você pode e deve fazer todas as perguntas que julgar necessárias antes de concordar em participar do estudo. Se concordar, os pesquisadores Márcia Kraide Fischer, telefone 51 98587769 e Dr Denis Martinez, telefone 84027273, estarão disponíveis para esclarecimentos ou solução de problemas durante a pesquisa.

9. COMITÊ DE ÉTICA DO HOSPITAL DE CLÍNICAS DE PORTO ALEGRE

Fui informado de que este projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética na Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre e que no caso de qualquer problema ou reclamação em relação à conduta dos pesquisadores deste projeto, poderei procurar o referido Comitê, localizado neste mesmo Hospital pelo fone 3359-8304.

Eu, _____ abaixo assinado, declaro que fui esclarecido sobre os objetivos do presente estudo, sobre os desconfortos que poderei sofrer. Aceito participar de livre e espontânea vontade. Foi-me assegurado o direito de abandonar o estudo a qualquer momento, se eu assim o desejar.

Porto Alegre, de _____ de 20

(assinatura do voluntário)

(assinatura do pesquisador)

RG
Nome do voluntário

RG
Nome do pesquisador