UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU

SÍLVIA DE CARVALHO ALVARENGA

**Eficiência do aparelho intraoral no tratamento da síndrome da
apneia obstrutiva do sono em obesos grau III**

BAURU
2018

SÍLVIA DE CARVALHO ALVARENGA

**Eficiência do aparelho intraoral no tratamento da síndrome da
apneia obstrutiva do sono em obesos grau III**

Tese apresentada a Faculdade de Odontologia de Bauru da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências no Programa de Ciências Odontológicas Aplicadas, na área de concentração de Saúde Coletiva.

Orientadora: Profa. Dra. Sílvia H. de C. Sales Peres

Versão Corrigida

BAURU

2018

Alvarenga, Silvia

Eficiência do aparelho intraoral no tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono em obesos grau III / Silvia de Carvalho Alvarenga. – Bauru, 2018.

116p. : il. ; 31cm.

Tese (Doutorado) – Faculdade de Odontologia de Bauru. Universidade de São Paulo

Orientadora: Profa. Dra. Silvia H. de C. Sales Peres

Nota: A versão original desta tese encontra-se disponível no Serviço de Biblioteca e Documentação da Faculdade de Odontologia de Bauru – FOB/USP.

Autorizo, exclusivamente para fins acadêmicos e científicos, a reprodução total ou parcial desta dissertação/tese, por processos fotocopiadores e outros meios eletrônicos.

Assinatura:

Data:

Comitê de Ética da FOB-USP
Protocolo nº:49811615.1.0000.5417
Data: 06/06/2016

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho a meus pais Theóphilo Roque de Abreu Alvarenga (*in memorian*) e Ednea Carvalho de Abreu Alvarenga, anjos de Deus na Terra, exemplos de fé, honestidade, humildade e amor ao próximo. Sem o apoio e incentivo de vocês, a realização desse sonho não seria possível. Vocês são os responsáveis pelo meu crescimento pessoal e profissional, os amo de todo meu coração.

A Deus, o autor da minha fé, minha rocha, meu refúgio e socorro bem presente. A Ti toda honra e toda glória.

AGRADECIMENTOS

À profa. Dra. Silvia Helena de Carvalho Sales Peres pela orientação, paciência, incentivo e confiança em mim depositados. Pelo carinho e ao mesmo tempo firmeza com que se posicionou em momentos difíceis da jornada, sempre sendo um porto seguro em que me apoiar. Exemplo de profissionalismo e amor à docência. Sem sua ajuda, seus conselhos e ensinamentos, eu não teria chegado até aqui.

À Profa. Dra. Silke Anna Theresa Weber, além de excelente profissional na sua área de atuação, uma pessoa sem igual. Sua serenidade diante dos problemas é algo reconfortante, sempre com uma palavra de alívio. Sua orientação, seus conhecimentos e seu apoio me guiaram até esse momento.

Ao Prof. Dr. Celso Leite, profissional dedicado, uma pessoa muito querida, que me estendeu a mão e me abriu portas para que eu pudesse iniciar esse trabalho. Sua gentileza e educação são admiráveis. Sua colaboração foi essencial para que eu chegasse aqui.

Ao prof. Dr. Gastão Moura Neto e sua esposa Rosana Furquim Moura, amigos mais que queridos, pessoas incríveis, profissionais dedicados. Não tenho palavras para agradecer sua amizade, seu apoio, incentivo, pelo conhecimento compartilhado. Sem vocês, essa conquista não seria possível.

Aos meus irmãos, cunhados e sobrinhos, pelo amor e apoio sempre. Vocês foram essenciais.

Ao amigo Jefferson Luis Barros, pela sua colaboração, pela sua imensa paciência, conselhos e disposição em ajudar. Você é um profissional sensacional, muito competente e dedicado. Sem sua preciosa ajuda eu jamais teria conseguido.

Aos amigos Rafaela Soares Bonato, Ana Virgínia, Andres Dario Guzman e Fabiano da Costa Aznar, por estarem comigo todos os dias, nos momentos de descontração e principalmente naqueles em que nada parecia dar certo, sempre com palavras de incentivo. Com certeza vocês fazem parte dessa vitória.

Aos amigos Francisco Juliherme de Andrade e Adriana de Freitas Aznar e Joselene Yamashita sempre solícitos, prontos para ajudar. Sou grata por tê-los como amigos.

À secretária do Departamento de Saúde Coletiva da FOB-USP, Silvia Tonin, pelas informações precisas e convivência amigável.

À equipe do laboratório do sono da FMB-UNESP, pela paciência e colaboração, sem vocês eu não conseguiria.

À toda equipe da Clínica Perfil de Botucatu, que me acolheu e me ajudou muitíssimo na realização dessa empreitada.

À toda equipe do ambulatório de Gastrocirurgia da FMB-UNESP, pela acolhida, pelo carinho, pela disposição em ajudar. Em especial à Renata Cristina Peloso Macero, Priscila e Luciana, vocês são pessoas e profissionais espetaculares.

Aos colegas de doutorado, pela convivência agradável e troca de informações.

Aos pacientes que participaram desse trabalho, pessoas incríveis que se dispuseram a me ajudar nesse estudo e cederam tempo precioso para que tudo isso fosse possível. A vocês meu agradecimento sincero.

Ao Sr. José Roberto Ramos, pelo apoio, compartilhamento de conhecimento e pela cessão dos aparelhos, sem os quais esse trabalho não poderia ser realizado.

À Faculdade de Medicina de Botucatu-UNESP, que abriu suas portas para que eu pudesse realizar esse estudo.

À Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), pela bolsa concedida.

RESUMO

Os aparelhos intraorais (AIOs) de avanço mandibular, têm sido sugeridos como tratamentos alternativos aos intolerantes ou não aderentes à pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), no entanto não há estudos que avaliem a efetividade de AIO em pacientes obesos grau III, população bastante afetada pela presença de SAOS. Por isso este ensaio clínico randomizado teve por objetivo avaliar a melhora na qualidade de sono, qualidade de vida, sonolência diurna e gravidade de SAOS, antes e após o uso de AIO, comparado com o uso da placa ajustável de silicone, em pacientes com grau III de obesidade. A amostra foi composta por quarente e cinco pacientes com AOS leve/moderada/severa, foram aleatoriamente divididos em dois grupos paralelos: AIO e controle passivo (placa ajustável de silicone). Foram aplicados questionários relativos à qualidade de vida, presença de sonolência diurna excessiva e qualidade do sono e também foram submetidos a exames de polissonografia antes do início e depois de 45 dias de uso do tratamento. Não houve diferença significativa nas variáveis idade e medidas antropométricas entre grupos ($p < 0,001$). Diferenças foram encontradas na qualidade de vida, sonolência diurna e qualidade do sono, em favor do tratamento com AIO ($p < 0,001$) e houve melhora significativa no índice de apneia-hipopneia (IAH) entre o baseline e pós-tratamento no grupo AIO ($p < 0,001$). Pode-se concluir que o AIO proposto foi eficiente e pode ser considerado tratamento alternativo ou coadjuvante viável da SAOS em pacientes obesos grau III.

Palavras-chave: Obesidade. Apneia obstrutiva do sono. Aparelho intraoral de avanço mandibular.

ABSTRACT

Efficiency of intraoral appliance in the treatment of obstructive sleep apnea syndrome in grade III obesities

Intraoral appliances (AIOs) of mandibular advancement have been suggested as alternative treatments to those intolerant or non-adherent to continuous positive airway pressure (CPAP); however, there are no studies evaluating the effectiveness of AIO in grade III obese patients, population affected by the presence of OSAS. Therefore, this randomized clinical trial aimed to evaluate the improvement in sleep quality, quality of life, daytime sleepiness and OSAS severity, before and after the use of AIO, compared to the use of adjustable silicone plaques in patients with grade III of obesity. The sample consisted of forty-five patients with mild / moderate / severe OSA, were randomly divided into two parallel groups: AIO and passive control (adjustable silicone plaque). Questionnaires related to quality of life, excessive daytime sleepiness and sleep quality were applied and polysomnography examinations were also performed before and after 45 days of treatment. There was no significant difference in the variables age and anthropometric measurements between groups ($p < 0.001$). Differences were found in quality of life, daytime drowsiness and sleep quality in favor of AIO treatment ($p < 0.001$) and there was a significant improvement in apnea-hypopnea index (AHI) between the baseline and post-treatment in the AIO group ($p < 0.001$). It can be concluded that the proposed AIO was efficient and could be considered a viable alternative or adjuvant treatment of OSAS in grade III obese patients.

Key words: Obesity. Obstructive sleep apnea. Oral appliance.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

FIGURA 1.	Fluxograma do protocolo do estudo	41
FIGURA 2.	Imagem do aparelho intraoral.....	42
FIGURA 3.	Imagem dos tubos sagitais e conexão	43
FIGURA 4.	Imagem da conexão em fibra de vidro	43
FIGURA 5.	Imagem do garfo utilizado para registro de mordida	43
FIGURA 6.	Imagem da placa ajustável de silicone.....	44
FIGURA 7.	Quadro com classificação nutricional	45
FIGURA 8.	Fluxograma demonstrativo do curso dos pacientes pelo estudo.....	53
FIGURA 9.	Gráfico com as características dos pacientes	54
FIGURA 10.	Gráfico com a porcentagem de pacientes de acordo com grau de severidade de apneia	54

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	- Características dos pacientes no baseline.....	55
Tabela 2	- Desfechos para qualidade de vida	56
Tabela 3	- Desfecho para sonolência diurna e qualidade de sono.....	57
Tabela 4	- Desfecho para satisfação com o tratamento	57
Tabela 5	- Avaliação final para tratamento proposto	58

LISTA DE ABREVIATURA E SIGLAS

AAMS	Associação Americana de Medicina do Sono
AIO	Aparelho intraoral
AO	Apneia Ostrutiva
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
CC	Circunferência cervical
Cci	Circunferência cintura
CPAP	Pressão Positiva Contínua de Ar
CQ	Circunferência quadril
CSF	Componente saúde Física
CSM	Componente saúde mental
ESE	Escala de sonolência de Epworth
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAH	Índice de apneia-hipopneia
IBM	International Business Machine
IMC	índice de massa corporal
PS	Placa de silicone
RCQ	Relação cintura-quadril
SAOS	Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
SDE	Sonolência diurna excessiva
SPSS	Statistical package for social science
VAS	Vias aéreas superiores

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	REVISÃO DE LITERATURA.....	19
2.1	OBESIDADE.....	19
2.2	SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	22
2.3	OBESIDADE E SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	26
2.4	TRATAMENTOS	29
3	PROPOSIÇÃO	35
4	MATERIAL E MÉTODOS.....	39
4.1	DESENHO DO ESTUDO.....	39
4.2	PROTOCOLO DO ESTUDO	40
4.3	ORIENTAÇÃO AOS PACIENTES	41
4.4	INTERVENÇÕES	41
4.4.1	Propriedades técnicas.....	42
4.4.2	Componentes e funções.....	42
4.4.3	Procedimentos clínicos e odontológicos laboratorias	43
4.5	MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS	44
4.6	PREVALÊNCIA DE SAOS.....	46
4.7	DESFECHOS PRIMÁRIOS	46
4.7.1	Qualidade de vida.....	46
4.7.2	Sonolência Diurna	47
4.7.3	Qualidade do sono	47
4.8	DESFECHO SECUNDÁRIO.....	47
4.9	SATISFAÇÃO COM O TRATAMENTO	48
4.10	ANÁLISE ESTATÍSTICA	49

5	RESULTADOS.....	53
5.1	CARACTERÍSTICAS DOS PACIENTES	53
5.2	DESFECHOS PRIMÁRIOS	55
5.2.1	Qualidade de vida.....	55
5.2.2	Sonolência diurna excessiva e Qualidade do sono	56
5.3	DESFECHO SECUNDÁRIO	57
5.4	SATISFAÇÃO COM TRATAMENTO	57
6	DISCUSSÃO	61
7	CONCLUSÕES	71
	REFERÊNCIAS.....	75
	APÊNDICES.....	93
	ANEXOS	99

1 Introdução

1 INTRODUÇÃO

A obesidade é uma doença crônica, multifatorial, influenciada por fatores genéticos, ambientais e psicológicos que envolvem aspectos psicossociais e culturais (DAHYA; KAMAL; GUPTA, 2012). A Organização Mundial da Saúde (OMS), define obesidade como sendo um acúmulo anormal ou excessivo de gordura corporal, que apresenta risco para saúde das pessoas (OMS, 2016a). Ela desperta um grande interesse e preocupação, na medida em que está associada à etiologia e ao agravamento de uma gama de doenças não infecciosas e ao aumento significativo da mortalidade, com diminuição da expectativa de vida em 5 a 10 anos (KUK et al., 2011; PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION, 2009). A mudança no perfil nutricional ocorrido tanto em países desenvolvidos, quanto em desenvolvimento, voltou a atenção da saúde pública mundial ao aumento global da incidência e prevalência da obesidade, substituindo a preocupação que antes era com a subnutrição e doenças infecciosas, levando-a a ser considerada uma epidemia global que ameaça o bem-estar e a qualidade de vida das pessoas (KOPELMAN, 2000; OMS, 2016a; 2016b).

A obesidade é definida quando o índice de massa corporal (IMC), medido através do cálculo do peso(kg) / altura(m²) é ≥ 30 kg/m² (OMS, 2016a). As morbidades associadas à obesidade são muitas, dentre elas estão a diabetes tipo 2, doenças gastrointestinais, doenças cardiovasculares, alguns tipos de câncer, doença periodontal, e problemas respiratórios, entre outros (RITCHIE, 2007; CEFALU et al., 2015; FHRU, 2017).

Nos últimos anos, tem ficado mais evidente a relação entre obesidade e o sono (ALONZO-ALVAREZ et al., 2014). Ela está associada à uma queda na quantidade e qualidade de sono, dobrando os problemas subjetivos relacionados a ele, quando se compara indivíduos obesos com não obesos (VGONTZAS et al., 2008; GANGWISH et al., 2005).

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), é uma doença crônica, cada vez mais comum e está associada a inúmeros efeitos adversos (JORDAN, 2014). Assim como acontece na obesidade, é de etiologia multifatorial, e pode ser definida como sendo uma desordem respiratória do sono caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores

(AASM, 2014). Ronco, pausas na respiração, respiração bucal, sonolência diurna, dor de cabeça matinal, irritabilidade estão entre os sintomas mais comuns relacionados à SAOS.

Mesmo sendo uma doença altamente prevalente, infelizmente a SAOS é subdiagnosticada, a maioria dos pacientes desconhecem sua condição e permanecem sem tratamento (AASM, 2016; SENARATNA, 2017). Quando não tratada, a SAOS pode resultar em consequências que aumentam a morbidade e mortalidade (KOO et al., 2016). Ela está fortemente relacionada com várias doenças, inclusive diabetes tipo 2, derrame cerebral, hiperlipidemia, hipertensão, infarto do miocárdio e depressão, entre outras. Doenças essas que levam a uma queda na qualidade de vida (SENARATNA et al., 2016; SOKWALLA et al., 2017).

A obesidade é reconhecidamente o principal fator de risco reversível para a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS), há uma correlação linear entre obesidade e SAOS (YOUNG, SKATRUD, PEPPARD, 2006; CHEN et al., 2014). Há um decréscimo na atividade da musculatura no trato respiratório das vias aéreas superiores (VAS) em pacientes obesos, decorrentes de depósitos de gordura que ocorrem nessa região, favorecendo a ocorrência de episódios de apneia e hipóxia (CHEN et al., 2014). Desequilíbrios hormonais e metabólicos causados pela presença de obesidade podem afetar a patogênese da SAOS e ser importantes fatores de risco para ocorrência de doenças cardiovasculares em pacientes com SAOS (ONG et al., 2013; CARNEIRO, ZANELLA, 2018).

O papel da obesidade no desenvolvimento da SAOS já é bem estabelecido, mas evidências também apontam para um potencial efeito recíproco. A SAOS contribui, através de um mecanismo complexo, tanto no desenvolvimento, quanto no reforço da obesidade. Essa contribuição se deve a mudanças de gasto energético durante o sono e períodos de vigília, mecanismos neuro-hormonais que controlam a saciedade e a fome e alterações na duração do sono (ONG et al., 2013).

O tratamento de eleição para SAOS é a pressão positiva contínua nas vias respiratórias (CPAP), que tem por objetivo melhorar a ventilação alveolar e diminuir o esforço respiratório, através da aplicação não invasiva de ventilação mecânica, ocasionando um fluxo de ar contínuo que funciona como impedor do colapso das vias aéreas (COSTA, 2004; WEAVER et al., 2014). Entretanto, embora apresente eficácia para a todos os níveis de gravidade de SAOS, alguns problemas

com a tolerância e o grau de adesão ao mesmo, tem resultado em um estímulo para potenciais tratamentos (YOUNG, COLLOP, 2014; WEAVER et al., 2014).

Aparelhos intraorais (AIOs) de avanço mandibular, tem sido recomendados como uma alternativa terapêutica viável aos não aderentes ou intolerantes ao CPAP (QASEEM et al., 2013; RAMAR et al., 2015). Os AIOs têm por objetivo prevenir a ocorrência da obstrução das vias aéreas superiores, devido ao colapso entre a orofaringe e a base da língua. São aparelhos para serem usados dentro da boca, durante o sono (ALMEIDA et al., 2008).

Para pacientes com grau III de obesidade a perda de peso cirúrgica pode ser uma indicação de tratamento, no entanto, muitas vezes, embora haja melhora na gravidade de SAOS, ela não é zerada. E o fato dessa população em especial ter um preparo pré-cirúrgico onde é necessária uma determinada perda de peso, os AIOs podem ser considerados como uma intervenção viável para eles (LOPES, 2013).

A saúde e a qualidade de vida dos pacientes com SAOS são imensamente prejudicadas pelo seu não tratamento, o que resulta em aumento da sonolência diurna, alterações de humor, aumento do risco de ocorrência de acidentes de trabalho por diminuição da atenção e percepção (WEAVER et al., 2014). Além do mais, há um imenso ônus econômico relacionado a SAOS e suas consequências (WATSON, 2016).

Diante do aumento da prevalência da obesidade e da SAOS na população em geral e da profunda influência negativa que elas exercem sobre a qualidade de vida dos seus portadores, além dos riscos potenciais que ambas geram, separadamente ou em conjunto, para o desenvolvimento de morbidades que têm potencial para mortalidade, com alta taxa de comorbidades e ainda levando em consideração os problemas que muitas vezes afastam os pacientes do tratamento com CPAP, é que se torna interessante o estudo para avaliação do comportamento desse AIO em pacientes obesos grau III, tanto como tratamento alternativo aos intolerantes ao CPAP, quanto como um importante coadjuvante no tratamento com CPAP.

2 Revisão de Literatura

2 REVISÃO DE LITERATURA

2.1 Obesidade

A obesidade é uma doença crônica, caracterizada pelo acúmulo excessivo de gordura corporal que causa prejuízos à saúde do indivíduo (OMS, 2016a). De etiologia multifatorial, ela envolve fatores genéticos (determinantes da obesidade constitucional), fatores ambientais (prática de atividade física e dieta alimentar) e fatores psicológicos que abrangem os aspectos psicossociais e culturais. (DAHYA; KAMAL; GUPTA, 2012; GUILCHER et al., 2017). Também pode se definir a obesidade como sendo uma doença multifatorial, complexa, concatenada a uma gama de comorbidades, resultantes tanto de um perfil endócrino/metabólico deletério do tecido adiposo dilatado, quanto a um aumento da carga física imposta a vários órgãos / órgãos corporais (KYROU et.al., 2018).

Houve uma modificação do perfil nutricional em países desenvolvidos e em desenvolvimento, de forma a substituir a preocupação com a subnutrição e doenças infecciosas, pelo aumento da prevalência e incidência de obesidade. Mais de 2.1 bilhões de pessoas em todo o mundo tem sobrepeso ou obesidade, tornando-a um dos problemas mais graves de saúde pública, sendo considerada uma epidemia global que ameaça o bem-estar e a qualidade de vida das pessoas (KOPELMAN, 2000; OMS, 2016a, 2016b; OVERCOMING OBESITY, 2014). De acordo com Wannmacher (2016), “obesidade é uma pandemia e um problema multi-étnico que ocorre em países de alto, médio e baixo desenvolvimento econômico (especialmente nas áreas urbanas), afetando tanto homens quanto mulheres em todas as faixas etárias”. Reincidência e progressão, de um modo geral, também são atributos da obesidade, tornando-a uma doença importante e preocupante que pode levar à morte (BRAY, KIM, WILDING. 2017).

Em 2014, 641 milhões de adultos eram obesos, um crescimento alarmante se comparado com os 105 milhões existentes em 1975 e estima-se que em 2025 serão 18% de homens e mais de 21% de mulheres obesos e a prevalência global de obesidade severa ultrapassará os 6% em homens e 9% em mulheres (COLLABORATION NCDRF, 2016). Em 2016, a prevalência da obesidade nos Estados Unidos da América (EUA), em adultos com 20 anos ou mais era de 39,8% e quando a

prevalência foi limitada pela meia idade (40-59 anos), ela foi ainda maior, subindo para 42,8% (HALES, CARROLL, FRYAR, OGDEN, 2017). No Brasil essa taxa é de 22,1% (18,7-25,7) (OMS, 2016c). O impacto causado pela obesidade na economia global é bastante significativo, cerca de 2 trilhões de dólares/ano são gastos com obesidade, quase se igualando aos prejuízos causados pelo fumo ou violência armada (OVERCOMING OBESITY, 2014). Custos médicos relacionados a obesidade correspondem à uma taxa de 0,7 a 2,8% do total de gastos de um país e pessoas com obesidade têm 30% mais custos médicos que pessoas eutróficas (OGDEN, CARROLL, KIT, FLEGAL, 2014).

Pacientes obesos têm risco aumentado para o desenvolvimento de algumas comorbidades que podem afetar substancialmente seu estilo de vida, assim como podem aumentar o risco de mortalidade (OVERCOMING OBESITY, 2014). As células adiposas aumentadas que estocam a maioria do excesso de energia, juntamente com a gordura ectópica resultante da infiltração de alguns lipídeos em órgãos, como por exemplo o fígado, produzem e liberam uma diversidade de produtos metabólicos, hormonais e inflamatórios que causam danos em outros órgãos como as artérias, coração, fígado, músculo e pâncreas (BRAY, KIM, WILDING. 2017).

A Organização Mundial da Saúde (OMS) estima que 2.1 milhões (aproximadamente 5%) de um total de 59 milhões de mortes ocorridas no mundo, têm como causa a obesidade e suas complicações (OVERCOMING OBESITY, 2014). Todas as causas de mortalidade foram significativamente maiores em indivíduos obesos com maior grau de obesidade ($IMC > 35$) e o hazard ratio relativo à categoria de referência cresceu significativamente com o aumento do IMC, sendo de 2,71 (2,55, 2.86) para IMC de 40kg / m² a 60Kg / m² (FLEGAL, KIT, ORPANA, GRAUBARD, 2013; THE GLOBAL BMI MORTALITY COLLABORATION, 2016). Uma meta-análise de 239 estudos prospectivos em quatro continentes - The Global BMI Mortality Collaboration (2016) concluiu que peso e a obesidade são comuns, suas associações com maior mortalidade por todas as causas são amplamente semelhantes em diferentes populações.

A mortalidade geral é aumentada em 30% para cada incremento de 5 kg / m² no IMC. Para esse mesmo ganho ponderal, houve aumento da mortalidade de 40% para doenças vasculares, 60 a 120% para diabetes, doenças renais e hepáticas, 10% para câncer e 20% para doenças respiratórias, dentre elas a apneia do sono. A expectativa de vida é abreviada em 8 a 10 anos quando o IMC é ≥ 40 kg/

m² (PROSPECTIVE STUDIES COLLABORATION, 2009). No entanto, em 2014 pesquisadores encontraram que a expectativa de vida para pessoas com grau III de obesidade é diminuída em 6,5 anos para IMC $\geq 40\text{kg/m}^2$ a $44,9\text{kg/m}^2$ e em 8,9 anos para IMC $\geq 45\text{kg/m}^2$ a $49,9\text{kg/m}^2$. Esse montante se igualou ou superou o número de anos subtraídos da vida dos fumantes de cigarro entre os participantes com peso normal no mesmo estudo. Também encontraram que houve um risco continuamente aumentado de morte em geral e da maioria dos principais problemas de saúde com o aumento do IMC dentro do grupo com grau III de obesidade (KITAHARA et al., 2014).

Entre as doenças relacionadas à obesidade estão algumas das doenças não infecciosas crônicas mais prevalentes, e à medida que aumentam as taxas de obesidade, os riscos dessas doenças, como por exemplo, doença cardiovascular (DCV), diabetes tipo 2 (DM2), hipertensão, artrite, alguns tipos de câncer, apneia obstrutiva do sono (SAOS), doenças da articulação muscular e gastrointestinais. Além disso, pacientes obesos podem desenvolver preocupações que envolvem problemas psicológicos relacionados à sua condição (CEFALU, 2015; FRUH, 2017).

O estado inflamatório crônico de baixo grau promovido pela presença de obesidade está associado a disfunção vascular, distúrbios trombóticos, danos a múltiplos órgãos e disfunção metabólica e esses efeitos fisiológicos deletérios levam ao desenvolvimento de diversas morbidades, causando profundo impacto na mortalidade. (BLOCKHIN & LENTZ, 2013; FRHU, 2017).

Obesidade e gordura visceral têm papel relevante no fornecimento de biomarcadores inflamatórios, hormônios e proteínas de ligação que podem atuar de forma significativa na patogênese das desordens cardiometabólicas em nível molecular (LAM, MAK, IP, 2012, Obesidade, SAOS e síndrome metabólica). A condição natural metabolicamente ativa do excesso de gordura, juntamente com a própria abundância de tecido adiposo podem ser fatores relacionados à progressão de alguns tipos de câncer (EHEMAN et al., 2012; BOOTH et al., 2015).

A obesidade também está fortemente relacionada à SAOS, não apenas devido ao grande número de comorbidades que têm relação estreita com a SAOS, mas devido às modificações do tamanho do lúmen e à redução da complacência torácica resultante da gordura depositada na via aérea superior e tórax, que acabam favorecendo a ocorrência de SAOS (IP, 2002; ROMERO-CORRAL et al., 2010).

O risco relativo de mortalidade relacionada à obesidade pode ser reduzido devido à detecção mais precisa, diagnóstico e tratamento de comorbidades como diabetes, hipertensão, dislipidemia e apneia obstrutiva do sono (KYROU, 2014).

2.2 Apneia obstrutiva do sono

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é um dos distúrbios respiratórios relacionados ao sono mais comuns, relacionada a inúmeros efeitos adversos, ela é determinada por cessação completa (apneia) ou diminuição importante (hipopnéia) no fluxo de ar pelas vias aéreas superiores (JORDAN, McSHARRY, MALHOTRA, 2014). É uma doença crônica e progressiva caracterizada por episódios recorrentes de colapso das vias aéreas superiores durante o sono, enquanto o esforço respiratório permanece. Esses episódios estão relacionados à dessaturação da oxihemoglobina, redução da pressão intratorácica, fragmentação do sono e por conceito, devem durar no mínimo 10 segundos ou mais (AASM, 2014; VIEGAS, 2010; BERRY et al., 2012; DRÄGER, 2002; MARTINS et al., 2007; MARTINEZ, 1999). Esse fenômeno pode ocorrer em quaisquer fases do sono (DAL-FABBRO et al., 2010). Também são conseqüências da SAOS, a hipoxemia, hipercapnia, oscilações da pressão intratorácica e aumento da atividade simpática (EPSTEIN et al., 2009).

O índice de apnéia-hipopneia (IAH), o qual se refere ao número total de episódios de apnéia e hipopneia por hora de sono, é a melhor maneira de medir a presença e a gravidade da SAOS. O critério aplicado para classificar a gravidade da SAOS, de acordo com o AASM, baseia-se no IAH: leve é ≥ 5 a 14 eventos por hora, moderado é ≥ 15 a ≤ 30 eventos por hora e grave é mais de 30 eventos por hora de sono (AASM, 1999).

Para auxiliar no diagnóstico, é importante que os indivíduos com suspeita de SAOS sejam inqueridos sobre a presença de alguns sinais e/ou sintomas como sonolência diurna, cefaléia matinal, irritabilidade, pausas respiratórias testemunhadas, dificuldade de concentração, roncos, despertares, disfunções sexuais e noctúria (GUILLEMINAULT; TAKAOKA, 2009). Igualmente importante, é a realização de exame físico, além de análise da morfologia craniofacial individual para identificação de mudanças na maxila e mandíbula como possível fator co-

adjuvante no desenvolvimento da doença (ZONATO et al., 2003). Devem ser observadas também as características da oclusão dentária, exame nasal, tamanho e posicionamento da língua, idade e gênero, além da presença de obesidade (GUILLEMINAULT; TAKAOKA, 2009).

A SAOS é uma preocupação de saúde pública não apenas pela sua alta prevalência e relação com outras doenças graves (ela não é apenas um fator de risco, também pode ser um agravante dessas comorbidades), mas também devido ao impacto econômico e na saúde pessoal causado se ela permanecer não tratada (AASM, 2016). Considerado um dos principais fatores de risco para doenças cardiovasculares, a SAOS não afeta apenas a saúde do paciente, mas às vezes pode levar à morte noturna (TAKAMA, KURABAYASHI, 2009; HAMILTON, MEREDITH, WALKER A, SOLIN, 2009).

O AASM aumentou o número de centros de sono certificados de 500 em 2000 para 2500 nos dias de hoje (AASM, 2016). Apesar disso, a maioria dos pacientes não está ciente de sua condição e permanece sem tratamento por anos, o que os conduz à múltiplas consequências e sequelas. A prevalência de SAOS da população geral varia de 9% a 38% (IAH $\geq$ 5) e de 6% a 17% (IAH $\geq$ 15) (SENARATNA et al., 2017). Nos Estados Unidos da América (EUA) 12% (29,4milhões) de adultos têm SAOS e infelizmente, quase 80% desses norte-americanos continuam sem diagnóstico e, portanto, sem tratamento. Há uma estimativa de que 149,6 bilhões de dólares foram gastos em 2015, nos EUA com relação a SAOS não tratada (AASM, 2016).

Sonolência diurna, ronco alto, apneias testemunhadas, despertares noturnos, inquietação e cansaço crônico são alguns dos sintomas clássicos da SAOS. Esses sintomas podem se manifestar de maneira negativa no cotidiano dos pacientes com SAOS, inclusive interferindo em sua prática laboral, causando algumas limitações, como dificuldades para manter a atenção, aprender novas tarefas, realizar trabalhos monótonos e risco de ter mais dias de afastamento por doença (GUGLIELMI, 2015). Segundo estudo realizado por Jurado-Gámez et al. (2015), pacientes com SAOS apresentaram mais absenteísmo (> 30 dias) e menor produtividade do trabalho em comparação com indivíduos não apneicos (63,80% vs 83,20%, respectivamente).

A presença de SAOS pode resultar em um sono deficiente, não reparador, associado a um aumento significativo no risco de acidentes automobilísticos

(GOTTlieb et al., 2018). A *National Sleep Foundation* recomenda que as pessoas durmam 7 horas por noite ou mais para serem saudáveis e os despertares causados pela SAOS podem interferir nesse objetivo (WATSON et al., 2015). Dados de estudos recentes descobriram que 19% dos acidentes automobilísticos e 21% dos acidentes fatais são atribuíveis à deficiência de sono, que pode ser causada pela SAOS (GOTTlieb et al., 2018; TEFFT, 2014). Além disso, a SAOS em seu grau grave foi associada ao aumento do risco de acidente, mesmo entre aqueles sem sonolência excessiva autorreferida, reforçando a importância de um diagnóstico e tratamento adequados dessa doença (GOTTlieb et al., 2018).

O distúrbio do sono de curto prazo, decorrente da presença de SAOS pode contribuir para déficits cognitivos (por exemplo, problemas de atenção e memória), diferentes condições fisiológicas podem levar a diferentes problemas cognitivos, indicando que essa associação é multidimensional. (OLAITHE et al., 2017). Sofrer com SAOS não significa apenas estar cansado, com pouco sono resultando em sonolência diurna excessiva (SDE), ansiedade e problemas de concentração que podem levar a outros sérios prejuízos, como acidentes de trânsito (JEHAN et al., 2017).

A SDE também está relacionada à algumas consequências como, por exemplo, maior probabilidade de desenvolver incapacidades e ter uma redução de 4 anos da expectativa de vida sem essas incapacidades. Da mesma maneira a SDE está associada ao risco aumentado de mortalidade, tornando extremamente importante que se trate não só sua causa subjacente, mas também seu gerenciamento para que mais adiante seja evitada a sobrecarga associada à doença (NG, SHAW, PEETERS, 2018).

Ansiedade e depressão também podem estar relacionadas à presença de SAOS. Pacientes apnéicos apresentaram escores mais elevados do que o grupo controle, tendo IMC e tempo total de sono como melhores variáveis preditoras para os sintomas de humor, segundo Guglielmi et al. (2011).

As ocorrências fisiopatológicas (por exemplo, ativação simpática, alterações neuro-humorais, estresse oxidativo e inflamação), comuns à patogênese das doenças cardiometabólicas, são presumivelmente desencadeadas por hipóxia intermitente e interrupções do sono decorrentes da presença de SAOS. Esse evento pode vincular a presença de SAOS à desregulação metabólica em seres humanos (LAM ET AL, 2012).

Arritmia cardíaca, insuficiência cardíaca, síndrome metabólica e doença arterial coronariana são algumas das doenças cardiovasculares decorrentes da SAOS não tratada. Além de ser um fator contribuinte para dar origem às doenças acima mencionadas e à sua progressão, a SAOS também é considerada um fator de risco independente para hipertensão sistêmica e acidente vascular cerebral, embora o mecanismo por trás dessas associações ainda não seja bem conhecido. Pessoas com até 70 anos de idade e com SAOS têm maior risco de morte prematura. (FRANKLIN, LINDENBERG, 2015). Indivíduos com SAOS moderada a grave, têm um aumento de 2,5 vezes no risco de doenças cardiovasculares (DONG, ZHANG, QIN, 2013). A chance de desenvolvimento de diabetes mellitus é cinco vezes maior em indivíduos com SAOS severa. Pacientes com SAOS apresentam um risco 2,9 vezes maior de eventos cardiovasculares fatais e 3,2 vezes maior de eventos não-fatais, se comparados com indivíduos normais. (BUTT et al., 2010; RASMUSSEN; FULLER; ALI, 2012).

Em meta-análise realizada em 2012 encontrou-se uma associação significativa entre SAOS e acidente vascular cerebral e também com mortalidade cardiovascular, e houve uma indicação de que o risco é maior com eventos cardiovasculares e maiores taxas de apneia-hipopneia (LOKE et al., 2012). Dislipidemia, intolerância à glicose, resistência à insulina e hipertensão arterial sistêmica, são morbidades para as quais a SAOS é um fator de risco independente. (MARIEN; RODENSTEIN, 2008; COUGHLIN, 2004; BONSIGNORE et al., 2012). Segundo Anandam et al. (2013), mortes decorrentes de infarto do miocárdio ou acidente vascular cerebral, bem como a prevalência de hipertensão, diabetes tipo 2 e distúrbios metabólicos foram significativamente maiores em pacientes apneicos (ANANDAM et al., 2013).

A aldosterona é um hormônio mineralocorticoide que está diretamente envolvido na fisiopatologia de doenças cardiovasculares, especialmente da hipertensão. O nível de aldosterona é aumentado em pacientes apneicos, especialmente nos portadores de hipertensão arterial resistente (HAR) e esse aumento da concentração de aldosterona plasmática (CAP), posteriormente resulta em acúmulo de sódio e fluido no tecido do pescoço durante o sono, o que pode favorecer a ocorrência de obstrução das vias aéreas superiores (VAS) (KE et al., 2017; PRATT-UBUNUMAN et al., 2007; FRIEDMAN et al., 2010). Maiores valores de

CAP foram encontrados em pacientes com SAOS severa, demonstrando uma correlação positiva com o IAH, em estudo realizado por Ke et al. (2017).

A SAOS tem uma série de causas fisiopatológicas e fatores de risco estruturais que exercem diferentes papéis entre os indivíduos. É um distúrbio complexo no qual a anatomia e colapsabilidade das vias aéreas superiores são fatores significativos, mas não são os únicos, outros fatores não-anatômicos (por exemplo, volume pulmonar, limiar de excitação baixo, reação prejudicada do músculo e alto ganho de alça) desempenham um papel importante e diversificado (LIM, PACK, 2017; SUTHERLAND, CISTULLI, 2014).

A polissonografia é o exame objetivo considerado padrão-ouro para o diagnóstico de SAOS, ele classifica sua gravidade e quantifica a ocorrência dos eventos de apneia e hipopneias por hora dormida (índice IAH) (AASM, 2014).

Por meio de diagnóstico abrangente, tratamento adequado e gerenciamento a longo prazo da SAOS, benefícios significativos podem ser alcançados não só ao que diz respeito à saúde individual e pública e à segurança pública, mas também no tocante a economia na área da saúde (WATSON, 2016).

2.3 Obesidade e SAOS

A obesidade é o mais importante fator de risco evitável para o desenvolvimento da SAOS, na medida em que altera a anatomia e a colapsabilidade das vias aéreas, além do controle respiratório (JEHAN et al., 2017). Os componentes mecânicos e neurais da colapsabilidade faríngea podem ser alterados por diferenças na distribuição e atividade metabólica do tecido adiposo; em pessoas obesas, esse acúmulo de tecidos adiposos no subcutâneo e no periluminal gera um estreitamento da faringe, afetando a complacência da parede da via aérea, a parada respiratória resultante disso, causando um aumento pronunciado da pressão intratorácica e desencadeando apnéia e hipóxia (YOUNG; PEPPARD; GOTTLIEB, 2002; SCHWARTZ et al., 1991; SILVA, 2009; DESTORS et al., 2017).

O impacto da presença de obesidade na SAOS é notório, SAOS e obesidade têm uma relação assertiva pronunciada em múltiplas populações em diferentes culturas. O aumento progressivo da prevalência de obesidade afeta a incidência de SAOS (JEHAN et al., 2017). Uma forte associação foi encontrada entre

a SAOS e a obesidade geral e abdominal, independentemente do critério de classificação da obesidade adotado (CHEN et al., 2014). Em 2014, um estudo realizado com 129 indivíduos sob investigação de SAOS constatou que a circunferência do pescoço (CP) foi um fator de risco independente para a presença de SAOS (COWAN et al., 2014). Estudos indicam que o risco de desenvolver SAOS é aumentado em seis vezes para cada aumento de 3 mm na espessura da gordura na parede da faringe (TUNG, 2005).

Pacientes que se candidataram para cirurgia bariátrica, apresentaram incidência substancial e prevalência de SAOS, em estudo a partir de 2008, a incidência de SAOS nessa população foi superior a 70% e sua prevalência em obesos mórbidos ($IMC \geq 40$ a $49,99 \text{ kg} / \text{m}^2$) foi de 74% (LOPEZ et al., 2008).

Não é apenas a obesidade que contribui para a patogênese da SAOS, mas a SAOS per se, pode levar ao desenvolvimento e / ou reforço da obesidade e agravar suas comorbidades por meio de mudanças nos mecanismos neuro-hormonais que controlam a fome e a saciedade, redução de tempo de sono devido a despertares, bem como gasto de energia durante os períodos de sono e vigília (CARNEIRO, ZANELLA, artigo no prelo, 2018; ONG et al., 2013).

A hipoxemia crônica intermitente causada pela SAOS também pode levar a uma alteração no microbioma intestinal, resultando em um padrão que contribui para o ganho de peso. (MORENO-INDIAS et al, 2015).

Em obesos, as vias aéreas superiores são estreitadas devido a depósitos de gordura, resultando em uma redução da atividade muscular nessa área, predispondo à ocorrência de eventos de apneia obstrutiva e a hipoxemia resultante desses eventos contribuem para o desenvolvimento da aterosclerose, o mais importante fator de risco cardiovascular doenças (CHEN, LOHSOONTHORN, LERTMAHARIT, et al., 2014). Portanto, é uma relação de mão dupla que forma um ciclo vicioso entre os dois distúrbios. Tanto a obesidade como a SAOS aumentam o risco de desenvolver síndrome metabólica. (LIM, PACK, 2016; JEHAN et al., 2017).

Em estudo recente, Correia et al. (2017) tomaram conhecimento de que pacientes obesos e portadores de SAOS assintomática moderada a grave apresentavam maior pressão arterial sistólica e diastólica em 24h quando comparados com pacientes sem SAOS ou com SAOS leve, mesmo que a pressão arterial casual estivesse normal entre os grupos. Além disso, a pressão arterial diastólica noturna e o IAH estão correlacionados (CORREIA et al., 2017).

A adiponectina é um hormônio protéico que circula em altas concentrações e é secretado pelos adipócitos, é reconhecido pelos seus efeitos antidiabéticos, antiaterogênicos e também exerce vários efeitos cardioprotetores por meio de antiinflamatórios, proteção endotelial e anti-oxidação. Estudos biológicos demonstraram que seu nível plasmático é reduzido em indivíduos obesos e a diminuição do nível plasmático de adiponectina está positivamente associada à prevalência de SAOS apenas em pacientes obesos (KERN ET AL., 2003; LEE, SHAO, 2014; OHASHI, OUCHI, MATSUZAWA, 2012; KADOWAKI, YAMOUCHI, 2005; ZENG ET AL., 2017). Estudo realizado por Zeng et al. (2017) afirmam que os níveis de adiponectina são significativamente menores em pacientes com SAOS, estando relacionados à sua gravidade e saturação arterial de oxigênio e, segundo Hargens et al. (2013), os níveis de adiponectina são menores nos pacientes com SAOS em comparação aos controles.

Alterações nos níveis de leptina, grelina e orexina podem estar relacionadas à presença de SAOS e, dessa forma, podem alterar o apetite e a ingestão calórica, que de alguma forma contribuem para o ganho de peso (PILLAR et al., 2008).

A grelina e a leptina são hormônios responsáveis pelo aumento e diminuição do apetite, respectivamente. A leptina é secretada pelo tecido adiposo e, diferentemente da grelina, contribui para diminuir a ingestão de alimentos e metabolizar a energia. Em pacientes com SAOS, ambos os níveis de leptina, grelina e outros mediadores implicados no ganho de peso (por exemplo, melatonina) são anormais, predispondo esses indivíduos ao ganho de peso (LAM, MAK, IP, 2012; BARON ET AL., 2016). A concentração de insulina é aumentada na SAOS e um mecanismo compensatório para reduzi-la, poderia explicar o aumento da leptina nesse caso. A grelina também é aumentada na presença de obesidade, SAOS e privação de sono, inclusive em pacientes sem SAOS. Desta forma, o ganho de peso pode ser facilitado pela sensação de não saciedade e consequente aumento do consumo alimentar. Além disso, a hipersonia diurna devido à SAOS pode levar à diminuição do exercício, uma vez que causa prostração crônica, permitindo ganho de peso. A fragmentação do sono e a hipóxia causada pela SAOS podem levar a uma reação de estresse, liberando cortisol e outros hormônios que podem atuar como gatilho para o desenvolvimento de resistência à insulina e acúmulo de gordura abdominal, promovendo o desenvolvimento da obesidade e obesidade, por sua vez,

agrava a SAOS, formando um ciclo vicioso (YAGGI, ARAUJO, MAKINLEY, 2006; TAHERI ET AL., 2004; LAM; MAK; IP, 2012; BARON ET AL., 2016).

Devido às alterações causadas na anatomia das vias aéreas, em sua colapsabilidade, compensação neural e estabilidade dos centros de controle respiratório, além do efeito nos volumes pulmonares, a obesidade exerce papel direto na patogênese da SAOS. Por outro lado, a SAOS desempenha um papel potencial no desenvolvimento e reforço da obesidade através de alterações no gasto energético durante os períodos de sono e vigília, mudanças nos mecanismos neuro-hormonais que controlam a fome e a saciedade e o sono deficiente decorrente dos micro-despertares (ONG ET AL., 2013).

2.4 Tratamento

Há uma variedade de opções disponíveis para o tratamento da SAOS, no entanto, para o manejo correto de pacientes obesos que sofrem de SAOS, é necessário adotar um enfoque multidisciplinar (SPICUZZA, CARUSO, DI MARIA, 2015). É muito importante que haja cooperação entre os médicos do sono e outros profissionais de saúde qualificados, como os dentistas especializados em distúrbios do sono. Existem quatro categorias de gestão da OSA: modificação do estilo de vida, cirurgia de via aérea superior, pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e aparelho intraoral (AIO) (HOFFSTEIN, 2007).

O tratamento padrão-ouro para SAOS grave-moderada é pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e também é uma opção em casos de SAOS leve (BATTAN ET AL., 2016; WEAVER ET AL., 2014). O CPAP visa melhorar a ventilação alveolar e diminuir o esforço respiratório através da aplicação não invasiva da ventilação mecânica, causando um fluxo aéreo contínuo que atua como um impedimento do colapso das vias aéreas. Esse ar chega através de um tubo flexível acoplado a uma máscara nasal ou nasobucal adaptada à face do paciente por meio de tiras de fixação (WEAVER et al., 2014).

Embora o CPAP seja padrão para a maioria dos pacientes e tenha eficácia em todos os níveis de gravidade, é frequentemente prejudicado pela baixa adesão ao tratamento. A adesão tem sido um desafio frequente para os pacientes, embora os efeitos adversos tenham afastado alguns pacientes do tratamento com

CPAP (YOUNG, COLLOP, 2014). Um estudo randomizado realizado em 2013 descobriu que apenas cerca de 50% dos pacientes usam o CPAP pelo menos 4 horas por noite após 6 meses de tratamento (BARTLETTET et al., 2013). Algumas questões sobre níveis de tolerância e aderência ao CPAP estimularam a busca por outros tratamentos potenciais (WEAVER et al., 2014).

Em um estudo realizado de 2010 a 2013, Muxfeldt et al. afirmaram que dos 57 indivíduos que receberam tratamento com CPAP, 26% apresentaram baixa adesão à terapia (uso inferior a 4 horas / noite ou interrupção do tratamento) (MUXFELDT et al., 2015). Segundo Almeida e Bansback (2013), no comentário de Doff et al. (2013), 30% a 50% dos pacientes para os quais as queixas sobre o CPAP superam os benefícios, tornam-se não aderentes a esse tipo de tratamento. Algumas das queixas citadas pelos pacientes para justificar a baixa adesão são vazamentos de ar, problemas de máscara, melhora dos sintomas sem uso, sensação de sufocamento, sensação de boca seca, insônia, problema no dispositivo e desconforto do parceiro, irritação da pele e pequenas epistaxis (YOUNG, COLLOP, 2014; QUEIROZ ET AL., 2014).

É importante ressaltar que o uso de CPAP por vezes causa desconforto, levando a uma baixa adesão, pacientes com intolerância ao CPAP frequentemente interrompem a terapia e assim não são tratados, para enfrentar essa situação, as opções de tratamento que são mais bem toleradas são extremamente importantes. O tratamento da SAOS leva a um desfecho desfavorável para a saúde (WOZNIAK et al., 2014; SHELGIKAR, ARONOVICH, STANLEY, 2017).

Aparelhos intraorais (AIOs) são uma opção não invasiva de tratamento para indivíduos não aderentes ou intolerantes ao CPAP, tem sido usado por um longo período como ronco e tratamento da SAOS. O objetivo das AIOs é prevenir a ocorrência de obstrução das vias aéreas superiores, devido ao colapso entre a orofaringe e a base da língua (ALMEIDA et al., 2008).

Uma posição mais anterior do osso hioide promovida pelo avanço mandibular funcional, cria uma nova posição de equilíbrio dos músculos supra-hióideos, ou seja, favorece o aumento do volume e a permeabilidade das vias aéreas superiores, é amplificado especialmente em sua dimensão lateral. Há um deslocamento lateral dos coxins adiposos das vias aéreas superiores e os músculos da base da língua se movem anteriormente, resultando em uma diminuição da

colapsabilidade faríngea (CHAN et al., 2010; JAYESH, BHAT, 2015). São dispositivos usados na cavidade oral para uso durante o sono.

Uma diversidade de tipos de AIO está disponível, principalmente nas classes de retentores linguais e reposicionamento mandibular (ALMEIDA et al., 2008).

O *American College of Physicians* sugeriu que os aparelhos intraorais (AIOs) de avanço mandibular devem ser considerados como uma alternativa terapêutica, mesmo em pacientes que não toleram o uso de CPAP (QASEEM et al., 2013). A *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) e a *American Academy of Dental Sleep Medicine* (AADSM) recomendam o uso de um aparelho oral personalizado e titulável em casos de SAOS leve a moderada, para pacientes intolerantes ou não aderentes ao CPAP, pacientes que preferem AIOs e quando não há tratamento e também recomendam um teste de sono para melhorar ou confirmar a eficácia do tratamento da terapia (RAMAR et al., 2015).

Um estudo de 2013 relatou uma taxa de adesão de 83% ao aparelho intraoral e uma taxa média de uso de $6,4 \pm 1,7$ h (DIELTJENS et al., 2013). Uma maior conformidade significativa com AIO do que CPAP de 1,1 h por noite foi encontrada no estudo realizado por Schwartz et al. (2017).

Sutherland et al. (2015) sugerem que, embora o CPAP e os aparelhos bucais tenham diferentes perfis de eficácia e uso de tratamento, resultados semelhantes em termos de desfechos em saúde sugerem que estes resultam em uma eficiência geral semelhante. Os profissionais de medicina do sono devem monitorar o uso do tratamento e oferecer aos pacientes não aderentes ao CPAP um aparelho oral para o tratamento da SAOS, conforme recomendado pela AADSM (SUTHERLAND et al., 2015).

Em 2013, um estudo realizado por Anandam et al. apoiou um efeito benéfico da terapia de AIO a longo prazo na mortalidade cardiovascular em pacientes com SAOS, que é independente da idade, índice de massa corporal, tabagismo, diabetes, hipertensão e doenças cardíacas prévias. De acordo com Haviv et al. (2015), após um seguimento médio de 2 anos de tratamento, o aparelho oral tem um bom potencial de sucesso após o tratamento de primeira linha ter falhado em apneia do sono grave e extremamente grave.

O AIOs não têm sido recomendados para pacientes obesos, no entanto, pacientes com obesidade grau III, ou seja, com obesidade mórbida em preparo para

cirurgia bariátrica têm apresentado diminuição de peso, com consequente melhoria da SAOS, havendo, em alguns casos, a normalização do índice IAH (LOPES NETO et al., 2013), o que, de certa forma, pode possibilitar o tratamento com esse aparelho.

Por ser a obesidade um fator não apenas contribuinte, mas também um agravante da SAOS, não se deve descartar a recomendação de perda de peso como uma medida de contribuinte no tratamento da SAOS (YOUNG, COLLOP, 2014). Em casos de pacientes obesos mórbidos, a cirurgia bariátrica pode ser um tratamento recomendado. Estudos observaram reduções importantes no índice de apneia-hipopneia (IAH) pós-cirurgia, no entanto em 20% dos casos esse índice se manteve persistente após perda de peso bariátrica (PEROMAA-HAAVISTO et al., 2017).

3 Proposição

3 PROPOSIÇÃO

Avaliar a melhora da qualidade de sono, qualidade de vida, sonolência diurna e gravidade de SAOS, antes e após o uso de AIO, comparado com o uso de placa ajustável de silicone (PS), em pacientes com grau III de obesidade em programação para cirurgia bariátrica.

4 Material e Métodos

4 MATERIAL E MÉTODOS

O protocolo do estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia de Bauru (FOB) - Universidade de São Paulo (USP) -CAAE: 49811615.1.0000.5417 (ANEXO A) e foi registrado no Clinical Trials-NCT03517150 (ANEXO B). Os voluntários foram informados, de forma clara sobre o objetivo, justificativa e benefícios do estudo, além de todos os procedimentos e testes SAOS quais seriam submetidos, possíveis riscos e desconfortos, respeitando os preceitos éticos e legais que regem a pesquisa com seres humanos, conforme preconiza a resolução 466/12 do Conselho Nacional de Saúde e, posteriormente, aqueles que concordaram em participar, assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (APÊNDICE A).

4.1 Desenho do estudo:

Um ensaio clínico randomizado paralelo para avaliar a eficiência de um aparelho oral em comparação a uma placa de silicone ajustável, após uma intervenção de 45 dias. Os potenciais participantes foram encaminhados pelo Ambulatório de Cirurgia Bariátrica do Departamento de Gastroenterologia do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de Botucatu-Unesp e acompanhados pela Clínica de Distúrbios do Sono do Departamento de Otorrinolaringologia e Cirurgia de Cabeça e Pescoço do mesmo hospital.

Critérios de inclusão:

- Pacientes obesos com IMC de no mínimo 40kg/m² e no máximo 49,99kg/m²;
- Pacientes do sexo feminino e masculino, com faixa etária entre 24 e 65 anos;
- Pacientes com diagnóstico de SAOS, confirmado por meio de polissonografia (PSG);

Critérios de exclusão

- Usuários de medicamentos sedativos;

- Doença pulmonar dependente de oxigênio ou descompensada;
- Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) descompensada;
- Sinais e sintomas de outros distúrbios do sono (narcolepsia, Síndrome das pernas inquietas, insônia);
- Portadores de deformidades craniofaciais;
- Diagnóstico e/ou tratamento de SAOS previamente;
- Doenças oncológicas em atividades nos últimos dez anos;
- Pacientes com menos de 8 dentes por arcada;
- Pacientes com periodontite avançada;

4.2 Protocolos do estudo

Dos 120 pacientes que eram elegíveis para o estudo, 65 aceitaram participar e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido. Antes do início dos exames houve desistência de 20 participantes por diferentes motivos (cirurgia bariátrica, problemas de ordem pessoal, demandas trabalhistas), por fim 45 pacientes obesos classe III com SAOS completaram o estudo.

Os pacientes foram alocados de maneira randomizada em dois grupos: Grupo 1 (n = 24) – grupo experimental (G1) e o Grupo 2 (n = 21) – grupo controle (G2). Todos os participantes fizeram exame inicial e final de polissonografia. O grupo G1 recebeu o aparelho intraoral de avanço mandibular (AIO), passado período de adaptação, ajustes e titulação do mesmo fizeram uso do AIO por 45 dias e o grupo G2 usou placa ajustável de silicone também por 45 dias. Os indivíduos foram inseridos nos grupos, por meio de aleatorização realizada pelo programa Excel (Figura 1).

Figura 1. Fluxograma, que mostra o perfil experimental. AIO: Aparelho intraoral de avanço mandibular Odontoapneia. CP: Controle Passivo (placa ajustável de silicone).

4.3 Orientações aos pacientes

Os pacientes com SAOS foram informados que iriam testar as alternativas de tratamento durante o período de espera pelo CPAP (tratamento padrão para apneia grave) pelo SUS, que hoje gira em torno de 1 ano e 6 meses.

4.4 Intervenções:

Os sujeitos da pesquisa escolhidos aleatoriamente utilizaram o aparelho intraoral de avanço mandibular oral (AIO) OdontoApneia (registro da ANVISA: 80102940020) para ser utilizado no período noturno, durante o sono (4 a 6 horas). Este dispositivo é usado para tratamento de apneia; como facilitador da passagem de ar pela orofaringe, sendo tanto o tratamento de escolha quanto o adjuvante no

uso de CPAP, em diferentes casos. Este AIO foi desenvolvido por um ortotécnico, como uma adaptação de dispositivos existentes, mas que apresentavam limitações importantes, custos elevados e alguns não apresentavam estudos adequados que validassem seu uso (ODONTOAPNEIA, 2013).

4.4.1 Propriedades Técnicas

O supracitado é um aparelho ajustável, feito em resina acrílica de equilíbrio anterior, caracterizado por um conjunto de conexões sagital/transversal que se unem em forma de cruzamento, posicionadas na região anterior do arco superior e inferior que permitem movimentos naturais da boca como lateralidade e abertura e avanços progressivos (Figura 2).

Figura 2. Imagem do aparelho que será usado nesse estudo

4.4.2 Componentes e funções:

Os tubos sagitais superiores recebem a barra de deslize transversal/sagital superior, que permitem o deslizamento no sentido sagital pósterio-anterior, permitindo assim ativações progressivas do dispositivo. Já as barras de deslize transversais anteriores, são responsáveis pelos movimentos de lateralidade (Figura 3).

Figura 3. Tubos sagitais e conexão dupla de articulação

Componente responsável pela dinâmica do dispositivo e pela união da parte superior e inferior a conexão dupla de articulação permite os movimentos de lateralidade e abertura da boca, composto por fibra de vidro (Figura 4).

Figura 4. Conexão em fibra de vidro

4.4.3 Procedimentos clínicos e laboratoriais odontológicos

Foram realizadas moldagens das arcadas dentárias, superior e inferior, com alginato tipo II e imediatamente vazadas com gesso ortodôntico. O registro da mordida foi feito com um garfo específico que faz parte do kit de montagem do aparelho. Esse registro foi feito em protusão máxima alcançada por cada sujeito da pesquisa, com retrocesso de um degrau na escala do garfo, ou seja, com 80% da capacidade máxima atingida pelo mesmo. Os modelos de gesso e o registro foram utilizados para a confecção individualizada do aparelho (Figura 5).

Figura 5. Garfo utilizado para registro de mordida

O grupo controle usou uma placa de silicone ajustável na maxila, para uso durante o sono, durante 45 dias. (Figura 6).

Figura. 6 Placa ajustável de silicone

4.5 Medidas antropométricas:

A avaliação nutricional dos pacientes foi realizada através da tomada das medidas antropométricas: peso, altura, circunferência da cintura (CCi), circunferência do quadril (CQ) e circunferência cervical (CC), de acordo com as técnicas preconizadas pela OMS (2000), a partir dessas medidas foram calculados o índice de massa corporal (IMC) e a relação cintura quadril (RCQ). Para pesagem dos indivíduos foi utilizada uma balança digital, com capacidade máxima de 180 kg, com resolução de 0,01 kg. A estatura dos participantes foi aferida com o auxílio de um antropômetro com 200 cm. O IMC foi calculado utilizando-se as medidas do peso corporal em quilogramas e altura em metros, de acordo com o preconizado pela OMS (2000).

$$\text{IMC} = \frac{\text{Peso corporal em quilogramas}}{\text{Altura em metros}^2}$$

O diagnóstico do estado nutricional por meio do IMC foi realizado utilizando-se os pontos de corte definidos pela Organização Mundial de Saúde (OMS, 2000), conforme descrito no Quadro 1.

CLASSIFICAÇÃO	IMC (kg/m ²)
Abaixo do peso	<18,50
Adequado (Eutrofia)	18,50-24,99
Sobrepeso	25 - 29,99
Obesidade grau I	30 - 34,99
Obesidade grau II	35 - 39,99
Obesidade grau III	>40

Quadro 1. Classificação do estado nutricional, através do IMC (OMS, 2000)

As medidas CCI e CQ foram obtidas de acordo com o padrão da OMS (2000), usando uma fita convencional em centímetros (cm), as circunferências foram aferidas com o indivíduo usando roupa fina, em posição ortostática, abdômen relaxado, braços ao lado do corpo e pés juntos. A tomada da CCI foi feita no ponto médio entre o último arco costal e a região superior da crista ilíaca. Já para mensuração da CQ, utilizou-se o ponto de maior circunferência da região glútea. Para o cálculo da RCQ foi utilizada a seguinte fórmula:

$$RCQ = \frac{CCI \text{ (cm)}}{CQ \text{ (cm)}}$$

Para homens, RCQ > 0,95 é considerado alto risco à saúde, RCQ entre 0,95 e 0,90 risco moderado e RCQ < 0,90, baixo risco. Já para mulheres, os valores da RCQ acima de 0,85 são considerados de alto risco, entre 0,85 e 0,80, risco moderado e valores abaixo de 0,80, de baixo risco. (OMS, 2000).

A circunferência cervical foi medida em centímetros (cm) e tomando como ponto de referência a membrana cricotireoideana. Os valores considerados normais não devem ultrapassar 43 cm e 38 cm, em homens e mulheres, respectivamente (ISLAM et al., 2010).

4.6 Prevalência de SAOS:

O questionário de Berlim é o instrumento utilizado para estimar a prevalência de SAOS, classificando os sujeitos em baixo ou alto risco para desenvolver essa síndrome (VAZ et al., 2011). Este instrumento é constituído por dez questões que estão divididas em três categorias, incluindo perfil biomédico do paciente. A primeira categoria é composta por cinco questões sobre roncopatia e apneias presenciadas, a segunda contém quatro questões sobre a sonolência e cansaço diurno e, a última categoria trata-se de uma questão sobre hipertensão arterial e obesidade (IMC>30) (Anexo C). Para o score final, foi calculada a pontuação individual de cada categoria, expressa como positiva. A positividade em duas ou três categorias define um score de alto risco para SAOS.

4.7 Desfechos primários:

Qualidade de vida, sonolência diurna, qualidade do sono e gravidade de SAOS foram os desfechos primários.

4.7.1 Qualidade de vida:

O Short-Form 36-Item Health Survey (SF-36) foi utilizado para medir a qualidade de vida. Este instrumento é genérico, de modo que seus conceitos não têm um foco particular em uma doença específica, idade ou categoria de tratamento, permitindo assim comparações entre diferentes patologias ou tratamentos (HAYES, 1995). O SF-36 é um instrumento multidimensional, composto por 36 itens, que avaliam dois componentes: o componente de saúde física (CSF) e o componente de saúde mental (CSM). A CSF apresenta as seguintes dimensões: capacidade funcional, aspectos físicos, dor e estado geral de saúde. O CSM, por sua vez, abrange as dimensões relacionadas à vitalidade, aspectos sociais, aspectos emocionais e saúde mental. Os resultados para cada componente variam de 0 a 100 (do pior ao melhor estado de saúde) (CICCONELLI, 1999) (Anexo D).

4.7.2 Sonolência Diurna:

A sonolência diurna é definida como uma maior propensão para adormecer em circunstâncias inapropriadas. A sonolência subjetiva foi medida usando a escala de sonolência de Epworth (ESE). O questionário ESE consiste em 8 perguntas sobre a sonolência diurna em várias situações. Cada questão pode ser classificada de 0 a 3 com probabilidade crescente de adormecer. Assim, o escore resumido varia entre 0 e 24. Uma pontuação ≥ 9 e ≤ 12 significa a presença de sonolência diurna leve, ≥ 13 a ≤ 16 sonolência diurna moderada e uma pontuação maior que 17 define a sonolência diurna grave. Essa escala foi traduzida e validada para o português e é usada para triagem de distúrbios do sono (BERTOLAZI, 2009) (Anexo E).

4.7.3 Qualidade do sono:

O Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh é o instrumento utilizado para avaliar a qualidade subjetiva do sono e a presença de possíveis distúrbios (BUYSSE et al., 1996). As respostas devem ser baseadas no sono durante todo o mês anterior à data da coleta de dados. O escore global é formado pela soma de sete componentes, que podem ser considerados individualmente, sendo: 1 - Qualidade subjetiva do sono; 2 - latência do sono; 3 - duração do sono; 4 - Eficiência usual; 5 - distúrbios do sono; 6 - Uso de medicamentos para dormir; 7 - Sonolência diurna e distúrbios durante o dia. A pontuação é determinada pela soma dos sete componentes, com cada resposta recebendo uma pontuação entre 0 e 3 pontos. A pontuação máxima do instrumento é de 21. Os escores > 5 pontos indicam má qualidade no padrão de sono (Anexo F).

4.7.4 Gravidade da SAOS

A mudança no IAH entre a avaliação inicial e a avaliação terapêutica foi outra variável de desfecho primário. O IAH é derivado da polissonografia realizada durante a noite. Registros de sono polissonográficos incluem monitoramento durante o sono de pelo menos 6 horas (NETZER et al., 1999; COLLOP et al., 2007), saturação de oxigênio, frequência cardíaca, observação de movimentos torácicos e /

ou abdominais (alça ajustável) e a boca e o nariz (sensor de fluxo). Os sensores foram conectados à noite e as gravações foram feitas em casa. O exame realizado foi a polissonografia tipo III e o aparelho utilizado foi o Stardust II. Todas as gravações foram pontuadas manualmente, por profissional técnico, não vinculado ao estudo. Uma apnéia obstrutiva é definida como a cessação do fluxo de ar na pressão nasal por pelo menos 10 segundos com movimentos abdominais e torácicos contínuos (AASM, 2014). Uma hipopneia obstrutiva é definida como uma redução de 50% da pressão nasal por pelo menos 10 segundos, acompanhada por movimentos abdominais e torácicos em combinação com uma excitação ou uma dessaturação de oxigênio de 3% ou mais (TUFIK, 2000; EPSTEIN et al., 2009). O IAH obstrutivo é definido como o número médio de apneias obstrutivas e hipopneias por hora de sono, assim: a ocorrência de 5 a 14 eventos por hora de sono significa a presença de apneia leve, 15 a 29 apnéia moderada e ≥ 30 apneia grave (AASM, 2014).

4.9 Satisfação com o tratamento:

Para avaliar a satisfação do tratamento com os dispositivos OdontoApneia e controle passivo foi aplicado o Questionário de Satisfação do Tratamento, adaptado de Amaro, 2012. Este questionário mediu a satisfação do paciente com o tratamento. Consistia em questões sobre o impacto do tratamento na qualidade do sono, como se sentia ao acordar, dificuldade em dormir, o efeito sobre a sonolência diurna e a satisfação com o tratamento. Os pacientes também deram uma nota ao tratamento, que pode variar de 0 a 10 (0 = totalmente ineficiente; 10 = excelente). Além disso, os pacientes listaram as principais vantagens e desvantagens do tratamento a que se submetem (AMARO, 2012) (Anexo G).

4.10 Análise estatística:

Os dados coletados foram tabulados e organizados com dupla entrada nos arquivos de programa do Excel 2010 (Microsoft Office 2010). A apresentação dos dados consistiu-se de uma parte descritiva, contendo médias e desvios-padrão, e através de tabelas e gráficos.

Em relação à análise estatística, inicialmente foi aplicado o teste de normalidade e homogeneidade dos dados, sendo então empregado o teste estatístico apropriado.

Para dados com distribuição normal e homogeneidade dos desvios-padrão, foi empregada a Análise de Variância (ANOVA) para mais de dois grupos, para dois foi aplicado teste t Student post hoc Tukey, para comparações individuais (Intervalo de confiança a 95%). Caso contrário foi empregado o teste não paramétrico de Kruskal-Wallis post hoc Dunn para comparações individuais (Intervalo de confiança a 95%). Para avaliar as diferenças entre os grupos foi realizado o teste t Student.

Comparações entre AIO e placa ajustável de silicone foram realizadas com base nos valores dos desfechos no seguimento após 45 dias de tratamento. O pacote de software estatístico SPSS 21 (IBM) foi utilizado em todos os cálculos e um valor de $p < 0,05$ foi considerado significativo.

5 Resultados

5 RESULTADOS

O fluxo de pacientes através do estudo está detalhado na figura 8. Das 20 perdas pós randomização, 3 foram por submissão à cirurgia bariátrica, fato que feria o critério de inclusão. Não houve nenhuma desistência por intolerância a qualquer dos dois tipos de intervenção.

Figura. 8 Fluxograma que demonstra o curso dos pacientes pelo estudo.

5.1 Características dos pacientes:

Dos 45 participantes que completaram o estudo, 53,3% (G1=11; G2=13) eram homens, 46,7% eram mulheres (G1=13; G2=8) e 73,3% (33) dos indivíduos tinham hipertensão arterial sistêmica (HAS) (Figura 9).

Figura. 9 Gráfico que indica as características dos pacientes. Legenda: HAS=hipertensão arterial sistêmica.

Seguindo a classificação resultante da aplicação do questionário de Berlim, 97,78% (44) do total de participantes apresentaram alto risco para presença de SAOS. Quanto ao grau de severidade da apneia, 46,6%(22) dos indivíduos apresentou apneia leve (G1-n=11,G2-n=11), 26,6%(12) apneia moderada (G1-n=7,G2-n=5) e 26,6%(11) apneia moderada (G1-n=6,G2-n=5) (Figura 10).

Figura. 10 Gráfico com porcentagem de pacientes, de acordo com grau de severidade de SAOS. Legenda: apneia leve= IAH $\geq$ 5 a14, apneia moderada= IAH $\geq$ 15 a 29, apneia severa= IAH $\geq$ 30.

Não houve diferença significativa entre as variáveis Idade e medidas antropométricas (peso, altura, índice de massa corporal (IMC), circunferência de cintura (CCi), circunferência de quadril (CQ), relação cintura-quadril (RCQ) e circunferência cervical (CC) entre os grupos. (Tabela 1).

Tabela 1. Características dos pacientes no baseline (n=45). Características foram apresentadas para grupo experimental (G1=24) e para grupo controle (G2=21).

Variáveis	G1(n=24) Média±DP	G2(n=21) Média±DP	p
Idade	43,7±11,82	47,5±8,9801	0,2323
Peso	121,26±18,51	124,86±16,4296	0,4943
Altura	1,67±0,11	1,71±0,0813	0,1805
IMC	43,39±3,17	42,625±2,8749	0,4026
Cintura	126,63±13,32	126,07±14,4850	0,8927
Quadril	133,46±10,39	129,64±10,8783	0,2349
RCQ	0,95±0,07	0,97±0,0644	0,2712
Circunferência Cervical	43,28±3,55	45,27±4,3554	0,0994

5.2 Desfechos Primários

5.2.1 Qualidade de vida

A terapia com aparelho intraoral (AIO) (G1- experimental) foi associada com melhora do *baseline* (T0) para o pós-tratamento (T1), comparado com a terapia com placa ajustável de silicone (G2- controle) em 5 do total de 8 domínios avaliados no questionário de qualidade de vida SF-36. Houve diferença significativa nas pontuações de capacidade funcional, limitação física, saúde geral, vitalidade e saúde mental ($p<0,0001$). Entretanto nas pontuações relacionadas à dor, limitação emocional e aspectos sociais, não houve diferença entre os grupos, mas houve diferença entre os tempos no G1. Tabela 2.

Tabela 2. Desfechos para os vários componentes do questionário de qualidade de vida SF-36, no baseline (T0) e no pós- tratamento (T1).

SF-36	Tempo	G1(n=24) Média±DP	G2 (n=21) Média±DP	p
Capacidade Funcional	T0	46,56±13,56 ^a	52,50±17,37 ^a	<0,0001
	T1	71,96±13,46 ^b	54,09±17,01 ^a	
Limitação física	T0	43,69±37,48 ^a	29,27±26,40 ^a	<0,0001
	T1	89,78±17,61 ^b	35,23±30,53 ^a	
Dor	T0	47,00±22,12 ^a	48,32±20,75 ^{ab}	<0,0001
	T1	61,56±16,24 ^b	49,77±22,31 ^{ab}	
Saúde Geral	T0	38,39±17,06 ^a	42,36±16,65 ^a	<0,0001
	T1	59,13±15,99 ^b	43,82±15,11 ^a	
Vitalidade	T0	41,83±19,66 ^a	42,95±15,71 ^a	<0,0001
	T1	63,78±14,92 ^b	41,93±14,06 ^a	
Aspectos Sociais	T0	56,30±24,47 ^a	55,68±21,73 ^a	<0,0001
	T1	75,76±18,48 ^b	59,09±20,84 ^{ab}	
Limitação Emocional	T0	31,17±33,35 ^a	49,99±43,36 ^a	<0,0001
	T1	82,57±28,46 ^b	57,27±39,07 ^{ab}	
Saúde Mental	T0	51,30±20,49 ^a	50,18±19,66 ^a	<0,0001
	T1	72,00±16,54 ^b	50,73±18,41 ^a	

Legenda:DP=desvio-padrão; Letras sobrescritas indicam se houve diferença entre os grupos.

5.2.2 Sonolência diurna excessiva e qualidade do sono:

Houve diminuição significativa na sonolência diurna excessiva aferidas através da escala de sonolência de Epworth (ESE) entre T0 e T1 no G1, também houve diferença entre grupos ($p<0,0001$). Já com relação a qualidade subjetiva do sono, medida através do índice de qualidade do sono de Pittsburgh, houve diferença no do T0 para o T1 no G1 e também houve diferença entre grupos ($p<0,0001$). Tabela 3.

Tabela 3. Desfechos para G1 e G2 na sonolência diurna (Epworth) e qualidade subjetiva do sono (Pittsburgh).

Questionários	Tempo	G1(n=24) média±DP	G2(n=21) média±DP	p
Epworth	T0	13,09±3,70 ^a	14,54±3,79 ^a	<0,0001
	T1	5,69±2,99 ^b	13,54±4,29 ^a	
Pittsburgh	T0	10,39±2,61 ^a	10,22±3,04 ^a	<0,0001
	T1	3,65±1,19 ^b	9,41±3,25 ^a	

Legenda: DP=desvio-padrão; letras sobrescritas indicam se houve diferença entre grupos.

5.2.3 Gravidade de SAOS

Houve melhora significativa do índice de apneia-hipopneia (IAH) no pós-tratamento (T1) no grupo experimental (G1) ($p<0,0001$). Mesmo resultado foi obtido com relação a apneia obstrutiva (AO). Não houve diferença significativa de hipopneias ($p=0,1269$). Tabela 4.

Tabela 4. Desfechos para G1 e G2 no IAH, AO e Hipopneia.

Variáveis	Tempo	G1(n=24) média±DP	G2(n=21) média±DP	p
IAH	T0	20,59±16,00 ^a	17,9±16,83 ^{ab}	<0,0001
	T1	11,73±12,70 ^b	17,09±15,38 ^{ab}	
A.O.	T0	16,49±14,39 ^a	13,56±15,63 ^{ab}	<0,0001
	T1	9,10±11,39 ^b	13,14±15,07 ^{ab}	
Hipopneia	T0	4,42±4,08 ^a	4,31±4,41 ^{ab}	0,1269
	T1	2,61±3,82	4,14±5,69	

Legenda: DP=desvio-padrão; IAH=índice de apneia-hipopneia; AO=apneia obstrutiva. Letras sobrescritas indicam se houve diferença entre grupos.

5.4 Satisfação com tratamento

Participantes de ambos os grupos responderam ao questionário de satisfação com tratamento. Questões relacionadas ao impacto do tratamento na qualidade do sono (Q1), disposição ao acordar (Q2), satisfação após dormir com tratamento (Q3), dificuldade em dormir (Q4), qualidade do sono com o uso do tratamento (Q5), o efeito sobre a sonolência diurna (Q6) e satisfação com tratamento

(Q7) foram avaliados. Houve diferença significativa entre os tempos T0 e T1 com uso do aparelho intraoral (G1) e também houve diferença entre grupos (G1e G2) nas questões nas questões Q1, Q2, Q3, Q5, Q6, Q7 com melhor pontuação para o aparelho intraoral (AIO). Da mesma forma houve diferença entre grupos, com maior nota dada à terapia com aparelho intraoral (AIO).

Houve maior aprovação do tratamento utilizado pelo grupo experimental (G1), com diferença significativa com relação ao grupo controle (G2). Tabelas 5a e 5b.

Tabela 5a. Desfecho para G1 e G2 para satisfação com tratamento.

Satisfação com tratamento	G1(n=24)	G2 (n=21)	p
Questões	média±DP	média±DP	
Q1-qualidade do sono	4,6±0,51	3,53±0,51	<0,0001
Q2-disposição ao acordar	4,37±0,49	3,43±0,51	<0,0001
Q3-satisfação com o tratamento	4,46±0,51	3,39±0,48	<0,0001
Q4-dificuldade para dormir	2,71±0,75	2,24±0,62	0,0286
Q5-dormir com o dispositivo	4,08±0,58	3,38±0,59	<0,0001
Q6-efeito no dia-a-dia	4,5±0,51	3,0±0,55	<0,0001
Q7-tratamento ajudou	1,17±0,82	0,48±0,51	<0,0001

Legenda:DP=desvio-padrão. Q=questão.

Tabela 5b. Avaliação final para tratamento com aparelho intraoral (G1) e com placa ajustável de silicone (G2), demonstrada através de mediana, primeiro e terceiro quartis (teste de Kruskal Wallis).

Satisfação com tratamento	Mediana	(25%)	(75%)	p
Nota				
G1	9,5	9	10	<0,0001*
G2	5	4	6,5	<0,0001

6 Discussão

6 DISCUSSÃO

O presente ensaio clínico randomizado teve como objetivo avaliar a efetividade do AIO de avanço mandibular em paciente obeso grau III e comparar à placa de silicone ajustável para uso maxilar. O AIO proposto foi capaz de promover diferentes benefícios ao paciente, aliviando muitos sintomas e reduzindo algumas consequências da SAOS. Houve melhora significativa no IAH entre o baseline (T0) e o pós tratamento (T1) no grupo experimental (G1). Sendo que em alguns casos promoveu a mudança no status de severidade de apneia.

Neste estudo, não houve diferença entre grupos para as variáveis idade e medidas antropométricas, o que mostra a igualdade de condições dessa categoria para as avaliações realizadas. Da mesma forma a amplitude da idade dos participantes do estudo pode ser considerada como um fator favorável, na medida em que contempla desde adultos jovens até idosos, não restringindo a avaliação do comportamento do AIO em apenas um estágio de vida. Também é importante ressaltar que não houve, entre os participantes, variação de peso (>5%) durante realização do estudo.

A obesidade grau III foi uma condição comum entre os participantes, uma vez que esta variável foi escolhida como critério de inclusão, o que também se torna um diferencial desse estudo, considerando que a obesidade mórbida é frequentemente tratada como um critério de exclusão, contraindicação ou como fator de prognóstico negativo à terapia com AIOs. (GAGNADOUX et al., 2009; AARAB et al., 2011; ALMEIDA, 2013; DAL-FABBRO et al., 2014; MARKLUNG et al., 2015; NIKOLOPOULOU et al., 2017; NORDIN et al., 2017; HAMODA et al., 2017). Mas levando em consideração a alta prevalência de SAOS nestes pacientes, cerca de 74% de obesos submetidos à cirurgia bariátrica são portadores de SAOS (DUARTE, SILVEIRA, 2015). Dessa forma, não se pode ignorar que essa população também precisa de informações sobre o comportamento das alternativas de tratamento, para que possam ter mais autonomia e participar melhor da escolha da terapia.

6.1 Desfechos primários:

A convivência com uma doença crônica causa um grande impacto na qualidade de vida dos pacientes, portanto é um fator muito importante a ser avaliado. Os tratamentos oferecidos devem promover melhorias no dia-a-dia desses indivíduos. Há poucos estudos que avaliam a qualidade de vida comparando o AIO com controle passivo e quando se adiciona a obesidade mórbida, não se encontra estudo na literatura científica. O presente estudo encontrou diferença entre tempos e grupos, com melhor desempenho do AIO em comparação com a placa ajustável de silicone para 5 dos 8 domínios avaliados pelo SF-36 short term. A pontuação dos domínios capacidade funcional, limitação física, saúde geral, vitalidade e saúde mental foram melhores no grupo experimental (G1) no pós-tratamento (T1), comparado ao grupo controle (G2). Levando em consideração os domínios relacionados à dor, aspectos sociais e limitação emocional apenas houve diferença no baseline (T0) e no pós-tratamento (T1) para o grupo experimental (G1). Este achado difere de estudos anteriores, onde apenas os domínios relacionados à vitalidade e saúde geral, apresentaram diferença significativa ou nenhuma diferença entre grupos. Em estudo previamente realizado por Aarab et al. (2011), comparou-se três formas de intervenção, AIO, CPAP e placa de resina acrílica palatal (placebo), não sendo encontrada diferença significativa entre grupo AIO, CPAP e grupo placebo, em nenhum domínio. Enquanto que os dados agrupados revelaram melhora significativa nos domínios relativos à vitalidade e saúde geral. Outros estudos que avaliaram os benefícios do aparelho intraoral em comparação ao placebo, revelaram alguns efeitos positivos na vitalidade e/ou percepções de saúde geral e limitação emocional. (PETRI et al., 2008; NAISMITH et al., 2005; LAM et al., 2007). Em recente estudo clínico randomizado, não houve diferença significativa em nenhum dos domínios do SF-36, entre terapia com AIO e placebo (MARKLUND et al. 2015; DOFF et al., 2013). O único estudo que encontrou melhora em 4 dos 8 domínios avaliados pelo SF-36, em favor do tratamento com AIO, foi o realizado por Phillips et al. (2013), que comparou tratamentos entre AIOs e CPAP.

No caso da SAOS, uma noite mal dormida ou sono não reparador podem resultar em consequências para o cotidiano dos pacientes, como indisposição, ansiedade, desatenção, aumento do risco de acidentes automobilísticos e/ou ocupacionais, entre outros. Neste contexto, a sonolência diurna excessiva foi outro

ponto avaliado por este estudo. Diferentemente do que foi encontrado em estudos anteriores, nos quais não houve diferença significativa entre terapia com AIO e placebo (JOHNSTON et al., 2002; DOFF et al., 2013; MARKLUND et al., 2015), mas sim quando do agrupamento dos dados e em diferentes tempos no mesmo grupo, em favor dos tratamentos (AARAB, 2011) ou o resultado final do tratamento não apresentou nenhuma influência no ESE (MARKLUND, 2015), o presente estudo encontrou melhora significativa da sonolência diurna excessiva, avaliada mediante ESE, tanto nos valores do baseline (T0) para pós-tratamento (T1) do grupo experimental (G1), quanto entre grupos. Um estudo randomizado controlado, realizado em 2002, tinha encontrado melhora significativa entre grupo experimental e controle, em curto prazo (4 semanas) (GOTSOPOULOS, 2002) e Quinnell et al. (2014), encontraram associação entre uso de AIOs de avanço mandibular e melhora no ESS, o que corrobora com nossos achados. Como constatado anteriormente, a maioria dos estudos mais recentes abordam a sonolência diurna excessiva, quando comparam tratamentos entre AIOs e CPAP.

A má qualidade do sono pode servir como um gatilho para outras queixas tanto de ordem física, quanto de ordem psicológica. O presente estudo também investigou a qualidade subjetiva do sono mensurada através do índice de qualidade do sono de Pittsburgh e pode-se observar que, assim como nos outros desfechos mencionados acima, houve melhora significativa na percepção da qualidade do sono dos participantes do grupo experimental (G1) com relação ao baseline (T0) e também em comparação com grupo controle (G2). Nenhum outro estudo mensurou a qualidade de sono, por meio desse mesmo instrumento, comparando AIO e controle/placebo em adultos, foi encontrado.

Os resultados obtidos para os desfechos relacionados com a melhora da qualidade de vida, sonolência diurna e qualidade subjetiva do sono, sugerem que o uso correto do aparelho intraoral utilizado, foi eficaz, cumprindo seu papel. A amostra foi composta, em sua maioria, por pacientes que se apresentaram para cirurgia bariátrica, portanto, pessoas que já tinham problemas de saúde e grande indisposição e que muitas vezes eram agravados pela falta de sono, pela ausência de sono reparador e queixas dos parceiros, problemas esses que interferiam em sua qualidade de vida. Assim estavam mais receptivos a receber orientação e comprometidos em seguir corretamente um tratamento que pudesse melhorar sua

qualidade de vida e do sono. Esse fato pode explicar a grande adesão ao uso do aparelho e a receptividade da terapia proposta, por parte dos indivíduos avaliados.

Em relação ao modelo proposto de aparelho, vale ressaltar que ele é um dispositivo constituído por duas peças interligadas e que proporciona movimentos de lateralidade e pequena amplitude com ajustes progressivos de avanço mandibular (DIELTJENS, 2012; SIVARAMAKRISHNAN, SRIDHARAN, 2017), respeitando a capacidade máxima de protrusão de cada pessoa, foi feito sob medida, conferindo conforto ao uso e mais fácil adaptação (LETTIERI et al., 2011). Fatores estes que contribuíram de forma positiva e factual na qualidade de sono e consequentemente na qualidade de vida, em vários aspectos (AARAB et al., 2011). Entretanto, não se pode descartar o fato de que as informações fornecidas quanto a presença da SAOS, podem ter resultado em maior atenção SAOS cuidados do sono e mudança do estilo de vida por parte dos pacientes, conduzindo à esta sensação de melhora.

Da mesma forma que ocorreu nos desfechos supracitados, estudos randomizados avaliando a terapia com AIO e controle passivo são poucos e muito antigos. Quando se trata desse desenho de estudo em pacientes obesos mórbidos, a literatura é ainda mais escassa. No presente estudo, foram avaliados os desfechos de pacientes com os três graus de severidade de apneia obstrutiva do sono, juntamente com outras queixas clínicas. O IAH, foi medido através de polissonografia realizada em dois momentos, no baseline (T0-sem intervenção) e no final do tempo proposto com o tratamento sugerido (T1-com intervenção). Foi encontrada melhora significativa do IAH no grupo experimental (G1), entre o T0 e o T1, sugerindo que o AIO proposto, teve influência positiva na diminuição de apneia-hipopneia por hora de sono, mesmo em pacientes obesos grau III. Houve mudança de status de severidade em 41,66% (10) dos pacientes submetidos ao tratamento com AIO, sendo que desses 29,2% (6) tiveram mais de 50% de redução no IAH (BARTHLEN et al., 2000; HENKE et al., 2000; JOHNSTON et al., 2002). Além disso, destaca-se que 4 pacientes saíram do rol de apneia moderada para leve, sendo que 1 paciente praticamente zerou o IAH, passando de IAH=16,4 no T0 para IAH=0,6 no T1, 1 paciente passou de apneia grave para leve, com IAH=38,4 no T0 para IAH=10,9 no T1 e 1 paciente saiu do quadro de apneia leve no T0 para não apneico no T1. Quando se avalia apenas a redução do AIH para <5 , sem levar em consideração a porcentagem de melhora, 5 pacientes obtiveram sucesso com o tratamento no G1. A média de apneias obstrutivas (AO) seguiu o mesmo desfecho

do AIH, ou seja, foi significativamente menor no pós-tratamento (T1) do grupo experimental (G1) em comparação com o baseline (T0). No entanto, embora tenha havido redução no IAH de todos os pacientes submetidos ao tratamento, alguns não responderam tão bem a terapia proposta, corroborando o fato de existirem outros fatores que podem influenciar na resposta à terapia com AIO. Concordando com achados de estudos anteriores, que afirmaram que há interferência de outros fatores fisiológicos e/ou antropomórficos que servem como preditores (SUTHERLAND, CISTULLI, 2015; SAKAMOTO et al., 2016; EDWARDS et al., 2016). Em estudo prévio, pesquisadores sugeriram que apenas características individuais dos pacientes não determinaria o êxito da terapia com AIO, mas sim a influência de múltiplos fatores associados a aspectos estruturais e funcionais das vias aéreas superiores (VAS) (SUTHERLAND et al., 2014). Aarab et al. (2011) encontraram melhora significativa no IAH no tratamento com AIO, no entanto o grupo tratado com placebo também apresentou significativa melhora no IAH, diferentemente do presente estudo onde não houve melhora entre tempos no grupo controle (G2). Os autores sugeriram que o desfecho pode ter ocorrido por uma mudança do estilo de vida, resultante das informações recebidas pelos pacientes no baseline, o que também pode ser aplicado em nosso estudo.

Satisfação ao tratamento

É de suma importância que os pacientes tratados sintam-se satisfeitos com a terapia proposta, ou seja, tenham percepção dos êxitos alcançados, o que valida a aderência e manutenção da terapia também a longo prazo. Neste estudo, os pacientes responderam um questionário de satisfação ao tratamento, onde ao final atribuíram uma nota que variou de 0 (totalmente insatisfeito) a 10 (totalmente satisfeito). Este questionário também contemplou questões relativas à qualidade do sono, disposição ao acordar, satisfação com o tratamento, dificuldade para dormir usando aparelho tratamento proposto e efeito no cotidiano. Houve diferença significativa em favor do AIO na grande maioria das respostas, inclusive recebendo nota mais alta ao final da avaliação. Este resultado sugere que houve uma percepção por parte dos pacientes em relação aos benefícios alcançados enquanto usaram o AIO proposto, o que influenciou na continuidade do uso pelo tempo determinado.

Quando se trata da gestão da doença crônica, condição que exige tratamento ao longo da vida, não se pode considerar apenas a positividade dos resultados sob circunstâncias ideais e controladas, ou seja, apenas sua eficácia, é necessário observar a performance positiva de uma intervenção sob condições que se aproximam mais do dia-a-dia dos pacientes, em ambientes menos controlados, portanto se faz necessário considerar a efetividade de uma terapia (SUTHERLAND, PHILLIPS, CISTULLI, 2015; HAMODA, KOHZUCA, ALMEIDA, 2017). A complacência, ou seja, a aderência a um tratamento é muito importante para que ele atinja bons resultados, é um determinante expressivo da sua efetividade. O CPAP é o tratamento padrão ouro para SAOS, promove melhora em praticamente todos os desfechos clínicos, no entanto, muitas vezes sua eficácia é prejudicada pela subadesão ao tratamento (WEAVER, GRUNSTEIN, 2008; GAGNADOUX et al., 2009; ANANDAM et al., 2013; PHILLIPS et al., 2013). Várias são as queixas relacionadas ao uso do CPAP, entre elas sensação de sufocamento, desconforto com a máscara, boca seca, queixa dos cônjuges, vazamentos de ar, melhora dos sintomas sem uso, insônia, problema no dispositivo entre outras. (YOUNG, COLLOP, 2014; QUEIROZ ET AL., 2014). Portanto sua efetividade acaba sofrendo reduções, devido ao abandono do uso do aparelho. Dessa forma, não se pode levar em consideração apenas a intervenção em si.

No presente estudo, o AIO proposto foi um aparelho mais simples, personalizado, que permitiu movimentos de lateralidade e pequena amplitude de abertura, com avanços progressivos de mandíbula, sempre respeitando o limite de protrusão e de adaptação individual, favorecendo assim, a adesão ao uso, aumentando sua eficiência. Vantagens estas, que o torna uma alternativa viável para o tratamento da SAOS em pacientes obesos mórbidos no momento em que o CPAP se torna menos eficiente, devido a sua subadesão e considerando que no processo para cirurgia bariátrica e após a realização da mesma, os pacientes perdem peso, o que também colabora com o sucesso do tratamento.

Como pontos fortes do estudo, pode-se destacar os grupos experimental e controle se apresentaram pareados em suas características, a polissonografia (exame de eleição para diagnóstico de SAOS) foi realizada em dois tempos, tanto para diagnóstico, quanto para comparação, tanto o exame quanto a pontuação foram feitas por técnico não vinculado com o mesmo aparelho de polissonografia, os exames foram feitos na casa do paciente, o que possibilita uma melhor noite de

sono, pacientes padrão de oclusão classe dois foram evitados e os questionários foram respondidos sem interferência do pesquisador.

As limitações desta pesquisa podem estar pautadas na amostra relativamente pequena, adesão e complacência autorreferida e não objetiva, não foi possível descartar outros fatores que não foram levados em consideração no projeto nos parâmetros do estudo e o tempo de uso do aparelho. Estudos futuros poderão ser conduzidos utilizando amostras maiores e por um período maior de seguimento.

7 Conclusões

7 CONCLUSÕES

Os resultados do presente estudo permitem concluir que aparelho intraoral de avanço mandibular melhorou a qualidade de vida, sonolência diurna e qualidade subjetiva do sono. O AIO proposto foi efetivo na redução dos índices de apneia-hipopneia no pós-tratamento, podendo ser considerado como tratamento alternativo ou coadjuvante viável da SAOS em pacientes obesos grau III, em programação para cirurgia bariátrica.

Referências

REFERÊNCIAS

Aarab G, Lobbezoo F, Hamburger HL, et al. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled trial. *Respiration* 2011;81:411–19.

Almeida FR, Dal-Fabbro C, Chaves Jr CM. Síndrome da apneia e hipopnéia obstrutiva do sono (SAHOS): tratamento com aparelhos intraorais. In: Tufik, S. *Medicina e biologia do sono*. 1ª ed. São Paulo: Manole; 2008. p. 263-80.

Almeida FR, Bansback N. Long-Term Effectiveness of Oral Appliance versus CPAP Therapy and the Emerging Importance of Understanding Patient Preferences. *Sleep*, Vol. 36, No. 9, 2013. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.2938>

Alonso-Álvarez ML, Cordero-Guevara JA, Terán-Santos J, Gonzalez-Martinez M, Jurado-Luque MJ, Corral-Peñafiel J, Duran-Cantolla J, Kheirandish-Gozal L, Gozal D, for the Spanish Sleep Network. Obstructive sleep apnea in obese community-dwelling children: the NANOS study. *SLEEP* 2014;37(5):943-949.

Al Ghanim N, Comondore VR, Fleetham J, Marra CA, Ayas NT. The economic impact of obstructive sleep apnea. *Lung*. 2008;186 (1): 7–12.

Amaro ACS. Impacto dos distúrbios respiratórios do sono em pacientes com acromegalia [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2012.

American Academy of Sleep Medicine-AASM. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.5.667>

American Academy of Sleep Medicine-AASM. International classification of sleep disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.

American Academy of Sleep Medicine- AASM (Frost&Sullivan). Hidden health crisis costing America billions. Underdiagnosing and undertreating obstructive sleep apnea draining healthcare system. Darien, IL; 2016. disponível em: <http://www.aasmnet.org/sleep-apnea-economic-impact.aspx>.

-
- Anandam A, Patil M, Akinnusi M, Jaoude P, El-Solh AA. Cardiovascular mortality in obstructive sleep apnoea treated with continuous positive airway pressure or oral appliance: An observational study. *Respirology* (2013) 18, 1184–1190 doi: 10.1111/resp.12140.
- Baron KG, Reid KJ, Kim T, Van Horn L, Attarian H, et al. Circadian timing and alignment in healthy adults: associations with BMI, body fat, caloric intake and physical activity. *Int J Obes (Lond)*. 2016; 41(2):203–209. [PubMed: 27795550]
- Barthlen GM, Brown LK, Wiland MR, Sadeh JS, Patwari J, Zimmerman M (2000). Comparison of three oral appliances for treatment of severe obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med* 1: 299–305.
- Bartlett D, Wong K, Richards D, Moy E, Espie CA, Cistulli PA et al (2013) Increasing adherence to obstructive sleep apnea treatment with a group social cognitive therapy treatment intervention: a randomized trial. *Sleep* 36:1647–1654. <https://doi.org/10.5665/sleep.3118>).
- Battan G, Kumar S, Panwar A, Atam V. (2016) Effect of CPAP therapy in improving daytime sleepiness in Indian patients with moderate and severe OSA. *J Clin Diagn Res*. 10:OC14–OC16. doi.org/10.7860/JCDR/2016/23800.8876
- Berry RB et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the scoring of sleep associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. Westchester. 2012 oct; 8(5):597-619.
- Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009 Sep; 35(9):877-83
- Blokhin, I. O., & Lentz, S. R. (2013). Mechanisms of thrombosis in obesity. *Current Opinion in Hematology*, 20(5), 437–444 Booth, A., Magnuson, A., Fouts, J., & Foster, M. (2015). Adipose tissue, obesity and adipokines: Role in cancer promotion. *Hormone Molecular Biology and Clinical Investigation*, 21(1), 57–74.
- Bonsignore MR, McNicholas WT, Montserrat JM, Eckel J. Adipose tissue in obesity and obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012 Mar; 39(3):746-67.
- Bray GA, Kim KK, Wilding JPH, World Obesity F. Obesity: a chronic relapsing progressive disease process. A position statement of the World Obesity Federation. *Obes Rev*. 2017;18(7):715-23. PMID: 28489290

Brown MA, Goodwin JL, Silva GE, Behari A, Newman AB, Punjabi NM, et al. The Impact of Sleep-Disordered Breathing on Body Mass Index (BMI): The Sleep Heart Health Study (SHHS). *Southwest J Pulm Crit Care*. 2011 Dec 8;3:159-168.

Butt M, Dwivedi G, Khair O, Lip GYH. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. *Int J Cardiol*. 2010 Feb 18; 139(1):7-16.

Buysse DJ. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatric Rev*. 1989; 28: 193-213.

Carneiro G, Zanella MT, Obesity metabolic and hormonal disorders associated with obstructive sleep apnea and their impact on the risk of cardiovascular events. *Metabolism Clinical and Experimental* (2018) <https://doi.org/10.1016/j.metabol.2018.03.008>

Ceolin MF. Padrões de atividade e fragmentação do sono em pessoas idosas. [Tese]. São Paulo: Escola de Enfermagem, Universidade de São Paulo;1999.242p.

Cefalu WT, Bray GA, Home PD, W. Garvey T, Klein S F. Pi-Sunyer X, Hu FB, Raz I, Gaal LV et al. Advances in the Science, Treatment, and Prevention of the Disease of Obesity: Reflections From a Diabetes Care Editors' Expert Forum. *Diabetes Care* 2015;38:1567–1582 | DOI: 10.2337/dc15-1081

Chan AS, Sutherland K, Schwab RJ, Zeng B, Petocz P, Lee RW, et al. The effect of mandibular advancement on upper airway structure in obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2010;65:726–32. [PubMed]

Chen X, Pensuksan WC, Lohsoonthorn V, Lertmaharit S, Gelaye B, Williams MA. Obstructive Sleep Apnea and Multiple Anthropometric Indices of General Obesity and Abdominal Obesity among Young Adults. *Int J Soc Sci Stu*. 2014; 2(3):89-99.

Ciconelli RM, Ferraz MB, Santos W, Meinão I, Quaresma MR. Tradução para língua portuguesa e validação do questionário genérico de avaliação de qualidade de vida SF-36 (Brasil SF-36). *Rev Bras Reumatol*. 1999 mai/jun; 39(3):143-50.

Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ et AL. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med* 2007; 3 (7):737-47.

Correa CM, Gismondi RA, Cunha AR, Neves MF, Oigman W. Twenty-four hour Blood Pressure in Obese Patients with Moderate-to-Severe Obstructive Sleep Apnea. *Arq Bras Cardiol*. 2017; 109(4):313-320. doi: 10.5935/abc.20170130.

Costa D. Ventilação Mecânica. In: Costa D. Fisioterapia Respiratória Básica. São Paulo: Manole; 2004. p. 96-107.

Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Calverley PM, Wilding JP. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *Eur Heart J*. 2004 May; 25(9):735-41.

Cowan DC, Allardice G, Macfarlane D, Ramsay D, Ambler H, Banham, Livingston E, Carling C. Predicting sleep disordered breathing in outpatients with suspected OSA. *BMJ Open*. 2014; 4(4): e004519. doi:10.1136/bmjopen-2013-004519.

Dahya, P; Kamal,R; Gupta,R. Obesity, periodontal and general health: Relationship and management. *Indian J EndocrinolMetab*, Mumbai. 2012 jan; 16(1): 88-93.

Dal Fabbro C, Chaves Junior CM, Bittencourt LRA, Tufik KS. Avaliação clínica e polissonográfica do aparelho BRD no tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono. *Dental Press J Orthod*. 2010 jan/feb; 15(1):107-17.

Dal-Fabbro C, Garbuio S, D'Almeida V, Cintra FD, Tufik S, Bittencourt L (2014) Mandibular advancement device and CPAP upon cardiovascular parameters in OSA. *Sleep* 37:749–759. <https://doi.org/10.1093/sleep/37.5.749>

De Francischi RPP, Pereira LO, Freitas CS, Kopfer M, Santos RC, Vieira Pet al. Obesidade: atualização sobre sua etiologia, morbidade e tratamento. *Rev Nutri*. 2000; 13(1):17-28.

Destors M, Tamisier R, Galerneau LM, Lévy P, Pepin JL. Pathophysiology of obstructive sleep apnea syndrome and its cardiometabolic consequences. *Presse Med*. 2017; 46(4):395–403. [PubMed: 28126503]

Dieltsjens M, Vanderveken OM, Heyning PH, Braem MJ. Current opinions and clinical practice in the titration of oral appliances in the treatment of sleep-disordered breathing. *Sleep Med Rev* 2012;16:177–85.

Dieltsjens M, Braem MJ, Vroegop AV, Wouters K, Verbraecken JA, De Backer WA et al. Objectively measured vs self-reported compliance during oral appliance therapy for sleep-disordered breathing. *Chest*. 2013;144:1495– 1502.

Dixon JB, Schachter LM, O'Brien PE, et al. Surgical vs conventional therapy for weight loss treatment of obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Jama* 2012;308:1142e9.

Dobbs R, Sawers C, Thompson F, Manyika J, Woetzel J et al. Overcoming obesity: An initial economic analysis. 2014 Nov. www.mckinsey.com/mgi.

Doff MHJ, Hoekema A, Wijkstra PJ, van der Hoeven JH, Slater JJRH, Bont LGM, Stegenga B. Oral Appliance Versus Continuous Positive Airway Pressure in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A 2-Year Follow-up. *SLEEP*, Vol. 36, No. 9, 2013. <http://dx.doi.org/10.5665/sleep.2948>

Dong JY, Zhang YH, Qin LQ. Obstructive sleep apnea and cardiovascular risk: meta-analysis of prospective cohort studies. *Atherosclerosis* 2013;229:489–95.

Drager LF, Ladeira RT, Brandão Neto RA, Lorenzi Filho G, Benseñor IM. Síndrome da apneia obstrutiva do sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica. Evidências atuais. *Arq Bras Cardiol*. 2002; 78(05):535-6.

Duarte RLM, Silveira FJM. Fatores preditivos para apneia obstrutiva do sono em pacientes em avaliação pré-operatória de cirurgia bariátrica e encaminhados para polissonografia em um laboratório do sono. *J Bras Pneumol*. 2015;41(5):440-448 <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132015000000027>

Edwards BA, Andara C, Landry S, Sands SA, Joosten SA, Owens RL et al. Upper-airway collapsibility and loop gain predict the response to oral appliance therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016, 194(11):1413-22.

Eheman, C., Henley, S. J., Ballard-Barbash, R., Jacobs, E. J., Schymura, M. J., Noone, A. M., ... Edwards, B. K., et al. (2012). Annual Report to the Nation on the status of cancer, 1975–2008, featuring cancers associated with excess weight and lack of sufficient physical activity. *Cancer*, 118(9), 2338–2366.

Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical Guideline for the Evaluation, Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *JCSM*. 2009; 5 (3): 263-76.

Flegal KM, Kit BK, Orpana H, Graubard BI. Association of all-cause mortality with overweight and obesity using standard bodymass index categories: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013; 309 (1): 71-82

Friedman O, Bradley TD, Chan CT, Parkes R. & Logan AG. Relationship between overnight rostral fluid shift and obstructive sleep apnea in drug-resistant hypertension. *Hypertension* 56, 1077–1082 (2010).

Frhu SM. Obesity: Risk factors, complications, and strategies for sustainable long-term weight management. *S3Journal of the American Association of Nurse Practitioners* 29(2017) S3–S14.

Gagnadoux F, Fleury B, Vielle B, Pételle B, Meslier N, N'Guyen XL et al (2009) Titrated mandibular advancement versus positive airway pressure for sleep apnoea. *Eur Respir J* 34:914–920.[https:// doi.org/10.1183/09031936.00148208](https://doi.org/10.1183/09031936.00148208)

Gangwisch JE, Malaspina D, Boden-Albala B, Heymsfield SB. Inadequate sleep as a risk factor for obesity: analyses of the NHANES I. *Sleep*. 2005;28(10):1289.

Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, Abre-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I et al. Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest* 132, 1858–1862 (2007).

Gottlieb DJ, Ellenbogen JM, Bianchi MT, Czeisler CA. Sleep deficiency and motor vehicle crash risk in the general population: a prospective cohort study. *BMC Medicine* (2018) 16:44

Gotsopoulos H, Chen C, Qian J, et al. Oral appliance therapy improves symptoms in obstructive sleep apnea: a randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166:743–8

Gozal D, Kheirandish L. Sleepiness and neurodegeneration in sleep-disordered breathing: convergence of signaling cascades. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005 Jun 15; 171(12):1325- 7.

Guglielmi O, Sánchez AI, Jurado-Gámez B, Bucla-Casal G, Bardwell WA (2011) Obesity and sleep quality: the predictors of depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome patients. *Rev Neurol* 52(9):515–521

Guglielmi O, Jurado-Gámez B, Gude F, Bucla-Casal G. Occupational health of patients with obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review. *Sleep Breath* (2015) 19: 35-44. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-1015-8>

Guilcher SJT, Kaufman-Shriqui V, Hwang J, O'Campo P, Matheson FI, et al. The association between social cohesion in the neighborhood and body mass index (BMI): An examination of gendered differences among urban-dwelling Canadians. *Prev Med*. 2017; 99:293–298. [PubMed: 28232099]

Guilleminault C, Takaoka S. Signs and symptoms of obstructive sleep apnea and upper airway resistance syndrome. In: Friedman M, editor. Sleep apnea and snoring: surgical and non-surgical therapy. Chigaco: Saunders Elsevier; 2009. P. 3-10.

Hales CM, Carroll MD, Fryar CD, Ogden CL. Prevalence of Obesity Among Adults and Youth: United States, 2015–2016. NCHS Data Brief 2017 Oct; (288):1-8. PMID: 29155689

Hamilton G., Meredith I., Walker A., Solin P. Obstructive sleep apnea leads to transient uncoupling of coronary blood flow and myocardial work in humans. Sleep. 2009;32(2):263–270. doi: 10.1093/sleep/32.2.263. [PMC free article] [PubMed] [Cross Ref].

Hamoda MM, Kohzuka Y, Almeida FR. Oral appliances for the management of OSA: An update review of the literature. Article in press. Chest. 2017

Hargens TA, Kaleth AS, Edwards ES, Butner KL. Association between sleep disorders, obesity, and exercise: a review. Nat Sci Sleep. 2013; 5: 27–35. doi: 10.2147/NSS.S34838. PMID: 23620691

Haviv Y, Bachar G, Aframian DJ, Almozno G, Michaeli E, Benoliel R. Oral Diseases (2015) 21, 386–392 doi:10.1111/odi.1229.

Hayes V, Morris J, Wolf C, Morgan M. The SF-36 Health Survey Questionnaire; Is it suitable for use with older adults? Age Ageing 1995, 24: 120-5

Henke KG, Frantz DE, Kuna ST (2000). An oral elastic mandibular advancement device for obstructive sleep apnea. Am J Respir Crit Care Med 161: 420–425.

Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. Sleep Breath. 2007;11(1):1-22.

Ip, MS, Lam B, Ng MM., Lam WK., Tsang KW, Lam KS. (2002). Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, 165(5), 670–676.

Islam MM, Albustami OM, Judy JS, Sharma S.. Clinical Predictors of Obstructive Sleep Apnea in Patients With BMI Greater Than or Equal to 35. Chest. 2010 oct; 138(4):610A (Meeting abstracts) [acesso em 12 de maio de 2015] Disponível em: <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleid=1087498>.

James PT, Rigby N, Leach R. The obesity epidemic, metabolic syndrome and future prevent strategies. *Eur J Cardiovasc Prev Rehabil*. 2004 feb, 11(1):3-8.

Jehan S, Zizi F, Pandi-Perumal SR, Wall S, Auguste E et al. (2017) *Apneia Obstrutiva do Sono e Obesidade: Implicações para a Saúde Pública*. Sono; Patkin, Feinn, Santos, 2017

Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnea. *Lancet*. 2014 February 22; 383(9918): 736–747. doi:10.1016/S0140-6736(13)60734-5. NIH-PA

Johnston CD, Gleadhill IC, Cinnamond MJ, Gabbey J, Burden DJ (2002). Mandibular advancement appliances and obstructive sleep apnoea: a randomized clinical trial. *Eur J Orthod* 24: 251–262.

Jurado-Gámez B, Guglielmi O, Gude F, Bucla-Casal G. Accidentes laborales, absentismo y productividad en pacientes con apneas del sueño. *Archivos de Bronconeumología*, Volume 51, Issue 5, May 2015, Pages 213-218 doi:[10.1016/j.arbr.2014.12.002](https://doi.org/10.1016/j.arbr.2014.12.002) (<http://europepmc.org/abstract/MED/25129165>)

Kadowaki T, Yamauchi T. Adiponectin and Adiponectin Receptors. *Endocrine Reviews*. 2005; 26(3):439–451 <https://doi.org/10.1210/er.2005-0005>

Ke X, Guo W, Peng H, Hu C, Zhang H, Peng C, et al. Association of aldosterone excess and apnea-hypopnea index in patients with resistant hypertension. *Sci Rep* 2017; 7:45241. <https://doi.org/10.1038/srep45241>.

Kern PA, di Gregorio GB, Lu T, Rassouli N, Ranganathan G, “Adiponectin expression from human adipose tissue: relation to obesity, insulin resistance, and tumor necrosis factor- α expression, *Diabetes*, vol.52, no.7, pp.1779–1785, 2003.

Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Leung RS, Tomlinson G (2014) Obstructive Sleep Apnea and Risk of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality: A Decade-Long Historical Cohort Study. *PLoS Med* 11(2): e1001599. doi:10.1371/journal.pmed.1001599

Kitahara CM, et al. Association between Class III Obesity (BMI of 40–59 kg/m) and Mortality: A Pooled Analysis of 20 Prospective Studies. *PLOS Medicine*. July 8, 2014. DOI: 10.1371/journal.pmed.1001673.

Kopelman PG. Obesity as a medical problem. *Nature*. 2000 Apr 6;404 (6778):635-43.

Koo BB, Bravata DM, Tobias LA, Mackey JS, Miech EJ, Matthias MS et al. Observational study of obstructive sleep apnea in wake-up stroke the SLEEP TIGHT study. *Cerebrovasc Dis*. 2016; 41(5-6):233-41.

Kuhn E, Schwarz E, Bratton DJ (2017) Effects of CPAP and MADs on health-related quality of life in OSA: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 151:786–794. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2009.09.009>

Kuk JL, Ardern CI, Church TS, Sharma AM, Padwal R, Sui X, Blair NS. Edmonton Obesity Staging System: association with weight history and mortality risk. *Applied Physiology, Nutrition, and Metabolism*, 2011, 36:570-576, <https://doi.org/10.1139/h11-058>.

Kyrou I, Randeve HS, Tsigos C, et al. Clinical Problems Caused by Obesity. [Updated 2018 Jan 11]. In: De Groot LJ, Chrousos G, Dungan K, et al., editors. *Endotext* [Internet]. South Dartmouth (MA): MDText.com, Inc.; 2000-. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK278973/>

Lam B, Sam K, Mok WY, Cheung MT, Fong DY, Lam JC, Lam DC, Yam LY, Ip MS. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnoea. *Thorax* 2007;62:354–359

Lam JCM, Mak JCW, Ip MSM. Obesity, obstructive sleep apnoea and metabolic syndrome. *Respirology*. 2012 feb; 17(2): 223–236. doi: 10.1111/j.1440-1843.2011.02081.x.[acesso em 10 de fevereiro de 2015]. Disponível em: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.14401843.2011.02081.x/full>

Lee B, Shao J. “Adiponectin and energy homeostasis,” *Reviews in Endocrine and Metabolic Disorders*. 2014;15(2):149–156.

Lettieri CJ; Paolino N; Eliasson AH; Shah AA; Holley AB. Comparison of adjustable and fixed oral appliances for the treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2011;7(5):439-445

Lim DC, Pack AI. Obstructive Sleep Apnea: Update and Future (2017). *Annu Rev Med*. 2017. 68:99–112. Doi:10.1146/annurev-med-042915-102623.

Loke YK, Brown JW, Kwok CS, Niruban A, Myint PK. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circ Cardiovasc Qual Outcomes*. 2012 Sep 1;5(5):720-8. Epub 2012 Jul 24. DOI:10.1161/CIRCOUTCOMES.111.964783 PMID:22828826

Lopes Neto JM, Brandão LO, Loli A, Leite CV, Weber SA. Evaluation of obstructive sleep apnea in obese patients scheduled for bariatric surgery. *Acta Cir Bras*. 2013 Apr; 28(4):317-22.

Lopez PP, Stefan B, Schulman CI, Byers PM. Prevalence of sleep apnea in morbidly obese patients OMS presented for weight loss surgery evaluation: more evidence for routine screening for obstructive sleep apnea before weight loss surgery. *Am Surg*. 2008 Sep;74(9):834-8. PMID: 18807673

Marien H, Rodenstein D. Morbid obesity and sleep apnea. Is the weight loss the answer? *J Clin Sleep Med*. 2008 Aug 15; 4(4):339-40

Marklund M, Carlberg B, Forsgren L, Olsson T, Stenlund H, Franklin KA (2015). Oral appliance therapy in patients with daytime sleepiness and snoring or mild to moderate sleep apnea: a randomized clinical trial. *JAMA Internal Med* 175:1278–1285

Marklund M. Long-term efficacy of an oral appliance in early treated patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* (2016) 20:689–694 DOI 10.1007/s11325-015-1280-1

Martinez D. Prática da medicina do sono. São Paulo: Fundo editorial By K; 1999.

Martins AB, Tufik S, Moura SMGPT. Síndrome da apneia-hipopnéia obstrutiva do sono. *Fisiopatologia.J Bras Pneumol*. 2007; 33(01):93-100.

Muxfeldt ES, Margallo V, Costa IMS, Guimarães G, Cavalcante AH, Azevedo JCM, Souza F, Cardoso CRL, Salles JF. Effects of continuous positive airway pressure treatment on clinic and ambulatory blood pressures in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension. A randomized control trial. *Hypertension*. 2015; 65:736-42 [acesso em 18 de junho de 2015]. Disponível em: <http://hyperahajournals.org>.

Naismith SL, Winter VR, Hickie IB, Cistulli PA. Effect of oral appliance therapy on neurobehavioral functioning in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *J Clin Sleep Med* 2005;1:374–380.

NCD Risk factor collaboration. Trends in adult body-mass index in 200 countries from 1975 to 2014: a pooled analysis of 1698 population-based measurement studies with 19.2 million participants. *Lancet*. 2016;387(10026):1377-96. doi: 10.1016/S0140-6736(16)30054-X. PMID: 27115820

Ng WL, Shaw JE, Peeters A. The relationship between excessive daytime sleepiness, disability, and mortality, and implications for life expectancy. *Sleep Med.* 2018 March; 43: 83–89. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.11.1132>

Nikolopoulou M, Byraki A, Ahlberg J, Heymans MW, Hamburguer HL, De Lange J, Lobbezoo F, Aarab G. Oral appliance therapy versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnoea syndrome: a randomized, placebo-controlled trial on self-reported symptoms of common sleep disorders and sleep-related problems. *J of Oral Rehab.* 2017; 2017:44; 452-60.

Nordin E, Stenberg M, Tegelberg A. Obstructive sleep apnoea: patients' experiences of oral appliance treatment. *Journal of Oral Reh* 2016 43; 435–442.

Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999; 131: 485-91.

Odontoapneia. [INTERNET]. Acesso em 10 de janeiro de 2015, disponível em: www.odontoapneia.com.br.

Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of Obesity Among Adults: United States, 2011–2012. U.S. DEPARTMENT OF HEALTH AND HUMAN SERVICES Centers for Disease Control and Prevention National Center for Health Statistics. [acesso em 15 de junho 2015]. Disponível em: <http://www.cdc.gov/nchs/data/databriefs/db131.pdf>.

Ogden CL, Carroll MD, Kit BK, Flegal KM. Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *JAMA* 2014;311: 806–814

Ohashi K, Ouchi N, Matsuzawa Y, “Anti-inflammatory and anti-atherogenic properties of adiponectin, *Biochimie.* 2012; 94(10):2137–2142.

Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. *Sleep Med Rev.* Epub 2017 Mar 30.

OMS. Organização Mundial da Saúde. Obesity: preventing and managing the global epidemic. Report of a OMS Consultation OMS Technical Report Series 894 Geneva: World Health Organization. 2000. [acesso em 20 de outubro de 2013]. Disponível em: http://whqlibdoc.OMS.int/trs/OMS_TRS_894.pdf?ua=1.

OMS. Organização Mundial da Saúde. (2016a). 10 Facts on obesity. Retrieved from <https://www.OMS.int/features/factfiles/obesity/facts/en/>

OMS. Organização Mundial da Saúde. (2016b). Obesity. Retrieved from <https://www.OMS.int/topics/obesity/en/>

OMS. Organização Mundial da Saúde. Obesity and overweight. (2016c). [acesso em 20 de março de 2016]. Disponível em: http://www.OMS.int/gho/ncd/risk_factors/overweight_obesity/obesity_adults/en/

Ong CW, O'Driscoll DM, Truby H, Naughton MT, Hamilton GS. The reciprocal interaction between obesity and obstructive sleep apnoea. *Sleep Med Rev*. 2013; 17:123–31. [PubMed: 22818968]

Peromaa-Haavisto P, Tuomilehto H, Kossi J, Virtanen J, Tuostarinen M, Pihlajamäki J, Kakela P, Victorzon M. Obstructive sleep apnea: the effect of bariatric surgery after 12 months. A prospective multicenter trial. *Sleep Med*. 2017 Jul; 35:85-90. Doi: 10.1016/j.sleep.2016.12.017. Epub 2017 Jan 12 PMID:28549834

Petri N, Svanholt P, Solow B, et al. Mandibular advancement appliance for obstructive sleep apnoea: results of a randomised placebo controlled trial using parallel group design. *J Sleep Res* 2008;17:221–9.

Phillips CL, Grunstein RR, Darendeliler MA, et al. Health Outcomes of Continuous Positive Airway Pressure versus Oral Appliance Treatment for Obstructive Sleep Apnea: a randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187:879–87. <https://doi.org/10.1164/rccm.2012122223OC>

Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care*. 2008;31:S303-9.

Pratt-Ubunama, MN. et al. Plasma aldosterone is related to severity of obstructive sleep apnea in subjects with resistant hypertension. *Chest*. 2007; 131, 453–459 .

Prospective Studies Collaboration. Body mass index and cause specific mortality in 900,000 adults: collaborative analyses of 57 prospective studies. *Lancet* 2009; 373: 1083–96

Qaseem A, Holty JE, Owens DK, Dallas P, Starkey M, Shekelle P, et al. Management of obstructive sleep apnea in adults: a clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med*. 2013. doi:10.7326/0003-4819-159-7-201310010-00704.

Queiroz DLC, Yui MS, Braga AA, Coelho ML, Küpper DS, Sander HH, et al. Adherence of obstructive sleep apnea syndrome patients to continuous positive airway pressure in a public service. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2014; 80:126-30

Quinnell TG, Bennett M, Jordan J, et al. *Thorax* 2014;69:938–945.

Ramar K, Dort LC, Katz SG, Lettieri CJ, Harrod CG, Thomas SM et al (2015) Clinical practice guideline for the treatment of obstructive sleep apnea and snoring with oral appliance therapy: an update for 2015. *J Clin Sleep Med* 11:773–827. <https://doi.org/10.5664/jcsm.4858>

Rasmussen JJ, Fuller WD, Ali MR. Sleep apnea syndrome is significantly underdiagnosed in bariatric surgical patients. *Surg Obes Relat Dis*. 2012 Sep; 8(5): 569-73).

Ritche CS. Obesity and periodontal disease. *Periodontol*. 2000. 2007; 44(1):154-63.

Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions between obesity and obstructive sleep apnea: implications for treatment. *Chest*. 2010 Mar; 137(3):711-9.

Sakamoto Y, Yanamoto S, Rokutanda S, Naruse T, Imayama N, Hashimoto M, Nakamura A, Yoshida N, Tanoue N, Ayuse T, Hyoshimine H, Umeda M. Predictors of obstructive sleep apnoea-hypopnea severity and oral appliance therapy efficacy by using lateral cephalometric analysis. *J of Oral Rehab*. 2016; 43; 649–655.

Sassani A, Findley LJ, Kryger M, et al. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2004; 27(3):453–458.

Senaratna CV, English DR, Currier D, Perret JL, Lowe A, et al. Sleep apnoea in Australian men: disease burden, co-morbidities, and correlates from the Australian longitudinal study on male health. *BMC Public Health*. 2016; 16(Suppl 3):1029. [PubMed: 28185594]

Schutz TC, Cunha TC, Moura-Guimaraes T, Luz GP, Ackel-D'Elia C, Alves ES, et al. Comparison of the effects of continuous positive airway pressure, oral appliance and exercise training in obstructive sleep apnea syndrome. *Clinics*. 2013;68(8):1168-1174.

Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, et al. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1991; 144(3 Pt1):494-8.

Schwartz M, Acosta L, Hung YL et al. Sleep Breath (2017). <https://doi.org/10.1007/s11325-017-1590-6>.

Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, Jagra P, Kumar A. CPAP for the metabolic patients with obstructive sleep apnea. N Engl J Med. 2011 Dec., 365:24.

Shelgikar AV, Aronovich S, Stanley JJ. Multidisciplinary alternatives to CPAP program for CPAP-intolerant patients. J Clin Sleep Med. 2017;13(3):505–510.

Silva GA, Sander HH, Eckeli AL, Fernandes RMF, Coelho EB, Nobre F. Conceitos básicos sobre síndrome da apneia obstrutiva do sono. Rev Bras Hipertens 2009; 16(3):150-157.

Sivaramakrishnan G, Sridharan K. A systematic review on the effectiveness of titratable over nontitratable mandibular advancement appliances for sleep apnea. J Indian Prosthodont Soc 2017;17:319-24.

Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. Sleep. 1999 Aug 1; 22(5):667-89.

Sokwalla SM, Joshi MD, Amayo EO, Acharya K, Mecha JO, et al. Quality of sleep and risk for obstructive sleep apnoea in ambulant individuals with type 2 diabetes mellitus at a tertiary referral hospital in Kenya: a cross-sectional, comparative study. BMC Endocr Disord. 2017; 17(1):7. [PubMed: 28166768]

Spicuzza L, Caruso D, Di Maria G. Obstructive sleep apnoea syndrome and its management. Ther Adv Chronic Dis 2015, Vol. 6(5) 273 –285. DOI: 10.1177/2040622315590318.

Sutherland K, Phillips CL, Davies A, Srinivasan VK, Dalci O, Yee BJ, Darendeliler MA, Grunstein RR, Cistulli PA. CPAP pressure for prediction of oral appliance treatment response in obstructive sleep apnea. J Clin Sleep Med 2014;10(9):943-949.

Sutherland K, Phillips CL, Cistulli PA (2015) Efficacy versus effectiveness in the treatment of obstructive sleep apnea: CPAP and oral appliances. J Dent Sleep Med 2:175–181.10.15331/jdsm.5120

Taheri S, Lin L, Austin D, Young T, Mignot E. Short sleep duration is associated with reduced leptin, elevated ghrelin, and increased body mass index. *PLoS Med.* 2004; 1(3):e62. [PubMed: 15602591]

Takama N., Kurabayashi M. Influence of untreated sleep disordered breathing on the long-term prognosis of patients with cardiovascular disease. *The American Journal of Cardiology.* 2009;103(5):730–734. doi: 10.1016/j.amjcard.2008.10.035. [PubMed] [Cross Ref]

Tefft BC. Prevalence of motor vehicle crashes involving drowsy drivers, United States, 2009–2013. Washington, D.C: AAA Foundation for Traffic Safety; 2014.

The global BMI mortality collaboration. Body-mass index and all-cause mortality: individual participant-data meta-analysis of 239 prospective studies in four continents. *Lancet* 2016; 388: 776–86 [http://dx.doi.org/10.1016/S01406736\(16\)30175-1](http://dx.doi.org/10.1016/S01406736(16)30175-1)

Togueiro SMGP. Quadro clínico e diagnóstico em distúrbios respiratórios do sono. In: Tufik S. Sono - Aspectos clínicos. São Paulo: Editora Instituto do Sono - UNIFESP. 2000;(9):1-12

Tufik S. I Consenso em Ronco e Apneia do Sono. São Paulo; 2000.

Tung A. The biology and genetics of obesity and obstructive sleep apnea. *Anesthesiol Clin North America.* 2005 Sep; 23(3):445-61, vi.

Vaz AP, Drummond M, Mota PC, Severo M, Almeida J, Winck JC. Translation of Berlin Questionnaire to Portuguese language and its application in OSA identification in a sleep disordered breathing clinic. *Rev Port Pneumol.* 2011 Mar-Apr; 17(2):59-65.

Viegas CA. Epidemiology of sleep-disordered breathing. *J Bras Pneumol.* Brasília. 2010 jun; 36.

Vgontzas AN, Bixler EO. Short Sleep and Obesity: Are Poor Sleep, Chronic Stress, and Unhealthy Behaviors the Link? *Sleep.* 2008 Sep 1; 31(9): 1203. PMID: 18788643

Wannmacher L. Obesidade como fator de risco para morbidade e mortalidade: evidências sobre o manejo com medidas não medicamentosas. OPAS/OMS – Representação Brasil-Brasília 2016, 1(7) ISBN: 978-85-7967-108-1

Watson NF, Badr MS, Belenky G, Bliwise DL, Buxton OM, Buysse D, et al. Recommended amount of sleep for a healthy adult: a joint consensus statement of the American Academy of Sleep Medicine and Sleep Research Society. *Sleep*. 2015;38:843–4.

Watson NF. Health care savings: the economic value of diagnostic and therapeutic care for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med* 2016;12(8):1075–1077.

Weaver TE, Calik MW, Farabi SS, Fink AN, Galang-Boquiren MT, Kapella MC, Prasad B, Carley DW. Innovative treatments for adults with obstructive sleep apnea. *Nature and Science of Sleep* 2014;6 137–147 [acesso em 10 de março de 2015]. Disponível em: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4242689/pdf/nss-6-137.pdf>

Wozniak DR, Lasserson TJ, Smith I. Educational, supportive and behavioural interventions to improve usage of continuous positive airway pressure machines in adults with obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;1:CD007736.

Yaggi HK, Araujo AB, McKinlay JB. Sleep duration as a risk factor for the development of type 2 diabetes. *Diabetes Care*. 2006; 29(3):657–661. [PubMed: 16505522]

Young D, Collop N. Advances in the treatment of obstructive sleep apnea. *Curr Treat Options Neurol*. 2014, 16:305

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea: A Population Health Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 May 1; 169 (9): 1217-39 Suppl2: 1-3.

Zeng F, Wang X, Hu W, Wang L. Association of adiponectin level in obstructive sleep apnea prevalence in obese patients. *Medicine* (2017) 96:32(e7784) <http://dx.doi.org/10.1097/MD00000000000007784>

Zonato A I, Bittencourt LR, Martinho FL, Santos Júnior JF, Gregório LC, Tufik S. Association of Systematic Head and Neck Physical Examination with Severity of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAHS). *The Laryngoscope*. 2003; 113(6): 973-80.

Apêndices

Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e
Saúde Coletiva

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

O Sr.(a) está sendo convidado a participar de uma pesquisa chamada **“Eficiência do aparelho intraoral no tratamento da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono em obesos grau III”** de autoria da pós-graduanda Sílvia de Carvalho Alvarenga, orientada pela Profa. Dra. Sílvia Helena de Carvalho Sales-Peres e com a colaboração da Profa. Dra. Silke Anna Theresa Weber, que acontecerá na Faculdade Medicina de Botucatu, da Universidade Paulista Julio de Mesquita Filho (FMB/UNESP).

Esta pesquisa tem como objetivo avaliar a melhora da qualidade de sono, qualidade de vida, sonolência diurna e gravidade de SAOS, antes e após o uso de Aparelho intraoral de avanço mandibular, comparado com o uso de placa de mordida de silicone, em pacientes com grau III de obesidade. Este estudo é de grande importância para aprofundar o conhecimento em relação ao tratamento alternativo da apneia obstrutiva do sono em pacientes com obesidade grau III. Este estudo será composto por dois grupos onde os participantes da pesquisa serão distribuídos de maneira aleatória e receberão dois tipos de intervenção. No grupo I, os participantes receberão um aparelho bucal, enquanto no grupo II os participantes receberão placa de mordida de silicone.

Sua participação se fará por preenchimento de questionários sobre qualidade de vida, qualidade do sono, apneia, com tempo estimado de 15 minutos, se submeter ao exame de polissonografia (que avalia a presença de apneia e sua gravidade durante o sono) antes e depois da intervenção; moldagem odontológica; permissão para que os pesquisadores acessem seu prontuário médico para coleta de informações sobre sua saúde geral.

Esta pesquisa oferece riscos reduzidos aos seus participantes, relacionados ao desconforto de preencher questionários, passar pelo procedimento de moldagem odontológica em sala preparada e ao desconforto de se submeter ao exame diagnóstico de polissonografia, a ser realizado no ambulatório do sono da Faculdade de Medicina de Botucatu (FMB-UNESP), onde o participante passará a noite. Como benefícios, serão oferecidos, além do exame diagnóstico de apneia obstrutiva do sono, acompanhamento e tratamento adequado da mesma no ambulatório de Otorrinolaringologia da Faculdade de Medicina de Botucatu. Após os resultados do estudo, o tratamento que tiver melhor efetividade será oferecido para todos os participantes da pesquisa, assim como o acompanhamento dos mesmos durante o tratamento oferecido.

Sua participação é voluntária, é importante esclarecer que a sua não aceitação em participar da pesquisa não oferecerá nenhum prejuízo em seu tratamento. Assim como, se houver vontade em abandonar o estudo em qualquer momento, poderá retirar seu consentimento e deixar de participar da pesquisa, sem que isto traga qualquer prejuízo pessoal.

Os dados individuais de vocês serão mantidos em sigilo, sendo manipulados somente pelos responsáveis da pesquisa, assegurando proteção de sua imagem e respeitando valores morais, culturais, religiosos, éticos e sociais. Os resultados obtidos serão analisados e posteriormente divulgados para todos os interessados, a população em geral e em eventos científicos, mas sua identidade não será divulgada nestas apresentações, nem serão utilizadas quaisquer informações que permitam sua identificação. Os pesquisadores estarão a sua disposição para quaisquer esclarecimentos que considere necessário, em qualquer etapa da pesquisa.

Você receberá uma via desse TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO para que guarde e tenha acesso em todas as informações contidas nesse documento.

Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru

Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e
Saúde Coletiva

Embora haja um risco mínimo, caso venha ocorrer algum prejuízo relacionado a este estudo, você será devidamente indenizado. Você não terá ganho nem gasto financeiro adicional por participar deste estudo. Você não precisará vir até esta clínica apenas em razão de participar deste estudo e por isso as despesas de deslocamento são em razão do tratamento que você vem receber e não em razão de participar deste estudo, no entanto, caso haja necessidade de comparecer a esta clínica para consultas ou exames, relativos somente a realização desse estudo, despesas tais como transporte e alimentação, serão ressarcidas.

Quaisquer dúvidas sobre a pesquisa poderão ser esclarecidas pela pesquisadora Sílvia de Carvalho Alvarenga, Alameda Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 Bauru-SP Fone: (14) 38821401, (14) 32358256 (silviaalvarenga@usp.br) ou Profa. Dra. Silke Anna Theresa Weber, fone: (14) 3811-6256 ou (14) 3880-1524 (silke@fmb.unesp.br) ou Profa. Dra. Sílvia Helena de Carvalho Sales Peres, Alameda Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75 Bauru-SP, fone: (14) 3235-8260 (shcperes@usp.br) ou Comitê de Ética em Pesquisa-FOB/USP, à Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75, Vila Universitária, ou pelo telefone (14)3235-8356, e-mail: cep@fob.usp.br ou Comitê de Ética em Pesquisa-FMB/UNESP pelos telefones (14) 3880-1609 ou (14) 38801608, com funcionamento das 8:00 às 11:30 e das 13:30 às 17 horas.

Pelo presente instrumento que atende às exigências legais, o (a) Sr. (a)

_____, portador da cédula de identidade _____, responsável após leitura minuciosa das informações constantes neste **TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**, devidamente explicada pelos profissionais em seus mínimos detalhes, ciente dos serviços e procedimentos aos quais será submetido, não restando quaisquer dúvidas a respeito do lido e explicado, firma seu CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO concordando em participar da pesquisa proposta.

Fica claro que o participante da pesquisa ou seu representante legal, pode a qualquer momento retirar seu **CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO** e deixar de participar desta pesquisa e ciente de que todas as informações prestadas tornaram-se confidenciais e guardadas por força de sigilo profissional (Art. 9º do Código de Ética Odontológica), e, caso queira apresentar reclamações ou denúncias em relação à sua participação na pesquisa, poderá entrar em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos, através do fone: (14) 3880-1608 ou (14) 3880-1609 FMB-UNESP pelo endereço Distrito de Rubião Junior s/n – Botucatu-SP, CEP: 18.918-670 A/C de Comitê de Ética em Pesquisa ou pelos emails: smolina@fmb.unesp.br ou capellup@fmb.unesp.br ou kleber@fmb.unesp.br

Por fim, como pesquisador(a) responsável pela pesquisa, DECLARO o cumprimento do disposto na Resolução CNS nº 466 de 2012, contidos nos itens IV.3 e IV.4, este último se pertinente, item IV.5.a e na íntegra com a resolução CNS nº 466 de dezembro de 2012.

Por estarmos de acordo com o presente termo o firmamos em duas vias igualmente válidas (uma via para o participante da pesquisa e outra para o pesquisador) que serão rubricadas em todas as suas páginas e assinadas ao seu término, conforme o disposto pela Resolução CNS nº 466 de 2012, itens IV.3.f e IV.5.d.

Universidade de São Paulo Faculdade de Odontologia de Bauru

Página 3 de 3

Departamento de Odontopediatria, Ortodontia e
Saúde Coletiva

Muito obrigado pela sua colaboração!

Botucatu - SP, _____ de _____ de 201__.

Assinatura do participante

Sílvia de Carvalho Alvarenga
Responsável pela pesquisa

O **Comitê de Ética em Pesquisa – CEP**, organizado e criado pela **FOB-USP**, em 29/06/98 (**Portaria GD/0698/FOB**), previsto no item VII da Resolução CNS nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde do Ministério da Saúde (publicada no DOU de 13/06/2013), é um Colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Qualquer denúncia e/ou reclamação sobre sua participação na pesquisa poderá ser reportada a este CEP:

Horário e local de funcionamento:

Comitê de Ética em Pesquisa
Faculdade de Odontologia de Bauru-USP - Prédio da Pós-Graduação (bloco E - pavimento superior),
de segunda à sexta-feira, no horário das **14hs às 17 horas**, em dias úteis.
Alameda Dr. Octávio Pinheiro Brisolla, 9-75
Vila Universitária – Bauru – SP – CEP 17012-901
Telefone/FAX(14)3235-8356
e-mail: cep@fob.usp.br

Anexos

ANEXO A - Parecer Cosubstanciado

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP**DADOS DO PROJETO DE PESQUISA**

Título da Pesquisa: Eficiência do aparelho intraoral no tratamento da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono em obesos grau III

Pesquisador: Silvia de Carvalho Alvarenga

Área Temática: Equipamentos e dispositivos terapêuticos, novos ou não registrados no País;

Versão: 3

CAAE: 49811615.1.0000.5417

Instituição Proponente: Universidade de São Paulo

Patrocinador Principal: ORTHOLABOR DO BRASIL LTDA - EPP
Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.576.857

Apresentação do Projeto:

Idem ao Número do Parecer: 1.443.777

Objetivo da Pesquisa:

Idem ao Número do Parecer: 1.443.777

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Idem ao Número do Parecer: 1.443.777

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Idem ao Número do Parecer: 1.443.777

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Idem ao Número do Parecer: 1.443.777

Recomendações:

1. No documento intitulado "declaracao_odontoapneia.pdf", lê-se: "Como diretor do sistema OdontoApneia no Brasil, eu José Roberto Ramos TPD-CRO-GO 0538, declaro que a empresa OdontoApneia irá fornecer/doar todos os dispositivos intra-orais à Dra Silvia de Carvalho Alvarenga CRO-SP 56614, aluna de doutorado na USP possibilitando que a mesma realize sua pesquisa de doutorado na universidade de medicina UNESP Botucatu-SP, [...]". Desse modo, a

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901

UF: SP **Município:** BAURU

Telefone: (14)3235-8356

Fax: (14)3235-8356

E-mail: cep@fob.usp.br

**FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP**

Continuação do Parecer: 1.576.857

empresa OdontoApneia caracteriza-se como patrocinador do estudo, portanto recomenda-se adequar a folha de rosto com esta informação no campo patrocinador.

PENDÊNCIA ATENDIDA. A PESQUISADORA APRESENTA JUSTIFICATIVA PARA NÃO ALTERAR A FOLHA DE ROSTO.

2. Na página 2 de 3, do documento intitulado "TCLE_corrigido.pdf", lê-se: "Você não precisará vir até esta clínica apenas em razão de participar deste estudo e por isso as despesas de deslocamento são em razão do tratamento que você vem receber e não em razão de participar deste estudo.". Cabe ressaltar que, como prevê o item IV.3.g da Resolução CNS Nº 466 de 2012, deve ser garantido ao participante de pesquisa, e a seu acompanhante, quando necessário, o ressarcimento de despesas decorrentes da participação no estudo, tais como transporte e alimentação, nos dias em que for necessária sua presença para consultas ou exames. Assim sendo, recomenda-se que a garantia de ressarcimento dos gastos decorrentes da participação no estudo seja apresentada de modo claro e afirmativo.

PENDÊNCIA ATENDIDA. ALTERAÇÕES FEITAS.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

NENHUMA.

Considerações Finais a critério do CEP:

Esse projeto foi considerado APROVADO na reunião ordinária do CEP de 18.05.2016, com base nas normas éticas da Resolução CNS 466/12. Ao término da pesquisa o CEP-FOB/USP exige a apresentação de relatório final. Os relatórios parciais deverão estar de acordo com o cronograma e/ou parecer emitido pelo CEP. Alterações na metodologia, título, inclusão ou exclusão de autores, cronograma e quaisquer outras mudanças que sejam significativas deverão ser previamente comunicadas a este CEP sob risco de não aprovação do relatório final. Quando da apresentação deste, deverão ser incluídos todos os TCLEs e/ou termos de doação assinados e rubricados, se pertinentes.

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_568089.pdf	12/05/2016 15:38:24		Aceito

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

FACULDADE DE ODONTOLOGIA DE BAURU- USP

Continuação do Parecer: 1.576.857

Declaração de Pesquisadores	declaracao_pesquisadora.pdf	12/05/2016 15:00:08	Silvia de Carvalho Alvarenga	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido_CONEP.pdf	09/05/2016 17:02:23	Silvia de Carvalho Alvarenga	Aceito
Recurso Anexado pelo Pesquisador	Carta_consideracao_tcle.docx	15/02/2016 18:05:30	Silvia de Carvalho Alvarenga	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_corrigido.pdf	15/02/2016 13:15:32	Silvia de Carvalho Alvarenga	Aceito
Outros	Questionario_cep.pdf	01/10/2015 17:36:06	Silvia de Carvalho Alvarenga	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_doutorado_final.pdf	01/10/2015 16:02:01	Silvia de Carvalho Alvarenga	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	01/10/2015 15:58:29	Silvia de Carvalho Alvarenga	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	declaracao_coparticipante.pdf	01/10/2015 14:00:39	Silvia de Carvalho Alvarenga	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	termo_aquiescencia.pdf	01/10/2015 13:59:47	Silvia de Carvalho Alvarenga	Aceito
Outros	declaracao_odontoapneia.pdf	01/10/2015 13:56:53	Silvia de Carvalho Alvarenga	Aceito
Declaração de Pesquisadores	declaracao_compromisso_pesquisador.pdf	30/09/2015 22:21:20	Silvia de Carvalho Alvarenga	Aceito
Folha de Rosto	Folha_rosto.pdf	30/09/2015 22:07:21	Silvia de Carvalho Alvarenga	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BAURU, 06 de Junho de 2016

Assinado por:

Izabel Regina Fischer Rubira Bullen
(Coordenador)

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9

Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901

UF: SP **Município:** BAURU

Telefone: (14)3235-8356

Fax: (14)3235-8356

E-mail: cep@fob.usp.br

FACULDADE DE
ODONTOLOGIA DE BAURU-
USP

Continuação do Parecer: 1.576.857

Endereço: DOUTOR OCTAVIO PINHEIRO BRISOLLA 75 QUADRA 9
Bairro: VILA NOVA CIDADE UNIVERSITARIA **CEP:** 17.012-901
UF: SP **Município:** BAURU
Telefone: (14)3235-8356 **Fax:** (14)3235-8356 **E-mail:** cep@fob.usp.br

ANEXO B - Clinical Trials

Protocol Registration and Results System

Org: USaoPaulo [User: SAlvarenga](#) [Logout](#)

[Home](#) > [Record Summary](#) > Release Confirmation

Release Confirmation

[Home](#) [Record Summary](#) [Receipt \(PDF\)](#) [Preview](#)

ClinicalTrials.gov ID:	NCT03517150
Unique Protocol ID:	FOB apnea
Brief Title:	Intraoral Appliance in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Obese
Overall Status:	Active, not recruiting
Primary Completion Date:	May 19, 2018 [Anticipated]
Verification Date:	May 2018

The record has been Released to ClinicalTrials.gov PRS for review.

Protocol registration Records are made available to the public through the ClinicalTrials.gov web site within 2 to 7 days of release, following system validation and PRS Review. Records that contain Results may take up to 30 days, if the study appears to be an applicable clinical trial under 42 CFR Part 11 or an NIH-funded study. Other types of study records with results will take longer for review.

Note: some records may receive PRS Review Comments that identify major issues that must be addressed by the responsible party before the record will be made available on ClinicalTrials.gov.

ANEXO C - Questionário de Berlim**Categoria 1:**

1. Altura:_____. Idade:_____. Peso:_____. Sexo:_____.
2. Você ronca?
 - a. ☐ sim b. ☐ não c. ☐ não sei
3. Seu ronco é?
 - a. ☐ pouco mais alto que respirando.
 - b. ☐ tão alto quanto falando.
 - c. ☐ mais alto que falando.
 - d. ☐ muito que pode ser ouvido nos quartos próximos.
4. Com que frequência você ronca?
 - a. ☐ praticamente todos os dias.
 - b. ☐ 3-4 vezes por semana.
 - c. ☐ 1-2 vezes por semana.
 - d. ☐ 1-2 vezes por mês.
 - e. ☐ nunca ou praticamente nunca.
5. O seu ronco alguma vez incomodou alguém?
 - a. ☐ sim b. ☐ não c. ☐ não sei
6. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?
 - a. ☐ praticamente todos os dias.
 - b. ☐ 3-4 vezes por semana.
 - c. ☐ 1-2 vezes por semana.
 - d. ☐ 1-2 vezes por mês.
 - e. ☐ nunca ou praticamente nunca.

Categoria 2:

7. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?
 - a. ☐ praticamente todos os dias.
 - b. ☐ 3-4 vezes por semana.
 - c. ☐ 1-2 vezes por semana.
 - d. ☐ 1-2 vezes por mês.
 - e. ☐ nunca ou praticamente nunca.
8. Quando você está acordado, você se sente cansado. Fadigado ou não se sente bem?

- a. ☐ praticamente todos os dias.
- b. ☐ 3-4 vezes por semana.
- c. ☐ 1-2 vezes por semana.
- d. ☐ 1-2 vezes por mês.
- e. ☐ nunca ou praticamente nunca.

9. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?

- a. ☐ sim ☐ não

9.1 Se sim, quantas vezes isso ocorreu?

- b. ☐ praticamente todos os dias.
- c. ☐ 3-4 vezes por semana.
- d. ☐ 1-2 vezes por semana.
- e. ☐ 1-2 vezes por mês.
- f. ☐ nunca ou praticamente nunca.

Categoria 3:

10. Você tem HAS?

IMC:

- a. ☐ sim b. ☐ não

ANEXO D-Questionário de qualidade de vida -Short-Form-36 (SF-36)**Versão Brasileira do Questionário de Qualidade de Vida -SF-36**

1- Em geral você diria que sua saúde é:

Excelente	Muito Boa	Boa	Ruim	Muito Ruim
1	2	3	4	5

2- Comparada há um ano atrás, como você se classificaria sua idade em geral, agora?

Muito Melhor	Um Pouco Melhor	Quase a Mesma	Um Pouco Pior	Muito Pior
1	2	3	4	5

3- Os seguintes itens são sobre atividades que você poderia fazer atualmente durante um dia comum. Devido à sua saúde, você teria dificuldade para fazer estas atividades? Neste caso, quando?

Atividades	Sim, dificuldade muito	Sim, dificuldade um pouco	Não, não dificuldade de modo algum
a) Atividades Rigorosas, que exigem muito esforço, tais como correr, levantar objetos pesados, participar em esportes árduos.	1	2	3
b) Atividades moderadas, tais como mover uma mesa, passar aspirador de pó, jogar bola, varrer a casa.	1	2	3
c) Levantar ou carregar mantimentos	1	2	3
d) Subir vários lances de escada	1	2	3
e) Subir um lance de escada	1	2	3
f) Curvar-se, ajoelhar-se ou dobrar-se	1	2	3
g) Andar mais de 1 quilômetro	1	2	3
h) Andar vários quarteirões	1	2	3
i) Andar um quarteirão	1	2	3
j) Tomar banho ou vestir-se	1	2	3

4- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou com alguma atividade regular, como consequência de sua saúde física?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Esteve limitado no seu tipo de trabalho ou a outras atividades.	1	2
d) Teve dificuldade de fazer seu trabalho ou outras atividades (p. ex. necessitou de um esforço extra).	1	2

5- Durante as últimas 4 semanas, você teve algum dos seguintes problemas com seu trabalho ou outra atividade regular diária, como consequência de algum problema emocional (como se sentir deprimido ou ansioso)?

	Sim	Não
a) Você diminui a quantidade de tempo que se dedicava ao seu trabalho ou a outras atividades?	1	2
b) Realizou menos tarefas do que você gostaria?	1	2
c) Não realizou ou fez qualquer das atividades com tanto cuidado como geralmente faz.	1	2

6- Durante as últimas 4 semanas, de que maneira sua saúde física ou problemas emocionais interferiram nas suas atividades sociais normais, em relação à família, amigos ou em grupo?

De forma nenhuma	Ligeiramente	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

7- Quanta dor no corpo você teve durante as últimas 4 semanas?

Nenhuma	Muito leve	Leve	Moderada	Grave	Muito grave
1	2	3	4	5	6

8- Durante as últimas 4 semanas, quanto a dor interferiu com seu trabalho normal (incluindo o trabalho dentro de casa)?

De maneira alguma	Um pouco	Moderadamente	Bastante	Extremamente
1	2	3	4	5

9- Estas questões são sobre como você se sente e como tudo tem acontecido com você durante as últimas 4 semanas. Para cada questão, por favor dê uma resposta que mais se aproxime de maneira como você se sente, em relação às últimas 4 semanas.

	Todo Tempo	A maior parte do tempo	Uma boa parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nunca
a) Quanto tempo você tem se sentindo cheio de vigor, de vontade, de força?	1	2	3	4	5	6
b) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa muito nervosa?	1	2	3	4	5	6
c) Quanto tempo você tem se sentido tão deprimido que nada pode anima-lo?	1	2	3	4	5	6
d) Quanto tempo você tem se sentido calmo ou tranquilo?	1	2	3	4	5	6
e) Quanto tempo você tem se sentido com muita energia?	1	2	3	4	5	6
f) Quanto tempo você tem se sentido desanimado ou abatido?	1	2	3	4	5	6
g) Quanto tempo você tem se sentido esgotado?	1	2	3	4	5	6
h) Quanto tempo você tem se sentido uma pessoa feliz?	1	2	3	4	5	6
i) Quanto tempo você tem se sentido cansado?	1	2	3	4	5	6

10- Durante as últimas 4 semanas, quanto de seu tempo a sua saúde física ou problemas emocionais interferiram com as suas atividades sociais (como visitar amigos, parentes, etc)?

Todo Tempo	A maior parte do tempo	Alguma parte do tempo	Uma pequena parte do tempo	Nenhuma parte do tempo
1	2	3	4	5

11- O quanto verdadeiro ou falso é cada uma das afirmações para você?

	Definitivamente verdadeiro	A maioria das vezes verdadeiro	Não sei	A maioria das vezes falso	Definitivamente falso
a) Eu costumo obedecer um pouco mais facilmente que as outras pessoas	1	2	3	4	5
b) Eu sou tão saudável quanto qualquer pessoa que eu conheço	1	2	3	4	5
c) Eu acho que a minha saúde vai piorar	1	2	3	4	5
d) Minha saúde é excelente	1	2	3	4	5

CÁLCULO DOS ESCORES DO QUESTIONÁRIO DE QUALIDADE DE VIDA

Fase 1: Ponderação dos dados

Questão	Pontuação	
01	Se a resposta for	Pontuação
	1	5,0
	2	4,4
	3	3,4
	4	2,0
	5	1,0
02	Manter o mesmo valor	
03	Soma de todos os valores	
04	Soma de todos os valores	
05	Soma de todos os valores	
06	Se a resposta for	Pontuação
	1	5
	2	4
	3	3
	4	2
	5	1

07	Se a resposta for 1 2 3 4 5 6	Pontuação 6,0 5,4 4,2 3,1 2,0 1,0
08	<p>A resposta da questão 8 depende da nota da questão 7</p> <p>Se 7 = 1 e 8 = 1, o valor da questão é (6)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e 8 = 1, o valor da questão é (5)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 2, o valor da questão é (4)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 3, o valor da questão é (3)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 4, o valor da questão é (2)</p> <p>Se 7 = 2 à 6 e se 8 = 5, o valor da questão é (1)</p> <p>Se a questão 7 não for respondida, o escore da questão 8 passa a ser o seguinte:</p> <p>Se a resposta for (1), a pontuação será (6)</p> <p>Se a resposta for (2), a pontuação será (4,75)</p> <p>Se a resposta for (3), a pontuação será (3,5)</p> <p>Se a resposta for (4), a pontuação será (2,25)</p> <p>Se a resposta for (5), a pontuação será (1,0)</p>	
09	<p>Nesta questão, a pontuação para os itens a, d, e ,h, deverá seguir a seguinte orientação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (6)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 6, o valor será (1)</p> <p>Para os demais itens (b, c,f,g, i), o valor será mantido o mesmo</p>	
10	Considerar o mesmo valor.	
11	<p>Nesta questão os itens deverão ser somados, porém os itens b e d deverão seguir a seguinte pontuação:</p> <p>Se a resposta for 1, o valor será (5)</p> <p>Se a resposta for 2, o valor será (4)</p> <p>Se a resposta for 3, o valor será (3)</p> <p>Se a resposta for 4, o valor será (2)</p> <p>Se a resposta for 5, o valor será (1)</p>	

Fase 2: Cálculo do Raw Scale

Nesta fase você irá transformar o valor das questões anteriores em notas de 8 domínios que variam de 0 (zero) a 100 (cem), onde 0 = pior e 100 = melhor para cada domínio. É chamado de raw scale porque o valor final não apresenta nenhuma unidade de medida.

Domínio:

- Capacidade funcional
- Limitação por aspectos físicos
- Dor
- Estado geral de saúde
- Vitalidade
- Aspectos sociais
- Aspectos emocionais

- Saúde mental

Para isso você deverá aplicar a seguinte fórmula para o cálculo de cada domínio:

Domínio:

$$\frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{Limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

Na fórmula, os valores de limite inferior e variação (Score Range) são fixos e estão estipulados na tabela abaixo.

Domínio	Pontuação das questões correspondidas	Limite inferior	Variação
Capacidade funcional	03	10	20
Limitação por aspectos físicos	04	4	4
Dor	07 + 08	2	10
Estado geral de saúde	01 + 11	5	20
Vitalidade	09 (somente os itens a + e + g + i)	4	20
Aspectos sociais	06 + 10	2	8
Limitação por aspectos emocionais	05	3	3
Saúde mental	09 (somente os itens b + c + d + f + h)	5	25

Exemplos de cálculos:

- Capacidade funcional: (ver tabela)

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Capacidade funcional: } \frac{21 - 10}{20} \times 100 = 55$$

O valor para o domínio capacidade funcional é 55, em uma escala que varia de 0 a 100, onde o zero é o pior estado e cem é o melhor.

- Dor (ver tabela)

- Verificar a pontuação obtida nas 07 e 08; por exemplo: 5,4 e 4, portanto somando-se as duas, teremos: 9,4

- Aplicar fórmula:

$$\text{Domínio: } \frac{\text{Valor obtido nas questões correspondentes} - \text{limite inferior} \times 100}{\text{Variação (Score Range)}}$$

$$\text{Dor: } \frac{9,4 - 2}{10} \times 100 = 74$$

O valor obtido para o domínio dor é 74, numa escala que varia de 0 a 100, onde zero é o pior estado e cem é o melhor.

Assim, você deverá fazer o cálculo para os outros domínios, obtendo oito notas no final, que serão mantidas separadamente, não se podendo soma-las e fazer uma média.

Obs.: A questão número 02 não faz parte do cálculo de nenhum domínio, sendo utilizada somente para se avaliar o quanto o indivíduo está melhor ou pior comparado a um ano atrás.

Se algum item não for respondido, você poderá considerar a questão se esta tiver sido respondida em 50% dos seus itens.

ANEXO E- Escala de Sonolência de Epworth

Teste a sua sonolência diurna

- Qual a chance de você cochilar ou adormecer, em contraste a apenas sentir-se cansado, nas seguintes situações?

- Estas situações referem-se ao seu modo de vida usual nos últimos tempos. Mesmo que você não tenha experimentado alguma dessas situações, tente imaginar como elas te afetariam. Use a seguinte escala para escolher o número que melhor traduz a sua sensação em cada uma das situações descritas:

0 = nenhuma chance de cochilar

1 = pequena chance de cochilar

2 = moderada chance de cochilar

3 = alta chance de cochilar

SITUAÇÃO	NÚMERO
1. Sentado e lendo	
2. Assistindo TV	
3. Sentado, parado em lugar público	
4. Como passageiro de um carro andando uma hora sem parar	
5. Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem	
6. Sentado e conversando com alguém	
7. Sentado calmamente após um almoço sem álcool	
8. Em um carro, quando parado alguns minutos no trânsito	
TOTAL	

ANEXO F- Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh

Nome: _____

Data de nascimento: _____

Data do preenchimento: _____

Instruções:

1. As questões a seguir são referentes aos hábitos de sono apenas durante o mês passado.

2. Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado.

3. Por favor, responda todas as questões.

1) Durante o mês passado, à que horas você foi deitar à noite na maioria das vezes?

HORÁRIO DE DEITAR: _____

2) Durante o mês passado, quanto tempo (em minutos) você demorou para pegar no sono, na maioria das vezes?

QUANTOS MINUTOS DEMOROU PARA PEGAR NO SONO: _____

3) Durante o mês passado, a que horas você acordou de manhã, na maioria das vezes?

HORÁRIO DE ACORDAR: _____

4) Durante o mês passado, quantas horas de sono por noite você dormiu? (pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama)

HORAS DE SONO POR NOITE: _____

Para cada uma das questões seguintes escolha uma única resposta, que você ache mais correta. Por favor, responda a todas as questões.

5) Durante o mês passado, quantas vezes você teve problema para dormir por causa de :

a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono:

() nenhuma vez

() menos de uma vez por semana

() uma ou duas vezes por semana

() três vezes por semana ou mais

b) Acordar no meio da noite ou de manhã muito cedo:

() nenhuma vez

() menos de uma vez por semana

() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

d) Ter dificuldade para respirar:

() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

e) Tossir ou roncar muitas vezes:

() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

.

f) Sentir muito frio:

() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

g) Sentir muito calor:

() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos:

() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

i) Sentir dores:

() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

j) Outra razão, por favor, descreva:

Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão durante o mês passado?

() nenhuma vez () menos de uma vez por semana
() uma ou duas vezes por semana () três vezes por semana ou mais

6) Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?

☐ muito boa

☐ ruim

☐ boa

☐ muito ruim

7) Durante o mês passado, você tomou remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?

☐ nenhuma vez

☐ menos de uma vez por semana

☐ uma ou duas vezes por semana

☐ três vezes por semana ou mais

8) Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?

☐ nenhuma vez

☐ menos de uma vez por semana

☐ uma ou duas vezes por semana

☐ três vezes por semana ou mais

9) Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?

☐ Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo

☐ Indisposição e falta de entusiasmo pequenas

☐ Indisposição e falta de entusiasmo moderadas

☐ muita Indisposição e falta de entusiasmo

Comentário do entrevistador (se houver):

10) Você Cochila?

☐ sim

☐ Não

Comentário do entrevistador (se houver):

Caso sim - Você cochila intencionalmente, ou seja, por quê quer?

☐ Sim

☐ Não

Comentário do entrevistador (se houver):

Para você, cochilar é:

☐ um prazer

☐ uma necessidade

☐ Outro – qual?

Comentário do entrevistador (se houver):

ANEXO E - Questionário de Satisfação com tratamento

Nome:

Data:

Tratamento: ☐ Aparelho ☐ Placa de silicone

1 – Como foi seu sono após usar o tratamento?

☐ Muito pior ☐ Pior ☐ Igual ☐ Melhor ☐ Muito ☐ melhor

2 – Como você se sentia após acordar de manhã?

☐ Muito pior ☐ Pior ☐ Igual ☐ Melhor ☐ Muito ☐ melhor

3 – Quão satisfeito você ficou após usar o tratamento?

☐ Muito pior ☐ Pior ☐ Igual ☐ Melhor ☐ Muito ☐ melhor

4 – Quanta dificuldade você teve para pegar no sono com o tratamento?

☐ Muita dificuldade ☐ Pouca dificuldade ☐ Nenhuma dificuldade

5 - Como foi dormir com tratamento?

☐ Muito pior ☐ Pior ☐ Igual ☐ Melhor ☐ Muito ☐ melhor

6 – O tratamento teve algum efeito sobre a sua sonolência durante o dia:

☐ Muito pior ☐ Pior ☐ Igual ☐ Melhor ☐ Muito ☐ melhor7 – O tratamento ajudou no seu dia-a-dia? ☐ Sim ☐ Não

Em que sentido:

8– De zero a dez, qual nota você daria para o tratamento, considerando-se zero = ineficiente e dez = excelente? Nota:

9- Qual a principal vantagem e desvantagem do tratamento?

Vantagem: _____

Desvantagem: _____