

Validação do Protocolo CASA score e sua Correlação a Dados
Morfológicos e Funcionais Orofaciais na Apneia Obstrutiva do Sono

Tese de Doutorado

Aline Prikladnicki

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL

Programa de pós-graduação em Ciências da Saúde:

Cardiologia e Ciências Cardiovasculares

VALIDAÇÃO DO PROTOCOLO CASA SCORE E SUA CORRELAÇÃO A
DADOS MORFOLÓGICOS E FUNCIONAIS OROFACIAIS NA APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO

Autor: Aline Prikladnicki

Orientador: Prof. Dr. Denis Martinez

Coorientador: Prof. Dr. Sandro Cadaval Gonçalves

Coorientadora: Profa. Dra. Erissandra Gomes

Tese submetida como requisito para obtenção de grau de Doutora ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre

2021

Prikladnicki, Aline

Validação do Protocolo CASA score e sua Correlação a Dados Morfológicos e Funcionais Orofaciais na Apneia Obstrutiva do Sono / Aline Prikladnicki. -- 2021. 112 f.

Orientadores: Denis Martinez, Erissandra Gomes, Sandro Cadaval Gonçalves.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2021.

1. polissonografia. 2. apneia obstrutiva do sono. 3. protocolo de avaliação. 4. fonoaudiologia. 5. sistema estomatognático. I. Martinez, Denis, orient. II. Gomes, Erissandra, orient. III. Cadaval Gonçalves, Sandro, orient. IV. Título.

Dedico esta tese aos meus queridos e incansáveis pais!

À minha mãe por sempre me incentivar a ir além e sempre me dizer que profissional de saúde sempre deveria fazer doutorado, é uma referência e uma segurança aos pacientes que me procuram. Conhecimento e experiências essenciais em minha carreira como fonoaudióloga e aprendizado e tanto como ser humano!

Ao meu pai (em memória) que teria um imenso orgulho de me acompanhar por essa trajetória e me mostrar que se eu amo o que eu faço, serei muito feliz e terei muito sucesso, pois conhecimento ninguém pode tirar de mim, a dedicação e a competência me levarão longe!

Mãe, Miriam e Pai, Cecílio, Amo Vocês!

AGRADECIMENTOS

Início meus agradecimentos aos meus orientadores. Primeiramente, ao meu orientador Dr. Denis Martinez que insistiu para que eu fizesse doutorado, no grupo de pesquisa, pois faltava uma fonoaudióloga no grupo, me transformando em cientista, ou aspirante à cientista. Hoje sei como escrever um artigo na prática e aprendi a olhar para o novo com atenção e respeito, disponibilizou sua Clínica do Sono para minhas coletas de pesquisa e, sempre me desafiava diariamente. Sem o senhor, não teria chegado até aqui sem dúvida nenhuma. Muito obrigada!

À minha coorientadora Dra. Erissandra Gomes, minha mestra desde a época da Faculdade do IPA, minha paraninfa, minha orientadora da Especialização e sempre me orientando a ser ética, detalhista, metódica e científica. Além, claro, de todo o carinho e o afeto por tantos anos. Muito obrigada!

Ao meu atual orientador oficial, Dr. Sandro Cadaval Gonçalves que aceitou me orientar no último ano e meio de doutorado, realmente abraçando a causa, me orientando sempre e me deixando à disposição o seu telefone a qualquer momento! Suas orientações, apoio e *insights* como orientador e como profissional de saúde foram essenciais e ecoam nos meus pensamentos até hoje! Muito obrigada por ter entrado nesse barco em movimento e ter contribuído de tal forma!

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Cardiologia e Ciências Cardiovasculares da UFRGS por ter acreditado em mim, no meu potencial e ter me selecionado a cursar o Doutorado em um PPG Capes nota 6. Com muito orgulho, muito obrigada!

Agradeço, especialmente, à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES) por ter me oferecido uma bolsa de pesquisa em ciência e ter oportunizado uma vida de cientista nos últimos quatro anos! Ciência é tudo, vida longa a CAPES! Obrigada!

À FAPERGS, via edital PPSUS, que financiou parte da minha coleta de doutorado propiciando uma pesquisa original e relevante à população com apneia obstrutiva do sono com aplicabilidade a grandes populações. Muito obrigada!

As minhas colegas e amigas de doutorado, Jéssica de Cezaro, Chaiane Piccin, Jhoana Uribe, Lisette Cotes, Lauren Sezerá pelo apoio, companheirismo, cumplicidade e, principalmente, pela amizade! Estarão sempre no meu coração! Muito obrigada!

À minha aluna de iniciação científica Laura Caroline Sousa, por todo apoio e auxílio nas coletas de doutorado da primeira parte da minha pesquisa! Fosse incansável! Obrigada!

À minha família, mãe, Miriam pela paciência, apoio, conselhos e carinho por todos os momentos, és incrível! Ao meu irmão, Fábio pelos conselhos, carinho e apoio. Amo vocês! Principalmente, ao meu marido, Daniel por toda paciência, acalento, carinho, atenção, conselhos e cumplicidade por todo esse período que, eu sei, não foi dos mais fáceis para ti, ou para nós! Te amo! Obrigada por tudo e por estar ali, sempre, ao meu lado!

“A noite chegou. Após muitas horas de intensa movimentação e raciocínio atento, assumimos a posição horizontal e embarcamos numa radical viagem de alteração de consciência. (...) o sono tem múltiplas funções biológicas, baseadas em mecanismos que evoluíram em momentos distintos, mas que são bem articulados entre si. Apenas nos últimos anos ficou claro que uma das funções mais importantes do sono é a desintoxicação do cérebro (...).”

(Sidarta Ribeiro, *O Oráculo da Noite*)

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS EM PORTUGUÊS.....	8
RESUMO.....	9
1. INTRODUÇÃO.....	11
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	15
2.1 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.....	15
2.2 PREDITORES CLÍNICOS PARA AOS.....	20
2.2.1 IDADE.....	20
2.2.2 SEXO.....	21
2.2.3 CIRCUNFERÊNCIA DO PESCOÇO.....	23
2.2.4 ÍNDICE DE MASSA CORPÓREA (IMC).....	25
2.3 FENÓTIPO FACIAL NA AOS.....	29
2.3.1 ESTRUTURAS E FUNÇÕES DO SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO NA AOS.....	32
3. JUSTIFICATIVA.....	39
4. OBJETIVOS.....	40
4.1 OBJETIVO GERAL.....	40
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	40
5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DE LITERATURA.....	42
6. ARTIGO 1.....	54
7. ARTIGO 2.....	70
8. CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS.....	91
9. APOIO FINANCEIRO.....	92

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMIOFE = avaliação miofuncional orofacial com escores

AOS = apneia obstrutiva do sono

AVC = acidente vascular cerebral

AVCi = acidente vascular cerebral isquêmico

CA = circunferência do abdômen

CASA score = cheeks appearance to sleep apnea - aparência das bochechas para triar apneia

CO₂ = gás carbônico

CP = circunferência de pescoço

CPAP = *continuous positive airway pressure* – pressão positiva contínua

CT = *computerized tomography* – tomografia computadorizada

DPOC = doença pulmonar obstrutiva crônica

DP = desvio padrão

Epworth = questionário para identificar sonolência excessiva diurna

IAH = índice de apneia-hipopneia

IMC = índice de massa corpórea

IOPI system = *iowa oral performance instrument*

N1 = estágio 1 do sono

N2 = estágio 2 do sono

N3 = estágio 3 do sono

Pcrit = pressão crítica de fechamento faríngeo

RP = ronco primário

STOP-BANG = *snore, tiredness, observed apnea, high pressure – body mass index, age, neck circumference and gender*

REM = estágio REM do sono

RM = ressonância magnética

RESUMO

Objetivos: Criação e validação do protocolo *Cheeks Appearance to Sleep Apnea score* (*CASA score*) como triagem para apneia obstrutiva do sono (AOS), correlacionando aos dados morfológicos e funcionais da musculatura orofacial, como a espessura de língua, dos músculos masseter e bucinador, pressão de língua e bochechas. **Hipótese:** A aparência das bochechas prediz a AOS em sujeitos adultos, assim como indivíduos com AOS apresentam maior espessura de musculatura e declínio de pressão das estruturas orofaciais ao comparar com o grupo sem AOS. **Métodos:** Foi dividido em duas fases. Na primeira etapa foram incluídos 248 participantes com queixas de transtornos de sono e avaliados por polissonografia e *CASA score*. Na segunda etapa, 68 participantes foram avaliados por polissonografia, *CASA score*, ultrassonografia de língua, dos músculos masseter e bucinador e avaliação de pressão de língua e de bochechas. **Resultados:** *CASA score* apresentou desempenho adequado como preditor AOS na população avaliada – resultados de validação apresentam área sob a curva ROC de 0,89, sensibilidade 87% e especificidade 82%. Sujeitos com AOS apresentam maior espessura de músculos masseter e bucinador; entretanto, não houve diferença na espessura máxima de língua. Em relação à pressão de língua e de bochechas não houve significância estatística. *CASA score* se correlacionou à espessura do músculo masseter. **Conclusão:** *CASA score* é uma adequada nova ferramenta para prever AOS em adultos. Sujeitos com AOS apresentam maior pontuação no *CASA score*, musculatura mais espessa dos músculos masseter e bucinador, porém nenhuma diferença em relação à espessura máxima de língua, assim como sem significância estatística em pressão de língua e bochechas ao comparado ao grupo controle.

Palavras-Chave: polissonografia, apneia obstrutiva do sono, fonoaudiologia, distúrbios orofaciais miofuncionais; protocolo de avaliação; deglutição, sistema estomatognático.

ABSTRACT

Objectives: Development and validation of Cheeks Apppearance to Sleep Apnea score (CASA score) protocol to screen obstructive sleep apnea (OSA), associate to morphological and functional evaluation of orofacial musculature correlating to thickness of tongue, masseter and buccinator and tongue- and cheeks-generated pressure evaluations. *Hypothesis:* The cheeks appearance predicts OSA in adults' subjects and individuals with OSA present greater thickness of musculature and decrease of the pressure of orofacial structures in comparison to non-OSA subjects. *Methods:* It was divided in two parts. The first part included 248 participants: polysomnography and CASA score evaluations. The second part, 68 participants were included evaluated by polysomnography, CASA score, and ultrasonography of tongue, masseter and buccinator, tongue- and cheeks-generated pressure evaluations. *Results:* CASA presented an adequate performance as a predictor to OSA in the assessed sample– validation outcomes presented area under the curve AUC 0.89, sensitivity 87% and specificity 82%. OSA participants presented greater thickness of masseter and buccinator; nevertheless, tongue- and cheeks-generated mean peak pressure did not differ significantly. The findings showed that CASA score correlated to masseter thickness. *Conclusion:* CASA score is an adequate new tool to predict OSA in adults. OSA participants' present greater muscle thickness on the masseter and buccinator, tongue- and cheeks-generated mean peak pressure did not differ significantly.

Key-words: polysomnography, obstructive sleep apnea, speech, language and hearing science; orofacial myofunctional disorders; assessment protocol, deglutition, stomatognathic system.

1 INTRODUÇÃO

A proposta desta tese é oriunda de um estudo inicial que sugeriu um papel preditor da aparência das bochechas no diagnóstico da apneia obstrutiva do sono (AOS).¹ Este estudo avançará nessa investigação propondo a criação e a validação de um instrumento denominado *Cheeks Appearance to Sleep Apnea score (CASA score)* como um preditor. Além disso, propuseram-se avaliações anatômicas e funcionais orofacial em sujeitos com AOS. A avaliação por meio de ultrassonografia foi realizada nos músculos da língua, e dos músculos masseter e bucinador pelo BodyMetryxTM, comparando os resultados de todas as avaliações supracitadas entre grupos com e sem AOS com base em resultados polissonográficos. Associada às avaliações anteriores, uma avaliação de pressão de língua e bochechas pelo instrumento *Iowa Oral Performance Instrument (IOPI system)* foi realizada. O objetivo é propor a criação e validação do protocolo *CASA score*, correlacionar aos dados anatômicos e funcionais da musculatura orofacial buscando a correlação com a espessura de língua, masseter e bucinador, pressão de língua e de bochechas.

Os sujeitos com diagnóstico de AOS são reconhecidos por apresentarem características faciais semelhantes uns aos outros, entretanto, essas características permanecem pouco determinadas. Na literatura, não se encontra descrição de uma “facies apneica”. Estudos descrevem morfologicamente características craniofaciais encontradas comumente na população com AOS. Características craniofaciais como distância entre osso hióide e plano mandibular, comprimento do palato mole e espaço aéreo posterior são comumente identificadas em pessoas com AOS, consideradas características determinantes, ou mesmo preditoras para AOS, geralmente sendo avaliadas por meio de cefalometria, ressonância magnética.⁽²⁾ Estudo recente comparou população caucasiana e japonesa-brasileira identificando fatores craniofaciais diferentes como determinantes para AOS. Caucasianos apresentaram uma língua mais comprida e volumosa, um maior desequilíbrio entre língua e mandíbula associando-se à colapsabilidade de via aérea enquanto os japoneses-brasileiros apresentaram dimensões ósseas de via aérea menores e ângulo da base do crânio associada à colapsabilidade de via aérea.⁽³⁾ Adicionalmente, homens e mulheres apresentam características diferentes levando a risco para AOS; homens apresentam aumento de circunferência de pescoço, posição inferior de osso hióide e face anterior inferior alta, enquanto em mulheres identifica-se face posterior com altura pequena e osso

hióide posicionado anteriormente. ⁽⁴⁾ A literatura científica apresenta diversos estudos, que serão descritos a seguir, abordando o assunto, mais especificamente, sobre fenótipos faciais como possíveis preditores para AOS.

Uma revisão sistemática ⁽⁵⁾ sobre fenótipo facial na AOS incluiu oito estudos com metodologias diferentes. Desses, apenas dois citam marcadores anatômicos como largura mandibular, altura do terço interior da face, comprimento mandibular, altura anterior mandibular. Essas se associam a medidas maiores nos pacientes com AOS do que nos controles. As características morfológicas de pacientes com AOS conhecidas até o momento foram consideradas difíceis de generalizar devido à falta de estudos em grandes populações. A revisão sistemática conclui pela validade da avaliação da superfície facial na AOS. Adicionalmente, existe a dificuldade de controlar para o efeito da obesidade nas medidas faciais. Estudos trazem os tecidos moles como palato mole largo e comprido, língua volumosa, paredes faríngeas espessas como características de tecidos moles identificadas nessa população ^(6, 7, 8, 9, 10, 11). Como se pode observar, a musculatura orofacial tem papel importante nas funções orofaciais, incluindo a respiração, domínio da apneia do sono.

Lee *et al.* ⁽¹²⁾ estudaram o conjunto da face e suas alterações fenotípicas em pacientes com AOS e controles por análise de fotografias obtidas antes da polissonografia. Eles encontraram resultados opostos aos de Perri *et al.* ⁽¹³⁾ no que se refere a diferenças no comprimento da mandíbula. Em termos de circunferência cervical e comprimento facial inferior todos os artigos disponíveis foram concordantes. Lee *et al.* ⁽¹⁴⁾ realizaram outro estudo com análise de fotografias associada à avaliação clínica. Usando quatro medidas – largura de face, largura de olho, ângulo cervicomentual e largura mandibular –, eles classificaram corretamente 76,1% dos pacientes com ou sem AOS, com acurácia de 82%. Incluindo a avaliação clínica associada à avaliação fotográfica, a acurácia aumentou para 87%. Em 2015, Espinoza-Cuadros *et al.* ⁽¹⁵⁾ reproduziram a metodologia de Lee *et al.* em 285 homens, obtendo acurácia de predizer a AOS em adultos. Enquanto em 2020, estudo realizado utilizando fotografias 3D captadas de pacientes sem AOS, com AOS leve, moderada e severa identificou que medidas lineares e medidas geodésicas (medidas em

curvas) combinadas para medir anatomia craniofacial apresentou 91% de acurácia para predizer pessoas com ou sem AOS. ⁽¹⁶⁾

Em relação à estrutura da língua, sua gordura foi correlacionada à predição de AOS, quando comparando pacientes com mesmo IMC (índice de massa corpórea), porém com percentagens diferentes de acúmulo de gordura na língua. ⁽¹⁷⁾ Estudo recente, de 2018, ⁽¹⁸⁾ avaliou acúmulo de gordura em grandes obesos, em estruturas como região faríngea, pescoço, peitoral e abdominal para prever risco de AOS. Entretanto, língua e bochechas não foram avaliadas nesse estudo, permanecendo a oportunidade de preencher essa lacuna na literatura científica. Estudo de 2015 identificou uma maior relação do volume da língua com baixa saturação durante polissonografia quando comparada especificamente ao IAH; o volume da língua era consideravelmente maior em AOS moderada e severa em comparação ao grau leve; e a graduação do Mallampati modificado como avaliação física foi um adequado preditor para tamanho de língua. ⁽¹⁹⁾ Considerando-se que os estudos anteriores utilizaram tecnologia mais específica com exames de alto custo e de difícil acesso, um método existente e de maior acessibilidade para avaliar espessura muscular, como de língua e de bochechas, é a ultrassonografia. Aparelho portátil de ultrassonografia, denominado BodyMetryx™, sendo o exame de menor custo em comparação à ressonância magnética de crânio ^(20, 21, 22, 23). Estudos em músculos de pescoço e face estão ainda incipientes. O único existente, até o momento, é a dissertação de uma fonoaudióloga utilizando BodyMetryx™ como avaliação pré e pós para aferir os resultados da aplicação de laserterapia no músculo masseter em grupos estudos e controles. ⁽²⁴⁾

Além da avaliação supracitada serão avaliadas por meio do aparelho IOPI system, ^(25, 26) medidas de pressão de língua e bochechas (bucinator). A medida da pressão é o objetivo final desse estudo, porém os equipamentos medem a medida pressão, que é uma medida indireta da força, sendo que a força é a integral da pressão sobre a área, nesse caso, área da língua que é de difícil avaliação. Poucos estudos na literatura identificaram a pressão de língua em pessoas com AOS. Em 2015, estudo mostrou inversa correlação da pressão de protruir a língua e o tempo de AOS, ou seja, quanto menor é a pressão, maior é o tempo da AOS, assim como o inverso também é verdadeiro. ⁽²⁷⁾ Enquanto um estudo de 2021 utilizou um sistema parecido ao anterior para mediação de pressão de língua e, medindo pressão máxima de língua, não encontrou diferenças significativas entre pessoas

com ou sem AOS. ⁽²⁸⁾ Contudo, é importante identificar qual a real função dessa informação, identificando máxima pressão da língua.

A seguir, na revisão de literatura abordará detalhadamente a AOS, sua etiologia, suas consequências, sua epidemiologia no Brasil e no Mundo. Após, os principais estudos sobre fenótipos faciais e craniofaciais, preditores clínicos já estabelecidos para AOS, como idade, sexo, índice de massa corpórea (IMC), circunferência de pescoço (CP), questionário STOP-BANG serão apresentados. Finalizando a revisão de literatura, será feita uma explanação sobre as estruturas musculares orofaciais e estudos já existentes na área de AOS, correlacionando às funções de respiração durante a noite. Após esta etapa, a justificativa para esse projeto e objetivos serão detalhados. Logo após, dois artigos científicos elaborados com base nos resultados do presente estudo serão apresentados em formato para publicação.

O primeiro artigo desenvolvido mostra os resultados da criação e da validação do protocolo *CASA score* como novo preditor para AOS após avaliar 248 participantes com suspeita de AOS. A validação interna foi atingida com dados adequados de predição e acurácia diagnóstica. O segundo artigo descreve as avaliações anatômicas e funcionais de língua, dos músculos masseter e bucinador aos resultados do *CASA score* comparando grupos com e sem AOS baseados em avaliação polissonográfica. Ao total 68 participantes foram avaliados. Algumas correlações ainda não demonstradas na literatura científica foram encontradas nessa população no estudo atual.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO (AOS)

A AOS é a parada respiratória durante o sono com duração de pelo menos 10 segundos, sendo esse conceito, considerado 1 evento na noite. Apneias são episódios recorrentes de colapso da via aérea durante o sono, a aproximação das estruturas de língua, de palato mole e de paredes de faringe desencadeia a inibição da passagem aérea com ou sem dessaturação de oxihemoglobina, ocasionando despertares e fragmentação do sono. ^(29, 30) A AOS gera frequentes e escalares alterações na pressão intratorácica, hipóxia intermitente, despertares e microdespertares do sono. Ao mesmo tempo em que esses despertares não acordam

conscientemente a pessoa com AOS, gera fragmentação de sono, sendo a principal causa da sonolência excessiva diurna. A hipóxia intermitente com concomitante hipercapnia (aumento de CO₂ no sangue), ativação do sistema nervoso simpático e o maior acarretador da elevação da pressão sanguínea, seja ela aguda ou crônica (Figura 1).^(30, 31) A severidade da AOS é determinada pelo número de eventos por hora de sono, sendo até 05 eventos considerados normal em adultos e idosos, até 15 leve, até 30 moderado, e, acima de 30 eventos por hora de sono considerado grave.^(32, 33)

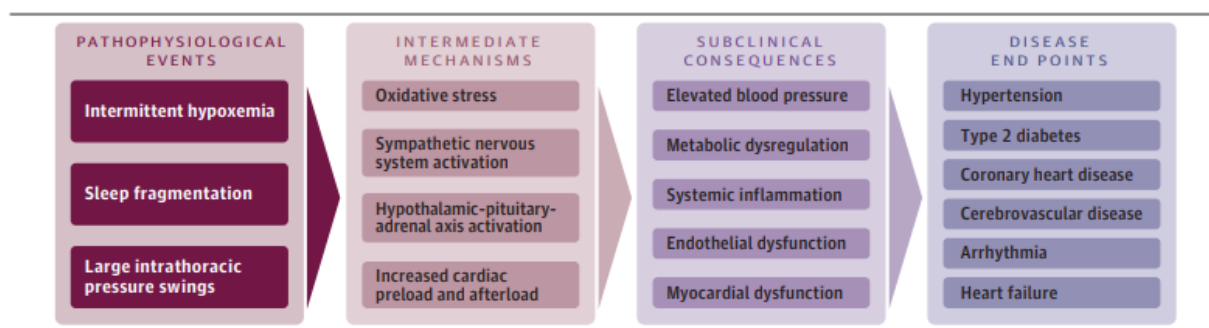


Figura 1: Mecanismos causais da apneia obstrutiva do sono relacionadas à doenças metabólicas e cardiovasculares

FONTE: Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. JAMA. 2020

Mundialmente, a AOS entre 1988 – 1994 era de 9% em mulheres e 24% em homens⁽³⁴⁾, uma pesquisa atualizada em que as análises foram ajustadas para sexo, idade e IMC, de 2007 – 2010 essas percentagens aumentaram para 14 a 55%.^(35, 36) A AOS atinge 1 em cada 3 brasileiros, ou seja ao redor de 32% com base em uma pesquisa populacional realizada em São Paulo com 1042 participantes em 2010. A prevalência aumenta de acordo com o envelhecimento da população, ao redor de 30 anos de idade mulheres apresentam uma prevalência de 20%, enquanto homens apresentam quase que o dobro, 38%, já os idosos, ao redor dos 60 anos, ambos os sexos apresentam uma prevalência aproximada de 71%. As diferenças na prevalência entre sexos permanecem até as mulheres passarem pelo evento da menopausa em que, então, tanto mulheres quanto homens passam a apresentar, praticamente, a mesma prevalência de AOS (Figura 2).⁽³⁷⁾ O aumento considerável dessa prevalência mundial, incluindo a brasileira, demonstra o quanto os fatores de risco e a patofisiologia influenciam nesse processo.

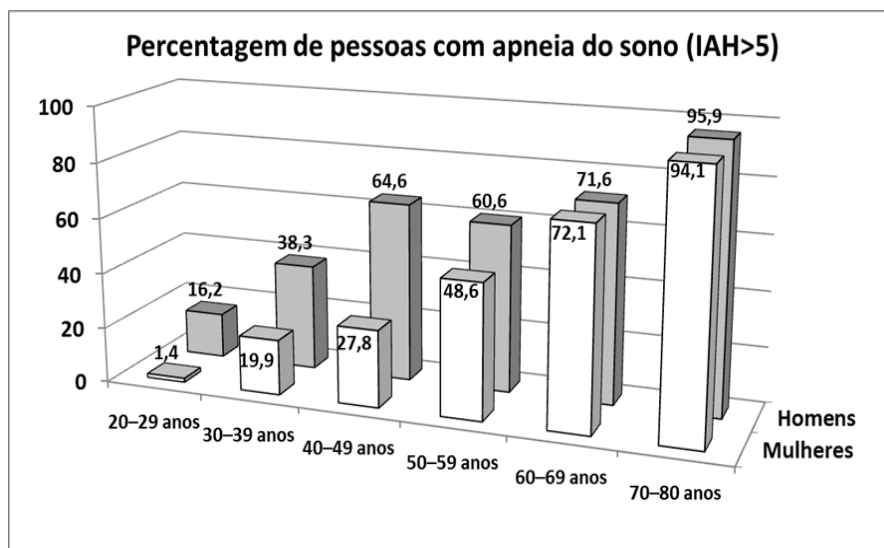


Figura 2: Percentagem de pessoas com apneia do sono de acordo com a idade e o sexo.

FONTE: Tufik *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. Sleep Med. 2010

Fatores de risco reconhecidos para a AOS inclui sexo. As diferenças entre sexos em relação aos distúrbios respiratórios do sono como diferenças nos sintomas, na anatomia entre homens e mulheres e, inclusive, alterações hormonais, diferenças na composição corporal e na distribuição de gordura, sugerindo distintas patogêneses e efetividade de tratamento para AOS. ⁽³⁸⁾ Aspectos como a obesidade ^(39, 40), a distribuição central de gordura corporal, como em região de abdômen, a circunferência cervical ^(41, 42) são fatores de risco estabelecidos para AOS. ⁽⁴³⁾ O índice de massa corporal (IMC), o principal aspecto para identificar a obesidade, correlaciona-se adequadamente à dessaturação de oxigênio, mais especificamente à mínima saturação durante uma noite de sono. ⁴⁴ Considerando que a baixa saturação no sangue, ou seja, a diminuição de oxihemoglobina em avaliação periférica leva à alta probabilidade da pessoa desenvolver doenças cardiovasculares ⁽⁴⁵⁾ e levando à alteração do metabolismo lipídico, o tratamento para a AOS e obesidade são recomendados para evitar um ciclo clínico vicioso. Adicionalmente, a AOS leva à inflamação sistêmica do organismo, ao estresse oxidativo, à disfunção epitelial ⁽⁴⁶⁾ assim como risco cardiometabólico. ⁽⁴⁷⁾ A inflamação sistêmica identifica-se de diferentes formas, inclusive, quando comparados os sexos, em que a vida reprodutiva da mulher influencia diretamente em todos esses aspectos, sugerindo-se, inclusive, tratamentos diversos. ⁽⁴⁸⁾ Doenças comórbidas como diabetes ⁽⁴⁹⁾, hipertensão ⁽⁵⁰⁾, hipertensão pulmonar ⁽⁵¹⁾,

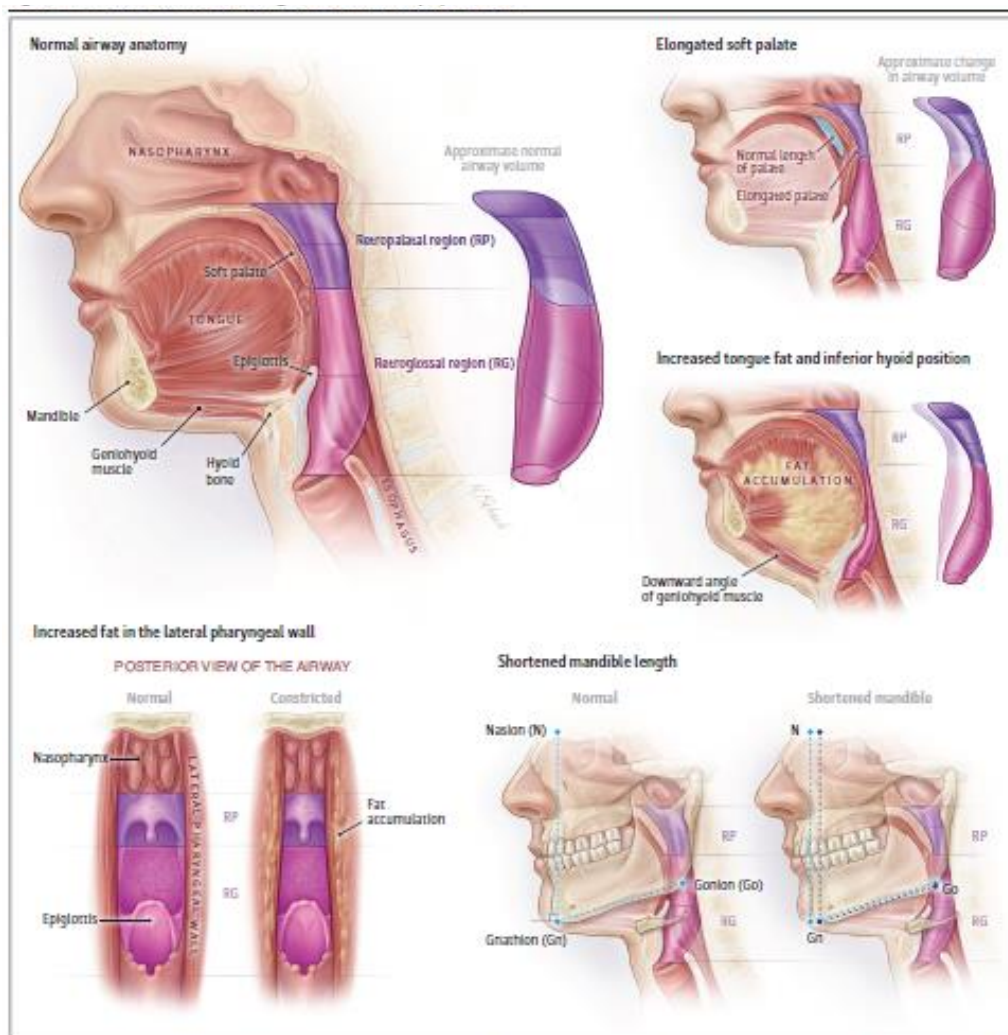
hipotireoidismo ⁽⁵²⁾, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) ⁽⁵³⁾ são mais prevalentes na população acometida por AOS em relação à população em geral. ⁽⁵⁴⁾

Quando se descreve os preditores craniofaciais correlacionada à AOS em adultos encontrada na literatura científica identifica-se espaço faríngeo estreito, volume aumentado das paredes laterais de faringe, volume aumentado em tecidos moles em regiões adjacentes à via aérea superior, osso hióide localizado inferiormente em relação à população em geral. ⁽⁵⁵⁾ Um dos primeiros estudos descrevendo as características craniofaciais por meio de avaliação cefalométrica é de 1988 comparando 32 AOS participantes e 40 controles foi identificada redução do espaço faríngeo, a dimensão sagital da base craniana estava significativamente reduzida no grupo estudo, aumento da altura do terço inferior da face, assim como uma significativa correlação entre comprimento ou ângulo da base craniana e a abertura faríngea. Contudo, não demonstrou diferença entre o prognatismo maxilar ou mandibular entre os grupos controle e estudo. ⁽⁵⁶⁾ As mais encontradas características craniofaciais ósseas na população com AOS baseada em revisão sistemática recente são terço inferior da face baixo, osso hióide posicionado mais inferiormente em comparação à população em geral, maior comprimento e largura de mandíbula. ⁽⁵⁾

A patofisiologia da AOS perpassa explicações neuromusculares. O mais importante dilatador da via aérea superior é o músculo genioglosso, o maior e principal músculo da língua o qual contrai em cada inspiração para evitar colapso posterior da língua auxiliado pelo elevador e tensor do véu palatino (anteriorizando e elevando o palato mole), assim como os músculos estilofaríngeo e geniiohióideo (evitando o colapso medial das paredes laterais de faringe). ⁽³⁰⁾ Pessoas com AOS apresentam via aérea superior estreita, na grande maioria dos casos causada pela deposição de gordura nas estruturas perifaringeos e em músculos faríngeos. ^(57, 58) Relacionados às características ósseas descritas anteriormente. Na presença de uma região faríngea estreita, o colapso da região de via aérea superior é evitada quando o indivíduo é despertado pelos dilatadores musculares faríngeos. Quando há uma diminuição no tônus muscular basal e de dilatação durante o sono, conseqüentemente há a obstrução total, chamada de AOS. ^(Erro! Indicador não definido.59, 60)

O colapso via aérea tem papel importante do palato mole, discute-se muito a causa e como acontece a patofisiologia da AOS (Figura 3). Contudo, a consequência no próprio

tecido durante e após as obstruções é pouco discutido. Um estudo de 2019 avaliou a histologia da membrana mucosa do palato mole para identificar qual é o real dano no tecido mole em virtude da AOS. Pacientes com ronco primário ou AOS era o grupo estudo e pacientes com tonsilite sem histórico de distúrbio respiratório do sono era o grupo controle. Fragmentos da membrana mucosa da úvula e do arco palatoglossos foram avaliados. Os resultados demonstram que o grupo com AOS e ronco primário apresentou um processo inflamatório significativo nos tecidos danificando fibras nervosas no palato mole, provavelmente em virtude da vibração constante das estruturas, intensificando a respiração superficial durante o sono e aumentando a ocorrência de episódios de AOS.⁶¹



Narrowing of the upper airway is common in patients with OSA. This can result from a long soft palate, enlargement of the tongue and pharyngeal wall, and a more inferior and posterior position of the hyoid bone, commonly due to fat deposition, or from skeletal features including mandibular retrognathia and a shorter mandibular or maxillary length.

Figura 3: Características anatômicas que contribuem para a apneia obstrutiva do sono

FONTE: Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. JAMA. 2020

Portanto, os fenótipos mais descritos e encontrados clinicamente na AOS são associados à desordem respiratória multissistêmica. Os locais anatômicos com maior probabilidade de colapsabilidade estão nos níveis nasal, palatal e região hipofaríngea. As obstruções são mais comumente correlacionadas à redução do tônus neuromuscular e o envelhecimento aumenta a prevalência de AOS em adultos com peso normal. O colapso de tecidos moles da região faríngea em virtude da diminuição da pressão aérea é definido pela pressão crítica de fechamento da região. A homeostase bioquímica respiratória, ou seja, a hipóxia intermitente levando à inflamação constante e a dificuldade de voltar ao seu padrão habitual do momento anterior ao colapso aéreo é um fator adicional para manutenção da patência aérea da via aérea superior.⁶² Os preditores clínicos estabelecidos na literatura científica para AOS estão descritos e comentados a seguir.

2.2 PREDITORES CLÍNICOS DA AOS

2.2.1 Idade

A idade é um preditor clínico já estabelecido para AOS. Em virtude do processo de envelhecimento e das alterações fisiológicas e bioquímicas do organismo tornando cada vez mais difícil para o organismo voltar a homeostase, ou seja, ao equilíbrio do organismo em face de qualquer mudança ou alteração. O aumento de distúrbios do sono, com maior prevalência para AOS e insônia de acordo com o aumento da idade é inevitável. Os problemas de sono são advindos de mudanças fisiológicas durante a vigília, o que afeta, conseqüentemente, o sono. Os idosos tendem a um ritmo circadiano adiantado, ou seja, vão mais cedo para cama e acordam mais cedo no dia subsequente. Não é incomum a alteração na arquitetura do sono com diminuição do N3, sono profundo, e REM, por exemplo, e aumento da proporção N1 e N2. Desta forma, diminuindo a restauração do organismo após uma noite de sono. Muitos se queixam de uma pior qualidade de sono e outros referem esta piora como uma consequência normal do processo do envelhecimento.⁽⁶³⁾

Um estudo mais antigo de 1996 descreve as prováveis causas do aumento da prevalência da AOS nos idosos a partir de 65 anos de idade. Alterações estruturais na via aérea superior, aumento na resistência da faringe, oscilações na resistência da faringe

durante a noite, instabilidade de sono são consideradas as mais prováveis causas para o aumento significativo dessa prevalência. ⁽⁶⁴⁾ Muito possivelmente, também associado à arquitetura do sono.

A prevalência de AOS aumenta a cada 10 anos de envelhecimento com 2,2 razões de chances, tanto em homens quanto em mulheres, entre 30 e 70 anos de idade. Achados de um estudo populacional com 555 pessoas avaliadas por meio de polissonografia em que encontraram 35% de prevalência de roncadores, 6% de AOS e uma tendência estatística a aumentar a prevalência com a idade. ⁽⁶⁵⁾ Estudo de 2016 descreve algumas particularidades que influenciam diretamente nas alterações de sono e da qualidade deste na população em envelhecimento. A utilização de um ou mais medicações para tratamentos diversos influenciam diretamente na bioquímica do cérebro e do organismo, afetando a qualidade e a arquitetura do sono além do avanço da idade ou mesmo fatores intrínsecos do sono já comentados anteriormente. Condições de saúde muitas vezes relacionadas à idade como o aparecimento de demência e o avanço dessa doença, afetando a percepção ou mesmo a habilidade de se queixar a pessoas ao redor que não está dormindo bem; a mudança de residência para casas geriátricas, estar acompanhado (a) ou não. Todos esses e outros fatores tornam as alterações de sono em idosos subdiagnosticadas, e insuficientemente investigadas. ⁽⁶⁶⁾ Associado à idade, o sexo é um preditor clássico para AOS. Estudo demonstra que qualquer tipo de AOS em homens é mais prevalente e aumenta com a idade. ⁽⁶⁷⁾

2.2.2 Sexo

A prevalência dos distúrbios respiratórios, como a AOS, nos homens é maior que nas mulheres, na maioria das vezes 2 a 3 vezes mais (Figura 4). Estudo realizado com 602 sujeitos entre homens e mulheres entre 30 e 60 anos de idade encontrou uma prevalência de 9% em mulheres e 24% em homens. ⁽⁶⁸⁾ Outro realizado com 1.280 participantes de ambos os sexos encontrou uma prevalência de 33% em mulheres e 59% em homens. As mulheres apresentam um aumento na prevalência de AOS somente ao redor da época em que vivenciam a menopausa, ao redor dos 50 anos de idade, conforme mostra a figura abaixo. ⁽⁶⁹⁾

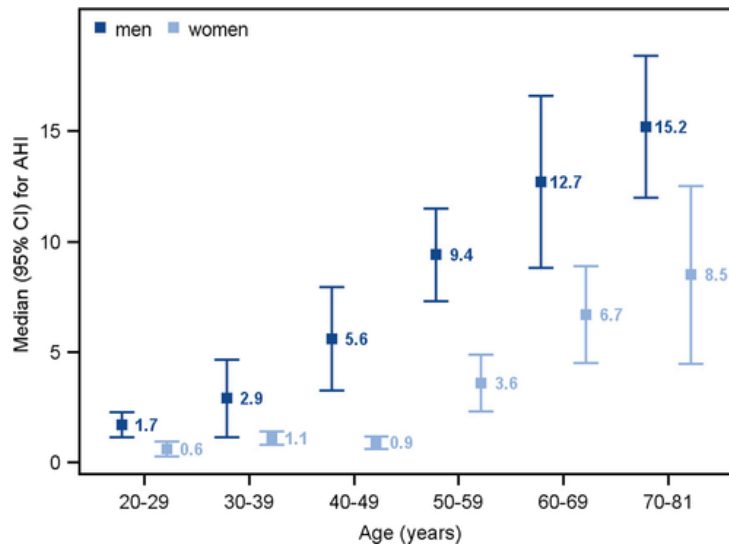


Figura 4: Média do índice de apneia-hipopneia do sono de acordo com a idade e sexo.

FONTE: Fietze I *et al.* Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. J Sleep Res. 2019

Nesse mesmo estudo, encontrou-se efeito para sexo com alta significância na análise de regressão logística com *odds ratio*, com 3,26 (IC: 2,36-4,16; $p < 0,001$) razão de chances de apresentar AOS leve a moderada única e exclusivamente em virtude do sexo, assim como para AOS moderada a severa a razão de chances foi de 2,60 (IC: 2,06-3,29; $p < 0,001$).

Em estudo populacional realizado em 2019 na Suíça avaliaram 2121 sujeitos por meio de polissonografia, tendo sido encontrada a mediana do IAHI de 6,9 [variância interquartil 2,7 – 14,1] por hora de sono em mulheres e 14,9 [7,2 – 27,1] em homens, sendo que a prevalência para IAHI ≥ 15 em mulheres foi de 23,4% e em homens de 49,7%. Após ajuste em análise multivariada IAHI correlacionou-se independentemente com hipertensão, diabetes, síndrome metabólica e depressão. ⁽⁷⁰⁾ Enquanto estudo populacional realizado em São Paulo, Brasil com 1024 sujeitos, encontrou que homem apresenta uma associação mais forte com AOS que as mulheres, com 4,1 (IC: 2,9 – 5,8; $p < 0,001$) razão de chances de apresentar algum grau de AOS. ⁽⁴⁰⁾

Em virtude dessa diferença significativa da prevalência de AOS entre sexos e a razão de chances, as mulheres tendem a ser, muitas vezes, subdiagnosticadas. Estudo que avaliou 10.854 sujeitos, sendo 5.892 mulheres, aqueles com sintomas como ronco, sonolência excessiva diurna, 25% dos homens foram diagnosticados, enquanto apenas 14%

das mulheres receberam diagnóstico. Em relação a qualquer tratamento, 17% dos homens receberam e 11% das mulheres, por mim CPAP foi indicado a 6% dos homens e 3% das mulheres. Os preditores que determinaram receber ou não tratamento foram idade, IMC, sintomas de distúrbios respiratórios do sono. Mesmo ajustando para esses aspectos, as mulheres continuaram com menor probabilidade de receber tratamento. ⁽⁷¹⁾ Como se pode observar, a circunferência do pescoço é um preditor já estabelecido na clínica e baseado em evidências.

2.2.3 Circunferência do Pescoço

Dancey *et al.* realizaram estudo realizado com 3942 participantes de ambos os sexos para identificar o papel da circunferência de pescoço (CP) entre homens e mulheres. Achados mostram que os homens apresentam maiores valores de CP comparado às mulheres, a média da CP em homens foi de $41,9 \pm 3,8$ centímetros enquanto a média nas mulheres foi de $36,5 \pm 4,21$ centímetros. Quando ajustado para altura, encontraram-se dados mais confiáveis e verdadeiros, pois a altura, um dos componentes do índice de massa corpórea (IMC) pode influenciar no resultado. A figura 5 abaixo mostra diferença do CP entre sexo após ajuste em relação à média de IAH. ⁽⁷²⁾

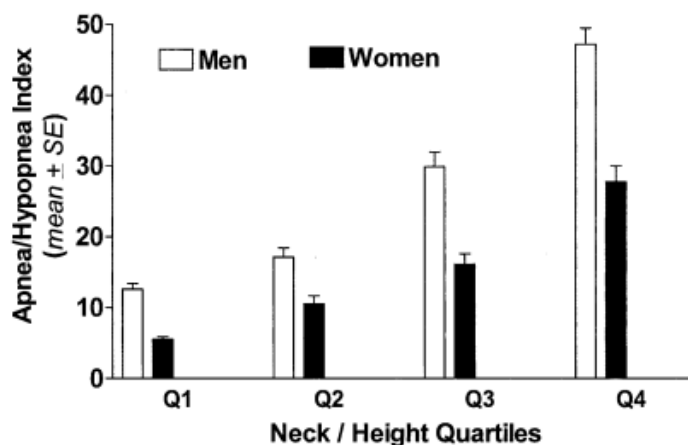


Figura 5: Comparação entre homens e mulheres pareados quanto a IMC em cada interquartil do índice de apneia-hipopneia (IAH)

FONTE: Dancey *et al.* Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. Chest.2003

Ho *et al.* utilizaram o mesmo ajuste para identificar CP como preditor para AOS tanto em crianças quanto em adultos. CP ajustada para altura apresentou razão de chances de prever AOS em crianças de 3,47 e em adultos uma razão de chances de 18. ⁽⁷³⁾

A circunferência de pescoço é, atualmente, o mais confiável preditor para apneia do sono ao lado do índice de massa corpórea (IMC) a ser descrito a seguir. Conforme observamos, literaturas apresentam diferenciação no tamanho em centímetros da circunferência do pescoço entre homens e mulheres. Entretanto, o STOP-BANG, um questionário com melhor predição em comparação aos demais questionários existentes, a ser descrito a seguir, utiliza-se como preditor 40cm independente do sexo.

Lim *et al.* avaliaram 119 homens e 32 mulheres entre grupo controle e estudo ao comparar a CP entre sexo identificou que CP e circunferência abdominal (CA) são preditores adequados em homens e ambos se correlacionaram ao IAH, a CA foi o melhor preditor em mulheres apresentando correlação com IAH. As curvas ROC para predição dos aspectos antropométricos para IAH ≥ 5 : a CP nos homens AUC = 0,69 p=0,002 nas mulheres CP AUC = 0,52 p=0,83 e a CA para IAH ≥ 15 nos homens 0,71 p=0,001 e nas mulheres 0,84 p=0,001. Os autores concluem que a CA é o mais confiável preditor para ambos os sexos. ⁽⁷⁴⁾

Em populações específicas como pacientes pós-acidente vascular (AVC) isquêmico (AVCi) em fase aguda para identificar risco para AOS. No total, 124 participantes foram avaliados por meio de polissonografia tipo 2 (à domicílio, porém procedimento completo) e tipo 3, poligrafia respiratória, foram realizadas além de triagem por meio de medidas antropométricas como CP e questionário como STOP-BANG foram utilizados. Identificaram que circunferência de pescoço pontuada por sexo foi uma ferramenta útil e substituiu o IMC em pacientes em estágios iniciais de AVCi. ⁽⁷⁵⁾ Enquanto um estudo realizado com pacientes com doenças pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) para prever AOS nesta população, a CP maior, ser homem, ser mais velho não se correlacionaram com AOS nessa população, os melhores preditores foram IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ (razão de chances: 3,94, p= 0,04) e apresentar doença cardiovascular (razão de chances: 5,06, p= 0,03). ⁷⁶

Estudo de revisão descreve os aspectos clínicos preditivos para AOS em pessoas sem comorbidades, como AVC ou DPOC. Os fatores descritos abrangiam respiração ofegante durante sono, dor de cabeça ao acordar, sonolência excessiva diurna, ronco alto e circunferência de pescoço $> 40,6$ cm. ⁽⁷⁷⁾ A circunferência de pescoço é um preditor clínico, inclusive, identificado na população chinesa, junto ao auto relato de ronco na posição sentada e maior IMC são preditores clínicos úteis para AOS nessa população. ⁽⁷⁸⁾ Como se pode observar, a CP vem junto ao IMC em diversos estudos, podendo estar correlacionados ou não como preditores para AOS.

2.2.4 Índice de Massa Corpórea (IMC)

A obesidade é o mais confiável preditor junto à circunferência de pescoço, sendo considerado preditor $IMC \geq 35$ kg/m². Quanto maior o IMC maior a probabilidade de o indivíduo apresentar algum grau de AOS. O tratamento tradicional para diminuição de eventos respiratórios durante o sono é a perda de peso. Revisão sistemática e metanálise de perda de peso e intervenção em estilo de vida demonstram redução média de IAH em 9,11 em estudos clínicos randomizados e redução de 8,36 de IAH em antes-após estudos de diferentes designs. Incluindo redução do índice de dessaturação de oxigênio, diminuição de sonolência excessiva diurna. Os tratamentos preconizados nos estudos revisados foram dieta e exercício físico associado. ⁽⁷⁹⁾

Estudo de ensaio clínico randomizado utilizando medicamento liraglutide 3,0 mg (180 participantes) em relação ao placebo (179 participantes), grupo estudo após 32 semanas apresentou perda de peso de $6,7 \pm 0,5$ Kg e diminuição de IAH de $12,2 \pm 1,8$ eventos por hora de sono, enquanto o grupo placebo apresentou perda de peso de $1,9 \pm 0,4$ e diminuição de IAH de $6,1 \pm 2,0$, sendo $p < 0,001$ na diferença de peso e $p = 0,015$ na diferença de IAH. ⁸⁰ Como se pode observar, o IMC é um preditor importante para AOS e com tratamento tradicional tanto em dieta com medicamento com resultados adequados de gerenciamento.

A obesidade é um forte preditor para AOS já estabelecido. Soylyu *et al.* trazem medidas antropométricas sugeridas como predictoras para ambos os sexos. IMC, CP e CA foram estatisticamente maiores no grupo com AOS em relação ao controle. Os coeficientes

de risco apresentados fora CP 5,53, CA 4,48 e IMC 2,2. IMC sugerido como preditor em homens é $> 27,77 \text{ kg/m}^2$, em mulheres $> 28,93 \text{ kg/m}^2$; CP em homens $> 40\text{cm}$ e em mulheres $> 36 \text{ cm}$; e CA em homens > 105 e em mulheres > 101 .⁽⁸¹⁾

Schwartz *et al.* apresentam mecanismos que correlacionam a obesidade com a disfunção da via aérea superior. Alterações em via aérea superiores, na obesidade, estão correlacionadas ao acúmulo de tecido adiposo em região faríngea, o que pode provocar um aumento na colapsabilidade ou na pressão crítica (Pcrit). Adicionalmente, obesidade e principalmente acúmulo adiposo central leva à redução do volume residual pulmonar diminuindo a tração caudal da via aérea superior e paralelo aumento na colapsabilidade faríngea. Fatores hormonais e metabólicos podem promover o acúmulo adiposo central levando às alterações mecânicas funcionais em região aérea superior levando o organismo à maior suscetibilidade a eventos de AOS. Conforme mostra a figura esquemática abaixo (Figura 6).⁽⁸²⁾

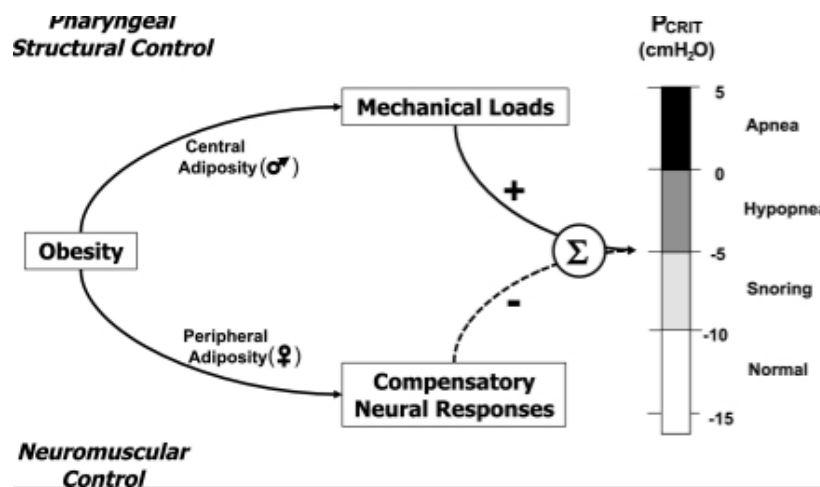


Figura 6: Demonstra um esquema de como ocorre o Pcrit, de acordo com o mecanismo de colapso faríngeo
 FONTE: Schwartz AR *et al.* J Appl Physiol (1985). 2010.

O acúmulo de gordura na língua é observado em pessoas obesas, mesmo entre pessoas obesas observou-se que um grupo com percentagem de gordura na língua maior, ao redor de 42% apresenta grau severo de AOS em relação à população obesa com acúmulo de 24% de gordura na língua menor, com gravidade leve para AOS, conforme estudo de Kim, 2014.⁽¹⁷⁾ Estudo de 2020 com 67 sujeitos com obesidade e AOS foram avaliados por meio de polissonografia e ressonância magnética (RM) das estruturas de orofaringe e língua

antes e depois de intervenção para tratar a obesidade, seja por mudança intensiva de estilo de vida como dieta e exercício físico combinado ou cirurgia bariátrica. Os resultados encontrados foram redução significativa na gordura da língua, no volume das paredes laterais de faringe e músculo pterigoideo total. O principal fator de melhora do IAH após perda de peso foi a diminuição da gordura da língua como item isolado com $\rho = 0,62$ e $p < 0,001$. Conforme se pode observar nas imagens de RM (Figura 7) a diferença de gordura na língua antes e depois. ⁽⁸³⁾

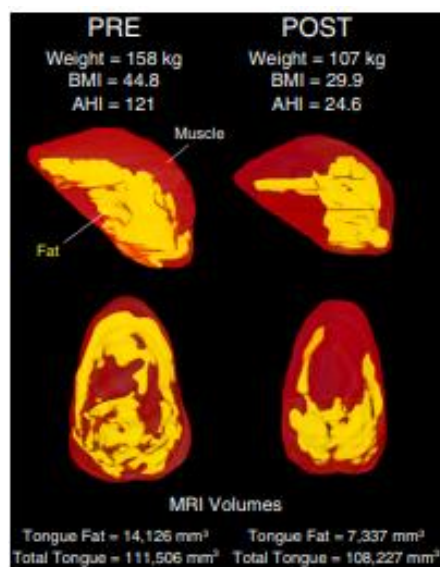


Figura 7: Volume de língua baseado em ressonância magnética antes e após cirurgia bariátrica

Fonte: Wang SH *et al.* Effect of Weight Loss on Upper Airway Anatomy and the Apnea-Hypopnea Index. The Importance of Tongue Fat. Am J Respir Crit Care Med. 2020

A busca por perda de peso e principalmente pela diminuição da gordura da língua são os tratamentos pensando na fisiopatologia que possa trazer resultados adequados para população com AOS. Agrupando esses quatro preditores antropométricos como idade, sexo, circunferência de pescoço e índice de massa corpórea (obesidade) na ideia de trazer predição ainda mais precisa o STOP-BANG foi desenvolvido junto a quatro perguntas fechadas para prever a AOS.

Os itens acima foram estabelecidos como principais preditores clínicos como idade, sexo, circunferência de pescoço e índice de massa corpórea de forma isolada. Com o intuito de melhorar a predição um questionário de quatro questões associado aos quatro preditores

clínicos foi criado e validade para prever AOS na população adulta. O questionário STOP-BANG⁽⁸⁴⁾ é composto pela primeira parte o STOP por quatro perguntas fechadas sobre o sono e a saúde da pessoa em relação ao ronco, paradas respiratórias, cansaço durante o dia e presença de hipertensão. O BANG é composto por avaliações antropométricas como IMC, idade, circunferência de pescoço e sexo. Cada informação positiva conta-se 1 ponto, por isso a máxima pontuação do STOP-BANG é 8 pontos, sendo que a partir de 3-4 pontos considera-se alto risco para AOS. Este questionário é de fácil aplicabilidade e o mais utilizado mundialmente para determinar risco para AOS, pois ele contempla perguntas objetivas diretamente relacionadas à qualidade de sono e abrange os preditores clínicos já estabelecidos. Estudo mostra que pontuação de 0-2 pode ser considerada baixo risco para AOS e de 5-8 pode ser considerado alto risco para AOS, porém a pontuação média de 3-4 necessita de critérios extras para classificação de risco.⁽⁸⁵⁾ Desempenho preditivo detalhado pode ser identificado na tabela 1.

Cutoff	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
STOP-Bang ≥ 3	87.3 (81.8-91.6)	30.7 (25.7-36.1)	43.8 (38.8-48.8)	79.7 (71.5-86.4)
STOP ≥ 2 + Bang ≥ 1	71.6 (64.7-77.8)	46.1 (40.5-51.7)	45.0 (39.5-50.7)	72.4 (65.7-78.4)
STOP ≥ 2 + BMI > 35 kg/m ²	20.8 (15.4-27.2)	85.0 (80.6-88.7)	46.1 (35.4-57.0)	63.5 (58.7-68.0)
STOP ≥ 2 + Neck > 40 cm	33.5 (27.0-40.6)	79.0 (74.1-83.3)	49.6 (40.8-58.4)	65.8 (60.8-70.5)
STOP ≥ 2 + male gender	40.1 (33.2-47.3)	76.8 (71.8-81.3)	51.6 (43.4-59.8)	67.5 (62.4-72.3)
STOP ≥ 2 + age > 50 y	59.4 (52.2-66.3)	56.1 (50.5-61.6)	45.5 (39.3-51.8)	69.1 (63.1-74.7)

Data are presented as average (95% CI). Bang = BMI, age, neck circumference, and male gender; NPV = negative predictive value; PPV = positive predictive value; STOP = snoring, tiredness, observed apnea, and high BP. (Adapted with permission Chung et al.⁴³)

Tabela 1: Desempenho preditivo do STOP e diferentes combinações com preditores antropométricos:

FONTE: Chung F *et al.* STOP-BANG Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. Chest.2016

Seguin *et al.*, em 2020, avaliaram 115 participantes cirúrgicos para buscar a validação externa do STOP-BANG com base na variância de seu escore. Dois grupos foram compostos, um grupo com escores de 3-4 e outro com escore de 5-8. A incidência de AOS moderada-severa foi altamente significativa em participantes com STOP-BANG de 5-8 78% desses, enquanto que no grupo com escore de 3-4 foi de 53% com $p < 0,01$ entre os grupos. A predição para o grupo de 3-4 escore foi baixa, conforme identificado no artigo original de validação.⁽⁸⁶⁾

Uma bivariada metanálises comparando os desempenhos de questionários para predição de AOS, sendo eles o STOP-BANG, Berlin questionário, somente STOP e Epworth escala de sonolência. Dentre todos, o STOP-BANG apresentou melhor desempenho para predizer AOS leve com sensibilidade de 88%, especificidade de 42% , para AOS moderada com sensibilidade de 90%, especificidade de 36% e para predizer AOS severa com desempenho de sensibilidade de 93%, especificidade de 35%.⁸⁷

Neves Junior *et al.* em 2020, avaliaram a performance do STOP-BANG versão brasileira, identificando sensibilidade de 72,9% e especificidade de 67, 3% para predizer IAH ≥ 15 eventos por hora de sono. Os autores concluem que essa ferramenta apresenta um bom desempenho diagnóstico.⁽⁸⁸⁾ Em contrapartida, outro estudo de 2020 identificou um desempenho da versão brasileira com baixa sensibilidade e alta especificidade, identificando desempenho diferente de estudos anteriores. Esses sugerem novos pontos de corte para melhorar os resultados preditivos do STOP-BANG.⁽⁸⁹⁾

Como se pode observar, o STOP-BANG é uma ferramenta útil, entretanto com discrepâncias e variâncias em seu desempenho de acordo com a versão e os resultados encontrados nos estudos nos últimos anos. Seu desempenho diagnóstico necessita ser aprofundado. Nesse sentido, novos preditores surgiram recentemente, um deles com resultados interessantes e adequados. Um desses é o fenótipo facial por identificação em análises fotográficas e a descoberta da face como um possível substituto a um ou mais dos já estabelecidos preditores para AOS. Devido à importância do fenótipo facial para o desenvolvimento desta pesquisa e por ser um novo preditor para AOS, será desenvolvido a seguir.

2.3 FENÓTIPO FACIAL NA AOS

Considerando a importância do fenótipo facial para este estudo e como um novo preditor para AOS será desenvolvido a seguir.

Os fenótipos craniofaciais foram estudados em diferentes faixas etárias e etnias. Em estudo de 2020, adolescentes entre 10 e 19 anos divididos em dois grupos, um com e outro sem AOS, submeteram-se a avaliação cefalométrica para identificar os principais parâmetros craniofaciais correlacionados a AOS. Perfil facial convexo, plano íngreme

angular da mandíbula, Classe II molar de Angle. Os autores procuraram identificar características mais detalhadas em relação à demonstradas na revisão sistemática citada anteriormente. ⁽⁹⁰⁾ Esse estudo, porém, avaliou a população de adolescentes. Estudo realizado na população chinesa obesa dividindo-os em três grupos de acordo com a severidade da AOS, de leve a severa encontrou diferenças estatisticamente significativas entre os três grupos em relação ao comprimento de mandíbula, o comprimento do corpo mandibular, comprimento maxilar, comprimento da base craniana anterior e característica oclusal de overbite. ⁽⁹¹⁾

Vidović *et al.*, em 2013, desenvolveram com a população croata identificou parâmetros mais objetivos por meio de cefalometria quando comparou 20 AOS participantes e 20 controles, sendo todos homens. O grupo com AOS apresentou maiores valores em IMC, circunferência do pescoço e índice craniano, enquanto índice facial apresentou valores menores quando comparados ao grupo controle. Grupo estudo demonstrou características cefalométricas significativamente diferentes do grupo controle nos aspectos: distância linear menor entre o ângulo goniano, o mento e a base craniana anterior; distância linear maior entre o osso hióide e o plano mandibular; e distância entre a espinha nasal posterior para o topo do palato mole. Adicionalmente, o grupo com AOS apresentou aumento no ângulo crâniocervical, aumento no ângulo entre o supramental, mento e osso hióide, assim como aumento no ângulo entre espinha nasal posterior, supramental e osso hióide. ⁽⁹²⁾ A cefalometria é um dos exames mais utilizados para identificar as características craniofaciais na população com AOS. Outro exame também utilizado, porém em menor frequência muito provavelmente pelo seu valor exorbitante é a ressonância magnética.

Bharadwaj *et al.*, utilizando ressonância magnética (RM) avaliou 10 participantes com AOS dividindo-os em dois grupos de acordo com o local de obstrução determinada pelas imagens da RM. O grupo 1 apresentava com colapso em regiões retropalatal e retroglossal e o grupo 2 com colapso em região retropalatal, apenas. O grupo 1 demonstrou discrepâncias esqueléticas que predisõem à obstrução em região retroglossal, enquanto os componentes de tecidos moles como o palato mole e a língua contribuíram para a obstrução em região retropalatal. Entretanto, o grupo 2 apresentou componentes de tecidos moles

estando correlacionados ao aumento IMC contribuindo para o colapso em região retropalatal. Os resultados sobre a morfofisiologia da obstrução durante o sono de cada um dos grupos, segundo os autores, podem auxiliar a direcionar para o melhor tratamento em cada tipo de colapsabilidade. ⁽⁹³⁾

Com o objetivo de facilitar o acesso aos preditores craniofaciais, visto que os exames realizados nos estudos anteriores são de alto custo e difícil acesso, o fenótipo facial por meio de análises fotográficas é o mais novo preditor descoberto para AOS por meio de fotografias padronizadas e desenvolvidas por Lee *et al.*. ^(12, 14, 94)

Lee *et al.* ⁽¹⁴⁾ 2009 foi o pioneiro ao identificar análises fotográficas como uma possibilidade de identificação preditiva por meio de fotografias com metodologias padronizadas para identificar características da superfície facial. Estudo avaliou clinicamente indivíduos com AOS e realizou fotografias na posição lateral e frontal do rosto em que 180 indivíduos com média de idade de 53,4. Os melhores resultados de predição foram as avaliações fotográficas calibradas com curva ROC 0,82 e a avaliação clínica mais a avaliação fotográfica com curva ROC 0,87. ⁽¹⁴⁾ As quatro medidas fotográficas utilizadas foram largura facial, largura dos olhos, ângulo cervicomentual e comprimento da mandíbula com acurácia diagnóstica de 76%, sensibilidade de 86%, especificidade de 59%. O mesmo grupo utilizou ressonância magnética para correlacionar os achados fotográficos da superfície facial e estruturas de via aérea superior. ⁽⁹⁵⁾ A amostra foi composta por 69 participantes com média de idade de 50,4 anos passando por avaliações de ressonância magnética de crânio (RM) da via aérea enquanto estavam acordados e parâmetros da superfície facial também foram retirados das imagens de RM. Destaco as correlações do terço médio da face com o volume de língua apresentaram correlação por meio de regressão linear com $r=0,70$ e $p<0,001$ e terço inferior de face e volume da língua $r=0,60$ e $p<0,001$. As demais correlações estão descritas na tabela 2 com base no artigo original.

Correlation Coefficient (r)	BMI	NC	Soft Palate Volume	Tongue Volume	Fat Pad Volume	LPW Volume	Airway Volume
BMI	-	0.58^a	0.23	0.34^b	0.11	0.19	0.02
NC	0.58^a	-	0.50^a	0.76^a	0.06	0.47^a	0.26
Midface Width	0.59^a	0.81^a	0.36^b	0.70^a	0.10	0.34^b	0.28
Lower-Face Width	0.67^a	0.78^a	0.32^b	0.60^a	0.08	0.36^b	0.09
Eye Width ^c	-0.16	0.13	0.06	0.20	0.22	0.42	-0.33
Interocular Width ^c	-0.05	0.46^b	0.23	0.49^b	0.34	0.41	-0.01
Intercanthal Width ^c	0.27	0.53^b	0.38	0.49^b	0.08	0.28	0.59^a
Nose Width	0.15	0.48^a	0.11	0.57^a	0.03	0.38	-0.02
Face Height ^d	0.24	0.30	0.44^a	0.43^b	0.24	0.38^b	0.37^b
Lower Face Height	0.28	0.35^b	0.42^a	0.39^b	0.06	0.40^b	0.19
Bony Facial Ratio ^d	0.17	0.13	0.44^a	0.12	0.07	0.40^b	0.14
Surface Facial Ratio ^d	-0.21	-0.32	0.27	-0.11	0.10	0.16	0.21

MRI refers to magnetic resonance imaging; BMI, body mass index; NC, neck circumference; LPW, lateral pharyngeal wall; Bony facial ratio, bony face height/bony face width; surface facial ratio, face height/midface width. ^aP < 0.001; ^bP < 0.01; ^cData available in 33 subjects where images were inclusive of the orbits; ^dData available in 59 subjects where images were inclusive of the landmark nasion.

Tabela 2: Correlação entre dimensões superficiais faciais e estruturas de via aérea superior baseadas em avaliação de ressonância magnética

FONTE: Lee RW, Sutherland K, Chan AS, Zeng B, Grunstein RR, Darendeliler MA, Schwab RJ, Cistulli PA.

Relationship between surface facial dimensions and upper airway structures in obstructive sleep apnea. Sleep. 2010

Em 2014, a metodologia de Lee ⁽¹⁴⁾ em correlacionar as dimensões de superfície da face e as características craniofaciais foi replicada por um grupo islandês. A amostra do estudo foi composta por 140 participantes com média de idade de 56,1 anos sendo avaliados por meio de fotografias frontal e lateral e RM de crânio. Os itens que se correlacionaram entre as fotografias e RM foram relação maxilo-mandibular ($r=0,8$ e $p<0,001$), terço inferior da face ($r=0,76$ e $p<0,001$), comprimento mandibular ($r=0,67$ e $p<0,001$), volume de língua ($r=0,52$ e $p=0,01$). Quando controlados para fatores confundidores como peso, circunferência de pescoço e abdômen permaneceram significativos, exceto o volume da língua. Sutherland *et al.* sugerem que o volume da língua é uma consequência da obesidade. Estudo apresenta que a análise fotográfica reflete aspectos subjacentes de anormalidades esqueléticas craniofaciais na população com AOS, principalmente em avaliações de grande escala. ⁹⁶

Estudo recente de Lee de 2018 ⁽⁹⁶⁾ utilizou o método de análises fotográficas realizando a técnica 3D no lugar o 2D descrito nos estudos anteriores. Participantes foram avaliados em um centro em Taiwan por meio de um sistema dedicado à captura por meio de *three-dimensional stereo-photogrammetry (3dMD)* e CT scan para correlacionar aos achados fotográficos. Os resultados demonstram um poder de predição modesto ($r=0,52$),

porém com relação direta. Algumas vantagens trazidas são a redução de distorções e projeções de erros, facilidade em alinhar os sujeitos identificação de marcadores anatômicos com uma melhora considerável em relação às fotografias 2D. Fotografia facial pode ser uma importante modalidade de fenótipos anatômicos, segundo o autor. ⁽⁹⁴⁾

Em 2020, outro estudo com imagem fotográfica 3D foi realizada com 400 adultos, sendo 100 sem AOS, 100 com AOS leve, 100 com AOS moderada e 100 com AOS severa. Distâncias lineares, ângulos e distâncias geodésicas foram obtidos de 24 marcadores anatômicos por meio das fotografias 3D. Os resultados da acurácia meio de distâncias lineares atingiram 86%, enquanto combinado com medidas geodésicas, chegando a 89% de acurácia para identificar pessoas com AOS, sugerindo que fotografia 3D apresenta um valor preditivo para AOS. ⁽⁹⁹⁾ Sugere que fotografia 3D apresenta um valor preditivo para AOS. ⁽⁹⁷⁾ Os preditores clínicos, craniofaciais, fotográficos detalham estruturas e suas correlações, porém precisa-se entender profundamente qual, ou quais, as influências nas estruturas e funções do sistema estomatognático na população em estudo.

2.3.1 ESTRUTURAS E FUNÇÕES DO SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO NA AOS

Todas as avaliações craniofaciais e fotográficas foram realizadas identificando morfologia das estruturas. Contudo, sabe-se da importância das estruturas e das funções do sistema estomatognático para podermos identificar a correlação à presença ou mesmo à gravidade da AOS. Quanto às características craniofaciais, qualquer alteração ou característica óssea vem acompanhada de características ou alterações musculares assim como funcionais.

Um dos primeiros estudos publicados na área de fonoaudiologia do sono descreve as alterações de tecidos moles na população com AOS e foi realizado pela fonoaudióloga Dra. Kátia Guimarães, em 1999. ⁽⁹⁸⁾ Uma amostra de 20 adultos entre 35 e 55 anos foram avaliados por fonoaudióloga trazendo dados oromiofuncionais nessa população. Os resultados encontrados foram alterações na mastigação, sendo a maioria unilateral, necessidade de ingestão de líquidos ao deglutir o bolo alimentar, ineficiência muscular de bucinador, deglutição com pressionamento de musculatura perioral, outros indivíduos com

interposição lingual, assim como aumento do volume lingual associada à hipofunção, flacidez de musculatura palatal e mímica facial.

Em 2019, Miranda *et al.* ⁽¹⁰¹⁾ descreveram algumas características de musculatura e tecido mole apresentando correlação à severidade da AOS em 97 sujeitos com média de idade de 49 anos. Os achados descrevem mentalis contraído, Mallampati com nível IV, dorso de língua alto, úvula tanto longa quanto curta, palato mole alongado, palato duro estreito e mobilidade de palato ruim em correlação significativa a sujeitos com AOS grave, enquanto língua de volume e espessura aumentada, palato mole edemaciado em correlação significativa a sujeitos com AOS moderada.

A redução da atividade do principal músculo da língua, o genioglosso, é cientificamente conhecida e já estabelecida na população com AOS. Baseando-se nesta correlação, a pressão de língua foi avaliada em um estudo recente de 2015 para identificar se a pressão de língua em vigília pode ser um preditor para despertares na AOS. Um grupo controle de 20 sujeitos e um grupo estudo de 26 foram incluídos na amostra. Avaliação de pressão máxima de língua em protrusão contra um dinamômetro foi realizada antes da polissonografia e comparada aos estágios de sono. Identificaram uma correlação negativa, ou seja, quanto maior a pressão de língua, menor a AOS, e vice-versa. Kanezaki *et al.* concluíram que sim, a pressão máxima de língua pode ser considerada um preditor para despertares na AOS. ⁽⁹⁹⁾

A necessidade de o músculo genioglosso ser ativado por receptores neuronais para promover os despertares e a consequente respiração no sujeito com AOS podem levar a uma maior fadigabilidade e menor resistência muscular. Com esta hipótese, um estudo piloto realizado com dois grupos – um com 8 sujeitos com ronco crônico e outro com 8 sujeitos com AOS sendo avaliados realizadas por meio de eletromiografia de superfície – diferenças na pressão e resistência do genioglosso entre os grupos não foram identificadas, porém o tempo de recuperação muscular no grupo com AOS foi significativamente maior. ⁽¹⁰⁰⁾ Desta forma, atraindo a atenção à possibilidade de avaliação funcional com potencial para contribuir na identificação da presença de AOS e da contribuição da língua na obstrução faríngea.

As estruturas do sistema estomatognáticas estão correlacionadas e em sinergia realizam as funções orofaciais miofuncionais. As funções de respiração (durante o dia ou à noite), mastigação e deglutição são influenciadas por diversos fatores. Quando se fala da população com AOS, há lacunas a serem preenchidas pela literatura científica. Alguns dos fatores já descritos e identificados são detalhados a seguir.

Em 2000, um grupo avaliou com número maior de participantes, 98 homens com AOS, sem grupo controle, a pressão máxima e a fadigabilidade realizando três repetições sendo cada por 30 segundos, em que o participante deveria manter pelo menos 50% da pressão máxima de língua. Após, os autores compararam dois grupos de 15 participantes cada, sendo um grupo de roncadores e um de AOS. Em nenhum dos cenários identificaram correlação da pressão máxima ou fadiga com IAH ($p=0,1$ e $p=0,1$ respectivamente). Os autores concluem que tanto pressão máxima de língua quanto a fadiga dessa não são importantes fatores à patogênese da AOS. ⁽¹⁰¹⁾ Em contrapartida, McSharry *et al.* em 2012, porém com número de participantes pequeno, de 9 controles e 9 pacientes com AOS, avaliando os mesmos parâmetros (pressão máxima de língua e fadiga do músculo) identificou por meio de eletromiografia de superfície que a velocidade de declínio do desempenho da fibra muscular foi significativamente maior no grupo com AOS em relação ao controle ($29.2 \pm 20.8\%$ [média \pm DP] versus $11.2 \pm 20.8\%$; $p=0.04$). Logo, chegando a uma conclusão contrária ao estudo anterior, esses autores finalizam com a afirmação de que a fadiga do músculo genioglosso pode ser um importante achado para a patogênese da AOS o que parece indicar que estudos necessitam aprofundar essas informações e agregar dados para chegar a uma conclusão com achados mais robustos. ⁽¹⁰²⁾ Como se pode observar, a literatura não demonstra um consenso quanto à importância da língua e de sua patogênese para AOS. Estudos necessitam aprofundar essas informações e agregar dados para chegar a uma conclusão com achados mais robustos.

Rousseau *et al.*, em um estudo de intervenção, acompanharam 10 sujeitos com AOS de grau moderado em que foram submetidos à polissonografia antes e após o treinamento de pressão muscular de língua por 7 dias consecutivos. Identificou resultados adequados tanto em melhora da pressão de língua quando em diminuição de IAH (pré: $20,9 \pm 5,3$ eventos/h; pós: $16,1 \pm 5,1$ eventos/h; $p<0,001$). Autores concluem achar importante e

necessária à realização de novos estudos clínicos randomizados com número maior de participantes. ⁽¹⁰³⁾ Os resultados são mostrados na figura 8, a seguir.

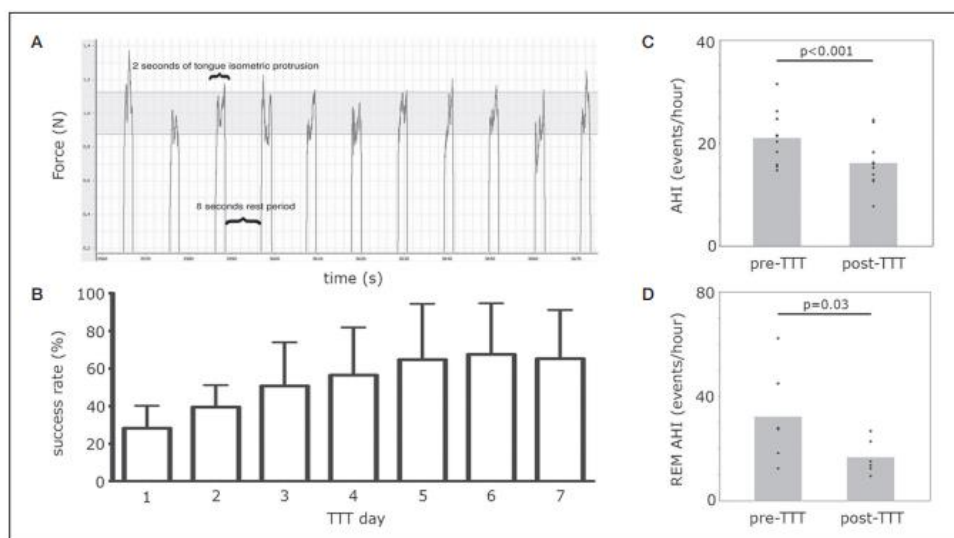


Figura 8: Comparação dos resultados de pressão/força de língua antes e após treinamento muscular.

FONTE: Rousseau E *et al.* Effects of one-week tongue task training on sleep apnea severity: A pilot study. *Can Respir J.* 2015

Birk *et al.* em 2021, conduziu uma pesquisa de caso-controle pareando participantes com e sem AOS e avaliou pressão máxima de língua, utilizando um aparelho desenvolvido na pesquisa para este fim. Os resultados não identificaram diferenças significativas entre os grupos sendo controles ($10,7 \pm 5,2$) e participantes com AOS ($14,4 \pm 6,3$). Os autores concluem que talvez não seja necessário desenvolvimento de equipamentos para gerenciar e melhorar o desempenho da língua. ⁽¹⁰⁴⁾

A maioria dos estudos não utilizou equipamento desenvolvido, padronizado para valores de normalidade e validados para diferentes populações, como o IOPI system. Aparelhos foram desenvolvidos com dinamômetro para realizar as avaliações, equipamento adequado e confiável é a base de uma avaliação acurada. Adicionalmente, para chegar a uma conclusão sobre a patogênese da AOS em relação ao papel da língua é superestimar a avaliação de pressão máxima, enquanto sabemos que outros aspectos influenciam no desempenho da língua além de sua pressão máxima isoladamente: a pressão mantida, a coordenação, o volume lingual, a quantidade de gordura na estrutura, a relação da língua com as demais estruturas orais e faríngeas, o gerenciamento neuronal da patência

respiratória. O papel da língua e dos tecidos moles da cavidade oral e faringe é complexo e bem descrito em um artigo de Bilston *et al.* sobre as propriedades biomecânicas de via aérea superior dos humanos e o efeito de seus comportamentos durante a respiração e AOS. ⁽¹⁰⁵⁾ Folha *et al.* avaliaram crianças com AOS e ronco primário (RP) sendo 39 participantes no total, desses 27 com AOS e 12 com RP avaliou as características orofaciais por meio de protocolo validado para essa população o AMIOFE ⁽¹⁰⁶⁾, eletromiografia de superfície e avaliação de pressão de língua e lábios com equipamento adequado IOPI system. Como se pode observar, uma avaliação aprofundada de diferentes aspectos morfológicos e funcionais traz um diagnóstico mais preciso e mais adequado quando se fala em patogênese da AOS, que sim, é extremamente complexa e ainda não esclarecida em sua totalidade. Outro estudo traz a importância de promover educação continuada e focada em identificar padrões funcionais orofaciais na população com distúrbios respiratórios do sono, e identificar que, as alterações morfológicas podem resultar em alterações funcionais. ⁽¹⁰⁷⁾

Em uma visão fisiopatológica, uma avaliação de estruturas orofaciais isoladas sem a correlação com as funções e a validade para a população com AOS, podemos fazer conclusões e indicações erradas aos pacientes que chegam buscando um diagnóstico acurado e fidedigno demandando um tratamento preciso para o caso. Pensando nessa correlação, o estudo presente avaliou subjetivamente a face dos sujeitos, a espessura muscular de músculos mastigatórios, músculo lingual, a pressão dessas estruturas medidas com aparelho validado. A hipótese levantada é de uma avaliação fisiológica adequada resultando em dados mais precisos e adequados na população com AOS.

3 JUSTIFICATIVA

A AOS é uma doença comum e subdiagnosticada ⁽¹⁰⁵⁾ e uma das principais causas de doenças cardiovasculares, aumento da pressão sanguínea, aumento da pressão intratorácica, condições de saúde graves e com alto morbimortalidade ^(29, 30, 31). Métodos simples são necessários para identificar risco para apneia. A identificação inesperada de um preditor simples como a aparência das bochechas se destacou por baixo custo e caráter não invasivo da avaliação.

Dessa forma, este estudo surgiu da necessidade de aprofundamento do aspecto facial, principalmente das bochechas. No estudo inicial conduzido por este grupo de pesquisa foi encontrada predição adequada do protocolo de avaliação orofacial miofuncional completa com 41 fatores para predizer IAH > 5 eventos por hora de sono; e, quando identificada a aparência das bochechas de forma isolada, a predição para IAH mesmo após ajuste para fatores confundidores em um instrumento complexo apresentou predição tão adequada quanto o protocolo completo, nos direcionando para explorar esse achado ⁽¹⁾. A aparência das bochechas aparece como uma possibilidade de novo preditor para a AOS. Assim, tem-se a pretensão de trazer a criação e validação de um protocolo como novo preditor para AOS com base na avaliação das bochechas, o *Cheeks Appearance to Sleep Apnea score* (*CASA score*).

Além do exposto acima, encontra-se na literatura a existência do acúmulo de gordura na língua na população com AOS, ⁽¹⁷⁾ assim como a flacidez da musculatura orofacial ^(14, 108), nessa população, contribuindo de forma significativa para a patofisiologia da AOS. Alguns estudos sobre a patofisiologia, a relação da pressão de língua na AOS ^(83, 98, 99) já foram realizados, porém são incipientes, não consensuais e perdem a oportunidade de avaliar aspectos essenciais em um desempenho funcional, como a musculatura da língua. Os músculos masseter e bucinador não foram foco de pesquisa com essa população, até o momento. Adicionalmente, a correlação desses dados de pressão das estruturas e espessura muscular ao protocolo *CASA score*, caso existente, poderão auxiliar na celeridade do diagnóstico e determinação de tratamento precoce e adequado à população com suspeita de AOS.

4 OBJETIVOS

4.1 Objetivo Geral

Criar e validar o protocolo *CASA score* e correlacionar a dados anatômicos e funcionais de língua, dos músculos masseter e bucinador.

4.2 Objetivos Específicos

4.2.1 Artigo 1

- Criar e validar o *CASA score* como um preditor para AOS;

4.2.2. Artigo 2

- Avaliar a espessura da língua, dos músculos masseter e bucinador;
- Avaliar a pressão de língua e de bochechas;
- Correlacionar o *CASA score* às espessuras de língua, dos músculos masseter e bucinador;
- Correlacionar *CASA score* à pressão de língua e bochechas;
- Correlacionar as espessuras da língua, dos músculos masseter e bucinador à pressão de língua e de bochechas;

REFERÊNCIAS

-
- 1 Prikladnicki A, Martinez D, Brunetto MG, Fiori CZ, Lenz MDCS, Gomes E. Diagnostic performance of cheeks appearance in sleep apnea. *Cranio*. 2018 Jul;36(4):214-221.
 - 2 Akpınar ME, Celikoyar MM, Altundag A, Kocak I. The comparison of cephalometric characteristics in nonobese obstructive sleep apnea subjects and primary snorers cephalometric measures in nonobese AOS and primary snorers. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(7):1053-9.
 - 3 Schorr F, Kayamori F, Hirata RP, Danzi-Soares NJ, Gebrim EM, Moriya HT, Malhotra A, Lorenzi-Filho G, Genta PR. Different Craniofacial Characteristics Predict Upper Airway Collapsibility in Japanese-Brazilian and White Men. *Chest*. 2016 Mar;149(3):737-46.
 - 4 Tsai HH, Ho CY, Lee PL, Tan CT. Sex differences in anthropometric and cephalometric characteristics in the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2009;135(2):155-64.
 - 5 Agha B, Johal A. Facial phenotype in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res*. 2017;26(2):122-131.
 - 6 Guimarães K. Alterações no tecido mole de orofaringe em portadores de apnéia do sono obstrutiva. CEFAC: Botucatu, 1999.

-
7. Andrade FV, Andrade DV, Araujo AS, Ribeiro ACC, Deccax LDG, Nemr K. Alterações estruturais de órgãos fonoarticulatórios e más oclusões dentárias em respiradores de 6 a 10 anos. *Rev. CEFAC*; 2005; 7(3): 318-25.
 - 8 Harrington JJ, Avidan AY. Treatment of sleep disorders in elderly patients. *Curr Treat Options Neurol*. 2005; 7(5):339-52.
 - 9 Martins AB, Tufik S, Moura SMGPT. Síndrome da Apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. *Fisiopatologia. J BrasPneumol*. 2007; 33(1):93-100
 10. Silva LMP, Aureliano FTS, Motta AR. Atuação fonoaudiológica na síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono: relato de caso. *Rev. CEFAC*.2007;9(4):490-496.
 - 11 Guimaraes KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J RespirCrit Care Med*. 2009.
 - 12 Lee RW, Chan AS, Grunstein RR, Cistulli PA. Craniofacial phenotyping in obstructive sleep apnea--a novel quantitative photographic approach. *Sleep*. 2009;32(1):37-45.
 - 13 Perri RA, Kairaitis K, Cistulli P, Wheatley JR, Amis TC. Surface cephalometric and anthropometric variables in AOS patients: statistical models for the AOS phenotype. *Sleep Breath*. 2014;18(1):39-52
 - 14 Lee RW, Petocz P, Prvan T, Chan AS, Grunstein RR, Cistulli PA. Prediction of obstructive sleep apnea with craniofacial photographic analysis. *Sleep*. 2009; 32(1):46-52.
 - 15 Espinoza-Cuadros F, Fernández-Pozo R, Toledano DT, Alcázar-Ramírez JD, López-Gonzalo E, Hernández-Gómez LA. Speech Signal and Facial Image Processing for Obstructive Sleep Apnea Assessment. *Comput Math Methods Med*. 2015;2015:489761.
 - 16 Eastwood P, Gilani SZ, McArdle N, Hillman D, Walsh J, Maddison K, Goonewardene M, Mian A. Predicting sleep apnea from three-dimensional face photography. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(4):493-502.
 - 17 Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, Torigian DA, Pack AI, Schwab RJ. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2014;37(10):1639-48.

-
- 18 Turnbull CD, Wang SH, Manuel AR, Keenan BT, McIntyre AG, Schwab RJ, Stradling JR. Relationships between MRI fat distributions and sleep apnea and obesity hypoventilation syndrome in very obese patients. *Sleep Breath*. 2018;22(3):673-681.
- 19 Ahn SH, Kim J, Min HJ, Chung HJ, Hong JM, Lee JG, Kim CH, Cho HJ. Tongue Volume Influences Lowest Oxygen Saturation but Not Apnea-Hypopnea Index in Obstructive Sleep Apnea. *PLoS One*. 2015;10(8):e0135796.
- 20 Bielemann RM, Gonzalez MC, BarbaOS-Silva TG, Orlandi SP, Xavier MO, Bergmann RB, Assunção MC; Grupo de Estudos em Composição Corporal e Nutrição-CoCoNut. Estimation of body fat in adults using a portable A-mode ultraAOSund. *Nutrition*. 2016;32(4):441-6.
- 21 Johnson KE, Miller B, Juvancic-Heltzel JA, Agnor SE, Kiger DL, Kappler RM, Otterstetter R. Agreement between ultraAOSund and dual-energy X-ray absorptiometry in assessing percentage body fat in college-aged adults. *Clin Physiol Funct Imaging*. 2014;34(6):493-6.
- 22 Ribeiro G, de Aguiar RA, Penteado R, Lisbôa FD, Raimundo JAG, Loch T, Meira Â, Turnes T, Caputo F. A-Mode Ultrasound Reliability in Fat and Muscle Thickness Measurement. *J Strength Cond Res*. 2020.
- 23 Miclos-Balica M, Muntean P, Schick F, Haragus HG, Glisici B, Pupazan V, Neagu A, Neagu M. Reliability of body composition assessment using A-mode ultrasound in a heterogeneous sample. *Eur J Clin Nutr*. 2021;75(3):438-445.
- 24 Ferreira SLS. Efeitos da laserterapia na performance do músculo masseter. Recife. Dissertação [Mestrado em Saúde da Comunicação Humana] – Universidade Federal de Pernambuco; 2020
25. Solomon NP, Clark HM, Makashay MJ, Newman LA. Assessment of Orofacial Strength in Patients with Dysarthria. *J Med Speech Lang Pathol*. 2008;16(4):251-258.
26. Yoshikawa M, Yoshida M, Tsuga K, Akagawa Y, Groher ME. Comparison of three types of tongue pressure measurement devices. *Dysphagia*. 2011;26(3):232-7.
- 27 Kanezaki M, Ogawa T, Izumi T. Tongue Protrusion Strength in Arousal State Is Predictive of the Airway Patency in Obstructive Sleep Apnea. *Tohoku J Exp Med*. 2015;236(4):241-5.

-
- 28 Birk R, Stuck BA, Maurer JT, Schell A, Müller CE, Kramer B, Hoch S, Sommer JU. Maximum isometric tongue force in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(3):893-900.
- 29 Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*. 2019;86(9 Suppl 1):2-9.
- 30 Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.
- 31 Somers VK, White DP, Amin R, *et al*. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52(8):686-717
- 32 Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J Jr, Friedman L, Hirshkowitz M, Kapen S, Kramer M, Lee-Chiong T, Loubé DL, Owens J, Pancer JP, Wise M. Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep*. 2005;28(4):499-521.
- 33 Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, Kuhlmann DC, Mehra R, Ramar K, *et al*. Clinical practice guideline for diagnostic testing for adult obstructive sleep apnea: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(3):479–504.
- 34 Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328(17):1230–5.
- 35 Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–14.
- 36 Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis*. 2015;7(5):920–9.
- 37 Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
- 38 Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, Gläser S, Glos M, Schmidt CO, Stubbe B, Völzke H, Zimmermann S, Penzel T. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res*. 2019;28(5):e12770.

-
- 39 Yu JC, Berger P 3rd. Sleep apnea and obesity. *S D Med*. 2011;Spec No:28-34.
- 40 Carneiro G, Zanella MT. Obesity metabolic and hormonal disorders associated with obstructive sleep apnea and their impact on the risk of cardiovascular events. *Metabolism*. 2018 Jul;84:76-84.
- 41 Ahabab S, Ataoğlu HE, Tuna M, Karasulu L, Cetin F, Temiz LU, Yenigün M. Neck circumference, metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome; evaluation of possible linkage. *Med Sci Monit*. 2013 ;19:111-7.
- 42 Ho AW, Moul DE, Krishna J. Neck Circumference-Height Ratio as a Predictor of Sleep Related Breathing Disorder in Children and Adults. *J Clin Sleep Med*. 2016;12(3):311-7.
- 43 Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep disordered breathing. *J Appl Physiol*. 2005;99(4):1592-9.
- 44 Ciavarella D, Tepedino M, Chimenti C, Troiano G, Mazzotta M, Foschino Barbaro MP, Lo Muzio L, Cassano M. Correlation between body mass index and obstructive sleep apnea severity indexes - A retrospective study. *Am J Otolaryngol*. 2018;39(4):388-391.
- 45 Said S, Mukherjee D, Whayne TF. Interrelationships with Metabolic Syndrome, Obesity and Cardiovascular Risk. *Curr Vasc Pharmacol*. 2016;14(5):415-425.
- 46 Orrù G, Storari M, Scano A, Piras V, Taibi R, Viscuso D. Obstructive Sleep Apnea, oxidative stress, inflammation and endothelial dysfunction-An overview of predictive laboratory biomarkers. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020;24(12):6939-6948.
- 47 Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62(7):569-76.
- 48 Hirotsu C, Albuquerque RG, Nogueira H, Hachul H, Bittencourt L, Tufik S, Andersen ML. The relationship between sleep apnea, metabolic dysfunction and inflammation: The gender influence. *Brain Behav Immun*. 2017;59:211-218.
- 49 Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017;152(5):1070-1086.
- 50 Mashaqi S, Gozal D. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension: Gut Dysbiosis as the Mediator? *J Clin Sleep Med*. 2019;15(10):1517-1527.
- 51 Wong HS, Williams AJ, Mok Y. The relationship between pulmonary hypertension and obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*. 2017;23(6):517-521.

-
- 52 Zhang M, Zhang W, Tan J, Zhao M, Zhang Q, Lei P. Role of hypothyroidism in obstructive sleep apnea: a meta-analysis. *Curr Med Res Opin.* 2016;32(6):1059-64.
- 53 McNicholas WT, Hansson D, Schiza S, Grote L. Sleep in chronic respiratory disease: COPD and hypoventilation disorders. *Eur Respir Rev.* 2019;28(153):190064.
- 54 Sweed RA, Hassan S, El Wahab NHA, Aref SR, Mahmoud MI. Comorbidities associated with obstructive sleep apnea: a retrospective Egyptian study on 244 patients. *Sleep Breath.* 2019;23(4):1079-1085.
- 55 Neelapu BC, Kharbanda OP, Sardana HK, Balachandran R, Sardana V, Kapoor P, *et al.* Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev.* 2017;31:79–90.
- 56 Bacon WH, Krieger J, Turlot JC, Stierle JL. Craniofacial characteristics in patients with obstructive sleep apneas syndrome. *Cleft Palate J.* 1988;25(4):374-8.
- 57 Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, *et al.* Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003;168(5):522-530
- 58 Kim AM, Keenan BT, Jackson N, *et al.* Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2014;37(10):1639-1648.
- 59 Jordan AS, White DP. Pharyngeal motor control and the pathogenesis of obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol.* 2008;160(1):1-7
- 60 Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA.* 2020 Apr 14;323(14):1389-1400.
- 61 Panek J, Reszeć J, Rogowski M, Olszewska E. Histological evaluation of soft palate tissues in patients with sleep disordered breathing. *Otolaryngol Pol.* 2019;74(1):6-12.
- 62 Coughlin K, Davies GM, Gillespie MB. Phenotypes of Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Clin North Am.* 2020;53(3):329-338.
- 63 Rodriguez JC, Dzierzewski JM, Alessi CA. Sleep problems in the elderly. *Med Clin North Am.* 2015;99(2):431-9.
- 64 Lévy P, Pépin JL, Malauzat D, Emeriau JP, Léger JM. Is sleep apnea syndrome in the elderly a specific entity? *Sleep.* 1996;19(3 Suppl):S29-38.

-
- 65 Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):685-9.
- 66 Nguyen-Michel VH, Vecchierini MF. Exploration of sleep disorders in the elderly: which particularities? *Geriatr Psychol Neuropsychiatr Vieil.* 2016;14(4):429-437.
- 67 Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):144-8.
- 68 Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-5.
- 69 Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, Gläser S, Glos M, Schmidt CO, Stubbe B, Völzke H, Zimmermann S, Penzel T. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res.* 2019;28(5):e12770.
- 70 Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-8.
- 71 Lindberg E, Benediktsdottir B, Franklin KA, Holm M, Johannessen A, Jögi R, Gislason T, Real FG, Schlünssen V, Janson C. Women with symptoms of sleep-disordered breathing are less likely to be diagnosed and treated for sleep apnea than men. *Sleep Med.* 2017;35:17-22.
- 72 Dancy DR, Hanly PJ, Soong C, Lee B, Shepard J Jr, Hoffstein V. Gender differences in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest.* 2003;123(5):1544-50.
- 73 Ho AW, Moul DE, Krishna J. Neck Circumference-Height Ratio as a Predictor of Sleep Related Breathing Disorder in Children and Adults. *J Clin Sleep Med.* 2016;12(3):311-7.
- 74 Lim YH, Choi J, Kim KR, Shin J, Hwang KG, Ryu S, Cho SH. Sex-specific characteristics of anthropometry in patients with obstructive sleep apnea: neck circumference and waist-hip ratio. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014;123(7):517-23.
- 75 Zhang L, Zeng T, Gui Y, Sun Y, Xie F, Zhang D, Hu X. Application of Neck Circumference in Four-Variable Screening Tool for Early Prediction of Obstructive Sleep

Apnea in Acute Ischemic Stroke Patients. *J Stroke Cerebrovasc Dis.* 2019;28(9):2517-2524.

76 Soler X, Liao SY, Marin JM, Lorenzi-Filho G, Jen R, DeYoung P, Owens RL, Ries AL, Malhotra A. Age, gender, neck circumference, and Epworth sleepiness scale do not predict obstructive sleep apnea (AOS) in moderate to severe chronic obstructive pulmonary disease (COPD): The challenge to predict AOS in advanced COPD. *PLoS One.* 2017;12(5):e0177289.

77 Semelka M, Wilson J, Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am Fam Physician.* 2016;94(5):355-60.

78 Chang ET, Yang MC, Wang HM, Lai HL. Snoring in a sitting position and neck circumference are predictors of sleep apnea in Chinese patients. *Sleep Breath.* 2014;18(1):133-6.

79 Carneiro-Barrera A, Díaz-Román A, Guillén-Riquelme A, Buéla-Casal G. Weight loss and lifestyle interventions for obstructive sleep apnoea in adults: Systematic review and meta-analysis. *Obes Rev.* 2019;20(5):750-762.

80 Blackman A, Foster GD, Zammit G, Rosenberg R, Aronne L, Wadden T, Claudius B, Jensen CB, Mignot E. Effect of liraglutide 3.0 mg in individuals with obesity and moderate or severe obstructive sleep apnea: the SCALE Sleep Apnea randomized clinical trial. *Int J Obes (Lond).* 2016;40(8):1310-9.

81 Soylu AC, Levent E, Sarıman N, Yurtlu S, Alparslan S, Saygı A. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep Breath.* 2012;16(4):1151-8.

82 Schwartz AR, Patil SP, Squier S, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL. Obesity and upper airway control during sleep. *J Appl Physiol (1985).* 2010;108(2):430-5.

83 Wang SH, Keenan BT, Wiemken A, Zang Y, Staley B, Sarwer DB, Torigian DA, Williams N, Pack AI, Schwab RJ. Effect of Weight Loss on Upper Airway Anatomy and the Apnea-Hypopnea Index. The Importance of Tongue Fat. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020 ;201(6):718-727.

84 Chung F, Yegneswaran B, Liao P, *et al.* STOP questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008;108(5):812-21.

85 Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-BANG Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 2016;149(3):631-8.

-
- 86 Seguin L, Tamisier R, Deletombe B, Lopez M, Pepin JL, Payen JF. Preoperative Screening for Obstructive Sleep Apnea Using Alternative Scoring Models of the Sleep Tiredness Observed Pressure-Body Mass Index Age Neck Circumference Gender Questionnaire: An External Validation. *Anesth Analg.* 2020;131(4):1025-1031.
- 87 Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, Wang YC, Guilleminault C. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;36:57-70.
- 88 Rodrigues Filho JC, Neves DD, Araujo-Melo MH. Performance of the STOP-BANG in the Detection of AOS, a Brazilian study. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2019;65(7):995-1000.
- 89 Neves Junior JAS, Fernandes APA, Tardelli MA, Yamashita AM, Moura SMPGT, Tufik S, Silva HCAD. Cutoff points in STOP-BANG questionnaire for obstructive sleep apnea. *Arq Neuropsiquiatr.* 2020;78(9):561-569.
- 90 Ahmad L, Kapoor P, Bhaskar S, Khatter H. Screening of obstructive sleep apnea (AOS) risk in adolescent population and study of association with craniofacial and upper airway morphology. *J Oral Biol Craniofac Res.* 2020;10(4):807-813.
- 91 Hou HM, Hägg U, Sam K, Rabie AB, Wong RW, Lam B, Ip MS. Dentofacial characteristics of Chinese obstructive sleep apnea patients in relation to obesity and severity. *Angle Orthod.* 2006;76(6):962-9.
- 92 Vidović N, Mestrović S, Dogas Z, Buković D, Brakus I, Brakus RB, Kovacić I. Craniofacial morphology of Croatian patients with obstructive sleep apnea. *Coll Antropol.* 2013;37(1):271-9.
- 93 Bharadwaj R, Ravikumar A, Krishnaswamy NR. Evaluation of craniofacial morphology in patients with obstructive sleep apnea using lateral cephalometry and dynamic MRI. *Indian J Dent Res.* 2011;22(6):739-48.
- 94 Lee RWW. Three-dimensional facial phenotyping in obstructive sleep apnoea. *Respirology.* 2018;23(6):560-561.
- 95 Lee RW, Sutherland K, Chan AS, Zeng B, Grunstein RR, Darendeliler MA, Schwab RJ, Cistulli PA. Relationship between surface facial dimensions and upper airway structures in obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2010;33(9):1249-54.

-
- 96 Sutherland K, Schwab RJ, Maislin G, Lee RW, Benedikstsottir B, Pack AI, Gislason T, Juliusson S, Cistulli PA. Facial phenotyping by quantitative photography reflects craniofacial morphology measured on magnetic resonance imaging in Icelandic sleep apnea patients. *Sleep*. 2014;37(5):959-68.
- 97 Eastwood P, Gilani SZ, McArdle N, Hillman D, Walsh J, Maddison K, Goonewardene M, Mian A. Predicting sleep apnea from three-dimensional face photography. *J Clin Sleep Med*. 2020;16(4):493-502.
- 98 Guimarães K. Alterações no tecido mole de orofaringe em portadores de apneia obstrutiva do sono. *J Bras Fonoaudiol*. 1999; 1:69-75.
- 99 Kanezaki M, Ogawa T, Izumi T. Tongue Protrusion Strength in Arousal State Is Predictive of the Airway Patency in Obstructive Sleep Apnea. *Tohoku J Exp Med*. 2015;236(4):241-5.
- 100 Blumen MB, de La Sota AP, Quera-Salva MA, Frachet B, Chabolle F, LofAOS F. Tongue mechanical characteristics and genioglossus muscle EMG in obstructive sleep apnoea patients. *Respir Physiol Neurobiol*. 2004;140(2):155-64.
- 101 Mortimore IL, Bennett SP, Douglas NJ. Tongue protrusion strength and fatiguability: relationship to apnoea/hypopnoea index and age. *J Sleep Res*. 2000;9(4):389-93.
- 102 McSharry D, O'Connor C, McNicholas T, Langran S, O'Sullivan M, Lowery M, McNicholas WT. Genioglossus fatigue in obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;183(2):59-66.
- 103 Rousseau E, Silva C, Gakwaya S, Sériès F. Effects of one-week tongue task training on sleep apnea severity: A pilot study. *Can Respir J*. 2015;22(3):176-8.
- 104 Birk R, Stuck BA, Maurer JT, Schell A, Müller CE, Kramer B, Hoch S, Sommer JU. Maximum isometric tongue force in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2021;278(3):893-900.
- 105 Bilston LE, Gandevia SC. Biomechanical properties of the human upper airway and their effect on its behavior during breathing and in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985)*. 2014;116(3):314-24.
- 106 Folha GA, Valera FC, de Felício CM. Validity and reliability of a protocol of orofacial myofunctional evaluation for patients with obstructive sleep apnea. *Eur J Oral Sci*. 2015;123(3):165-72.

107 de Felício CM, da Silva Dias FV, Folha GA, de Almeida LA, de Souza JF, Anselmo-Lima WT, Trawitzki LV, Valera FC. Orofacial motor functions in pediatric obstructive sleep apnea and implications for myofunctional therapy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;90:5-11.

ARTIGO 1:

Cheeks appearance as a novel predictor of obstructive sleep apnea:
The CASA Score Study

Cheeks appearance as a novel predictor of obstructive sleep apnea: The CASA Score Study

Aline Prikladnicki, Erissandra Gomes, Laura Caroline Côrtes Reis Sousa, Sandro Cadaval Gonçalves, Denis Martinez

Aline Prikladnicki
Rua Ramiro Barcelos, 2350
Santa Cecília, 90035-007, Porto Alegre – RS – Brazil
alinepri.fono@gmail.com

Denis Martinez is an owner of a sleep clinic.

The other authors do not have any conflict of interest.

Key-Words List

Obstructive sleep apnea;

Orofacial myofunctional disorders;

Polysomnography;

Speech, language and hearing science.

Abbreviations List

AHI = apnea-hypopnea index

AUC-ROC= area under the receiver operating characteristics curve

BMI = body mass index

CASA score = cheeks appearance to sleep apnea score

CI = confidence interval

EEG = electroencephalogram

FRT = facial recognition technology

NC = neck circumference

OMES = validated orofacial myofunctional protocol with scores

OSA = obstructive sleep apnea

SLT = speech and language therapist

STARD = standards for reporting diagnostic accuracy studies

STOP-BANG = questionnaire with questions about Snoring, Tiredness, Observed apnea, high blood Pressure, BMI, age, neck circumference, gender. It is an acronym.

REM = rapid eye movement

Abstract

Background: Four well-established predictors of obstructive sleep apnea risk are body mass index, age, gender, and neck circumference. We have previously reported cheeks appearance as an OSA predictor, which may represent a combination of such predictors in a single readily available feature.

Research Question: Is cheeks appearance an OSA risk predictor by itself?

Study Design and Methods: A prospective cross-sectional diagnostic accuracy study based on STARD. Patients undergoing polysomnography to investigate sleep complaints at a sleep clinic affiliated to a university hospital were assessed using cheeks appearance scored 0-3 for volume from and 0-3 for flaccidity to create the Cheeks Appearance for Sleep Apnea (CASA) score ranging from 0-6. Appearance was judged by three blinded and independent evaluators.

Results: Among 265 patients evaluated, 248 were included. Fifty-seven patients had a CASA score of 0, 191 had a CASA score between 1-6. Polysomnography diagnosed 177 of the individuals with OSA; of these 167 had altered CASA score. Sensitivity was 87%, specificity 82%, positive predictive value 94%, negative predictive value 66%, accuracy 86%. Agreement of CASA score between evaluators had a Cronbach's alpha of 0.81.

Interpretation: Our results suggest that combining volume and flaccidity of cheeks appearance in a single index may constitute a reliable OSA predictor.

Conclusions: CASA score is a novel predictor of obstructive sleep apnea with internal validity in sleep laboratory adult population. Our findings support further studies to confirm external validity of this readily available, practical diagnostic tool.

ClinicalTrials: NCT04980586

Introduction

Four well-established predictors of obstructive sleep apnea (OSA) risk are body mass index, neck circumference, the age and the gender.^{1,2,3} Cheeks appearance may combine all these features. This would result in a practical assessment of one single readily available characteristic.

Published research work based on photographic data showed that OSA risk detection could be accomplished by facial dimensions assessment. Lee⁴ and Spinoza-Cuadros⁵ based their analyses on face width, eye width, cervicomental angle, and mandibular length. Amra⁶ performed nose, intercanthal, and mandibular width assessment. Cheung⁷ study based on a visual photographic inspection by physicians without any *priori* knowledge about the health condition of the participant used “positive” and “negative” assessment of having or not having OSA, considering AHI>15 being “positive” and AHI<15 being “negative”. However, these studies do not even mention the cheeks appearance either as a facial feature or as an OSA predictor.

Cheeks appearance in the assessment of OSA adult patients was previously described by our group in 2018.⁸ Patients were evaluated in a sleep clinic by a speech and language therapist (SLT) using a validated orofacial myology protocol, OMES.⁹ The unforeseen finding that cheeks appearance could be an OSA predictor needed confirmation in a more detailed study focused exclusively in this one item. We hypothesized that a single score based in cheeks flaccidity and volume can be a predictor for OSA. The tested approaches resulted in the CASA score. The aim of the present study is to evaluate whether the CASA score predicts OSA severity and its performance as a screening test to identify which patients should be referred to polysomnography.

Methods

Protocol Development

The screening protocol was developed based on the recommendations of elaboration and validation process of tests.¹⁰ At first, a thorough investigation into the scientific literature to evaluate the viability of the elaborating of the screening protocol was made by the first author. . Secondly, a group of three speech and language therapists (SLT's) judges was created to evaluate the facial images of the participants. Among the group of judges all of the professionals were specialized in orofacial myology and at least one of them had formation and experience in sleep field and its disturbances. The choice of the group was to use the visual-analogic scale to CA scores and in the end use the mean score between the three judges to identify the final score of the screening test. The facial images of the article published in 2018 was used by the group of judges and, by consensus, the professionals suggested intensity variations to each CA identified in the screening.

As a result, the cheeks appearance protocol to predict sleep apnea was developed based on scores in which the cheeks were identified with volume or flaccidity or both. Therefore, the volume could variate between no volume (0), mild (1), moderate (2) or severe volume (3) alteration and the

flaccidity could present the same variations. In the end, the figures of volume and flaccidity were added up to reach the final cheeks appearance score. The protocol was entitled cheeks appearance to sleep apnea (CASA) score. A new group of images of the cheeks was developed based on CASA score as can be seen in figure 1.

Study Design

This is a diagnostic accuracy study based on STARD 2015 ¹¹ performed prospectively in a cross-sectional sample of patients attending a private sleep clinic.

Participants

Patients undergoing polysomnography to investigate sleep complaints at a sleep clinic affiliated to a university hospital were invited to participate. Inclusion criteria were age of 18 years or older, with no history of OSA diagnosis or previous polysomnography or of any facial surgical or aesthetic procedure. Exclusion criteria were not accepting to be photographed, bad quality photography, and having any neurological condition or any malformation as comorbidities. Patients' clinical details were recorded in the sleep clinic database. The institutional ethics committee approved the protocol (0314-2018; CAAE 87986218.2.0000.5327) and informed consent was obtained from each participant. Participants could consent to take part in the study and do not give permission to have their image published. All the data and images were kept in a password protected database only accessible by the main investigators. The ClinicalTrials identifier is NCT04980586.

Initially, patients were assessed by a technician to collect the neck circumference with a measuring tape around the neck just above the thyroid cartilage. Patients' weight and height were measured in a clinical scale and BMI were calculated afterwards. The age was calculated from the birth date recorded in an official document. In the bedroom where the polysomnography would take place, patients were approached by a speech and language therapist (SLT) who invited the participants to take part in this study.

Polysomnography

Polysomnography was performed according to the standard method as previously described, using a digital polygraph BrainNet (EMSA, Rio de Janeiro, Brazil) to record electroencephalogram (EEG; C4-A1, F4-A1, O2-A1), electro-oculogram (left and right eyes), submental and tibial electromyography, and electrocardiogram. Measurement of airflow was performed using a nasal cannula connected to a pressure transducer (Ultima, BRAEBON, Kanata, Canada). The oxygen saturation in arterial blood was measured by pulse oximeter (XPOD; Nonin, Plymouth, MN, USA). Sleep staging was conducted using the 2014 American Academy of Sleep Medicine criteria. Respiratory events were scored if they lasted for 10 s or longer. An apnea was defined by the reduction to 10% or less of baseline airflow; a hypopnea, by an airflow reduction of 50% or more, associated with a 3% or more decrease in oxygen saturation or an arousal. The AHI was calculated by dividing the total number of apneas and hypopneas by the number of hours of sleep. Examinations with less than 4 h of sleep were excluded.

Cheeks Appearance and Facial Imaging

Individuals were instructed to be seated in a chair with their feet on the floor and a posture of 90° in relation of their legs on the chair to have their photographs taken. Before the photographs were taken all patients with long hair were instructed to tie their hair so then their neck and ears could be totally seen in the photography. Jewelry and glasses were asked to be removed during the evaluation. The appearance of the cheeks was assessed from frontal and lateral views with the camera one meter distant from the participant's feet at eye-level, with a tripod support to the camera. In the frontal photography the participants looked at the camera and both ears appeared equally to have the calibration; the lateral right photography was taken with the same instructions of posture, changing the sitting position 90 degrees to the left side.

The protocol assessing cheeks appearance based mainly on volume and flaccidity of the cheeks (figure 1):

Cheeks volume: Volume was scored as altered when the cheeks outline was laterally distant from the mandible angle and the mandible branch but the skin in the inferior limit of the mandible was covering it with no slack. Each SLT could attribute a subjective screening degree in a 4-point scale: (0) no volume; (1) mild; (2) moderate; and, (3) severe.

Cheeks flaccidity: Flaccidity was an altered score when the skin was caudally distant in the mandible angle and in the inferior limit of the mandible, trespassing inferiorly but the skin in the mandible branch was exactly covering it. There was 4 point –scale: (0) no flaccidity; (1) mild; (2) moderate; and, (3) severe.

Each evaluator rated the cheeks in volume and flaccidity separately. The right and left cheek could be assessed differently.

CASA score calculation

We attempted to combine the cheeks volume and flaccidity in a single score, which we called “cheeks appearance in sleep apnea” (CASA). The CASA score was calculated as the sum of cheeks volume and cheeks flaccidity as defined above, varying from 0-6. CASA results were analyzed as the average of the scores of the three investigators. A CASA score value of zero was considered normal and values 1-6 were considered abnormal. Analysis of the results of each investigator was performed separately. Interobserver variability was assessed.

Statistical Analysis

Continuous variables were described as mean and standard error and compared based on ANOVA and Dunnett T3 or Kruskal–Wallis test. Non-continuous variables were compared using Chi-square test. The reliability of CASA score was tested by internal consistency and total agreement. Cronbach's alpha coefficient was used to evaluate internal consistency and total agreement, with a minimum acceptable value of 0.7 and 0.9 being considered excellent performance. The association between type and intensity of cheeks appearance and AHI was determined based on Spearman's correlation coefficient. The results of CASA score comparing individuals without OSA and individuals with mild or moderate or severe OSA, was tested using One-Way ANOVA. Area under the receiver operating characteristics curve (AUC-ROC) was calculated to assess the ability of CASA score to predict AHI >5. Statistical analysis was performed using the software IBM SPSS

Statistics version 23 and MedCalc Statistical Software version 14.12.0 software (Ostend, Belgium). P values < 0.05 were considered statistically significant in all statistical analysis.

Results

Participants

From January 1st 2018 to Decemberst 2019 in total 265 patients were approached and 248 were included in the analysis (figure 2).

Anthropometric is presented in Table 1, CASA score and polysomnographic data of the sample demonstrating an increased CASA score results with increasing OSA severity in categories as presented in Graph1 is detailed in Table 2. Female subjects were younger and leaner than male subjects. As expected, the prevalence of the four classic OSA predictors were significantly different among OSA severity categories (P<0.001).

Polysomnography results

The mean apnea-hypopnea index (AHI) was 18.7 ± 21.7 events/h scored in polysomnography (P < 0.001). OSA was diagnosed by polysomnography in 177 patients (71.4%) with mild, moderate or severe OSA, 71 (28.6%) out of 248 patients had AHI < 5, 64 (25.8%) AHI 5-14, 57 (23%) 15-29 and 56 (22.6%) <30, showing a homogeneity data.

Validation: CASA Results

The mean of cheeks appearance as volume was 1.9 ± 1.5 when correlated to AHI (P=0.014), while the mean of cheeks appearance as flaccidity was 1.8 ± 1.5 when correlated to AHI (P=0.016), while the CASA score mean was 5.4 ± 1.9 when correlated to AHI (P<0.001), meaning that volume is a slightly better predictor than flaccidity, however the CASA score is the best one. Volume or flaccidity cheeks appearance might be scored between 0 – 6. Running Pearson correlation coefficient the finding showed a statistically significant correlation between cheeks appearance volume and AHI was $r = 0.39$ (P<0.001), between cheeks appearance flaccidity and AHI was $r = 0.45$ (P<0.001) and between CASA score and AHI was $r = 0.56$ (P<0.001). CASA score predicted 167 patients (94%) missing 6% of the patients with OSA. Based on bars graph 1 below, CASA score shows an adequate correlation with AHI, demonstrating that participants with normal CASA score shows more frequently have AHI < 5 while greater CASA scores tended to show AHI > 5. The performance of CASA score to predict AHI remained significant after adjustment for the standard OSA predictors, age, sex, BMI and STOP-BANG (P<0.001; P<0.001; P<0.001; P=0.01, respectively) except for neck circumference (P=0.06).

Reliability

The area under the receiver operating characteristic curve (ROC curve) for CASA score to predicts OSA was above 0.89, the cheeks volume was above 0.78 and cheeks flaccidity was above 0.79 (Figure 3). The diagnostic accuracy data showed a sensitivity of 87.43% (CI 95%: 81.88 to 91.78), specificity of 82.46% (CI 95%: 70.09 to 91.25), positive predictive value of 94.35% (CI 95%: 90.47 to 96.71), negative predictive value of 66.20% (CI 95%: 56.94 to 74.36) and accuracy of 86.29%

(CI 95%: 81.37 to 90.32). Prevalence ratio of CASA score to predict distinct OSA severities are in Table 3.

Inter and Intra-reliability

The internal consistency of the CASA score to predict AHI > 5 was high (0.81) demonstrating a good performance based on inter-reliability, agreement between evaluators. The intra-reliability of the CASA score to predict AHI > 5 was high (0.73) demonstrating a good performance.

Prevalence ratio of CASA score and established predictors to AHI > 5:

	Prevalence ratio AHI > 5 (Lower CI; Upper CI)
CASA score > 0	1.61 (1.04; 2.17)
Neck Circumference > 40 cm	0.63 (0.40; 0.87)
Sex men	0.33 (0.15; 0.52)
BMI > 30 kg/m ²	0.44 (0.30; 0.61)
Age > 50 years old	0.50 (0.33; 0.62)

Discussion

Our Study

Cheeks appearance predicted obstructive sleep apnea with a sensitivity of 87% and specificity of 82%. These results corroborate our previous findings.⁸

Previous Studies

Craniofacial morphology and facial features are frequently associated with OSA. Cephalometric measures, neck circumference, cranial bones angles, distance between the mandible and hyoid bone, space of the tongue base and the posterior pharynx wall and the distance of the posterior nasal column and the uvula were associated with OSA severity¹¹.

Another study corroborates of the correlation of cephalometric measurements and OSA severity identifying soft tissues alterations such as soft palate thicker and longer, smaller superior-posterior airways and hard structures as hyoid bones more distant from the vertebrae, retrognathion and mandibular plane, higher posterior maxillae¹². A meta-analysis demonstrates in details those findings.¹³ Another study discuss the cephalometric and anthropometric measures to predict OSA with sensitivity, specificity and overall accuracy of 93%, 20% and 74%, respectively.¹⁴

Studies evaluated frontal and lateral craniofacial image by photographic analysis showing a facial phenotype based on facial angles in OSA population with ethnicity and sex differences between subjects.^{15, 16} A systematic review in 2016 described a possible facial phenotype when comparing

OSA and control patients.¹⁷ A recent study suggest that face, mandibular width and cervicomental angle reflect regional adiposity.¹⁸

The accuracy figures of OSA classical predictors as age¹⁹, sex^{20, 21} failed to exist in scientific literature so far. The only parameter used was odds ratio, as sex, men has 2.60 (IC: 2.06-3.29; $p < 0.001$) chances of having an OSA diagnose then women while the odds ratio of age increases each 10 years with 2,2 chances of OSA. The CASA-score > 0 raises 3.08 chances of a person receiving an OSA diagnoses, showing a better performance when compared to two classical predictors. Neck circumference (NC)²² and body mass index (BMI)²³ are predictors with accuracy figures as CASA-score, as NC shows in men $AUC = 0.69$ $p = 0.002$ and in women $AUC = 0.52$ $p = 0.83$ to predict $AHI > 5$ while CASA score shows $AUC = 0.89$ for both sexes $p < 0.001$ to predict $AHI > 5$. $BMI \geq 31,7 \text{ kg/m}^2$ with minimum oxygen saturation $\leq 81 \%$ and sleep time with oxygen saturation $< 90\%$ had specificity of 94,85% and accuracy of 72,49% while CASA-score alone showed specificity of 82,46% and accuracy of 86,29%.

Face scanning and facial recognition technology (FRT) are already established as reliable tools for identification, access control, security purposes in smartphones, bank transactions and airports.

Facial recognition is becoming a potential tool for detection of medical conditions^{24, 25, 26, 27}

A craniofacial photographic analysis was developed to predict obstructive sleep apnea based on photographic measurements such as face width, eye width, cervicomental angle and mandibular length demonstrating a predictor of 0.82 (AUC).^{28, 29} The same facial landmarks was used presenting an OSA prediction corroborating to the previous findings³⁰

Nevertheless, none of those studies cited or measured the cheeks appearance. Therefore, the cheeks appearance validated by our research group in this study is of clinical interest and ease of training to the health team who work with probable OSA patients.

Limitations

Our sample was screened and recruited in a sleep laboratory, characterizing a possible selection bias, on the other hand we reached a close number of the one in the sample calculation, 248, to demonstrate cheeks appearance as a new predictor of OSA. The external validation is needed before the clinical use is recommended. Additionally, there is a subjective nature of cheeks appearance assessment even though our study uses a quantitative score with objective measurement.

Interpretation

Cheeks appearance was validated as a new predictor for OSA severity with high sensitivity, high specificity, and accuracy. CASA score is a novel, readily available screening tool with internal validity and adequate performance in patients with suspected OSA.

Acknowledgements

Research funded by Improvement Coordination of Higher Level (CAPES) – code 001 and Research Support Foundation of Rio Grande do Sul State (FAPERGS).

Aline contributed in all the phases of the study, Erissandra, Sandro e Denis contributed in the written part from the project until the paper and supervised all the phases, Laura contributed in the data collection phase.

Table 1: Characteristics of the participants categorized by the AHI severity:

	Total (n=248)	Without OSA (AHI<5) (n=71)	Mild OSA (AHI>5-15) (n=64)	Moderate OSA (AHI>15-30) (n=57)	Severe OSA (AHI>30) (n=56)	P-value
Male sex, n (%)	147 (59.3)	28 (19)	37 (25.2)	34 (23.1)	48 (32.7)	<0.001
Age (years)	45±14.9	35±11.4	46±13.1	51±12.2	52±14.8	<0.001
Neck Circumference (cm)*	42 [38.7-45.5]	38 [34.0-42.0]	42 [38.0-45.5]	43 [40.7-45.4]	46 [43.1-49.5]	<0.001
BMI (Kg/m ²)	30±5.8	26±4.4	30±6.2	32±5.0	32±5.7	<0.001
Hypertension, n (%)	55 (22.2)	8 (11.3)	9 (14.1)	15 (26.3)	23 (41.1) **	= 0.01
Diabetes, n (%)	14 (5.6)	0 (0)	3 (4.7)	3 (5.3)	8 (14.3) **	= 0.01
STOP-BANG total, n, (mean ± sd)	177, (4.76 ±1.4)	2.83±1.5	4.28±1.3	1.82±1.4	5.23±1.3	<0.001
Stop Q1, “yes”, n (%)	-	48 (67.6)	59 (92.2)	55 (96.5)	54 (96.4)	<0.001
Stop Q2, “yes”, n (%)	-	62 (87.3)	51 (79.7)	41 (71.9)	42 (75)	0.025
Stop Q3, “yes”, n (%)	-	21 (29.6)	27 (42.2)	30 (52.6)	34 (60.7)	= 0.001
Stop Q4, “yes”, n (%)	-	8 (11.3)	14 (21.9)	21 (36.8)	26 (46.4)	<0.001

Data are shown as mean ± standard deviation. P-values were obtained from ANOVA, Dunnett T3 and t test. Significant results in group comparison are shown in bold type.

*Data are shown as median and quartiles in neck circumference aspect. P-value obtained from Kruskal-Wallis.

** Missing data = 6 participants refused to consent the access to the clinical record

AHI – apnea-hypopnea index; OSA – obstructive sleep apnea; BMI – body mass index;

Table 2: Sleep stages duration and CASA score results analyzed based on OSA severity are shown below:

	Total (n=248)	Without OSA (AHI<5)	Mild OSA (AHI>5-15)	Moderate OSA (AHI>15-30)	Severe OSA (AHI>30)	P-value
AHI (events per hour)	18±21.7	1±1.2	8±2.5	19±3.7	51±22.8	<0.001
Mean Oxygen Saturation (%)	93±2.0	95±1.3	94±1.7	93±1.5	92±2.5	<0.001
Minimum Oxygen Saturation (%)	84±7.9	91±3.5	85±7.1	83±5.0	77±9.0	<0.001
Total Sleep Time (min)	383±65	6:20±1:22	6:13±1:07	6:32±0:35	6:31±1:00	0.63
Stage N1 (min)	0:27±0:12	0:27±0:10	0:25±0:10	0:26±0:12	0:29±0:13	0.78
Stage N2 (min)	4:04±1:05	3:40±1:02	3:48±1:05	4:13±0:48	4:44±1:06	<0.001
Stage N3 (min)	1:02±0:40	1:17±0:41	1:12±0:40	1:00±0:33	0:36±0:35	0.001
REM (min)	0:49±0:27	0:54±0:30	0:47±0:25	0:52±0:24	0:41±0:27	0.065
Snore Intensity (Visual Analogic Scale)	4.7±2.1	2.8±1.9	4.7±1.6	5.4±1.6	6.4±1.5	<0.001
CASA score = 0, n (%)	57 (23.0)	47 (66.2)	7 (10.9)	2 (3.5)	1 (1.8)	-
CASA score = 1-2, n (%)	36 (14.5)	12 (16.9)	11 (17.2)	9 (15.8)	4 (7.1)	-
CASA score = 3-4, n (%)	83 (33.5)	12 (16.9)	23 (35.9)	24 (42.1)	24 (42.9)	-
CASA score = 5-6, n (%)	72 (29.0)	0 (0.0)	23 (35.9)	22 (38.6)	27 (48.2)	-

Data are shown as mean ± standard deviation. P-values were obtained from ANOVA and Dunnett T3. Significant results in group comparison are shown in bold type.

Data are shown as median and quartiles in neck circumference aspect. P-value obtained from Kruskal-Wallis.

AHI – apnea-hypopnea index; OSA – obstructive sleep apnea; BMI – body mass index;

Table 3: Prevalence Ratio table to predict OSA severities

	Prevalence ratio AHI > 5 (Lower CI; Upper CI)	Prevalence ratio AHI > 15 (Lower CI; Upper CI)	Prevalence ratio AHI > 30 (Lower CI; Upper CI)
Volume >0	1.76 (1.43; 2.17)	1.86 (1.34; 2.60)	2.23 (1.26; 3.93)
Flaccidity >0	1.91 (1.60; 2.28)	2.41 (1.76; 3.29)	2.48 (1.49; 4.15)
CASA score >0	2.38 (1.45; 3.99)	5.23 (1.77; 15.47)	7.85 (1.12; 54.76)

References

- 1 Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, Wang YC, Guilleminault C. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2017;36:57-70.
- 2 Sforza E, Pichot V, Martin MS, Barthélémy JC, Roche F. Prevalence and determinants of subjective sleepiness in healthy elderly with unrecognized obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2015;16(8):981-6.
- 3 Ng SS, Chan TO, To KW, Chan KK, Ngai J, Tung A, Ko FW, Hui DS. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome and CPAP adherence in the elderly Chinese population. *PLoS One.* 2015;16(3):e0119829.
- 4 Lee RW, Petocz P, Prvan T, Chan AS, Grunstein RR, Cistulli PA. Prediction of obstructive sleep apnea with craniofacial photographic analysis. *Sleep.* 2009;32(1):46–52.
- 5 Espinoza-Cuadros F, Fernández-Pozo R, Toledano DT, Alcázar-Ramírez JD, López-Gonzalo E, Hernández-Gómez LA. Speech Signal and Facial Image Processing for Obstructive Sleep Apnea Assessment. *Comput Math Methods Med.* 2015.
- 6 Amra B, Peimanfar A, Abdi E, et al. Relationship between craniofacial photographic analysis and severity of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome in Iranian patients. *J Res Med Sci.* 2015;20(1):62–65.
- 7 Cheung K, Ishman SL, Benke JR, et al. Prediction of obstructive sleep apnea using visual photographic analysis. *J Clin Anesth.* 2016;32:40–46.
- 8 Prikladnicki A, Martinez D, Brunetto MG, Fiori CZ, Lenz MDCS, Gomes E. Diagnostic performance of cheeks appearance in sleep apnea. *Cranio.* 2018;36(4):214–221.
- 9 Folha GA, Valera FC, de Felício CM. Validity and reliability of a protocol of orofacial myofunctional evaluation for patients with obstructive sleep apnea. *Eur J Oral Sci.* 2015;123(3):165–172.
- 10 Pernambuco L, Espelt A, Magalhães HV Junior, Lima KC. Recommendations for elaboration, transcultural adaptation and validation process of tests in Speech, Hearing and Language Pathology. *Codas.* 2017;29(3):e20160217.
- 11 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HCW, Kressel HY, Rifai N, Golub RM, Altman DG, Hooft L, Korevaar DA, Cohen JF, For the STARD Group. STARD 2015: An Update List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *BMJ.* 2015;351:h5527.
- 12 Bayat M, Shariati M, Rakhshan V, Abbasi M, Fateh A, Sobouti F, Davoudmanesh Z. Cephalometric risk factors of obstructive sleep apnea. *Cranio.* 2017;35(5):321-326.
- 13 Neelapu BC, Kharbanda OP, Sardana HK, Balachandran R, Sardana V, Kapoor P, Gupta A, Vasamsetti S. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev.* 2017;31:79-90
- 14 Remya KJ, Mathangi K, Mathangi DC, Sriteja Y, Srihari R, Govindaraju S, Hillman DR, Eastwood PR. Predictive value of craniofacial and anthropometric measures in obstructive sleep apnea (OSA). *Cranio.* 2017 May;35(3):162-167.
- 15 Sutherland K, Lee RWW, Chan TO, Ng S, Hui DS, Cistulli PA. Craniofacial Phenotyping in Chinese and Caucasian Patients With Sleep Apnea: Influence of Ethnicity and Sex. *J Clin Sleep Med.* 2018;14(7):1143–1151.
- 16 Sutherland K, Schwab RJ, Maislin G, Lee RW, Benedikstsottir B, Pack AI, Gislason T, Juliusson S, Cistulli PA. Facial phenotyping by quantitative photography reflects craniofacial morphology measured on magnetic resonance imaging in Icelandic sleep apnea patients. *Sleep.* 2014;37(5):959-68.

-
- 17 Agha B, Johal A. Facial phenotype in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res.* 2017;26(2):122-131.
- 18 Sutherland K, Chapman JL, Cayan EA, Lowth AB, Wong KKH, Yee BJ, Grunstein RR, Marshall NS, Cistulli PA. Parsing the craniofacial phenotype: effect of weight change in an obstructive sleep apnoea population. *Sleep Breath.* 2019;23(4):1291-1298.
- 19 Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(3 Pt 1):685-9.
- 20 Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, Gläser S, Glos M, Schmidt CO, Stubbe B, Völzke H, Zimmermann S, Penzel T. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res.* 2019;28(5):e12770.
- 21 Lindberg E, Benediktsdottir B, Franklin KA, Holm M, Johannessen A, Jögi R, Gislason T, Real FG, Schlünssen V, Janson C. Women with symptoms of sleep-disordered breathing are less likely to be diagnosed and treated for sleep apnea than men. *Sleep Med.* 2017;35:17-22.
- 22 Lim YH, Choi J, Kim KR, Shin J, Hwang KG, Ryu S, Cho SH. Sex-specific characteristics of anthropometry in patients with obstructive sleep apnea: neck circumference and waist-hip ratio. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2014;123(7):517-23.
- 23 Kum RO, Kundi FCS, Baklacı D, Kum NY, Güler İ, Yılmaz YF, Özcan M. Predicting Severe Sleep Apnea in Patients with Complaints: Pulse Oximetry and Body Mass Index. *Turk Arch Otorhinolaryngol.* 2018;56(3):149-154.
- 24 Stephen ID, Hiew V, Coetzee V, Tiddeman BP, Perrett DI. Facial Shape Analysis Identifies Valid Cues to Aspects of Physiological Health in Caucasian, Asian, and African Populations. *Front Psychol.* 2017;8:1883.
- 25 Yan BP, Lai WHS, Chan CKY, Au ACK, Freedman B, Poh YC, Poh MZ. High-Throughput, Contact-Free Detection of Atrial Fibrillation From Video With Deep Learning. *JAMA Cardiol.* 2020;5(1):105-107.
- 26 Parmar DN, Mehta BD. Face recognition methods & applications. *IJCATR.* 2013;4(1):84-86.
- 27 Lee H, Park SH, Yoo JH, Jung SH, Huh JH. Face Recognition at a Distance for a Stand-Alone Access Control System. *Sensors (Basel).* 2020;20(3):785.
- 28 Lee RW, Petocz P, Prvan T, Chan AS, Grunstein RR, Cistulli PA. Prediction of obstructive sleep apnea with craniofacial photographic analysis. *Sleep.* 2009;32(1):46-52.
- 29 Lee RWW. Three-dimensional facial phenotyping in obstructive sleep apnoea. *Respirology.* 2018;23(6):560-561
- 30 Espinoza-Cuadros F, Fernández-Pozo R, Toledano DT, Alcázar-Ramírez JD, López-Gonzalo E, Hernández-Gómez LA. Speech Signal and Facial Image Processing for Obstructive Sleep Apnea Assessment. *Comput Math Methods Med.* 2015

Figure Legends

Figure 1: **CASA SCORE**

(place figure here)

VOLUME_____+ FLACCIDITY_____ = CASA score _____

Figure 2: Flowdiagram based on STARD to report flow of participants through the cheeks appearance study

Figure 3: ROC curve based on CASA score, volume only and flaccidity only.

Bars graph 1: Comparison between CASA score results and mean AHI.

ARTIGO 2:

Ultrasonography and pressure evaluation of tongue, masseters and buccinators muscles in obstructive sleep apnea

Ultrasonography and pressure evaluation of tongue, masseters and buccinators muscles in obstructive sleep apnea

Aline Prikladnicki

Rua Ramiro Barcelos, 2350

Santa Cecília, 90035-007, Porto Alegre – RS – Brazil

alinepri.fono@gmail.com

Summary conflict of interest for each author or no conflict of interest for the specified author

Funding information: research funded by Improvement Coordination of Higher Level (CAPES) and Research Support Foundation of Rio Grande do Sul State (FAPERGS)

Journal of Clinical Sleep Medicine: impact factor 5.25

Abstract

Introduction: Anatomically, tongue is the main oropharyngeal structure responsible for the collapse of the upper airway in obstructive sleep apnea (OSA) patients. Fat accumulation in the tongue is greater in OSA than in non-OSA patients. However, functionally, the role of tongue and orofacial muscle such as buccinator and masseter in OSA pathophysiology is unknown or controversial. Polysomnography is the standard method for the diagnosis of OSA. Our group previously reported cheeks-appearance sleep apnea score (CASA score) as a predictor of OSA.

Objective: The aim was to quantify the condition of anatomy and function of tongue, buccinators and masseter muscle in OSA patients comparing to control participants.

Methods: A prospective cross-sectional diagnostic accuracy study based on STARD. Participants were assessed by full-night polysomnography, CASA score, measurements of ultrasonographic dimensions of the tongue, masseter and buccinator muscle, and of tongue- and cheeks-generated pressures.

Results: Among 71 invited patients with sleep complaints at a sleep clinic affiliated with a university hospital, 68 were included. Thirty-seven participants had OSA defined as apnea-hypopnea index ≥ 15 events/hour, median AHI 16.5 [25-75% quartiles] 5.6–30.6. The OSA group had significantly greater CASA score, i.e., larger, and more flaccid cheeks. Ultrasonographic muscle thickness of the tongue was non-significantly different in OSA participants, while right ($P=0.023$) and left buccinator ($P=0.002$), right ($P<0.001$) and left masseters ($P<0.001$) were statistically distinct. Tongue-, right and left cheeks-generated mean peak pressure did not differ significantly. Tongue-generated mean peak pressure correlated strongly with tongue maximum thickness $\rho=0.70$ ($P<0.001$). The tongue-generated mean peak pressure showed an inverse correlation with anterior tongue thickness; $\rho=-0.34$ ($P=0.005$). Masseters thicknesses were correlated to CASA score (right: $\rho=0.54$ and left: $\rho=0.42$; $P<0.001$) and cheeks-generated pressure evaluation (right: $\rho=0.50$ and left: $\rho=0.58$; $P<0.001$).

Conclusion: OSA subjects tend to present greater thickness of masseters and buccinators muscle, while the thickness of the tongue did not differ between groups. Tongue, right and left cheeks show similar activity in OSA and non-OSA subjects. Tongue activity and tongue thickness were correlated; masseters thicknesses were correlated to CASA score and cheeks-generated pressure evaluation. Further studies with larger sample are advised.

ClinicalTrials: NCT04980586

Key-words: polysomnography, obstructive sleep apnea, speech, language and hearing science; orofacial myofunctional disorders; assessment protocol, stomatognathic system

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) consists in an upper airway collapse of the pharyngeal area during sleep associated with soft palate and tongue relaxation to the posterior region of the mouth.^{1, 2, 3} The collapsibility causes intermittent hypoxia and arousal during the night triggering chronic diseases such as arrhythmia⁴, cardiovascular diseases^{5, 6}, hypertension⁷, and systemic diseases.⁸ A recent study with a developed algorithm to be applied with ultrasound images in motion tried to understand the pharyngeal behavior during sleep. The authors compared OSA and control participants identifying that control participants have a higher difference area between Mueller maneuver and normal breathing than OSA participants, showing a higher probability of collapsibility in OSA participants.⁹

Another study used the same method and the same algorithm to evaluate the dynamic tongue motion comparing the same moments, Mueller maneuver and normal breathing differentiating severity OSA group from the control group. The results demonstrated that the amplitude of the tongue movement of mild and control groups were higher than the moderate to severe OSA.¹⁰ One of the few recent studies evaluating the tongue base thickness in OSA patients comparing the sleep and the awake stages showed that in sleep stage the tongue base thickness was greater when compared to the awake state.¹¹

Orofacial muscle like buccinator and masseter may present a role in OSA since they are in the cheeks regions and cheeks appearance is a new predictor to $AHI > 5$, however only studies focusing in sleep bruxism^{12, 13}. Studies of masseter in sleep bruxism related to OSA^{14, 15} were found; nevertheless, studies of buccinators or masseters evaluation only in OSA subjects were not performed in research so far.

The pathophysiology is not entirely clear and important to understand the causes that underlie OSA as a health condition. Understanding the size and the behavior of the tongue is important, as a muscle is necessary to evaluate its thickness, behavior and pressure. Characteristics of genioglossus muscle, as the main tongue muscle, endurance and maximum force was evaluated by a transducer adapted to the study and electromyogram comparing OSA and control groups. The results showed no difference in figures between groups; nevertheless, the OSA group had longer recovery time after the tongue maximum force task in comparison to the control one.¹⁶ A recent study showed a negative correlation between maximum tongue force with obstructive apnea time, apnea-hypopnea index (AHI), which means lower the force higher the OSA severity and vice-versa is also true.¹⁷ On the other hand, another study showed no differences between OSA and control groups regarding the maximum tongue force.¹⁸

The aim of this study was to quantify the condition of anatomy and function of tongue, buccinators and masseter muscle in OSA patients comparing to control participants.

METHODS

Study Design

This is a diagnostic accuracy study based on STARD 2015.¹⁹ Data collection was performed in a cross-sectional sample of participants.

Participants

All participants were invited to take part in the study in a private sleep clinic affiliated to a university hospital. The participants were undergoing polysomnography full-night exam to investigate sleep complaints and were invited to take part in the study. Inclusion criteria were age of 18 years or older, undergoing polysomnography exam in the sleep clinic. Exclusion criteria were previous polysomnography, the presence of OSA diagnosis before the data collection, or neurological condition, facial aesthetic procedure, and craniofacial bone surgery. The clinical and sleep records were assessed through the sleep clinic database consent by all participants who signed the informed consent. The institutional ethics committee approved the study protocol (0314-2018; CAAE 87986218.2.0000.5327), and informed consent was obtained from each participant in a written consent form by two copies in which one was kept by the participant and the other one kept by the researcher. Participants could consent to take part in the study and do not give permission to have their image published. All the data was kept in a password protected database only manageable by the main investigators. The ClinicalTrials identifier is NCT04980586.

Initially, participants were assessed by a technician who measured their neck and waist circumference, their height, their weight, and the body mass index (BMI) was calculated afterwards. The age was calculated based on the birth date from an official document. In the bedroom where the polysomnography would be carried out, a Speech and Language Therapist (SLT) approached the participants to invite them to take part in the study explaining, in details, all the study protocol including the cheeks appearance assessment, the facial imaging, the ultrasonography exam of specific orofacial muscle, the tongue- and cheeks-generated pressure evaluation.

Polysomnography

Polysomnography was performed according to the standard method as previously described, using a digital polygraph BrainNet (EMSA, Rio de Janeiro, Brazil) to record electroencephalogram (EEG; C4-A1, F4-A1, O2-A1), electro-oculogram (left and right eyes), submental and tibial electromyography, and electrocardiogram. Measurement of airflow was performed using a nasal cannula connected to a pressure transducer (Ultima, BRAEBON, Kanata, Canada). The oxygen saturation in arterial blood was measured by pulse oximeter (XPOD; Nonin, Plymouth, MN, USA). Sleep staging was conducted using the 2014 American Academy of Sleep Medicine criteria. Respiratory events were scored if they lasted for 10 s or longer. An apnea was defined by the reduction to 10% or less of baseline airflow; a hypopnea, by an airflow reduction of 50% or more, associated with a

3% or more decrease in oxygen saturation or an arousal. The AHI was calculated by dividing the total number of apneas and hypopneas by the number of hours of sleep. Examinations with less than 4 h of sleep were excluded.

CASA score and Facial Imaging

The protocol of assessment of cheeks appearance based on CASA score is already published in details. This part of the protocol was replicated from the first part of this study developed by the same research groups.²⁰

Individuals were instructed to be seated in a chair with their feet on the floor and a posture of 90 degree angle to have their photographs taken. Before the photographs were taken all patients with long hair were instructed to tie their hair so then their neck and ears could be totally seen in the photography. Jewelry and glasses were asked to be removed during the evaluation. The appearance of the cheeks was assessed from frontal and lateral views with the camera one meter distant from the participant's feet at eye-level, with a tripod support to the camera. In the frontal photography the participants looked at the camera and both ears appeared equally to have the calibration; the lateral right photography was taken with the same instructions of posture, changing the sitting position 90 degrees to the left side.

The protocol assessing cheeks appearance based mainly on volume and flaccidity of the cheeks:

Cheeks volume: Volume was scored as altered when the cheeks outline was laterally distant from the mandible angle and the mandible branch but the skin in the inferior limit of the mandible was covering it with no slack. Each SLT could attribute a subjective screening degree in a 4-point scale: (0) no volume; (1) mild; (2) moderate; and, (3) severe.

Cheeks flaccidity: Flaccidity was an altered score when the skin was caudally distant in the mandible angle and in the inferior limit of the mandible, trespassing inferiorly but the skin in the mandible branch was exactly covering it. There was 4 point –scale: (0) no flaccidity; (1) mild; (2) moderate; and, (3) severe.

CASA score calculation

We attempted to combine the cheeks volume and flaccidity in a single score, which we called “cheeks appearance in sleep apnea” (CASA). The CASA score was calculated as the sum of cheeks volume and cheeks flaccidity as defined above, varying from 0-6.

Orofacial muscular ultrasonography

A portable ultrasonography device called BodyMetryx™ (BM) system which uses A-mode ultrasound (IntelaMetrix, CA) was used to evaluate and capture muscle images as the

masseter muscle (right and left sides of the face), buccinators (right and left sides of the face) and tongue to identify and measure the thickness of each structure.

The participant was seated in a chair in an upright position with their feet on the floor and the head positioned 90° in relation to his/her body to have their muscle captured by BodyMetryx™. All participants were informed about the procedure and the need of using a gel conductor to capture the muscle image with the ultrasound. All image of the capture procedure are in Supplemental Material 1.

Masseter muscle

Each participant was instructed to turn the head in 45° to the right so, the evaluator could assess the left side of the face masseter muscle. BodyMetryx™ was positioned to start the image capture in the bottom of the mandible branch and the mandible angle with the ultrasound instrument being on the skin and in 90° in relation to his/her body. The device slide and scan slowly on the skin starting from the point described before going in the direction of the ear, passing next to the it and ending the capture when reaching the hair just after passing the ear. The same procedure was used to capture the right side masseter with the participant positioning the head 45° to the left, so the evaluator could assess the right side of masseter muscle. The unit used to measure was centimeters. The device slide and scan slowly on the skin starting from the point described before going in the direction of the ear, passing next to the it and ending the capture when reaching the hair just after passing the ear. Whether the muscle image captured is not in a good quality to evaluate the thickness, this procedure was repeated maximum three times in each side of the face and the best quality image out of three was chosen.

Buccinator muscle

Each participant was instructed to turn the head in 45° to the right so, the evaluator could assess the left side of the face buccinator muscle. BodyMetryx™ was positioned to start the image capture in the corner of the mouth with the ultrasound instrument being on the skin and in 90° in relation to his/her body. The device slide and scan slowly on the skin starting from the point described before going in the direction of the mandible branch, ending the image capture when reaching it, right before the ear lobe. The same procedure was used to capture the right side buccinator with the participant positioning the head 45° to the left, so the evaluator could assess the right side of buccinator muscle. The unit used to measure was centimeters. The device slide and scan slowly on the skin starting from the point described before going in the direction of the mandible branch, ending the image capture when reaching it, right before the ear lobe. Whether the muscle image captured is not in a good quality to evaluate the thickness, this procedure was repeated maximum three times in each side of the face and the best quality image out of three was chosen.

Tongue

Each participant was instructed to elevate the head in 30° more from the default position in relation to his/her body so, the evaluator could assess the tongue thickness through the submandibular area. BodyMetryx™ was positioned to start the image capture in the corner of the chin with the ultrasound instrument being on the skin and in 30° in relation to the body. The unit used to measure was centimeters. The device slide and scan slowly on the skin starting from the point described before going in the direction of the neck, ending the image capture when reaching the neck. Whether the muscle image captured is not in a good quality to evaluate the thickness, this procedure was repeated maximum three times and the best quality image out of three was chosen.

In the end of ultrasound data collection, the evaluator offered tissue to the participant to clean it up the gel conductor remaining in both sides of the face and in submandibular area.

Tongue- and cheeks-generated pressure evaluation with Iowa Oral Performance Instrument (IOPI)

The last step of the data collection was the evaluation of the tongue- and cheeks-generated pressure using the Iowa Oral Performance Instrument (IOPI). IOPI is a device with a small bulb connected to a tube into the apparatus; the bulb is placed over the tongue inside the mouth to capture the strength figure from the pressure that an individual does against the bulb. The IOPI uses kilopascal as a unit of measurement.

The participant was seated in a chair in an upright position with their feet on the floor and the head positioned 90° in relation to his/her body. In the beginning, the participant was informed about a possible discomfort in having a bulb in their mouth for a few seconds and a few people felt nausea. Even after that information, the participant accepting the procedure, then the following step was to start the tongue- and cheeks-generated pressure evaluation.

Tongue

Each bulb was wrapped by a finger glove, the evaluator kept the bulb in her hand while doing the evaluation. The participant was asked to open his/her mouth to place the bulb on the tongue, followed by a closed mouth and the instruction of pressuring as hard as the person could the bulb against the hard palate to see the maximum peak of the tongue pressure. This activity was repeated three times and a tongue pressure mean was calculated by a sum of the three figures and dividing by three. The normal mean tongue strength is 63 kPa in subjects between 20-39 years old, 63 kPa in subjects between 40-60 years old and 56 kPa in subjects > 60 years old.²¹

Cheeks

Each bulb was wrapped by a finger glove, the evaluator kept the bulb in her hand while doing the evaluation. The participant was asked to open his or her mouth to place the bulb

in the oral vestibule, which means between the cheek and the teeth, followed by a closed mouth and the instruction of pressuring as hard as the person could the bulb against the teeth of the same side where the bulb is placed simulating a slight smile unilaterally doing the pressure with the cheek. After that, the procedure is repeated in the contralateral cheek with the same instructions. This activity was repeated three times in each cheeks and the cheek pressure mean was calculated by a sum of the three figures reached on the same cheek and dividing by three, the same calculation procedure in the contralateral cheek.

Statistical Analysis

Continuous variables were described as mean and standard deviation. Non-continuous variables were compared using Chi-square test. Variables and comparison based on normal distribution were analyzed using t-test for independent variables; additionally, variables with non-normal distribution were analyzed using Mann-Whitney U test. The reliability of CASA score was tested by internal consistency. Cronbach's alpha coefficient was used to evaluate internal consistency and total agreement, with a minimum acceptable value of 0.7 and 0.9 being considered excellent performance. The association between CASA score and AHI was determined based on Spearman's correlation coefficient, as the correlation between CASA score with ultrasonography of masseters, buccinator and tongue, and tongue- and cheeks-generated pressure. The results of CASA score comparing individuals without OSA and individuals with OSA, was tested using Mann-Whitney U test. Diagnostic accuracy was performed to identify sensitivity, specificity and accuracy text. Statistical analysis was performed using the software IBM SPSS Statistics version 23 and MedCalc Statistical Software version 14.12.0 software (Ostend, Belgium). P values < 0.05 were considered statistically significant in all statistical analysis.

RESULTS

Participants

From August 27th 2020 to October 15th 2020 in total 71 patients were approached and 68 were included in the analysis (figure 1).

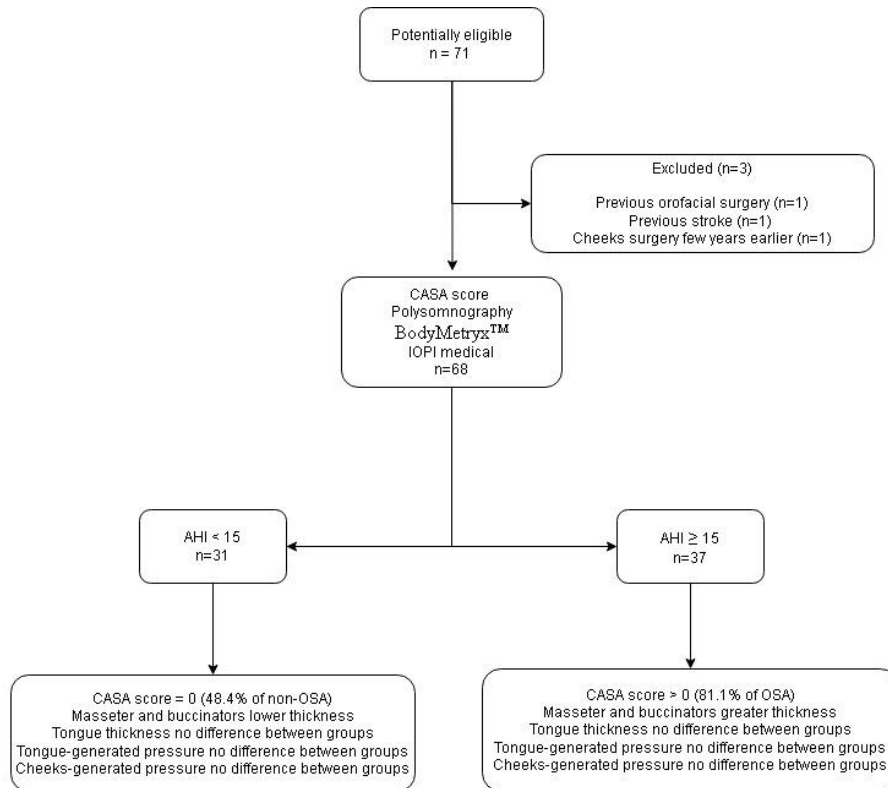


Figure 1: Flowdiagram based on STARD to report flow of participants comparing all evaluations outcomes between OSA and non-OSA subjects

CASA score - cheeks appearance to sleep apnea; IOPI - iowa oral performance instrument; AHI - apnea-hypopnea index; OSA - obstructive sleep apnea.

Anthropometric is presented in table 1, CASA score, ultrasonography, IOPI medical, polysomnography of the sample demonstrating difference between OSA and non-OSA groups. Statistically difference is shown in age, neck circumference, waist circumference, AHI, BMI, CASA score, buccinators and masseters thickness evaluation.

Table 1: Characteristics and results of morphology and function of tongue, masseters and buccinators muscle of participants categorized in AHI ≥ 15 events per hour of sleep

Variables	AHI < 15 N=31	AHI ≥ 15 N=37	P-value
Sex, n (%)	Men, 15 (48.4%)	Men, 26 (70.3%)	= 0.070
Age (years), mean \pm SD	38.3 \pm 10.1	48.2 \pm 12.7	< 0.001
Neck Circumference, median 1 st and 3 rd	37.0 [34.0 – 39.0]	41.0 [38.0 – 44.0]	< 0.001
Waist Circumference, median 1 st and 3 rd	90.9 \pm 11.1	103.9 \pm 12.6	< 0.001
AHI* (events per hour of sleep), median 1 st and 3 rd	5.4 [2.3 – 7.5]	28.0 [19.0 – 43.5]	< 0.001
BMI* (Kg/m ²),	28.3 \pm 5.0	30.8 \pm 4.9	= 0.046
CASA score, median 1 st	1 [0 - 2]	2 [1 - 3]	= 0.006

IOPI tongue*, median 1 st and 3 rd	50.0 [43.0 – 61.0]	49.0 [40.0 – 56.0]	= 0.55
IOPI right cheeks, median 1 st and 3 rd	22.0 [20.0 – 29.0]	24.0 [20.0 – 30.0]	= 0.60
IOPI left cheeks, median 1 st and 3 rd	21.0 [20.0 – 26.0]	26.0 [17.0 – 31.5]	= 0.22
BM tongue maximum thickness*, mean ± SD	4.7 ± 0.5	4.9 ± 0.3	= 0.19
BM right buccinator, mean ± SD	12.9 ± 2.1	14.3 ± 2.7	= 0.023
BM left buccinator, mean ± SD	12.5 ± 2.2	14.2 ± 2.4	= 0.002
BM right masseter, mean ± SD	13.5 ± 2.3	15.6 ± 2.5	< 0.001
BM left masseter, mean ± SD	13.5 ± 2.0	15.7 ± 2.1	< 0.001

*AHI – apnea-hypopnea index, BMI – body mass index, IOPI – Iowa oral performance instrument, BM – BodyMetrix™, Muscle thicknesses measured in centimeters.

Polysomnography results

The median apnea-hypopnea index (AHI) was 16.5 [5.6 – 30.6] events/h scored in polysomnography (P <0.001). OSA was diagnosed by polysomnography in 54 (79.4%) patients.

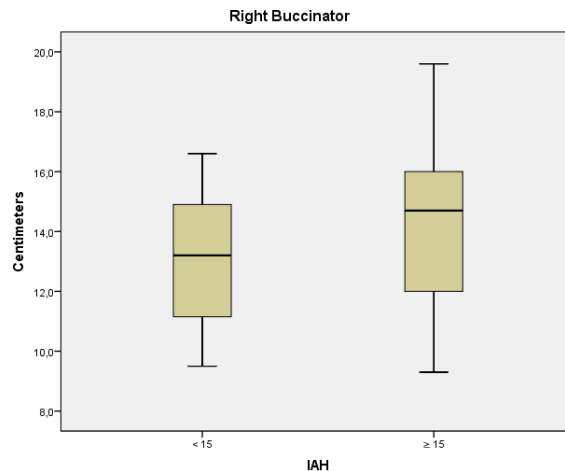
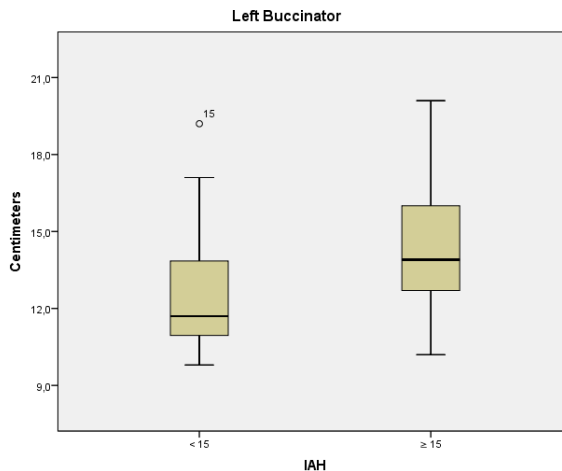
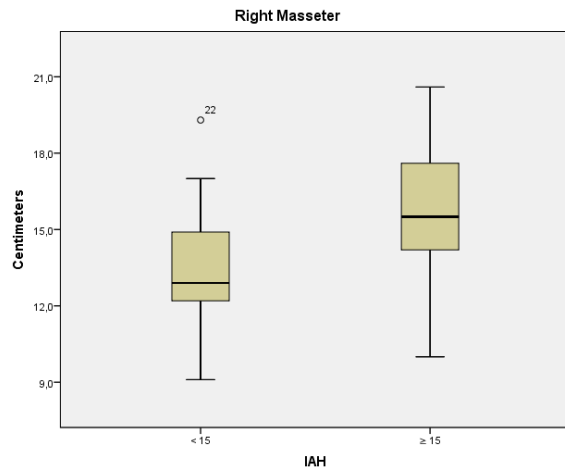
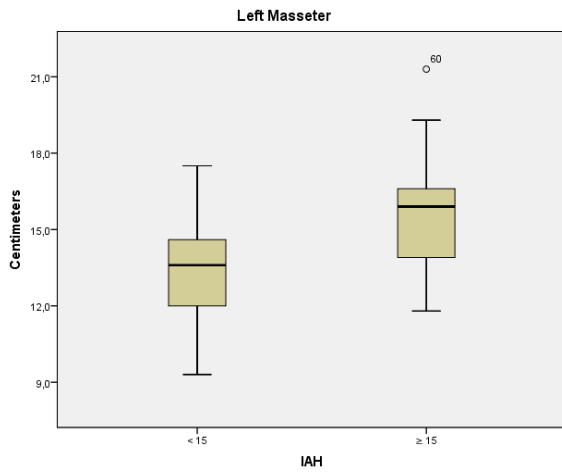
CASA score results

The diagnostic accuracy data showed a sensitivity of 67.39% (CI: 51.98% - 80.47%), specificity of 72.73% (CI: 49.78% – 89.27%) and accuracy of 69.12% (CI: 56.74 % - 79.76%). CASA score was 0 in 15 (48.4%) of the subjects without OSA, CASA score > 0 in 16 (51.6%) of the subjects without OSA, CASA score 0 in 7 (18.9%) with OSA diagnose and 30 (81.1%) CASA score > 0 in subjects with OSA diagnosed by polysomnography.

Anatomical results

On muscular anatomy thickness OSA participants had significantly higher figures in comparison of non-OSA participants. Based on masseters both sides (P<0.001), buccinators right and left (P=0.023 and P=0.002), respectively. The results of these comparisons shows distinct outcomes of those with CASA score 0 and > 0 with better results in masseter muscle when compared with buccinators, as showed in table 2.

Table 2: Comparison of muscle thickness of masseters and buccinators between groups:



* the vertical line is the thickness of the muscle in centimeters, the horizontal line is the apnea-hypopnea index (AHI) below or equal to 5 (non-OSA) and above 5 (OSA diagnosis); the box represent interquartile range, the circles represent the outliers.

On tongue maximum thickness OSA participants had similar figures in comparison of non-OSA participants (P=0.319).

Generated-pressure results

The tongue-generated mean peak measurement showed similar behavior between groups with no statistical significance (P=0.55). Based on right and left cheeks-generated pressure remained with no distinct performance (P=0.60 and P=0.22), respectively.

Correlations

On Spearman’s correlation of BodyMetryx™ measurement of masseter and AHI was found a moderate relationship on the left masseters with rho=0.58 (P<0.001) and on the

right masseters with $\rho=0.54$ ($P<0.001$). An adequate relationship between BodyMetryx™ measurement of buccinator and AHI was found with $\rho=0.48$ ($P<0.001$) on the left buccinators and $\rho=0.34$ ($P=0.004$) on the right one.

On Spearman's correlation of BodyMetryx™ measurement of masseter and CASA score based on CASA score = 0 and CASA score > 0 it was found a moderate relationship of CASA score and right and left masseters with $\rho=0.54$ and $\rho=0.42$ ($P<0.001$ and $P<0.001$), respectively. On correlation of thickness of buccinator and CASA score an adequate relationship was found in right and left buccinators with $\rho=0.27$ and $\rho=0.30$ ($P=0.025$ and $P=0.011$), respectively.

Based on BodyMetryx™ thickness the left masseter showed a very strong relationship with right masseter thickness with $\rho=0.79$ ($P<0.001$), and a moderate relationship with right cheeks-generated pressure $\rho=0.50$ ($P<0.001$) and left one with $\rho=0.58$ ($P<0.001$). The right masseter thickness showed the same relationship as presented the left one. Right cheeks-generated pressure showed a strong relationship with left cheeks with $\rho=0.66$ ($P<0.001$).

On Spearman's correlation of tongue-generated mean pressure and AHI showed no correlation $\rho = - 0.01$ ($P = 0.42$). When correlating cheeks-generated pressure evaluation the groups were statistical different in the left cheeks performance ($P=0.037$). Based on Spearman's correlation of left cheek with AHI $\rho = 0.12$ ($P=0.42$) and right cheek with AHI $\rho = 0.09$ ($P=0.48$) demonstrating no correlation between the variables.

The tongue- and cheeks-generated pressure measurement on Spearman's correlation showed no association between CASA score groups. The tongue-generated mean peak pressure with $\rho= - 0.21$ ($P=0.88$), the cheeks-generated mean peak pressure showed in right and left cheeks with $\rho=0.12$ ($P=0.34$) and $\rho = 0.22$ ($P=0.70$), respectively.

The tongue-generated mean peak pressure showed an adequate relationship with right cheeks-generated pressure with $\rho=0.25$ ($P=0.039$), and tongue maximum thickness with $\rho = - 0.27$ ($P=0.024$). The left cheek-generated mean peak pressure demonstrated a very strong relationship with right cheek-generated pressure with $\rho=0.81$ ($P< 0.001$). The right cheek-generated pressure showed an adequate correlation with tongue-generated mean peak pressure with $\rho = 0.25$ ($P=0.039$).

DISCUSSION

In the present study we found that OSA participants had greater masseters and buccinators muscle thickness, were significantly older, the majority was men, presented greater BMI, neck circumference, waist circumference and CASA score > 0. A study including only male participants with OSA evaluated jaw muscle including masseter and medial pterygoid muscle showing that participants with greater muscle thickness present flat mandibular and

occlusal planes and gonadal angles.²² These findings corroborate our previous findings that greater thickness masseter and jaw muscle may help to identify subjects with greater probability of having OSA. A study with a similar method as ours was the evaluation the diaphragm thickness in OSA and non-OSA participants, showing that OSA participants presented a greater thickness and it correlated with OSA severity.²³

A study evaluated the submental area in seek of tongue thickness in OSA population and presented a correlation between tongue thickness and OSA severity concluding that ultrasonography is useful in predicting OSA severity.²⁴ A few studies evaluated the tongue dynamic during drug-induced sleep with ultrasonography²⁵ or during awake time in relation of Muller maneuver.²⁶ One study evaluated the soft tissue including the tongue with a different device, the magnetic resonance imaging and participants with OSA had larger tongue than the control group.²⁷ However, the present study did not find differences between OSA and non-OSA groups in tongue thickness.

The present study is the first to evaluate participants based on CASA score correlating with muscle thickness of masseters and buccinators. CASA score as novel predictor tool with correlated strongly with muscle thickness of masseter and buccinators showing that OSA patients show greater figures of muscle thickness compared to non-OSA participants. We were unable to find another published data comparing those aspects with OSA and non-OSA participants. A recent study evaluated the thickness of the tongue mainly on OSA participants and compared the thickness in contraction in mid-sagittal and coronal planes showing that in coronal plane is best to identify the tongue contraction. However, non-OSA participants were not included in this study. Additionally, buccinators and masseters were not included in the study evaluation.²⁸ Another study compared participants with severe OSA to subjects with mild and moderate OSA showing similar results of the present study, that severe OSA patients have greater muscle thickness compared to the other OSA group.²⁹ However, the authors evaluated only submental area and did not include a control group. CASA score showed an adequate correlation to masseter and buccinators muscular thickness, cheeks-generated pressure and AHI>5.

In relation to tongue-generated pressure the tongue mean peak did not differ between study and control groups.^{17, 18, 30} Cheeks-generated pressure evaluation showed similar behavior between groups. This is the very first and unique study to evaluate cheeks-generated pressure in OSA population. Studies with healthy subjects were developed identifying sex differences³¹, healthy individuals showing distinctions between age and sex in lips, tongue and cheeks strength and endurance^{32, 33}.

Limitations

The present study evaluated a large sample with adequate outcome assessment, even though a larger study could be more powered to show more robust associations in variables

we were underpowered to investigate. The evaluation of the tongue-generated pressure in only one point of the tongue it is an harassing limitation that may have influenced in the non-significantly results and correlation with the ultrasonography evaluation, CASA score and AHI when groups were compared.

CONCLUSION

OSA subjects tend to present greater thickness of masseters and buccinators muscles, while the thickness of the tongue did not differ between groups. The CASA score results were greater than zero in OSA subjects while the control group showed CASA score zero. Tongue, right and left cheeks show similar performance of their pressure in OSA and non-OSA subjects. Tongue activity and tongue thickness were correlated; masseters thicknesses were correlated to CASA score and cheeks-generated pressure evaluation. A tool as CASA score and AHI correlated to masseter muscle thickness, both identifying properly individuals with probable OSA and differentiate them from a control group. Further studies with larger sample are advised.

ACKNOWLEDGEMENTS

This study was financed in part by the Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - finance code 001.

Research Support Foundation of Rio Grande do Sul State (FAPERGS) by PPSUS 2017

References

-
- 1 Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev.* 2010;90(1):47-112.
 - 2 Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet.* 2014;383(9918):736-47.
 - 3 Rundo JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med.* 2019;86(9 Suppl 1):2-9.
 - 4 Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis.* 2020;113(5):350-358.
 - 5 Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnoea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009;373(9657):82-93.
 - 6 Tietjens JR, Claman D, Kezirian EJ, De Marco T, Mirzayan A, Sadroonri B, Goldberg AN, Long C, Gerstenfeld EP, Yeghiazarians Y. Obstructive Sleep Apnea in Cardiovascular Disease: A Review of the Literature and Proposed Multidisciplinary Clinical Management Strategy. *J Am Heart Assoc.* 2019;8(1):e010440.

-
- 7 Gonzaga C, Bertolami A, Bertolami M, Amodeo C, Calhoun D. Obstructive sleep apnea, hypertension and cardiovascular diseases. *J Hum Hypertens.* 2015;29(12):705-12.
 - 8 Kimura H, Ota H, Kimura Y, Takasawa S. Effects of Intermittent Hypoxia on Pulmonary Vascular and Systemic Diseases. *Int J Environ Res Public Health.* 2019;16(17):3101.
 - 9 Chien CY, Chen JW, Chang CH, Huang CC. Tracking Dynamic Tongue Motion in Ultrasound Images for Obstructive Sleep Apnea. *Ultrasound Med Biol.* 2017;43(12):2791-2805.
 - 10 Manlises CO, Chen JW, Huang CC. Dynamic tongue area measurements in ultrasound images for adults with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 2020;29(4):e13032.
 - 11 Huang YC, Hsu YB, Lan MY, Yang MC, Kao MC, Huang TT, Lan MC. Dynamic tongue base thickness measured by drug-induced sleep ultrasonography in patients with obstructive sleep apnea. *J Formos Med Assoc.* 2021;120(1 Pt 2):354-360.
 - 12 Beddis H, Pemberton M, Davies S. Sleep bruxism: an overview for clinicians. *Br Dent J.* 2018;225(6):497-501.
 - 13 Wieczorek T, Wieckiewicz M, Smardz J, Wojakowska A, Michalek-Zrabkowska M, Mazur G, Martynowicz H. Sleep structure in sleep bruxism: A polysomnographic study including bruxism activity phenotypes across sleep stages. *J Sleep Res.* 2020;29(6):e13028.
 - 14 Saito M, Yamaguchi T, Mikami S, Watanabe K, Gotouda A, Okada K, Hishikawa R, Shibuya E, Lavigne G. Temporal association between sleep apnea-hypopnea and sleep bruxism events. *J Sleep Res.* 2013
 - 15 Tan MWY, Yap AU, Chua AP, Wong JCM, Parot MVJ, Tan KBC. Prevalence of Sleep Bruxism and Its Association with Obstructive Sleep Apnea in Adult Patients: A Retrospective Polysomnographic Investigation. *J Oral Facial Pain Headache.* 2019;33(3):269–277.
 - 16 Blumen MB, de La Sota AP, Quera-Salva MA, Frachet B, Chabolle F, Lofaso F. Tongue mechanical characteristics and genioglossus muscle EMG in obstructive sleep apnoea patients. *Respir Physiol Neurobiol.* 2004;140(2):155-64.
 - 17 Kanezaki M, Ogawa T, Izumi T. Tongue Protrusion Strength in Arousal State Is Predictive of the Airway Patency in Obstructive Sleep Apnea. *Tohoku J Exp Med.* 2015;236(4):241-5.
 - 18 Birk R, Stuck BA, Maurer JT, Schell A, Müller CE, Kramer B, Hoch S, Sommer JU. Maximum isometric tongue force in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2021;278(3):893-900.
 - 19 Bossuyt PM, Reitsma JB, Bruns DE, Gatsonis CA, Glasziou PP, Irwig L, Lijmer JG, Moher D, Rennie D, de Vet HCW, Kressel HY, Rifai N, Golub RM, Altman DG, Hooft L, Korevaar DA, Cohen JF, For the STARD Group. STARD 2015: An Update List of Essential Items for Reporting Diagnostic Accuracy Studies. *BMJ.* 2015;351:h5527.
 - 20 Prikladnicki A, Martinez D, Sousa LCCR, Gomes E, Gonçalves SC. Cheeks appearance as a novel predictor of obstructive sleep apnea: The CASA score study. *Chest.* 2021 [in prelo]

-
- 21 IOPI user manual in IOPI® Medical LLC 11920 198th Ave NE Redmond, www.IOPImedical.com Accessed in June 17th of 2021.
- 22 Gionhaku N, Lowe AA. Relationship between jaw muscle volume and craniofacial form. *J Dent Res*. 1989;68(5):805-9.
- 23 Pazarlı AC, Özmen Z, İnönü Köseoğlu H, Ekiz T. Ultrasonographic measurement of the diaphragm thickness in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Breath*. 2020;24(1):89-94.
- 24 Hussein SA, Kamel KM, Kaddah SZ, Abd El-Hamid EE, Shaban MM. Role of ultrasonography in assessment of anatomic upper airway changes in patients with obstructive sleep apnea. *Adv Respir Med*. 2020;88(6):548-557.
- 25 Abuan MRA, Lin WN, Hsin LJ, Lee LA, Fang TJ, Chen NH, Lo YL, Li HY. Tongue imaging during drug-induced sleep ultrasound in obstructive sleep apnea patients. *Auris Nasus Larynx*. 2020;47(5):828-836.
- 26 Chen JW, Chang CH, Wang SJ, Chang YT, Huang CC. Submental ultrasound measurement of dynamic tongue base thickness in patients with obstructive sleep apnea. *Ultrasound Med Biol*. 2014 ;40(11):2590-8.
- 27 Barrera JE, Pau CY, Forest VI, Holbrook AB, Popelka GR. Anatomic measures of upper airway structures in obstructive sleep apnea. *World J Otorhinolaryngol Head Neck Surg*. 2017 21;3(2):85-91.
- 28 Al-Sherif M, He B, Schwarz EI, Cheng M, Said AF, AbdelWahab NH, Refat N, Luo Y, Ratneswaran D, Steier J. Ultrasound assessment of upper airway dilator muscle contraction during transcutaneous electrical stimulation in patients with obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis*. 2020;12(Suppl 2):S139-S152.
- 29 Bilici S, Engin A, Ozgur Y, Ozlem Onerci C, Ahmet Gorkem Y, Aytul Hande Y. Submental Ultrasonographic Parameters among Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;156(3):559-566. doi: 10.1177/0194599816684109.
- 30 Mortimore IL, Bennett SP, Douglas NJ. Tongue protrusion strength and fatigability: relationship to apnoea/hypopnoea index and age. *J Sleep Res*. 2000;9(4):389-93.
- 31 Clark HM, Solomon NP. Age and sex differences in orofacial strength. *Dysphagia*. 2012;27(1):2-9.
- 32 Jeong DM, Shin YJ, Lee NR, Lim HK, Choung HW, Pang KM, Kim BJ, Kim SM, Lee JH. Maximal strength and endurance scores of the tongue, lip, and cheek in healthy, normal Koreans. *J Korean Assoc Oral Maxillofac Surg*. 2017;43(4):221-228.
- 33 Abe T, Wong V, Spitz RW, Viana RB, Bell ZW, Yamada Y, Chatakondi RN, Loenneke JP. Influence of sex and resistance training status on orofacial muscle strength and morphology in healthy adults between the ages of 18 and 40: A cross-sectional study. *Am J Hum Biol*. 2020;32(6):e23401.

9 CONCLUSÕES E CONSIDERAÇÕES FINAIS

O *CASA score* é um novo e adequado preditor para AOS por meio da identificação da aparência das bochechas dos indivíduos com suspeita de AOS. O *CASA score* correlacionou-se ao índice de apneia-hipopneia (IAH) e identificou adequadamente sujeitos com provável AOS, diferenciando-nos do grupo controle. A avaliação aprofundada e minuciosa da anatomia e funcionalidade de língua, masseter e bucinador trouxeram dados mais acurados na população estudada. Encontrou-se masseter e bucinador mais espessos na população com AOS, enquanto que a espessura de masseter correlacionou-se ao *CASA score* e à avaliação de pressão da bochecha; ao mesmo tempo que a espessura da musculatura de masseter correlacionou-se ao IAH. Em relação à língua, sua espessura e sua atividade muscular não apresentaram diferenças entre os grupos estudados, entretanto, a atividade muscular da língua e sua espessura correlacionaram-se.

Futuros estudos são necessários para a validação externa do *CASA score* e para confirmação dos achados anatômicos e funcionais encontrados. Os achados originais do presente estudo trazem novos direcionamentos para futuras pesquisas clínicas em apneia obstrutiva do sono.

10 APOIO FINANCEIRO

O projeto de pesquisa foi parcialmente financiado pela Fundação de Amparo à Pesquisa do Rio Grande do Sul (FAPERGS) pelo edital PPSUS edital 2017.

Aline Prikladnicki recebeu bolsa da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código financiador 001.