RONALDO BATISTA DOS SANTOS

**Acurácia das medidas antropométricas globais e regionais de
adiposidade na triagem da apneia obstrutiva do sono: dados
da coorte ELSA-Brasil.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de
São Paulo para a obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientador: Prof. Dr. Luciano Ferreira Drager

São Paulo

2018

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Santos, Ronaldo Batista dos
Acurácia das medidas antropométricas globais e
regionais de adiposidade na triagem da apneia
obstrutiva do sono : dados da coorte ELSA-Brasil /
Ronaldo Batista dos Santos. -- São Paulo, 2018.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Cardiologia.
Orientador: Luciano Ferreira Drager.

Descritores: 1.Apneia obstrutiva do sono
2.Adiposidade 3.Antropometria 4.Triagem
5.Diagnóstico 6.Estudos transversais

USP/FM/DBD-506/18

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

*Aos meus pais Alceu e Maria Divina;
Por serem meus primeiros educadores,
Por me formarem um homem de caráter e justo,
E pelo amor incondicional.*

*Às minhas irmãs Rosemeire e Roselaine,
Aos meus sobrinhos Mariana e Samuel;
Porque aqueles que amamos fazem parte do que somos, mesmo estando longe.*

*À minha noiva Viviane Ohasi,
Pelo incentivo e amor que tornou tudo possível.*

*Aos amigos;
Que entraram na minha vida por acaso,
Mas não por acaso permanecem.*

Agradecimentos

Primeiramente eu agradeço aos meus pais Alceu e Maria Divina por me apoiarem de forma incondicional em todas as minhas decisões e também por me terem incutido todos os valores que achavam importantes. Obrigado por me ensinarem a caminhar e assim poder seguir meus próprios passos, me tornando um homem de caráter, sonhador e com atitude para transformar os sonhos em conquistas. A quem apenas posso agradecer por tudo que me deram, pois nunca conseguirei compensar devidamente a dedicação que sempre manifestaram.

Agradeço as minhas irmãs Rosimeire e Roselaine que completam a minha maior fortaleza: a família. A presença de vocês me torna uma pessoa afortunada. Hoje transformo o meu amor a vocês em palavras de agradecimento.

Obrigado aos meus sobrinhos Mariana e Samuel, que nos momentos de minha ausência dedicados ao estudo, sempre fizeram entender que o futuro é feito a partir da constante dedicação no presente! Que o meu esforço hoje possa ser um bom exemplo para vocês.

Agradeço a grande mulher, minha noiva Viviane, que com sabedoria se aloja no meu coração e tornou-se indispensável à minha vida. Por ser compreensível e paciente com todas as dificuldades no decorrer destes quatros anos. Etapa finalizada, meu amor! Este sucesso não é só meu, é nosso. Obrigado pelo amor verdadeiro, por caminhar ao meu lado mesmo perante as dificuldades e provar que nossa união é forte. Te amo e sempre te amarei.

Agradeço ao Prof. Dr. Luciano Drager por me proporcionar o conhecimento não só racional, mas humano. Por todas as discussões de segunda-feira. Agradeço a orientação incansável, por tanta dedicação a mim, pelo apoio e confiança. Obrigado por não ter me ensinado, mas por me fazer aprender e por ser um mestre generoso, que tem o dom de ensinar

com simplicidade. Obrigado pelo paciente trabalho de revisão da tese. A palavra mestre, nunca fará justiça ao professor dedicado que você é. Meus eternos agradecimentos.

Obrigado pelo empenho e coração com que se dedicam à nobre arte de ensinar a todos os outros professores do estudo ELSA-Brasil e do InCor que tive oportunidade de conhecer!

Um agradecimento muito especial a todos os amigos porque acreditaram em mim desde o primeiro instante. Sou quem sou porque vocês estiveram e estão sempre ao meu lado.

Meus sinceros agradecimentos aos amigos que compartilharam do mesmo sonho no ELSA-Brasil “*Sleep Study*”. Obrigado não somente por dividiram o trabalho da coleta de dados, mas por me incentivaram a ser uma pessoa e um aluno melhor.

À toda equipe de fisioterapia do Hospital Universitário da USP que me deram a grande oportunidade de construir uma segunda família de bons amigos.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e ao Instituto do Coração quero deixar uma palavra de gratidão por ter me recebido de braços abertos e com todas as condições que me proporcionaram dias de aprendizagem muito ricos. Agradeço os recursos e o apoio oferecidos ao longo de todo meu percurso.

Ao estudo ELSA-Brasil quero agradecer por ter me proporcionado todas as condições e estrutura para o meu desenvolvimento acadêmico durante estes quatro anos. Agradeço profundamente a confiança. Sou grato a todos os professores, participantes e colaboradores.

A todos que direta ou indiretamente fizeram parte da minha formação, o meu muito obrigado.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valeria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Sumário

Lista de abreviaturas e siglas	vi
Lista de unidades métricas e símbolos	vii
Lista de figuras	viii
Lista de tabelas	ix
Lista de anexos	x
RESUMO.....	xi
ABSTRACT	xiii
1 Introdução	1
1.1 Obesidade como fator de risco para a AOS.....	5
1.2 Papel da distribuição de tecido adiposo corporal na fisiopatologia da AOS.....	8
1.3 Influência do gênero sobre a AOS: a importância das diferenças na distribuição do tecido adiposo.....	12
2 Objetivos.....	16
2.1 Primário	16
2.2 Secundário	16
3 Hipóteses	17
4 Metodologia	18
4.1 Medidas antropométricas	19
4.2 Estudo do Sono	20
4.3 Variáveis clínicas e demográficas	22
4.4 Análise Estatística	23
5 Resultados.....	26
5.1 Performance das medidas antropométricas na classificação da AOS.	32
5.2 Comparação da acurácia para a predição da AOS entre diferentes modelos com as medidas antropométricas, questionário de Berlim e escore NoSAS.....	38
6 Discussão.....	42
7 Conclusão.....	52
8 Anexos	53
8.1 Anexo A - Questionário de Berlim.....	53
8.2 Anexo B – Escore NoSAS	55
8.3 Anexo C –Escala de Sonolência de Epworth.....	56
9 Referências	57

Lista de abreviaturas e siglas

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
AOS	Apneia obstrutiva do sono
AUC	Área sob a curva
AVE	Acidente vascular encefálico
CC	Circunferência da cintura abdominal
CP	Circunferência do pescoço
CPAP	pressão positiva contínua nas vias aéreas
CQ	Circunferência do quadril
DM	Diabetes mellitus
DP	Desvio padrão
ELSA	Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto
FIV	Fator de inflação da variância
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
HbA1C	Hemoglobina glicada
IAH	Índice de apneia e hipopneia
IC 95%	Intervalo de confiança de 95%
IFC	Índice de forma corporal
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	Questionário internacional de atividade física
LDL	Lipoproteína de baixa densidade
NHANES	<i>National Health and Nutrition Examination Survey</i>
NoSAS	<i>Neck circumference, Obesity, Snoring, Age, and Sex</i>
OR	<i>Odds ratio</i>
R²	Coeficiente de determinação
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>
RCE	Razão cintura-estatura
RCQ	Razão cintura-quadril
SpO₂	Saturação periférica da oxihemoglobina
Vigitel	Vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

Lista de unidades métricas e símbolos

cm	Centímetros
ev/h	Eventos por hora
H	Hora
Kg/m²	Quilogramas por metro quadrado
M	Metro
mg/dl	Miligrama por decilitro
mmHg	Milímetros de mercúrio
r	Coeficiente de correlação
s	Segundos
%	Porcentagem
>	Maior que
<	Menor que
≤	Menor ou igual que
≥	Maior ou igual que

Lista de figuras

Figura 1	Foto do monitor portátil Embletta Gold™.....	05
Figura 2	Fatores anatômicos que predisõem à apneia obstrutiva do sono (AOS) em pessoas obesas.....	07
Figura 3	Alteração no índice de apneia e hipopneia (IAH) pela mudança de peso em homens e mulheres.....	13
Figura 4	Montagem e um exemplo da tela do exame de poligrafia com o monitor portátil Embletta Gold™.....	21
Figura 5	Estratégia para a escolha das treze combinações das diferentes medidas antropométricas.....	24
Figura 6	Fluxograma do estudo.....	26
Figura 7	<i>Boxplots</i> das medidas antropométricas segundo o sexo e a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).....	29
Figura 8	Área sob a curva (AUC) ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) do modelo com índice de massa corpórea (IMC) ajustado para idade e sexo, escore NoSAS e questionário de Berlim.....	39
Figura 9	Área sob a curva (AUC) ROC (<i>Receiver Operating Characteristic</i>) do modelo com índice de massa corpórea (IMC) ajustado para idade e sexo, escore NoSAS e questionário de Berlim separadamente para a apneia obstrutiva do sono (AOS) leve, moderada e grave.....	40

Lista de tabelas

Tabela 1	Características da amostra estudada estratificada pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS).....	27
Tabela 2	Correlação bisseriada entre múltiplas medidas antropométricas.....	32
Tabela 3	Performance das medidas antropométricas, isoladamente ou combinadas, na classificação da apneia obstrutiva do sono (AOS). Modelos sem ajustes.....	33
Tabela 4	Performance das medidas antropométricas, isoladamente ou combinadas, na classificação da apneia obstrutiva do sono (AOS). Modelos ajustados para idade e sexo.....	35
Tabela 5	Estimativa do melhor ponto de corte das medidas antropométricas para o diagnóstico da apneia obstrutiva do sono (AOS), segundo sexo.....	36
Tabela 6	Performance das medidas antropométricas categorizadas, isoladamente ou combinadas, na classificação da apneia obstrutiva do sono (AOS). Modelos ajustados para idade e sexo.....	37
Tabela 7	Performance das medidas antropométricas, isoladamente ou combinadas, na classificação da apneia obstrutiva do sono (AOS) leve, moderada e grave. Modelos ajustados para idade e sexo.....	38
Tabela 8	Comparação da performance entre o escore NoSAS na coorte HypnoLaus e na coorte ELSA Brasil.....	41

Lista de anexos

Anexo A	Questionário de Berlim.....	53
Anexo B	Escore NoSAS.....	55
Anexo C	Escala de Sonolência de Epworth.....	56

RESUMO

Santos RB. *Acurácia das medidas antropométricas globais e regionais de adiposidade na triagem da apneia obstrutiva do sono: dados da coorte ELSA-Brasil* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

Introdução: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição subdiagnosticada na prática clínica. A falta relativamente frequente de sintomas típicos para a AOS bem como a restrição da oferta da polissonografia (considerado o exame de escolha para o diagnóstico da AOS) são responsáveis em parte pelo subdiagnóstico desta doença. Diversos estudos exploraram o desenvolvimento de métodos de triagem para identificação de indivíduos com AOS. O excesso de peso é um fator de risco bem estabelecido para a AOS. As medidas antropométricas globais (índice de massa corporal, IMC) e regionais (por exemplo: circunferências do pescoço e cintura) de adiposidade são ferramentas simples e de baixo custo que têm sido correlacionadas com a AOS. Além disto, questionários de triagem da AOS, embora validados, tem uma acurácia não ideal em detectar este distúrbio do sono. No entanto, não está claro se a combinação de duas ou mais destas medidas antropométricas melhorariam o desempenho em identificar indivíduos com AOS. Portanto, o objetivo principal deste estudo foi o de comparar o desempenho de diversas medidas antropométricas isoladamente ou de forma combinada na identificação da AOS em adultos não referidos para o Laboratório do Sono derivados da coorte do Estudo Longitudinal da Saúde do Adulto (ELSA-Brasil). **Métodos:** Trata-se de um estudo transversal que recrutou adultos de ambos gêneros, participantes do ELSA-Brasil, centro São Paulo. Os participantes realizaram avaliações do sono com a poligrafia portátil domiciliar (Embletta Gold™) e questionários que avaliam risco para a AOS (questionário de Berlim e escore NoSAS). As medidas antropométricas - IMC, circunferência do pescoço (CC), circunferência da cintura abdominal (CC), circunferência do quadril (CQ), razão cintura-estatura (RCE), razão cintura-quadril (RCQ) e índice de forma corporal (IFC) - foram feitas de forma padronizada e sem o conhecimento sobre os dados do sono. A análise da curva *Receiver Operating Characteristic* (ROC) foi realizada e a área sob a curva (AUC) foi calculada para avaliar a acurácia das medidas antropométricas na detecção da AOS. A análise de regressão logística foi realizada combinando as medidas antropométricas globais com as regionais (cervical e/ou abdominal) ajustando para dois outros importantes fatores de risco para a AOS: a idade e o sexo. Além disto, comparamos o desempenho das medidas antropométricas com o questionário de Berlim e o escore NoSAS. **Resultados:** No período de dois anos recrutamos inicialmente 2.334 participantes, dos quais 2.059 completaram todas as avaliações propostas. A amostra geral era predominantemente do sexo feminino (56%) e a média de idade foi de 49 ± 8 anos. A frequência da AOS foi de 32,3%, sendo que a porcentagem de homens (58 vs. 37%) e a idade (51 ± 8 vs. 48 ± 8 anos) foi significativamente maior no grupo com versus sem AOS, respectivamente. Aproximadamente um terço da amostra total era composta por indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Participantes com AOS tiveram maior frequência de sobrepeso/obesidade e maiores valores das medidas antropométricas do que aqueles sem AOS. Todas as medidas antropométricas isoladamente apresentaram razoável capacidade de identificar a AOS (AUC aproximadamente de 0,700). Houve uma discreta melhora na acurácia após o ajuste para a idade e o sexo, sendo que a maior AUC foi encontrada para o IMC (AUC=0,760 [IC 95%: 0,739 - 0,781]), seguido por RCE (AUC=0,758 [IC 95%: 0,737 - 0,780]), CC (AUC=0,753 [IC 95%: 0,732 - 0,775]), CP (AUC=0,733 [IC 95%: 0,711 - 0,755]), RCQ (AUC=0,722 [IC 95%: 0,699 - 0,745]) e IFC (AUC=0,680 [IC 95%: 0,656 - 0,704]). Não foi observado diferenças significantes nas AUCs exceto para o menor valor observado para o

IFC ($p < 0,05$ vs. demais medidas). A combinação de diferentes medidas antropométricas não resultou em melhora da acurácia em discriminar a AOS. Na comparação das medidas antropométricas com os questionários de triagem, não observamos diferenças significativas no desempenho do IMC ajustado para a idade e o sexo ($AUC=0,748$ [IC 95%: 0,727 - 0,770]) em relação ao escore NoSAS ($AUC=0,760$ [IC 95%: 0,739 - 0,781]). No entanto, o questionário de Berlim ($AUC=0,676$ [IC 95%: 0,653 - 0,699]) apresentou um desempenho inferior em relação ao IMC ajustado e ao escore NoSAS ($p < 0,05$ para cada comparação). **Conclusões:** Entre diversas medidas antropométricas globais e regionais de adiposidade, o IMC ajustado para a idade e sexo teve a melhor acurácia para detectar a AOS em uma coorte de indivíduos não referidos para estudo do sono. A combinação de medidas de adiposidade regional ou a combinação destas com o IMC não melhorou a capacidade de detectar a AOS. No entanto, considerando os valores das AUCs para as variáveis antropométricas bem como as AUCs dos questionários de sono disponíveis, esses dados reforçam a necessidade de ferramentas adicionais para reduzir o subdiagnóstico da AOS.

Descritores: apneia obstrutiva do sono; adiposidade; antropometria; triagem; diagnóstico; estudos transversais.

ABSTRACT

Santos RB. *Accuracy of global and regional anthropometric measurements of adiposity in screening obstructive sleep apnea: data from the ELSA-Brasil cohort* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

Introduction: Obstructive sleep apnea (OSA) is an undiagnosed condition in clinical practice. The lack of typical symptoms in a subset of OSA patients as well as the limited availability of polysomnography (considered the gold standard method for diagnosing OSA) may partly explained this underdiagnosis. Several studies have explored the development of screening methods for identifying individuals with OSA. Overweight is a well-established risk factor for OSA. Global (body mass index, BMI) and regional (*e.g.*, neck and waist circumferences) anthropometric measurements of adiposity are simple and low-cost tools that correlate with OSA. In addition, OSA screening questionnaires, although validated, have a non-ideal accuracy in detecting this sleep-disordered breathing. However, it is unclear whether the combination of two or more of these anthropometric measures would improve performance in identifying individuals with OSA. Therefore, the main aim of this study was to compare the performance of several anthropometric measurements alone or in combination to identify OSA in adults not referred to the Sleep Laboratory derived from the cohort of the Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil). **Methods:** This is a cross-sectional study that recruited adults of both genders, participants of the ELSA-Brasil, Sao Paulo center. The participants performed sleep assessments with portable polygraphy (Embletta Gold™) and questionnaires assessing the risk of OSA (Berlin questionnaire and NoSAS score). The anthropometric measures - body mass index (BMI), neck circumference (NC), waist circumference (WC), waist-to-height ratios (WHtR), waist-hip ratio (WHR) and body shape index (BSI) - were performed in a standardized way with no access to the sleep data. A receiver operating characteristic curve analysis was performed, and the area under the curve (AUC) was calculated to evaluate the accuracy of the anthropometric measurements to detect OSA. A logistic regression analysis was performed combining the global anthropometric measures with other regional (cervical and/or abdominal) measures adjusting for the two other important risk factors for OSA: age and gender. We also compared the performance of the anthropometric measurements with the Berlin questionnaire and the NoSAS score. **Results:** During two years, 2,334 participants were initially recruited and 2,059 completed all evaluations. Overall, our sample comprised predominantly females (56%) and the mean age was 49 ± 8 years. The frequency of OSA was 32.3% and the percentage of men (58 vs. 37%) and age (51 ± 8 vs. 48 ± 8 years) were significantly higher in the OSA group compared to their counterparts, respectively. Approximately one third of our sample consisted of overweight or obese individuals. Participants with OSA had a higher frequency of overweight/obesity and higher values of anthropometric measures than subjects without OSA. All anthropometric measurements alone showed a reasonable ability to identify OSA (approximately AUC 0.700). There was a modest improvement in the accuracy to identify OSA after adjustment for sex and age, and the highest AUC was found for BMI (AUC=0.760 [95% CI: 0.739 - 0.781]), followed by WHtR (AUC=0.758 [95% CI: 0.737 - 0.780]), WC (AUC=0.753 [95% CI: 0.732 - 0.775]), NC (AUC=0.733 [95% CI: 0.711 - 0.755]), WHR (AUC=0.722 [95% CI: 0.699 - 0.745]) and BSI (AUC=0.680 [95% CI: 0.656 - 0.704]). No significant differences were observed in AUCs except for the lower value of BSI ($p < 0.05$ vs. other measurements). The combination of different anthropometric measurements did not improve the accuracy in discriminating OSA. In the comparisons of anthropometric measurements with the screening questionnaires, we did not observe significant differences in

the performance of for age- and gender-adjusted BMI (AUC=0.748 [95% CI: 0.727 - 0.770]) compared to the NoSAS score (AUC=0.760 [95% CI: 0.739 - 0.781]). However, the Berlin questionnaire (AUC=0.666 [95% CI: 0.653 - 0.699]) had a lower performance than adjusted BMI and the NoSAS score ($p < 0.05$ for each comparison). **Conclusions:** Among several global and regional anthropometric measurements of adiposity, age- and gender-adjusted BMI had the best accuracy to detect OSA in a cohort of individuals not referred to the sleep study. The combination of regional adiposity measurements or the combination of these with BMI did not improve the ability to detect OSA. However, considering the AUC values for the anthropometric variables as well as the AUC of the available sleep questionnaires, these data underscore the need of additional tools to reduce the underdiagnosis of OSA.

Descriptors: sleep apnoea, obstructive; adiposity; anthropometry; triage; diagnosis; cross-sectional studies.

1 Introdução

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é parte de um espectro de distúrbios respiratórios relacionados ao sono que incluem o ronco, a resistência aumentada de vias aéreas superiores (aumento do esforço respiratório sem apneia ou hipopneia) e a AOS propriamente dita. Esta condição clínica caracteriza-se pela obstrução completa (apneia) ou parcial (hipopneia) das vias aéreas superiores durante o sono com consequente redução da pressão intratorácica, dessaturação de oxihemoglobina e fragmentação do sono.^{1,2}

A prevalência da AOS na população geral é variável, dependendo da idade da amostra, sexo, raça/etnia, metodologia aplicada e critério empregado para o diagnóstico. No entanto, o que parece ser consistente é o aumento da prevalência da AOS nas últimas décadas. Por exemplo, em 1993, uma coorte nos Estados Unidos (*Wisconsin Sleep Cohort Study*)³ encontrou que 24% dos homens e 9% das mulheres apresentaram AOS (usando o índice de apneia e hipopneia, IAH ≥ 5 eventos por hora de sono) e que 9% dos homens e 4% das mulheres tinham IAH ≥ 15 (considerada AOS moderada a importante). Duas décadas depois da 1ª publicação, o mesmo grupo reavaliou a prevalência da AOS e encontrou um aumento 9% para 13% para os homens e de 4% para 5,6% para as mulheres para a AOS moderada a importante.⁴ No Brasil, Tufik e colaboradores⁵ realizaram um estudo populacional na cidade de São Paulo para caracterizar a prevalência da AOS. Estudando 1042 participantes de 20 a 80 anos, os autores encontraram que a AOS (IAH ≥ 5 eventos por hora de sono) estava presente em quase 1/3 da população adulta. Considerando somente a AOS moderada a importante, eles encontraram a prevalência de 25% para os homens e 9,6% para as mulheres.⁵ Mais recentemente, o estudo populacional realizado na cidade de Lausane na Suíça (estudo HypnoLaus⁶) mostrou uma prevalência de AOS moderada e grave de 49,7% para os homens e 23,4% para as mulheres.

Este aumento na prevalência da AOS pode ser explicado, por exemplo, por mudanças nas regras de pontuação da apneia e hipopneia, na melhoria da qualidade da monitorização da polissonografia (uso de sensores de pressão nasal em substituição dos termistor), e por eventuais diferenças raciais. Entretanto, um outro fator essencial para entender as mudanças na prevalência da AOS é a epidemia do excesso de peso (englobando o sobrepeso e a obesidade). De fato, pesquisa do Ministério da Saúde (Vigitel 2014 - Vigilância de Fatores de Risco e Proteção para Doenças Crônicas por Inquérito Telefônico⁷) encontrou que o excesso de peso já atinge 52,5% da população adulta do país. Essa taxa era de 43% em 2006, o que representa um crescimento de 23% no período.⁷ Outro ponto que preocupa é que a proporção de pessoas com mais de 18 anos com obesidade (17,9%). O índice de excesso de peso na população masculina chega a 56,5% contra 49,1% das mulheres, embora não exista uma diferença significativa entre os dois sexos quando o assunto é obesidade. Ainda, segundo a Organização Mundial da Saúde a obesidade no mundo dobrou desde 1980, com 1,4 bilhão de adultos considerados com sobrepeso em 2008.⁸ Os resultados do *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES)⁹ 2011-2012 indicam que 33,9% dos adultos norte-americanos com 20 anos ou mais estão com sobrepeso, 35,1% são obesos, e 6,4% são obesos mórbidos. Os dados do NHANES 2011-2012 sugerem um aumento na prevalência de obesidade de 12% em relação ao NHANES 1988-1994. Estima-se que 97 milhões de adultos nos Estados Unidos estão com sobrepeso ou obesidade.¹⁰

Do exposto acima, fica evidente que a prevalência da AOS está tornando proporções alarmantes, principalmente ao considerar os inúmeros sintomas e consequências associadas a ela. Dentro os sintomas podem-se citar a fadiga, a sonolência diurna excessiva, a cefaleia, os distúrbios cognitivos (dificuldade de memória, concentração e atenção) e a irritabilidade. Além disto, a AOS (especialmente nas formas mais graves) pode ter repercussões múltiplas incluindo: maior risco de acidente de trânsito e de trabalho¹¹, hipertensão arterial sistêmica

(HAS)^{12,13}, doenças cardiovasculares^{14,15,16,17} e acidente vascular encefálico (AVE).¹⁷ Estudos de base populacional também tem mostrado um aumento na mortalidade em indivíduos com AOS moderada e grave.^{18,19} Portanto, o acurado diagnóstico e tratamento da AOS é recomendado para melhorar qualidade de vida e reduzir o risco de morbidade e mortalidade associada a AOS. Mas a realidade é que a AOS ainda é uma condição subdiagnosticada, existindo dados que demonstram uma taxa em torno de 80% da ausência de diagnóstico.^{20,21}

O diagnóstico clínico (baseado em perguntas) da AOS tem baixa sensibilidade (50-60%) e baixa especificidade (63 a 70%),²² mas frequentemente é utilizado como forma de triagem de pacientes de risco. Uma das formas mais utilizadas de rastreamento clínico mais sistematizados de pacientes com suspeita da AOS consiste na utilização do questionário de Berlim (Anexo A).²³ Este questionário realiza pergunta em três domínios principais: caracterização dos roncos; sonolência e fadiga; presença de obesidade ou de HAS. Pacientes com sintomas persistentes em pelo dois dos três domínios é considerado de alto risco para a AOS. Este questionário apresenta uma sensibilidade de 86%, uma especificidade de 77% e um valor preditivo positivo de 89%, mas sofre influências tais como ter um mal informante e pessoas que dormem sozinhas. Outro ponto é que o questionário de Berlim tem baixa acurácia em grupos específicos, como na identificação de pacientes hipertensos resistentes²⁴ e infarto do miocárdio recente²⁵, e, portanto, não é um método recomendado para triagem para selecionar pacientes para polissonografia. Mas recentemente um estudo de coorte populacional de 2121 indivíduos suíços foi realizado para desenvolver o escore clínico NoSAS (*Neck circumference, Obesity, Snoring, Age, and Sex*) para triagem da AOS.²⁶ Esta ferramenta foi validada por um estudo de coorte no Brasil (EPISONO) que incluiu 1042 indivíduos.²⁶ As duas coortes destes estudos comprovaram que o escore NoSAS pode ser usado como uma ferramenta de triagem simples e eficaz para o rastreamento de pacientes com suspeita de AOS. A pontuação do escore NoSAS varia de 0 a 17 pontos (Anexo B). Esta ferramenta inclui 5

questões, sendo que o indivíduo recebe 4 pontos se tem a circunferência do pescoço (CP) >40cm, 3 pontos se índice de massa corporal (IMC) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$ e $< 30 \text{ kg/m}^2$ ou 5 pontos se IMC $\geq 30 \text{ kg/m}^2$, 2 pontos pela presença do ronco, 4 pontos por idade >55anos e 2 pontos por ser do sexo masculino. O escore NoSAS discrimina indivíduos com risco de AOS se a pontuação total for maior ou igual a 8 pontos. Já a escala de sonolência de Epworth²⁷ (Anexo C) quantifica o grau de sonolência excessiva diurna, um dos típicos sintomas da AOS. Por não ser específica para a AOS, este instrumento não é utilizado para a triagem ou diagnóstico deste distúrbio do sono, mas serve de avaliação complementar para caracterizar a presença do sintoma de sonolência.

A polissonografia é considerada o exame de escolha para o diagnóstico definitivo da AOS.²⁸ Constitui na monitorização do sono do paciente utilizando o eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma, saturação de oxigênio, fluxo de ar, esforço respiratório e frequência cardíaca.^{28,29} Considera-se que um paciente seja portador da AOS quando o IAH (soma dos dois fenômenos que ocorrem por hora de sono) for igual ou maior que 5 eventos por hora de sono.³⁰ A AOS é dita leve quando o IAH está entre 5 e 14,9 eventos por hora de sono; moderada quando o IAH está entre 15 e 29,9 eventos por hora de sono e grave quando o IAH for igual ou maior que 30 eventos por hora de sono.³⁰ Embora seja o exame de escolha para o diagnóstico da AOS, a polissonografia apresenta algumas desvantagens tais como o custo elevado, número reduzido de centros onde é realizado o exame e ser realizado dentro um laboratório, o que não reflete o ambiente habitual de sono de um indivíduo.

Recentemente, a utilização de monitores portáteis simplificou o diagnóstico, sendo cada vez mais utilizado como exame diagnóstico na suspeita da AOS. Diversos destes monitores foram já validados para a monitorização dos distúrbios respiratórios do sono.³¹ Além de oximetria e da frequência cardíaca, os monitores portáteis podem medir o fluxo aéreo por

termistor, roncos, movimentos respiratórios detectados por cintas torácicas e abdominais (alguns modelos apresentam apenas uma cinta) e a oximetria (Figura 1).

Figura 1: Foto do monitor portátil Embletta Gold™

Do exposto, a limitação dos monitores portáteis consiste na ausência do registro das fases do sono pelo eletroencefalograma, como acontece na polissonografia padrão. Como consequência, o IAH fornecido pelo monitor portátil é em relação ao tempo total de registro, uma vez que o tempo total do sono não é calculado.³¹ Apesar desta limitação, os monitores portáteis apresentam uma série de vantagens, incluindo o menor custo, acesso amplo, fácil manuseio e possibilidade de realização do exame na casa do paciente.³¹ Além disto, os monitores portáteis apresentam boa sensibilidade e especificidade para o diagnóstico de AOS³¹, havendo uma tendência crescente de uso destes monitores portáteis em diversos países.

1.1 Obesidade como fator de risco para a AOS.

Diversos fatores de riscos estão associados com a presença e gravidade da AOS. Entre os fatores de risco associados à AOS, citam-se a história familiar, idade, sexo masculino,

obesidade, aumento da CP, aumento da razão cintura-quadril (RCQ), hipotireoidismo, DM, acromegalia, doença renal crônica e gravidez, entre outros.²² Mas tanto em homens como em mulheres, um dos principais fatores para o desenvolvimento da AOS é a adiposidade (sobrepeso/obesidade).^{2,3,32-35} De fato, a prevalência de AOS aumenta progressivamente à IMC e marcadores associados como por exemplo, a circunferência da cintura abdominal (CC), a CP, razão cintura-estatura (RCE) e RCQ. Como exemplo, alguns autores encontraram uma prevalência de AOS de 2% nas mulheres não obesas e 4% nos homens não obesos, enquanto que nos indivíduos obesos foi de 30% e nos obesos mórbidos de 50-98%.³²⁻³⁴ Em um estudo longitudinal prospectivo de cerca de 700 adultos com 4 anos de seguimento, um aumento de 10% no peso corporal foi associado com um aumento de seis vezes no risco de incidência de AOS moderada a importante.³⁶ Em um estudo brasileiro de base populacional com 1042 adultos que foram submetidos a polissonografia, a AOS moderada a importante estava presente em 11% dos homens que estavam com peso normal, 21% das pessoas que estavam com sobrepeso, e 63% daqueles que eram obesos.⁵ A tendência foi semelhante para mulheres adultas. Para as mulheres com normopeso a frequência da AOS foi de 3%, para as com sobrepeso 9% e para as obesas 22%.⁵

A maior predisposição à AOS em indivíduos com sobrepeso/obesidade pode ser em parte explicada por diferentes fatores anatômicos (Figura 2).² A atividade dos músculos das vias aéreas superiores é responsável em manter a patência destas durante a vigília, evitando-se assim o seu estreitamento. Em contraste, este efeito protetor é perdido durante o sono. Após o relaxamento dos músculos com o sono, ocorre diminuição do diâmetro do lúmen da faringe.² A adiposidade também é responsável pela maior presença de depósito de gordura nas paredes laterais das vias aéreas, contribuindo assim significativamente para o estreitamento da faringe. O depósito de gordura também pode ser observado sob a mandíbula, na língua, palato mole e úvula. A adiposidade também contribui indiretamente para o estreitamento das vias aéreas

superiores durante sono. O aumento da massa de gordura abdominal, em associação com o decúbito dorsal, promove uma redução significativa dos volumes pulmonares. Isto resulta em uma redução das forças de tração longitudinal da traqueia e da tensão da parede da faringe, predispondo ao estreitamento das vias aéreas superiores.² Outro mecanismo é o prejuízo na estabilização das vias aéreas em decorrência da alteração das interações neuro anatômicas pelo aumento da resistência à leptina.²

Figura 2: Fatores anatômicos que predisõem à apneia obstrutiva do sono (AOS) em pessoas obesas. VAS: Via aérea superior. Modificado de: Drager et al. *Obstructive Sleep Apnea: a Cardiometabolic Risk in Obesity and the Metabolic Syndrome*. JACC 2013; 62:569-76 ²

No entanto, embora seja conhecido o papel da obesidade e alguns fatores anatômicos e fisiológicos envolvidos com a AOS, ainda não existe explicação para considerável variabilidade da prevalência e gravidade deste distúrbio. Em pacientes com obesidade grau III que foram submetidos à cirurgia bariátrica, a gravidade da AOS não se correlacionou com o

grau de obesidade, avaliada pelo IMC.³⁷ Mortinori e colaboradores³⁸ demonstraram que metade dos indivíduos com AOS não são obesos. A distribuição corporal de tecido adiposo tem se evidenciado como fator importante na associação entre a adiposidade e a presença/gravidade da AOS.³⁸⁻³⁹ A distribuição do tecido adiposo corporal pode influenciar a AOS, o que aumenta o entendimento da associação da obesidade com a AOS. Mas ainda não está claro o impacto relativo da distribuição da gordura na associação com a AOS.

1.2 Papel da distribuição de tecido adiposo corporal na fisiopatologia da AOS.

Além da obesidade geral, a avaliação da distribuição corporal do tecido adiposo é instrutiva para avaliar as alterações associadas a certos estados de doença como, por exemplo a AOS. Alguns estudos encontraram que a deposição de tecido adiposo na região cervical e abdominal são mais importantes para a presença da AOS do que a distribuição de tecido adiposo na periferia.³³ Outros pesquisadores afirmaram que a obesidade visceral é mais relacionada com a AOS do que outras formas de obesidade.⁴⁰

A medida acurada da quantidade total de tecido adiposo corporal tem melhorado ao longo dos últimos 20 anos, aumentando a precisão e a facilidade de fazer essas medições.⁴¹⁻⁴² Existem diferentes métodos para determinar a composição corporal e que podem ser úteis em identificar pacientes com aumento da gordura corporal total ou aumento da gordura regional.⁴¹ Apesar de não serem os métodos de avaliação da distribuição de tecido adiposo mais precisos, as medidas antropométricas são ferramentas amplamente difundidas e utilizadas na prática clínica. Elas têm a vantagem prática de serem de baixo custo, padronizadas e realizadas de forma imediata em larga escala. Medidas antropométricas de adiposidade podem refletir de forma indireta a adiposidade global e regional. O peso corporal representa a soma do tecido muscular, tecido conjuntivo, tecido epitelial e tecido nervoso. O tecido adiposo, ossos e os

músculos representam 75% do peso corporal total.¹⁰ A altura e o peso podem ser determinados de forma simplificada e com grande precisão. O peso pode ser relacionado com a altura por meio do IMC, métrica de adiposidade amplamente utilizada. O IMC é significativamente correlacionado com o conteúdo de gordura corporal total. O IMC é utilizado para avaliar o sobrepeso e a obesidade, e para monitorizar as alterações no peso corporal. O sobrepeso é definido como um IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ e $< 30\text{kg/m}^2$ e obesidade como um IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$.¹⁰ A maioria da gordura corporal (80% em homens e 90% em mulheres) é subcutânea. No entanto, a gordura também se acumula ao redor dos órgãos abdominais (gordura visceral).⁴³ A correta medida do tecido adiposo visceral traz desafios pela dificuldade de padronização de técnicas e de custo. Adiposidade visceral está associada a um maior risco de doenças metabólicas e cardiovasculares, incluindo resistência à insulina, DM tipo 2, HAS e as doenças coronarianas.⁴³

Além do IMC, existem outros marcadores de adiposidade citados com frequência em diferentes estudos por exemplo, a CP, CC, RCE, RCQ. A CC é uma medida antropométrica simples, de baixo custo e reprodutível que se correlaciona positivamente com o teor de tecido adiposo abdominal ou central. Portanto, ele fornece indiretamente uma medida clinicamente aceitável para avaliar o conteúdo de gordura abdominal.¹⁰ A obesidade central também pode ser medida indiretamente por meio das medidas RCE e RCQ.⁴⁴⁻⁴⁵ O acúmulo de tecido adiposo na região abdominal está associado com aumento de risco relativo para DM II, dislipidemias, HAS e doenças cardiovasculares, em comparação com outras regiões periféricas como, por exemplo, na região de quadril (glúteo-femural).¹⁰ A desproporção entre a gordura no abdômen e a gordura corporal total é um preditor independente de morbidade.¹⁰ A RCQ é outra medida antropométrica utilizada em estudos epidemiológicos e que se correlaciona positivamente com o aumento do risco para DM, doença arterial crônica e HAS.¹⁰

Mais recentemente, a CP também tem sido identificada como um importante índice clínico de obesidade que está associado as doenças cardiometabólicas^{46,47} e para a presença e

gravidade da AOS.^{48,49} O tecido adiposo subcutâneo na região superior do corpo, mensurado pela CP, é o único depósito de gordura que pode conferir riscos cardiometabólicos adicional além da adiposidade abdominal e global.⁵⁰

Mas recentemente foi proposto uma nova medida antropométrica: o índice de forma corporal (IFC).⁵¹ O IFC é uma medida antropométrica de adiposidade central relativamente nova desenvolvida por Krakauer e colaboradores.⁵¹ O IFC é uma normalização de CC considerando o IMC e altura, portanto a vantagem do IFC é que ele combina informações de CC, altura e peso. Um alto IFC indica que a CC é maior do que o esperado para uma determinada altura e peso, e corresponde a uma concentração mais central da massa corporal. Estudos mostraram que o IFC prediz mortalidade por todas as causas, cardiovascular e por câncer, independentemente do IMC.^{52,53} Nenhum estudo avaliou o desempenho desta nova medida antropométrica como ferramenta para predizer a AOS.

Estudos também têm mostrado uma associação independente entre marcadores antropométricos de adiposidade e os índices respiratórios para AOS como, por exemplo, o IAH, o que demonstra que este parâmetro simples poderia contribuir na triagem da AOS.^{49,54-56} Por exemplo, Serafini e colaboradores³⁷ estudaram fatores que explicavam a variabilidade do IAH em pacientes que foram submetidos a cirurgia bariátrica. A idade, IMC, CP e CC foram responsáveis por 23,1% da variabilidade do IAH nas mulheres e 15,7% nos homens.³⁷ Hui Kang e colaboradores⁵⁷ analisaram prospectivamente a associação de várias medidas antropométricas com a presença e a gravidade da AOS em uma população coreana referida para o laboratório do sono. CP, CC e IMC correlacionaram significativamente com o IAH ($r=0,518$, $r=0,570$ e $r=0,512$; respectivamente). Hong-Xing Li e colaboradores⁵⁸ encontraram que a CP está correlacionada positivamente com adiposidade visceral nos homens ($r=0,49$, $p < 0.001$) bem como nas mulheres ($r=0,25$, $p=0.012$). Simpson e colaboradores³⁵ em um estudo prospectivo observacional de uma série de casos, avaliaram as relações entre a gravidade da

AOS e medidas de obesidade regional em 96 adultos. Eles encontraram, independentemente do gênero, uma associação do CP com a AOS. O modelo com CP e IMC explicou 33% da variabilidade do IAH.³⁵ Saylu e colaboradores⁵⁹ analisaram retrospectivamente 535 indivíduos turcos com suspeita de AOS encaminhados para a polissonografia. Destes, 431(86,4%) tinham AOS (IAH ≥ 5 eventos por hora). Eles encontraram que IMC, CP e CC são fatores de riscos independentes para a AOS (*Odds Ratio (OR)*: 2,22; 5,53 e 4,48, respectivamente). Neste estudo a CP apresentou melhor acurácia para prever a AOS.⁵⁹ Alguns autores indicaram também uma estreita relação entre a gravidade da AOS e a CP e a gordura visceral.^{35,60} Degache e colaboradores⁶¹ avaliaram a associação da obesidade central com a AOS em uma coorte de base populacional saudável idosa e encontraram uma correlação positiva entre os marcadores IMC, CP e CC com a AOS. Mas quando considerado apenas a AOS moderada a importante, apenas o IMC e o sexo masculino foram preditores independentes da AOS.⁶¹ Davidson e Patel⁴² publicaram em 2008 um estudo onde eles correlacionaram o IAH com diferentes medidas antropométricas (IMC, CP, CC, RCQ). A CC apresentou a melhor correlação com o IAH ($r=0,366$ nos homens e $r=0,455$ nas mulheres). A CP também apresentou boa correlação com o IAH ($r=0,358$ nos homens e $r=0,380$ nas mulheres).⁴² Cizza e colaboradores⁴⁸ encontraram que CP estava diretamente associada ao IAH, e inversamente relacionada à duração do sono. Além deste estudo, outros autores também sugeriram que a CP pode representar um fator de risco independente para a presença e gravidade da AOS.^{62,63} Estudos diferentes mostram que a CP tem melhor performance como fator de risco independente para a AOS do que outras medidas antropométricas.^{49,59,64-66} Do exposto anteriormente, os índices antropométricos de adiposidade podem apresentar um importante papel para prever a presença e gravidade da AOS, mas os resultados ainda são divergentes^{67,68} e existe ainda uma necessidade de melhor entendimento da acurácia dos diferentes marcadores antropométricos em prever a AOS. Muitos estudos avaliaram pacientes referidos para o Laboratório do Sono (pacientes já foram

selecionados por terem sintomas sugerindo uma possível AOS). Além disto, as variáveis antropométricas foram avaliadas de forma isolada. Considerando a importância do IMC e dos depósitos de gordura locais (pescoço) e à distância (abdome) na fisiopatologia da AOS, ainda não está claro se existe um marcador antropométrico preferencial para a triar a AOS ou se a combinação de diferentes marcadores antropométricos pode ou não melhorar a acurácia em predizer a AOS.

1.3 Influência do gênero sobre a AOS: a importância das diferenças na distribuição do tecido adiposo.

Existem diferenças na prevalência, gravidade e sintomas da AOS entre os gêneros. A prevalência da AOS é 3 vezes maior no homem em relação às mulheres antes da menopausa.^{4,69} A gravidade da AOS também é maior no homem em relação às mulheres, mesmo após ajuste para idade e IMC.⁶⁹ Dancey e colaboradores⁶⁶, encontraram que o IAH foi significativamente maior nos homens em relação às mulheres ($24,4 \pm 0,4$ nos homens vs. $14,8 \pm 0,7$ nas mulheres, $p < 0,001$), mesmo após controle para idade, IMC e CP. Alguns estudos também tem sugerido que existe uma diferença entre gêneros da associação dos medidas antropométricas e a presença e gravidade da AOS.^{70,71} O estudo de Mazzuca e colaboradores⁷⁰ demonstraram que nos homens o IMC e a CC explicavam 30,2% da variabilidade do IAH e nas mulheres 33,9%. Eles também encontraram que a CP se correlacionou independente e positivamente com o IAH apenas no sexo feminino. Subramanian e colaboradores⁷¹, mostraram a existência de diferenças entre gêneros na gravidade da AOS. Neste estudo a gravidade da AOS foi maior para os homens, mesmo tendo o grupo das mulheres maior média de idade e de IMC. Isto sugere a possibilidade da existência de mais fatores envolvidos para determinar as diferenças de gravidade da AOS entre gêneros do que apenas a adiposidade. Em contraste com os achados citados, Subramanian e colaboradores encontraram apenas uma correlação fraca entre a CP e

IAH e não evidenciaram uma influência do gênero.⁷¹ Davidson e colaboradores também não encontraram, tanto para homens quanto para mulheres, correlação significativa entre a circunferência da cintura e o IAH.⁴²

Há muito se tem tentado explicar os motivos que levam homens e mulheres a serem diferentes na prevalência de uma mesma doença. Vários estudos têm demonstrado diferenças antropométricas entre homens e mulheres com AOS. A obesidade é um conhecido fator de risco para AOS e sua variação promove mudanças no IAH, como demonstrado em estudo prévio.³⁶ Newman e colaboradores⁷² avaliaram as alterações de peso com as possíveis mudanças no IAH e observou a influência do sexo na magnitude dessa diferença. Observou que em ambos os sexos a mudança do peso leva alterações significativas no IAH, porém a magnitude do ganho do peso parece ser maior no sexo masculino (Figura 3).⁷²

Figura 3: Alteração no índice de apneia e hipopneia (IAH) pela mudança de peso em homens e mulheres. A maior inclinação da curva dos homens sugere um maior impacto da alteração do peso sobre o IAH em relação às mulheres. Modificado de Newman et al. *Arch Intern Med* 2005; 165: 2408–13⁷²

O sexo feminino possui maior prevalência de obesidade mórbida que os homens⁷³ e, no entanto, isso não se reflete na prevalência da AOS. Certamente a distribuição da gordura corporal explica em parte essa observação pois, a gordura no sexo masculino se acumula no tronco e no pescoço com uma distribuição central, enquanto no sexo feminino a gordura se acumula no quadril.⁷⁴ Alguns trabalhos têm demonstrado maior CP em homens, quando pareado para mulheres com mesmo IMC e idade, demonstrando diferença na distribuição gordura corporal.^{66,75} Ainda não é consenso que exista diferenças entre os gêneros no acúmulo de gordura na região lateral da faringe. Mohsenin e colaboradores⁷⁵ mostraram que há uma menor proporção de gordura na parede da faringe e de partes moles em região cervical em mulheres do que em homens igualmente obesos. Mas contrariamente, Malhotra e colaboradores⁷⁶ não encontraram diferença entre os gêneros. Porém, pode-se concluir que o IAH do sexo masculino ainda é maior que o feminino mesmo quando se corrige para IMC, circunferência cervical e sua relação com a altura, denotando que há outros fatores influenciando o IAH além da obesidade e a distribuição do tecido adiposo.

Por fim, o efeito da menopausa tem importância para prevalência de AOS nas mulheres. Bixler e colaboradores⁶⁹ mostraram aumento da prevalência de AOS de 0,6% nas mulheres na pré-menopausa, contra 2,7% na menopausa e 3,9% nos homens. O estudo HypnoLaus⁶ mostrou diferença significativa entre o IAH médio: 4,8 eventos por hora para mulheres entre 40-60 anos e 10,8 para mulheres >60 anos.⁶ Na coorte de *Wisconsin*⁷⁷ foi demonstrado um aumento progressivo da prevalência de AOS (IAH ≥ 15 eventos/hora) na peri-menopausa (8,1%) e menopausa (11%) de forma significativa quando comparado com pré-menopausa (3,6%). Nesse mesmo estudo as mulheres com menopausa apresentaram um *Odds Ratio* (OR) de 3,5 (após ajustes) para desenvolver AOS, comparada com mulheres em pré-menopausa.⁷⁷ A alteração hormonal na menopausa tem sido associada com mudanças na distribuição da gordura corporal, podendo assim aumentar a prevalência de AOS. As mulheres em menopausa

apresentam distribuição da gordura corporal semelhante aos homens, com tecido adiposo se acumulando mais em tronco e pescoço, predispondo à AOS.⁷⁸ Outro motivo para explicar maior prevalência de AOS na menopausa seria o efeito dos estrógenos no centro respiratório, porém há poucos e pequenos estudos explorando esse assunto.⁷⁹ Em resumo, fatores anatômicos craniofaciais e a distribuição da gordura corporal parecem ser os grandes responsáveis pela diferença de prevalência entre homens e mulheres.

Como exposto anteriormente, vários estudos examinaram a ligação entre a adiposidade e a AOS com base na análise de medidas antropométricas individuais.^{36,54,80-84} No entanto, vale a pena mencionar as seguintes lacunas nesta área de pesquisa específica: 1) o papel potencial de algumas medidas antropométricas não foi testado; 2) a utilidade em combinar diferentes medidas antropométricas para potencialmente aumentar a precisão da classificação da AOS não é clara; 3) a comparação direta entre as medidas antropométricas selecionadas e os questionários tradicionais de sono para a classificação da AOS requer mais investigações. Para explorar essas questões importantes, foi realizada uma análise transversal de um subgrupo de participantes de uma grande coorte de adultos não referenciados para estudos do sono.

2 Objetivos

2.1 Primário

Comparar a acurácia das medidas antropométricas de adiposidade globais (IMC) e regionais cervical (CP) e abdominais (CC, RCE, RCQ e IFC) na triagem da AOS em uma coorte de funcionários públicos.

Verificar se combinações de medidas antropométricas de adiposidade global, cervical e abdominal melhoram a capacidade de discriminar a AOS, em relação aos modelos com cada medida isoladamente.

2.2 Secundário

Comparar o desempenho discriminativo de triagem da AOS da medida antropométrica com maior AUC com os questionários clínicos validados Berlim e NoSAS.

3 Hipóteses

Medidas antropométricas de adiposidade regional tem melhor capacidade de discriminar a AOS se comparado às medidas globais.

Comparado os modelos com medidas antropométricas isoladas, a combinação de medidas antropométricas regionais cervical e abdominal melhora a capacidade de discriminar a AOS.

Os questionários clínicos de triagem Berlim e escore NoSAS por considerarem sintomas e antropometria tem melhor desempenho em discriminar a AOS se comparado às medidas antropométricas.

4 Metodologia

O Estudo Longitudinal de Saúde do Adulto (ELSA-Brasil) é um estudo de coorte multicêntrico que tem o objetivo de determinar a incidência de doenças cardiovasculares e DM e seus determinantes biológicos e sociais.⁸⁵⁻⁸⁷ Esta coorte é composta por 15105 servidores públicos, com idade entre 35 a 74 anos, de 5 universidades (Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Universidade de São Paulo, Universidade Federal de Minas Gerais, Universidade Federal do Espírito Santo e Universidade Federal da Bahia) e o instituto de pesquisa Fiocruz, localizados em diferentes regiões do Brasil. A amostra do ELSA-Brasil inclui voluntários (76% da amostra final) e participantes da lista de funcionários públicos recrutados ativamente (24%). O *status* educacional e econômico médio da população do ELSA-Brasil é superior ao da população brasileira. A fim de representar o espectro socioeconômico de uma forma mais equilibrada, a amostragem do ELSA-Brasil teve como objetivo a distribuição igualitária entre trabalhadores não qualificados, técnicos e de nível superior. Os critérios de exclusão foram gestação atual ou recente (<4 meses antes da primeira entrevista), intenção de parar de trabalhar na instituição no futuro próximo, comprometimento cognitivo ou de comunicação grave e, se aposentado, residência fora da área metropolitana correspondente de um centro de estudos. Em cada centro integrante do estudo, os sujeitos da pesquisa fazem exames e entrevistas nas quais são avaliados aspectos como condições de vida, diferenças sociais, relação com o trabalho, gênero e especificidades da dieta da população brasileira.

O centro São Paulo do ELSA-Brasil é responsável por aproximadamente 1/3 da coorte do estudo (5061 participantes). A avaliação do potencial impacto dos distúrbios do sono no ELSA-Brasil constitui um estudo menor e adicional que foi realizado por dois anos, entre 2015 e 2017, somente no centro São Paulo. Para este estudo, a convocação dos participantes não

obedeceu a nenhum critério específico, mas também não foi adotado um método mais formal de escolha aleatorizada. Os participantes convocados foram submetidos a avaliações clínicas (incluindo medidas antropométricas) com profissionais treinados e qualificados, e avaliação do sono para a investigação da AOS.⁸⁷ Entre os aqueles que aceitaram participar do estudo, foram excluídos os participantes com exames de poligrafia com problemas técnicos ou com tempo de registro inferior a 4 horas, com predomínio de apneia central, com tratamento prévio com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) e trabalhadores de turnos.

4.1 Medidas antropométricas

Para garantia e controle de qualidade das medidas antropométricas obtidas no estudo ELSA-Brasil, foi quantificado o grau de confiabilidade por meio da técnica da repetição aleatória de medidas pela mesma pessoa ou por pessoas diferentes. A estimativa do coeficiente de correlação intraclass para a medida da CC foi de 0,98 (IC 95%: 0,85 – 1,00), atestando que as metas de qualidade foram alcançadas.⁸⁷

O peso e a estatura foram medidos segundo procedimento padrão na coorte ELSA-Brasil⁸⁸. O peso corporal foi medido com uma balança eletrônica com capacidade máxima de 200 kg (Toledo, São Bernardo do Campo, Brasil). O IMC foi calculado dividindo o peso do participante em quilogramas pelo quadrado da sua altura em metros (kg/m^2) e utilizou-se critérios da Organização Mundial de Saúde para classificar a adiposidade em normopeso (entre 18,5 e 24,9 kg/m^2); excesso de peso (entre 25,0 a 29,9 kg/m^2); e obesidade (IMC acima de 30 kg/m^2). A CC foi medida com uma fita inelástica de 150cm (Mabis-Gulick, Waukegan, IL, EUA) no ponto médio entre a borda inferior do gradil costal e a crista ilíaca, na linha axilar média, e a circunferência do quadril na protrusão posterior máxima dos músculos glúteos. Três medidas foram derivadas da CC: RCQ, RCE e o IFC. A RCQ foi calculada como CC (cm)

dividida pela circunferência do quadril (cm) e RCE como CC (cm) dividida pela altura (cm). A IFC corresponde a uma maior concentração de volume corporal na região central e expressa a CC em relação à altura e ao peso. Esta medida antropométrica foi selecionada não apenas porque ela nunca foi testada no cenário da AOS, mas porque as evidências anteriores apontavam a IFC como um fator de risco independente para a mortalidade prematura.^{52,53} A IFC foi obtida usando a equação (1):⁵¹

$$IFC = \frac{CC}{IMC^{\frac{2}{3}} \text{ Altura}^{\frac{1}{2}}} \quad (1)$$

4.2 Estudo do Sono

Os exames do sono foram realizados usando o dispositivo portátil de diagnóstico nível 3 Embletta Gold™ (Natus Medical Inc., Ontário, Canadá). A Figura 4 mostra a montagem e a tela do exame de poligrafia. A poligrafia portátil de uma noite em domicílio foi realizada segundo técnicas padronizadas.⁸⁹ Foi realizado a monitorização do fluxo aéreo por meio da cânula nasal, esforço respiratório tóraco abdominal pelas cintas de indutância, oximetria de pulso, frequência cardíaca de pulso e posição corporal. Os registros da poligrafia foram analisados manualmente em períodos de 2 minutos e a classificação dos eventos respiratórios foi realizada conforme regras da Sociedade Americana de Medicina do Sono (AASM) de 2012.²⁹ Apneia foi definida como cessação do fluxo aéreo ($\geq 90\%$) e com o mínimo de 10 segundos de duração. A hipopneia foi definida como uma redução de $\geq 30\%$ do fluxo aéreo (a partir do sinal da cânula nasal) ou da amplitude da soma dos sinais de indutância das cintas abdominal e torácica, com uma duração mínima de 10 segundos e com uma dessaturação $\geq 3\%$. O IAH foi calculado pela soma das apneias e hipopneias dividido pelo tempo total de registro. O IAH ≥ 15 eventos / hora de registro foi considerado para o diagnóstico da AOS. O ponto de corte do IAH ≥ 15 eventos / hora foi escolhido por estar associado ao incremento de

várias complicações e indicativo de um tratamento mais intensivo neste nível, enquanto evidências recentes sugerem que a AOS leve (IAH entre 5 e 14,9 eventos / hora) não apresenta impacto cognitivo e cardiovascular significativo.⁹⁰ Este nível de corte também é amplamente utilizado na prática clínica e recomendado pela AASM.³⁰

Figura 4: Montagem e um exemplo da tela do exame de poligrafia com o monitor portátil Embletta Gold™

O risco para a presença da AOS também foi avaliado pelo questionário de Berlim²³ (Anexo A) e pelo escore NoSAS (Anexo B).²⁶ O questionário de Berlim incorpora questões sobre ronco (categoria 1), sonolência diurna (categoria 2) e HAS e IMC (categoria 3).²³ O questionário de Berlim foi administrado no momento da visita inicial do paciente. O escore geral do questionário de Berlim foi determinado a partir das respostas às três categorias: os escores da primeira e segunda categorias foram positivos se as respostas indicassem sintomas frequentes (>3 a 4 vezes/semana), enquanto o escore da terceira categoria foi positivo se houvesse uma história de HAS ou um IMC >30kg/m². Os participantes foram classificados

como de alto risco para AOS se tivessem uma pontuação positiva em duas ou mais categorias, enquanto que aqueles que não tivessem eram classificados como de baixo risco. O escore NoSAS,²⁶ que varia de 0 a 17 pontos, inclui 5 questões, sendo que indivíduos com uma CP >40cm recebem 4 pontos, com IMC entre 25kg/m² e 30 kg/m² recebem 3 pontos ou 5 pontos para um IMC >30kg/m², 2 pontos para a presença de ronco, 4 pontos por ter mais de 55 anos de idade e 2 pontos por ser do sexo masculino (Anexo B). O escore NoSAS identifica indivíduos com risco de AOS clinicamente significativos usando um corte de 8 pontos.²⁶ Como já discutido, a intensidade da sonolência diurna foi avaliada por meio da escala de sonolência de Epworth (Anexo C).²⁷

4.3 Variáveis clínicas e demográficas

A cor/raça foi definida pela cor da pele ou raça autodeclarada pelo participante e dicotomizadas em brancos / não brancos. O nível educacional também foi dicotomizado em nível superior completo (sim / não). O consumo excessivo de álcool foi definido como consumo de álcool >210 g/semana para homens e >140 g/semana para mulheres. O tabagismo foi classificado pela presença de fumantes atuais (sim / não). A atividade física insuficiente (sim / não) foi definida pelo Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ-Long Form). A HAS foi definida como pressão arterial sistólica ≥ 140 mmHg ou diastólica ≥ 90 mmHg ou pelo relato de uso de anti-hipertensivos. A pressão arterial foi medida durante a manhã, com o participante sentado e depois de descansar durante cinco minutos foram feitas três medições no braço esquerdo em intervalos de um minuto, utilizando um monitor de pressão arterial oscilométrico validado (Omron HEM 705CP INT). A pressão arterial foi considerada a média das duas últimas medições. DM foi definido como tendo uma história clínica de diabetes, uso de medicamentos para tratar diabetes, glicemia em jejum ≥ 126 mg/dL, níveis de hemoglobina

glicada (HbA1C) $\geq 6,5\%$ ou um teste oral de tolerância à glicose ≥ 200 mg/dL. A dislipidemia foi definida como o uso de agentes hipolipemiantes ou o nível de lipoproteína de baixa densidade (LDL-c) ≥ 130 mg/dL.

O estudo foi conduzido de acordo com as diretrizes estabelecidas na Declaração de Helsinque e todos os procedimentos envolvendo seres humanos foram aprovados pelo comitê de ética local (1166/11). Consentimento informado por escrito foi obtido de todos os participantes.

4.4 Análise Estatística

As características de base dos participantes foram expressas como média $\pm$ desvio padrão (DP) ou mediana e quartil 1 e 3 (Q1 – Q3), conforme apropriado, para variáveis contínuas e número e porcentagem, n (%), para variáveis categóricas. As variáveis contínuas foram comparadas utilizando teste T para amostras independentes ou o teste U de Mann-Whitney conforme apropriado, após avaliar os pressupostos de normalidade, e categóricas utilizando testes Pearson Qui-quadrado. Quando necessário, os valores de significância foram ajustados pelo método de correção de Bonferroni para múltiplas comparações. Correlações bisseriadas foram realizadas para avaliar a associação linear entre as medidas antropométricas.

As medidas antropométricas foram analisadas de forma contínua e dicotomizadas em “normal” e “aumentadas”. Os valores de corte utilizados para categorização das medidas antropométricas foram escolhidos separadamente para cada sexo como o ponto da curva ROC que maximiza a relação de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da AOS.

A performance das medidas antropométricas em discriminar os indivíduos com e sem AOS foi avaliada por meio da comparação da área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) das probabilidades resultantes do ajuste de modelos de regressão logística.

Nestes modelos, a variável dependente foi a presença da AOS (sim / não) e as variáveis independentes foram as medidas antropométricas isoladamente ou combinadas. Conforme resumido na Figura 5, as combinações foram selecionadas para avaliar a associação de uma medida de adiposidade global (IMC) com uma medida regional abdominal ou cervical; uma medida de adiposidade global (IMC) com uma medida regional abdominal e uma cervical; e uma medida regional abdominal e cervical.

Figura 5 – Estratégia para a escolha das treze combinações das diferentes medidas antropométricas

<i>Adiposidade Global</i>	<i>Regional Abdominal</i>	<i>Regional Cervical</i>
Índice de massa corporal (IMC)	Circunferência da cintura (CC) Razão cintura-estatura (RCE) Razão cintura-quadril (RCQ) Índice de forma corporal (IFC)	Circunferência do pescoço (CP)
<i>Combinações</i>		
Adiposidade global + cervical <u>OU</u> abdominal (IMC + CP / IMC + CC / IMC + RCE / IMC + RCQ / IMC + IFC) Adiposidade global + cervical + abdominal (IMC + CP + CC / IMC + CP + RCE / IMC + CP + RCQ / IMC + CP + IFC) Adiposidade cervical + abdominal (CP + CC / CP + RCE / CP + RCQ / CP + IFC)		

A utilização de diferentes medidas de adiposidade abdominal teve como objetivo testar diferentes modelos e avaliar a ocorrência ou não de multicolinearidade. Multicolinearidade é uma associação linear entre duas ou mais variáveis explicativas sendo detectado pela tolerância e fator de inflação de variância (FIV). O FIV é simplesmente o recíproco do nível de tolerância ($1 / \text{tolerância}$), sendo que os FIVs medem a inflação nas variações das estimativas dos parâmetros devido às colinearidades que existem entre os preditores. Como sugerido por Myers,⁹¹ FIV menores que 10 indicam baixa multicolinearidade entre as variáveis preditoras.

A adesão global dos modelos foi avaliada por meio do R^2 de Nagelkerke.⁹² As análises de regressão logísticas citadas acima foram realizadas com as medidas antropométricas contínuas sem ajuste, com as medidas antropométricas contínuas ajustadas para idade e sexo, e com as medidas antropométricas dicotomizadas com ajuste para idade e sexo. Também foi realizado modelos de regressão logística considerando o corte para a AOS em 5, 15 e 30 eventos / hora de registro. Nesta última análise, utilizou-se apenas as medidas antropométricas contínuas com ajuste para idade e sexo.

Após a análise e comparações de todas as curvas ROC, foi selecionado um modelo com melhor capacidade de discriminar corretamente os indivíduos com e sem AOS. Na situação de diferentes modelos apresentarem semelhante performance, considerou-se o modelo mais simples para prática clínica. A performance deste modelo selecionado foi comparada ao score NoSAS e o questionário de Berlim também por meio da AUC.

Os participantes deste estudo não eram referenciados para o laboratório do sono. Mas para investigar possíveis diferenças com uma amostra populacional, a performance do score NoSAS nos participantes desta pesquisa foi comparada com a do estudo de validação do questionário NoSAS que foi conduzido em uma amostra populacional representativa da cidade de São Paulo.²⁶

Adotou-se um nível de significância de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS versão 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

Adotou-se um nível de significância de $p < 0,05$. As análises estatísticas foram realizadas utilizando o software SPSS versão 24.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

5 Resultados

No período de dois anos (2015 – 2017), entre os 5061 participantes do estudo ELSA-Brasil centro São Paulo foram convidados a participar deste estudo 2334 servidores. A frequência de recusa foi baixa e no total foram excluídos 275 (11,8%), sendo que a principal causa de exclusão foi por perda técnica ou por um tempo de registro da poligrafia inferior a 4 horas (Figura 6). Também foram excluídos participantes com apneia de predomínio central, tratamento prévio com CPAP e trabalhadores de turnos. A casuística do estudo foi de 2059 participantes.

Figura 6 – Fluxograma do estudo

A Tabela 1 mostra as características sociodemográficas, antropométricas e do sono dos 2059 participantes do estudo, e compara o grupo controle (sem AOS) com o grupo AOS.

Tabela 1: Características da amostra estudada estratificada pela presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)

Variável	Todos N=2059	Sem AOS n=1394 (67,7%)	AOS n=665 (32,3%)
Sexo, masculino, n (%)	900 (43,7)	517 (37,1)	383 (57,6)**
Idade (anos)	49±8	48±8	51±8**
Cor/Raça – Branca, n (%)	1314 (63,8)	908 (65,1)	406 (61,1)
Sobrepeso, n (%)	847 (41,1)	546 (39,2)	301 (45,3)**
Obesidade, n (%)	468 (22,7)	217 (15,6)	251 (37,7)**
Antropometria	847 (41,1)	546 (39,2)	301 (45,3)**
Índice de massa corporal, kg/m ²	27,0±4,3	26,0±3,9	29,1±4,2**
Circunferência do pescoço, cm	35,9±3,5	35,1±3,3	37,6±3,4**
Circunferência da cintura, cm	89,1±11,6	86,0±10,6	95,5±11,0**
Razão cintura-estatura	0,54±0,07	0,52±0,06	0,58±0,07**
Circunferência do quadril	101,0±8,3	99,8±7,9	103,6±8,5**
Razão cintura-quadril	0,88±0,08	0,86±0,08	0,92±0,08**
Índice da forma corporal, m ^{11/6} kg ^{-2/3}	0,077±0,004	0,077±0,004	0,079±0,004**
Nível educacional superior, n (%)	967 (47,0)	680 (48,8)	287 (43,2)*
Hipertensão, n (%)	536 (26,0)	281 (20,2)	255 (38,3)**
Diabetes mellitus, n (%)	300 (14,6)	147 (10,5)	153 (23,0)**
Dislipidemia, n (%)	1 106 (54,1)	702 (50,5)	404 (61,5)**
Fumante, n (%)	629 (30,5)	399 (28,6)	230 (34,6)*
Consumo excessivo de álcool, n (%) ⁽¹⁾	108 (11,5)	61 (9,8)	47 (14,6)*
Atividade física insuficiente, n (%)	944 (48,7)	607 (46,5)	337 (53,2)*
IAH, eventos/h	14,6±15,0	6,6±4,1	31,1±15,9**
SaO ₂ mínima, %	85,0±6,1	87,4±4,2	80,0±6,4**
Tempo SpO ₂ < 90, %	3,9±10,7	1,2±4,9	9,4±16,1**
ESE, pontuação	9 (6-13)	9 (5-13)	9 (6-13)*
Sonolência excessiva diurna, n (%)	797 (38,7)	530 (38,0)	267 (40,2)
Alto risco para AOS (QB), n (%)	831 (40,4)	440 (31,6)	391 (58,9)**
NoSAS, pontuação	5 (3-7)	5 (2-7)	7 (5-11)
Alto risco para AOS (NoSAS), n (%)	505 (24,5)	226 (16,2)	279 (42,0)**

IAH: índice de apneia e hipopneia; ESE: Escala de sonolência de Epworth; QB: Questionário de Berlim. (1) Usuário excessivo.

* $p < 0,05$ vs. sem AOS. ** $p < 0,001$ vs. Sem AOS.

Do exposto na Tabela 1, os participantes eram em média adultos de meia idade, com predomínio do sexo feminino, com maior frequência da raça/cor branca e com mais de 60% das pessoas com sobrepeso ou obesidade. Aproximadamente metade da amostra era dislipidêmica, sendo esta a comorbidade mais frequente. Observou-se também uma alta frequência de atividade física insuficiente. Os resultados da poligrafia diagnosticaram AOS em um terço da amostra, sendo que a estimativa da frequência da AOS pelo questionário de Berlim foi 8% mais alta e pelo NoSAS score foi aproximadamente 8% mais baixa.

Os participantes com AOS, comparados aos sem AOS, foram mais velhos em 3 anos, com maior frequência de sobrepeso e obesidade. Todas as medidas antropométricas foram maiores no grupo com AOS, independentemente do sexo. As medidas antropométricas, separadamente para os sexos e para presença da AOS, foram resumidas e comparadas nos gráficos boxplots da Figura 7. A CP, CC, RCQ e o IFC são maiores nos homens em relação às mulheres mesmo considerando o grupo com e sem AOS, e o inverso ocorre para a CQ. Já o IMC e a RCE são semelhantes entre os sexos nos grupos com e sem AOS. Todas as comorbidades e o sedentarismo foram mais frequentes no grupo com AOS. Apesar dos indivíduos com AOS, como esperado, ter maior IAH e mais acentuada dessaturação durante o sono, a frequência de sonolência excessiva diurna não foi diferente em relação ao grupo sem AOS. O resultado do questionário de Berlim classificou erroneamente quase um terço do grupo sem AOS com alto risco para AOS e apresentou 60% de falsos negativos no grupo com AOS. O score NoSAS apresentou menor frequência de falsos positivos no grupo sem AOS, mas maior taxa de falso negativos no grupo com AOS.

Figura 7 – Boxplots das medidas antropométricas segundo o sexo e a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS)

Figura 7 – Boxplots das medidas antropométricas segundo o sexo e a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS) (continuação)

(c)

(d)

Figura 7 – Boxplots das medidas antropométricas segundo o sexo e a presença da apneia obstrutiva do sono (AOS) (conclusão)

Em (a) IMC; (b) CP; (c) CC; (d) RCE; (e) CQ; (f) RCQ; e (g) IFC. As barras em azul representam os homens e em rosa as mulheres.

As relações entre as medidas antropométricas foram analisadas por meio do coeficiente padronizado de Pearson que estão mostrados na Tabela 2. Nove valores altos de correlações bisseriadas ($r > 0,7$) foram encontradas e estão em negrito na Tabela 2. O IMC apresentou valor alto de correlação com 3 medidas antropométricas abdominais, enquanto o CP apresentou apenas com duas medidas abdominais. Os outros valores de altas correlações foram encontrados entre diferentes medidas abdominais. Valor alto de correlação pode significar colinearidade entre duas medidas antropométricas, afetando os modelos que combinam estas variáveis.

Tabela 2: Correlação bisseriada entre múltiplas medidas antropométricas

Medidas	IMC	CP	CC	RCE	CQ	RCQ
CP	0,491					
CC	0,850	0,700				
RCE	0,899	0,453	0,903			
CQ	0,842	0,314	0,702	0,683		
RCQ	0,452	0,703	0,782	0,665	0,109	
IFC	0,145	0,402	0,594	0,503	0,027	0,808

Os dados apresentados são coeficientes de correlação de Pearson (análise linear univariada) entre todos os pares de medidas antropométricas. Valores de correlações altas estão representadas em negrito. Todas as correlações foram significativas com $p < 0,01$ (bicaudal).

5.1 Performance das medidas antropométricas na classificação da AOS.

A performance das medidas antropométricas em discriminar os indivíduos com e sem AOS foi realizada por meio da AUC e é descrita na Tabela 3, tanto para as medidas isoladas como a combinadas. Com exceção da IFC que apresentou menor AUC em relação a todas as outras medidas, não houve diferença significativa das AUCs entre as medidas antropométricas analisadas isoladamente, sendo que a maior área obtida foi de 0,735 para o modelo com a CC.

Ao analisar diferentes combinações entre medidas antropométricas, a melhor AUC foi de 0,749 para a IMC + CP + RCQ. Não houve diferença significativa ao comparar a melhor AUC de cada um dos 4 conjuntos apresentados na Tabela 3.

Tabela 3: Performance das medidas antropométricas, isoladamente ou combinadas, na classificação da AOS. Modelos sem ajustes

<i>Modelo (Sem ajuste)</i>	<i>R²</i>	<i>AUC</i>	<i>IC 95%</i>	<i>FIV</i>	<i>≠ AUC ^(A)</i>
<i>Medidas isoladas</i>					
IMC	0,155	0,708	0,684 – 0731	-	<i>IFC < todas as outras medidas</i>
CP	0,146	0,698	0,674 – 0,721	-	
CC	0,200	0,735	0,712 – 0,757	-	
RCE	0,178	0,723	0,700 – 0,746	-	
RCQ	0,166	0,713	0,690 – 0,736	-	
IFC	0,066	0,635	0,610 – 0,661	-	
<i>IMC combinado com medidas substitutas da adiposidade cervical <u>OU</u> abdominal</i>					
IMC + CP	0,203	0,735	0,712 – 0,757	(1,3) (1,3)	<i>Sem diferenças significativas</i>
IMC + CC	0,201	0,735	0,712 – 0,757	(3,6) (3,6)	
IMC + RCE	0,179	0,724	0,701 – 0,747	(5,2) (5,2)	
IMC + RCQ	0,222	0,746	0,724 – 0,768	(1,3) (1,3)	
IMC + IFC	0,196	0,734	0,711 – 0,756	(1,0) (1,0)	
<i>IMC combinado com medidas substitutas da adiposidade cervical <u>E</u> abdominal</i>					
IMC + CP + CC	0,213	0,742	0,720 – 0,764	(3,9) (2,1) (5,8)	<i>Sem diferenças significativas</i>
IMC + CP + RCE	0,225	0,748	0,726 – 0,770	(5,5) (1,3) (5,2)	
IMC + CP + RCQ	0,227	0,749	0,727 – 0,771	(1,4) (2,1) (2,0)	
IMC + CP + IFC	0,220	0,746	0,724 – 0,768	(1,3) (1,5) (1,2)	
<i>Combinação de medidas substitutas da gordura cervical <u>E</u> abdominal</i>					
CP + CC	0,210	0,740	0,718 – 0,718	(2,0) (2,0)	<i>Sem diferenças significativas</i>
CP + RCE	0,225	0,748	0,726 – 0,770	(1,3) (1,3)	
CP + RCQ	0,184	0,722	0,699 – 0,745	(2,0) (2,0)	
CP + IFC	0,158	0,707	0,683 – 0,730	(1,2) (1,2)	

AUC: área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*); IC 95%: intervalo de confiança de 95%; CC: circunferência da cintura; CP: circunferência do pescoço; FIV: fator inflacionário da variância; IFC: índice de forma corporal; IMC: índice de massa corporal; RCE: razão cintura-estatura; RCQ: razão cintura-quadril; R² = coeficiente de determinação de Nagelkerke. ^(a) Método de múltiplas comparações: Bonferroni.

A multicolinearidade entre as medidas antropométricas nos modelos com combinação foi checada por meio do FIV e em todos os modelos o valor foi inferior a 10, aceitando assim a hipótese da não-colinearidade. Os modelos utilizados na análise com as medidas antropométricas apresentaram baixa aderência global, ou seja, eles explicam pouco a variabilidade da variável dependente (ter ou não AOS). Por exemplo, dos modelos apresentados na Tabela 3 o maior R^2 foi de 0,227, portanto apenas 22,7% da presença ou não da AOS é explicada pelo modelo.

A Tabela 4 resume os modelos já apresentados na Tabela 3, mas com ajuste para idade e sexo. As variáveis independentes do modelo basal são apenas o sexo e a idade, sem nenhuma medida antropométrica, e este apresentou menor AUC em relação a qualquer outro modelo que incluía uma ou mais variáveis antropométricas. Isoladamente, o IFC continuou a apresentar menor AUC em relação a qualquer outra medida antropométrica. A maior AUC para os modelos sem combinação foi de 0,760 para o IMC ajustado para idade e sexo. Não houve diferença significativa da AUC entre os modelos com combinação de medidas antropométricas e o maior valor de AUC foi de 0,764 para as combinações “IMC + CP + RCE” e “IMC + CP + RCQ”. Não se encontrou nenhuma diferença significativa entre as AUC dos melhores modelos de cada subconjunto da Tabela 4. Neste conjunto de modelos também o FIV das variáveis independentes também foi sempre menor que 10, aceitando a hipótese da não-colinearidade entre as medidas antropométricas. Houve uma melhora da aderência global dos modelos com o ajuste para idade e sexo, mas o melhor R^2 foi de 0,253.

Tabela 4: Performance das medidas antropométricas, isoladamente ou combinadas, na classificação da AOS. Modelos ajustados para idade e sexo

<i>Modelo (Ajustado)</i>	<i>R²</i>	<i>AUC</i>	<i>IC 95%</i>	<i>FIV</i>	<i>≠ AUC ^(A)</i>
<i>Medidas isoladas</i>					
Modelo basal ^(A)	0,097	0,671	0,647 – 0,695	-	<i>IFC < todas as outras medidas</i>
IMC	0,245	0,760	0,739 – 0,781	-	
CP	0,195	0,733	0,711 – 0,755	-	
CC	0,231	0,753	0,732 – 0,775	-	
RCE	0,243	0,758	0,737 – 0,780	-	
RCQ	0,178	0,722	0,699 – 0,745	-	
IFC	0,110	0,680	0,656 – 0,704	-	
<i>IMC combinado com medidas substitutas da adiposidade cervical <u>OU</u> abdominal</i>					
IMC + CP	0,245	0,761	0,740 – 0,782	(2,1) (4,3)	<i>Sem diferenças significativas</i>
IMC + CC	0,246	0,761	0,740 – 0,782	(5,3) (6,0)	
IMC + RCE	0,250	0,762	0,741 – 0,784	(5,9) (6,2)	
IMC + RCQ	0,248	0,763	0,742 – 0,784	(1,5) (2,4)	
IMC + IFC	0,245	0,762	0,741 – 0,783	(1,0) (1,4)	
<i>IMC combinado com medidas substitutas da adiposidade cervical <u>E</u> abdominal</i>					
IMC + CP + CC	0,247	0,762	0,741 – 0,783	(5,6) (4,7) (6,5)	<i>Sem diferenças significativas</i>
IMC + CP + RCE	0,253	0,764	0,743 – 0,785	(7,0) (4,3) (6,2)	
IMC + CP + RCQ	0,249	0,764	0,743 – 0,785	(2,3) (4,5) (2,6)	
IMC + CP + IFC	0,247	0,763	0,742 – 0,784	(2,1) (4,4) (1,4)	
<i>Combinação de medidas substitutas da adiposidade cervical <u>E</u> abdominal</i>					
CP + CC	0,235	0,756	0,735 – 0,778	(4,5) (2,5)	<i>Sem diferenças significativas</i>
CP + RCE	0,249	0,762	0,741 – 0,783	(3,7) (1,9)	
CP + RCQ	0,214	0,744	0,723 – 0,766	(2,9) (2,3)	
CP + IFC	0,197	0,735	0,713 – 0,756	(2,2) (1,4)	

AUC: área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*); IC 95%: intervalo de confiança de 95%; CC: circunferência da cintura; CP: circunferência do pescoço; FIV: fator inflacionário da variância; IFC: índice de forma corporal; IMC: índice de massa corporal; RCE: razão cintura-estatura; RCQ: razão cintura-quadril; R² = coeficiente de determinação de Nagelkerke.

^(a) Método de múltiplas comparações: Bonferroni.

^(b) Modelo basal inclui sexo e idade.

As medidas antropométricas foram dicotomizadas para o sexo masculino e feminino a partir de pontos de cortes obtidos com análise da curva ROC. Os valores de corte para a amostra do estudo são descritos na Tabela 5. Os valores de corte são maiores para o homem do que para a mulher para a CP, CC e RCQ; ao contrário para o IMC e IFC; e iguais para a RCE.

Tabela 5: Estimativa do melhor ponto de corte das medidas antropométricas para o diagnóstico da apneia obstrutiva do sono (AOS), segundo sexo

Medidas	<i>Homens</i>	<i>Mulheres</i>
Índice de massa corporal, kg/m²	26,4	27,6
Circunferência do pescoço, cm	38,8	34,4
Circunferência da cintura, cm	92	88
Razão cintura-estatura	0,55	0,55
Razão cintura-quadril	0,92	0,83
Índice da forma corporal, m^{11/6} kg^{-2/3}	0,077	0,079

Melhor ponto de corte selecionado por meio da curva ROC.

A partir destes pontos de corte e após dicotomizar as variáveis antropométricas, nova análise da performance das medidas antropométricas ajustadas para idade e sexo em discriminar os indivíduos com e sem AOS foi realizada e é sumarizada na Tabela 6. A dicotomização das medidas antropométricas reduziu a AUC em relação às medidas contínuas. O IMC ajustado para idade e sexo continuou a apresentar maior AUC em comparação às outras medidas, mas a diferença só foi significativa em relação ao IFC. Nenhum modelo com medidas antropométricas combinadas apresentou aumento significativo na AUC em relação a análise com as medidas isoladas. A hipótese da presença da multicolinearidade não foi assumida porque todos os FIV foram menores que 10. Houve também redução da aderência global dos modelos e o maior R² foi de 0,214.

Tabela 6: Performance das medidas antropométricas categorizadas, isoladamente ou combinadas, na classificação da AOS. Modelos ajustados para idade e sexo

<i>Modelo (Ajustado)</i>	<i>R²</i>	<i>AUC</i>	<i>IC 95%</i>	<i>FIV</i>	<i>≠ AUC ^(A)</i>
<i>Medidas isoladas</i>					
IMC	0,171	0,721	0,698 – 0,744	-	<i>IMC > IFC</i>
CP	0,143	0,702	0,679 – 0,726	-	
CC	0,166	0,715	0,692 – 0,738	-	
RCE	0,157	0,709	0,685 – 0,733	-	
RCQ	0,116	0,677	0,653 – 0,701	-	
IFC	0,093	0,666	0,642 – 0,691	-	
<i>IMC combinado com medidas substitutas da adiposidade cervical <u>OU</u> abdominal</i>					
IMC + CP	0,192	0,734	0,712 – 0,756	(1,4) (1,4)	<i>Sem diferenças significativas</i>
IMC + CC	0,187	0,730	0,707 – 0,752	(2,2) (2,3)	
IMC + RCE	0,182	0,727	0,704 – 0,749	(2,3) (2,3)	
IMC + RCQ	0,188	0,729	0,707 – 0,752	(1,2) (1,3)	
IMC + IFC	0,199	0,738	0,716 – 0,760	(1,0) (1,5)	
<i>IMC combinado com medidas substitutas da adiposidade cervical <u>E</u> abdominal</i>					
IMC + CP + CC	0,200	0,738	0,716 – 0,760	(2,3) (1,5) (2,4)	<i>Sem diferenças significativas</i>
IMC + CP + RCE	0,199	0,739	0,717 – 0,761	(2,5) (1,4) (2,3)	
IMC + CP + RCQ	0,203	0,739	0,717 – 0,761	(1,5) (1,5) (1,3)	
IMC + CP + IFC	0,214	0,748	0,726 – 0,770	(1,4) (1,4) (1,5)	
<i>Combinação de medidas substitutas da adiposidade cervical <u>E</u> abdominal</i>					
CP + CC	0,187	0,731	0,709 – 0,753	(1,4) (1,5)	<i>Sem diferenças significativas</i>
CP + RCE	0,188	0,733	0,710 – 0,755	(1,3) (1,3)	
CP + RCQ	0,169	0,718	0,695 – 0,740	(1,2) (1,2)	
CP + IFC	0,171	0,721	0,699 – 0,744	(1,0) (1,5)	

AUC: área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*); IC 95%: intervalo de confiança de 95%; CC: circunferência da cintura; CP: circunferência do pescoço; FIV: fator inflacionário da variância; IFC: índice de forma corporal; IMC: índice de massa corporal; RCE: razão cintura-estatura; RCQ: razão cintura-quadril; R² = coeficiente de determinação de Nagelkerke. ^(a) Método de múltiplas comparações: Bonferroni.

Os diferentes modelos com as medidas antropométricas contínuas foram analisados considerando a gravidade da AOS em leve, moderada e grave. Os resultados da Tabela 7 mostram

que a AUC sempre é maior na AOS leve em relação à moderada e grave. E também a AUC é maior na AOS grave em relação à moderada, com algumas exceções onde o valor é semelhante.

Tabela 7: Performance das medidas antropométricas, isoladamente ou combinadas, na classificação da AOS leve, moderada e grave. Modelos ajustados para idade e sexo

<i>Modelo</i>	<i>Apneia Obstrutiva do Sono</i>		
	Leve	Moderada	Grave
IMC	0,775 (0,752–0,797)	0,760 (0,739–0,781)	0,760 (0,731–0,790)
CP	0,755 (0,732–0,778)	0,733 (0,711–0,755)	0,739 (0,710–0,769)
CC	0,771 (0,748–0,793)	0,753 (0,732–0,775)	0,755 (0,724–0,785)
RCE	0,771 (0,748–0,793)	0,758 (0,737–0,780)	0,758 (0,728–0,788)
RCQ	0,738 (0,714–0,762)	0,722 (0,699–0,745)	0,718 (0,687–0,750)
IFC	0,694 (0,669–0,720)	0,680 (0,656–0,704)	0,666 (0,634–0,698)
IMC + CP	0,778 (0,756–0,800)	0,761 (0,740–0,782)	0,764 (0,735–0,793)
IMC + CC	0,777 (0,755–0,799)	0,761 (0,740–0,782)	0,762 (0,732–0,792)
IMC + RCE	0,777 (0,754–0,799)	0,762 (0,741–0,784)	0,762 (0,733–0,792)
IMC + RCQ	0,778 (0,756–0,800)	0,763 (0,742–0,784)	0,764 (0,735–0,794)
IMC + IFC	0,776 (0,754–0,799)	0,762 (0,741–0,783)	0,763 (0,733–0,792)
IMC + CP + CC	0,779 (0,757–0,801)	0,762 (0,741–0,783)	0,765 (0,735–0,794)
IMC + CP + RCE	0,780 (0,758–0,802)	0,764 (0,743–0,785)	0,766 (0,737–0,796)
IMC + CP + RCQ	0,780 (0,758–0,802)	0,764 (0,743–0,785)	0,766 (0,737–0,795)
IMC + CP + IFC	0,779 (0,757–0,801)	0,763 (0,742–0,784)	0,765 (0,736–0,795)
CP + CC	0,775 (0,753–0,797)	0,756 (0,735–0,778)	0,760 (0,730–0,790)
CP + RCE	0,778 (0,756–0,800)	0,762 (0,741–0,783)	0,765 (0,735–0,794)
CP + RCQ	0,764 (0,741–0,787)	0,744 (0,723–0,766)	0,748 (0,718–0,777)
CP + IFC	0,756 (0,733–0,779)	0,735 (0,713–0,756)	0,741 (0,711–0,770)

AUC: área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*); IC 95%: intervalo de confiança de 95%; CC: circunferência da cintura; CP: circunferência do pescoço; IFC: índice de forma corporal; IMC: índice de massa corporal; RCE: razão cintura-estatura; RCQ: razão cintura-quadril.

5.2 Comparação da acurácia para a predição da AOS entre diferentes modelos com as medidas antropométricas, questionário de Berlim e escore NoSAS.

Após as análises dos modelos com diferentes medidas antropométricas isoladas ou em combinação, de forma contínua ou categorizada, e considerando que a simplicidade como critério de desempate na escolha entre dois modelos com iguais performances, o desempenho

do modelo com o IMC ajustado para idade e sexo foi comparado à dois instrumentos de triagem da AOS: Questionário de Berlim e escores NoSAS. Pode se observar na Figura 8 as AUCs do modelo IMC ajustado para idade e sexo, questionário de Berlim e escore NoSAS na classificação da AOS. O Questionário de Berlim apresentou menor AUC, enquanto as áreas foram semelhantes entre o modelo IMC ajustado para idade e sexo e o escore NoSAS.

Figura 8 – Área sob a curva (AUC) ROC (*Receiver Operating Characteristic*) do modelo com índice de massa corpórea (IMC) ajustado para idade e sexo, escore NoSAS e questionário de Berlim

* ajustado para idade e sexo. AUC do questionário de Berlim foi estatisticamente menor em relação ao IMC e o escore NoSAS ($p < 0,05$).

Resultados semelhante foram também encontrados ao considerar a gravidade da AOS em leve, moderada e grave (Figura 9). O escore NoSAS apresentou também melhor

performance na classificação da AOS leve em relação à moderada e grave, comportamento já descrito para o IMC ajustado para idade e sexo. Por outro lado, a AUC do questionário de Berlim foi aumentando com a gravidade da AOS.

Figura 9 – Área sob a curva (AUC) ROC (*Receiver Operating Characteristic*) do modelo com índice de massa corpórea (IMC) ajustado para idade e sexo, escore NoSAS e questionário de Berlim separadamente para a apneia obstrutiva do sono (AOS) leve, moderada e grave

* Ajustado para idade e o sexo

Por último na Tabela 8 é relatado a performance do escore NoSAS na amostra deste estudo e na coorte HypnoLaus⁵⁹. Encontrou-se uma performance semelhante, independente da gravidade da AOS.

Tabela 8: Comparação da performance entre o escore NoSAS na coorte HypnoLaus⁵⁹ e na coorte ELSA Brasil

AOS	AUC	Sens	Espec	VPP	VPN
Leve					
NoSAS (HypnoLaus)	0,68	0,54	0,83	0,89	0,41
NoSAS (ELSA-Brasil)	0,76	0,31	0,92	0,90	0,36
Moderada					
NoSAS (HypnoLaus)	0,73	0,73	0,63	0,61	0,83
NoSAS (ELSA-Brasil)	0,75	0,42	0,84	0,55	0,75
Grave					
NoSAS (HypnoLaus)	0,74	0,85	0,64	0,28	0,96
NoSAS (ELSA-Brasil)	0,75	0,51	0,80	0,27	0,82

AOS: apneia obstrutiva do sono; AUC: área sob a curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*); Espec: especificidade; Sens: sensibilidade; VPN: valor preditivo negativo; VPP: valor preditivo positivo.

6 Discussão

Neste estudo transversal envolvendo uma grande coorte de funcionários públicos não referidos para o Laboratório do Sono, investigamos a performance de múltiplas medidas antropométricas como ferramenta de triagem para a AOS. Todas as medidas antropométricas isoladamente apresentaram razoável capacidade de discriminar os indivíduos com e sem AOS, com discreta melhora após o ajuste para a idade e o sexo. Não observamos diferenças entre elas, exceto para o IFC, que mostrou ser um marcador com acurácia menor que os demais parâmetros. Contrária à nossa hipótese inicial, a estratégia de combinar diferentes medidas antropométricas de adiposidade global e regional (cervical e abdominal) não resultou em melhora significativa na acurácia da AOS. No nosso objetivo secundário, observamos que o desempenho da medida antropométrica isolada que teve numericamente a maior AUC (IMC ajustado para idade e sexo) apresentou (novamente contrária à nossa hipótese) um desempenho similar ao score NoSAS, mas um desempenho superior ao questionário de Berlim. Estes resultados foram semelhantes mesmo quando estratificamos a AOS nas classificações tradicionais de leve, moderada e grave. Considerando os valores obtidos com as AUCs, os nossos resultados reforçam as limitações das variáveis antropométricas (tanto isoladas quanto combinadas) e mesmo dos questionários de triagem para a AOS amplamente utilizados na prática clínica.

Conforme discutido anteriormente, a literatura é consistente em apontar o excesso de adiposidade como um importante fator de risco para o desenvolvimento da AOS. Neste contexto, diversos estudos exploraram a utilidade das medidas antropométricas para a triagem da AOS.^{37,54,80-84} A medida mais realizada e padronizada na prática clínica é o IMC, que permite a estratificação da obesidade e mostrou-se um preditor independente para a ocorrência de eventos cardiovasculares e de mortalidade, principalmente nas faixas mais extremas.⁹³

Muitos estudos relatam que esta simples medida tem associação direta com a gravidade da AOS.⁹⁴⁻⁹⁶ No entanto, existem outros tipos de medidas que refletem a distribuição de gordura, incluindo a adiposidade global, cervical e abdominal. Algumas destas medidas podem ser preditoras de mortalidade independentemente do IMC.⁹⁷ A potencial crítica ao IMC refere-se ao fato de que esta medida não seja representativa de todos os tipos de deposição de gordura, e, portanto, de todos os tipos de obesidade. Por exemplo, pessoas com o mesmo IMC pode ter diferentes quantidades de gordura visceral e estarem expostas a riscos prognósticos distintos.⁹⁷ No contexto da AOS, alguns autores têm sugerido que o aumento da gordura regional tenha um papel mais significativo no desenvolvimento deste distúrbio do sono do que o aumento da adiposidade corporal global.⁹⁸ Portanto, medidas antropométricas simples para avaliar a obesidade central, como circunferência da cintura, razão cintura-estatura e a relação cintura-quadril, ou medidas de adiposidade cervical, como circunferência do pescoço, podem servir como alternativas interessantes para ajudar na triagem da AOS na prática clínica.⁹⁸⁻¹⁰¹ Entretanto, apesar de resultados anteriores mostrarem que todos os tipos de obesidade estão positivamente associados à AOS,⁹⁸⁻¹⁰¹ ainda não estava claro qual tipo de medida é mais importante em pacientes com AOS.¹⁰² No nosso estudo, observamos que medidas regionais não tiveram performance superior à medida global de adiposidade. Também não confirmamos a nossa expectativa inicial de que a combinação destas medidas poderia ser útil na triagem da AOS. Neste contexto, a importância do nosso estudo justifica-se pelos seguintes motivos: 1) descrições prévias da fisiopatologia da AOS destacam a contribuição da distribuição da gordura regional tanto abdominal como cervical para a obstrução das vias aéreas superiores,² mas nenhum estudo explorou o desempenho e a aplicabilidade clínica deste conhecimento fisiopatológico testando a combinação de diferentes medidas antropométricas na AOS; 2) muitos estudos avaliaram medidas isoladas de antropometria em pacientes encaminhados ao Laboratório do Sono. A grande limitação desta abordagem é que os pacientes já foram

previamente selecionados por queixas relacionadas ao sono que motivaram a indicação da polissonografia. Além de excluir pessoas sem AOS (grupo controle), isto também poderia contribuir para não avaliar pacientes com AOS oligoassintomáticos ou assintomáticos; 3) a AOS é uma condição comum subdiagnosticada na prática clínica; estimativas anteriores sugerem que aproximadamente 75-80% dos casos de AOS podem não ser diagnosticados mesmo em pacientes com obesidade.^{20,21} Esse subdiagnóstico tem múltiplas causas. Além dos fatores já citados como falta de sintomas típicos como, por exemplo, a sonolência diurna excessiva em uma proporção significativa de pacientes e a baixa disponibilidade do exame objetivo do sono, pode-se incluir a pouca formação em Medicina do Sono de muitos médicos.²⁰ Nesse cenário, o desenvolvimento de valiosas ferramentas de triagem pode ajudar a melhorar a classificação de indivíduos com alta probabilidade de AOS. Como já mencionado, as medidas antropométricas são medidas simples, factíveis e de baixo custo para estimar a adiposidade global (IMC), regional cervical (CP) ou regional abdominal (CC, RCE, RCQ e IFC). No presente estudo, confirmamos uma contribuição razoável, mas não ideal das medidas antropométricas isoladamente (IMC, CP, CC, RCE, RCQ, IFC) para discriminar os indivíduos com AOS. A relação entre medidas antropométricas e a AOS pode ser explicada por diferentes maneiras. Indivíduos obesos têm maior colapsibilidade das vias aéreas superiores do que indivíduos não obesos.¹⁰³ A maior CP está relacionada com a deposição de gordura na via aérea superior, estreitando as vias aéreas superiores e contribuindo para a AOS.¹⁰³ Além disso, alguns estudos mostraram que a obesidade, especialmente a central, foi significativamente relacionada com a redução do volume pulmonar, o que leva ao aumento da colapsibilidade faríngea e maior gravidade da AOS.² Por outro lado, alguns estudos descreveram o papel das adipocinas e citocinas pró-inflamatórias produzidas pelo tecido adiposo (principalmente o visceral) na modulação da patência das vias aéreas superiores.^{104, 105} Diante da complexidade da AOS (condição clínica não exclusiva de pessoas com sobrepeso/obesidade), é sensato admitir as

limitações das diferentes distribuições do tecido adiposo na triagem da AOS observadas em nosso estudo à despeito da importância deste tecido na fisiopatologia da AOS.

A presente investigação procurou detalhar a análise das medidas antropométricas não somente de forma contínua, mas categorizando estas medidas após a estimativa de pontos de corte a partir da curva ROC. Esta estratégia visou maximizar o papel de potenciais pontos de corte particulares da amostra estudada ao invés do uso tradicional dos critérios de sobrepeso e obesidade. Para o IMC, o ponto de corte para o diagnóstico da AOS foi superior a $26,40\text{kg/m}^2$ e $27,60\text{kg/m}^2$ para homens e mulheres, respectivamente. Estes valores estão na faixa do sobrepeso e foram discretamente inferiores à dois estudos que avaliaram o papel da antropometria na AOS: o estudo de Unal e colaboradores¹⁰⁰ encontraram os valores de $27,75\text{kg/m}^2$ para ambos sexos e em um estudo realizado na Turquia, os autores encontraram os cortes de $28,93\text{kg/m}^2$ em homens e $27,77\text{kg/m}^2$ para as mulheres.⁵⁹ Por outro lado, os valores de corte para o IMC do presente estudo foram superiores em comparação aos encontrados para a população Coreana de $24,95\text{kg/m}^2$ em homens e $23,05\text{kg/m}^2$ em mulheres.⁵⁷ Este achado já era esperado, considerando as diferenças na deposição de gordura e critérios de obesidade na população asiática.¹⁰⁶ Já para a CC, os valores de corte para discriminar os indivíduos como portadores de AOS do presente estudo foram de 92cm para os homens e de 88cm para as mulheres. Como nota, este valor para mulheres coincide exatamente como o valor preconizado para o critério geral para a síndrome metabólica.¹⁰⁷ As diferenças com estudos prévios foram mais discrepantes para esta variável antropométrica na associação com a AOS. O estudo de Soyulu e colaboradores⁵⁹ encontrou valores de corte da CC de 105cm nos homens e 101cm nas mulheres e o estudo de Unal e colaboradores¹⁰⁰ de 100,5cm para os homens e 95,5cm em mulheres. Para o estudo coreana superiores a 88,5 nos homens e 76,5cm nas mulheres.⁵⁷ Para a RCE, o ponto de corte que aumenta o risco para a AOS foi de 0,550, independente do sexo. Este valor é discretamente inferior ao encontrado de 0,575 para os homens e 0,595 para as

mulheres descrito no estudo de Unal e colaboradores¹⁰⁰, mas coincide com o estudo de Bannhiran e colaboradores¹⁰⁸ que encontraram em uma amostra de homens roncadores que a $RCE \geq 0.55$ foi um bom preditor para a AOS moderada a grave.¹⁰⁸ Todas estas comparações e diferenças em relação aos nossos achados refletem na verdade a complexidade do tema diante de diferentes populações estudadas, particularidades na distribuição da gordura dependendo da raça e mesmo diferentes critérios para os eventos respiratórios e para a definição da AOS. No entanto, mesmo com uma abordagem antropométrica “personalizada” considerando valores de corte para a AOS, o nosso estudo mostrou que não existe diferença significativa na acurácia dos diferentes marcadores antropométricos categorizados e que a combinação entre eles também não acrescentou melhora na capacidade de discriminar os indivíduos com AOS.

Como já destacado anteriormente, apesar da clara associação da AOS com a adiposidade, muitos indivíduos com sobrepeso/obesidade não apresentam AOS. Estima-se que a obesidade possa explicar apenas 40% da variação da AOS.¹⁰⁹ Esses achados ressaltam que a presença e gravidade da AOS é também mediada por outros mecanismos, como os relacionados à anatomia craniofacial, regulação da anatomia das vias aéreas superiores e sua colapsabilidade, responsividade muscular das vias aéreas superiores, controle quimiorreflexo da ventilação e despertares do sono, resistência à leptina (que pode prejudicar as interações neuroanatômicas necessárias à respiração estável), entre outros.^{110,111} Recentemente, Sands e colaboradores¹¹⁰ compararam diversas características fisiológicas (anatomia e colapsabilidade das vias aéreas, responsividade muscular das vias aéreas superiores, controle quimiorreflexo da ventilação, despertares do sono) em indivíduos com sobrepeso/obesos com e sem AOS. Indivíduos com sobrepeso ou obesos sem AOS exibiram uma anatomia mais favorável, ou seja, tinham uma via aérea menos colapsável e um maior responsividade dos músculos das vias aéreas superiores em relação aos sobrepesos/obesos com AOS, apesar do IMC semelhante.¹¹⁰ Neste contexto, uma “fenotipagem” mais detalhada e que potencialmente possa ser aplicada na prática clínica

pode aumentar a nossa capacidade de identificação ou exclusão da AOS, mesmo em indivíduos com obesidade.

Como objetivo secundário, este estudo comparou o modelo com medida antropométrica de maior AUC com questionários clínicos previamente validados para a triagem de AOS.^{23,26} Entre estes, o questionário de Berlim,²³ que é citado com mais frequência, e o escore NoSAS, mais recentemente desenvolvido.²⁶ Devemos primeiramente considerar que apesar dos extensos esforços para desenvolver questionários de alto desempenho, muitos modelos de triagem da AOS dependem de informações subjetivas e/ou detectadas somente por outras pessoas tais como sonolência excessiva, roncos, apneias observadas, entre outros. Portanto, estas informações nem sempre estão disponíveis de forma confiável. Outras ferramentas de pontuação baseadas somente em critérios objetivos para a triagem da AOS tem sido recentemente avaliada como em amostras referenciadas para o laboratório do sono. Por exemplo, recentemente o No-apnea foi desenvolvido apenas com as variáveis CP e idade. Ele mostrou capacidade de discriminação semelhante ao ser comparado ao escore NoSAS mas novamente com valor limitado de aplicação pelo tipo de paciente selecionado.¹¹² Os resultados da presente investigação permitiram identificar que um modelo simples e objetivo com a presença apenas de uma medida antropométrica, o IMC ajustado para idade e sexo foi capaz de discriminar os indivíduos com AOS com a mesma performance que os modelos mais complexos com a combinação de mais de uma medida antropométrica. Um outro importante achado adicional do estudo foi o desempenho superior do IMC ajustado para idade e sexo se comparado ao clássico questionário de Berlim e o desempenho semelhante à recente ferramenta de diagnóstico da AOS desenvolvida em amostra populacional e validada em uma coorte populacional da cidade de São Paulo, o escore NoSAS. Mesmo a nossa amostra não sendo representativa da cidade de São Paulo, encontramos valores semelhantes da AUC do escore NoSAS em relação ao estudo original,²⁶ tanto quando considerado apenas a AOS moderada a

grave, bem como quando estratificamos nossa amostra em AOS leve, moderada e grave. Além disso, nosso estudo é consistente com o resultado anterior de que o escore NoSAS teve um desempenho melhor do que o Questionário de Berlim.²⁶ Esses fatos reforçam a potencial aplicabilidade de nossos achados a outras populações adultas. Neste sentido, os achados do nosso estudo podem contribuir para novas pesquisas que buscam desenvolver ferramentas simples e com melhor acurácia para a triagem da AOS.

A sensibilidade e a especificidade de um modelo de triagem são geralmente inversamente relacionadas, e a alta sensibilidade geralmente ocorre em detrimento da especificidade.¹¹³ Um instrumento ideal de triagem para distúrbios respiratórios do sono, como a AOS, deve ter uma alta sensibilidade para evitar resultados falso-negativos, especialmente em uma população com alta probabilidade pré-teste de doença.¹¹³ Mas também deve ser específico o suficiente para evitar o encaminhamento de pacientes de baixo risco para realização de exames do sono, reduzindo custos financeiros e pessoais. No entanto, esta estratégia pode não ser a mais adequada em todas as condições ou objetivos do estudo do sono. Em um ambiente de laboratório de sono, onde o objetivo principal é identificar indivíduos com formas mais graves de AOS e com isto sinalizar a necessidade de um tratamento com CPAP, uma maior especificidade pode ser preferida. Já na atenção primária, onde a prioridade é não perder nenhum indivíduo com a doença, uma maior sensibilidade é mais apropriada. Deve-se considerar que os próprios questionários de triagem não apresentam o mesmo desempenho em diferentes contextos como, por exemplo, o questionário de Berlim, possivelmente tem um melhor desempenho na atenção primária do que em laboratórios do sono¹¹⁴ e a acurácia é reduzida em grupos específicos, como na identificação de pacientes hipertensos resistentes²⁴ e infarto do miocárdio recente.²⁵ Nossos resultados mostraram que a proporção de classificações corretas do escore NoSAS e do modelo com IMC ajustado para idade e sexo apresentaram baixa sensibilidade, produzindo a maior proporção de diagnósticos perdidos, o que é

potencialmente limitante para um escore de triagem. Foi também observado nos dois instrumentos de triagem que a sensibilidade aumentava com aumento do valor de corte do IAH, ou seja, a sensibilidade é melhor quanto maior a gravidade da AOS. O escore NoSAS, embora possa apresentar bom desempenho quando outros critérios de IAH são explorados, foi implementado usando um ponto de corte do IAH de 20 eventos/h.²⁶ Por outro lado, os modelos deste estudo foram testados com o amplamente reconhecido e recomendado corte de 15 eventos/hora que envolvem os casos de AOS clinicamente significante, ou seja, AOS moderada a grave. Com a intenção de verificar a associação dos modelos com a gravidade da AOS, uma análise menor foi realizada com os clássicos cortes de <5 , $5-14,9$ e ≥ 30 eventos/hora, representando a AOS leve, moderada e grave, respectivamente. O escore NoSAS (Anexo B) possui cinco variáveis (CP, IMC, idade, sexo e ronco), enquanto o modelo com melhor capacidade de discriminação deste estudo requer apenas três parâmetros objetivos (IMC, sexo e idade), uma característica que poder se traduzir em maior aplicabilidade prática e facilidade de implementação. Além disso, a abordagem NoSAS usa a presença do ronco como um parâmetro integral, exigindo assim informações baseadas em um parceiro de leito, resultando, assim, potencialmente em viés de informação como já discutido anteriormente.

Este estudo tem pontos fortes e limitações a serem abordados. O número considerável de participantes é o primeiro ponto forte do estudo, o que permitiu ampliar as possibilidades de análise estatística. A amostra não foi referida para o estudo do sono e foi baixa a taxa de recusa e de falha técnica da monitorização portátil do sono em domicílio. Foi cuidadosamente excluído os participantes sob tratamento específico (CPAP) para AOS, com predomínio de apneia central e trabalhadores de turno. A exclusão de participantes com uso prévio de CPAP se justifica por relatos de que esta terapia está associada à redução¹¹⁵ ou ganho de peso¹¹⁶⁻¹¹⁷ ou não mudança de peso,¹¹⁸ apesar da meta-análise envolvendo somente estudos randomizados mostrar que as alterações no peso com o uso do CPAP não serem significantes.¹¹⁸ Em relação

aos trabalhadores de turno, estudos transversais e longitudinais sobre trabalho por turnos e ganho de peso também relataram resultados divergentes.¹¹⁹⁻¹²⁰ Além disto, o nosso estudo utilizou-se procedimentos antropométricos padronizados,⁸⁸ com profissionais certificados e sem qualquer conhecimento sobre os dados do sono. As seguintes limitações devem ser reconhecidas: primeiramente, os resultados não podem ser livremente extrapolados para a população em geral. No entanto, temos uma proporção significativa de participantes de todos os estratos econômicos (não qualificados, técnicos e faculdades) com um gradiente socioeconômico entre eles. Em segundo lugar, para fins de viabilidade, usamos um monitoramento portátil do sono. Em comparação com a polissonografia completa em laboratório, o dispositivo portátil de diagnóstico de nível 3 é limitado pela incapacidade de examinar o estadiamento do sono e a falta de uma medida objetiva da duração do sono. No entanto, como descrito anteriormente,¹²¹⁻¹²³ este monitor foi devidamente validado. Em terceiro lugar, as medidas antropométricas são incapazes de estimar a quantidade de gordura visceral e subcutânea.¹²⁴ Indivíduos com a mesma CC podem apresentar diferentes quantidades de gordura visceral.¹²⁵ Evidências anteriores mostraram que entre indivíduos com IMC semelhante, a AOS tem maior probabilidade de estar presente naqueles com maior volume de gordura visceral, mas não no volume de gordura subcutânea, sugerindo a importância potencial da gordura visceral na patogênese da AOS.^{54,55} Por outro lado, No entanto, medidas objetivas da gordura visceral não são realizadas na prática clínica. E por último, o desenho deste estudo é transversal e limitou-se a analisar a acurácia das medidas antropométricas em triar e discriminar a presença e a gravidade da AOS. Mas nenhuma conclusão é considerada sobre o prognóstico destas variáveis na AOS. Alguns estudos têm relatado que quando se trata do prognóstico de doenças cardiovasculares, a RCE cintura-estatura é um melhor determinante do que o IMC.^{101,108} Portanto, estudos prospectivos para avaliar o papel das medidas antropométricas na predição do desenvolvimento da doença metabólica e mortalidade em

indivíduos com AOS provavelmente lançariam uma luz sobre o seguimento dos pacientes.¹²⁶

Finalmente, existem outros fatores de risco estabelecidos para AOS que não foram considerados neste estudo, incluindo, por exemplo, o tamanho das tonsilas, a posição do palato, alterações craniofaciais, entre outros.

7 Conclusão

Em conclusão, observamos que as diferentes combinações de medidas antropométricas não melhoraram a performance na identificação da AOS, quando comparado com o uso das mesmas medidas isoladamente. Apesar destas medidas terem limitada capacidade para identificar indivíduos com AOS, deve-se considerar que a performance de um modelo simples com o IMC, idade e o sexo, não foi diferente se comparado ao escore NoSAS, porém foi superior ao questionário de Berlim.

8 Anexos

8.1 Anexo A - Questionário de Berlim

CATEGORIA 1

1. Você ronca?

- a) Sim
- b) Não
- c) Não sei dizer

Se a resposta for b ou c, pule para a pergunta 6.

2. Seu ronco é:

- a) Pouco mais alto que respirando
- b) Tão alto quanto falando
- c) Mais alto que falando
- d) Tão alto que pode ser ouvido nos quartos próximos

3. 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

4. O seu ronco alguma vez já incomodou alguém?

- a) Sim
- b) Não

5. 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

6. Com que frequência você se sente cansado ou com fadiga depois de dormir?

- 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

7. Com que frequência você se sente cansado ou com fadiga durante o dia?

- 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. Você já cochilou enquanto dirigia?

- a) Sim
- b) Não

CATEGORIA 3

9. Você tem pressão alta?

- a) Sim
- b) Não

10. Calcule o seu IMC = Kg/m^2

RESULTADO

A categoria 1 será considerada positiva se a soma for ≥ 2

A categoria 2 será considerada positiva se a soma for ≥ 2

A categoria 3 será considerada positiva se a resposta da questão 9 for sim e/ou o IMC $> 30\text{kg/m}^2$

A probabilidade de AOS será alta se duas ou mais categorias forem positivas.

Fonte: Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify Patients at risk for the Sleep Apnea Syndrome. Ann Intern Med 1999;131(7):485-491.

8.2 Anexo B – Escore NoSAS

<i>Critério</i>	<i>Pontuação</i>
Circunferência do Pescoço >40cm	4
Obesidade	
IMC $\geq 25\text{kg/m}^2$ e $< 30\text{kg/m}^2$	3
IMC $\geq 30\text{kg/m}^2$	5
Ronco	2
Idade >55anos	4
Homem	2

Pontuação maior ou igual a 8 identifica indivíduos com alta probabilidade de terem apneia obstrutiva do sono (AOS).

Fonte: Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med*. 2016; 4(9): 742-748.

8.3 Anexo C –Escala de Sonolência de Epworth

Qual é a “chance” de você “cochilar” ou adormecer nas situações apresentadas a seguir:

Procure separar da condição de sentir-se simplesmente cansado.

Responda pensando no seu modo de vida nas últimas semanas.

Mesmo que você não tenha passado por alguma destas situações recentemente, tente avaliar como você se comportaria frente a elas.

Utilize a escala apresentada a seguir:

0 – Nenhuma chance de cochilar

1 – Pequena chance de cochilar

2 – Moderada chance de cochilar

3 – Alta chance de cochilar

	0	1	2	3
Sentado e lendo				
Vendo televisão				
Sentado em algum lugar publico sem atividade (sala de espera, cinema, teatro, reunião)				
Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando 1 hora sem parar				
Deitado para descansar a tarde quando as circunstâncias permitem				
Sentado e conversando com alguém				
Sentado calmamente, após um almoço sem álcool				
Se tiver de carro, enquanto pára por alguns minutos no trânsito intenso				

TOTAL:_____

Valores maiores que 10 pontos identificam indivíduos com significativa sonolência diurna.

Fonte: Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. Sleep. 1991;14(6):540-5.²⁷

9 Referências

1. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002;360:237-45.
2. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, Lorenzi-Filho G. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:569-76.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Eng J Med*. 1993;328:1230-5.
4. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla M. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006–14.
5. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.
6. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Andries D, Tobback N, Mooser V, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HipnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:310-18.
7. Brasil. Ministério da Saúde, Agência Nacional de Saúde Suplementar. *Vigitel Brasil 2014: vigilância de fatores de risco e proteção para doenças crônicas por inquérito telefônico*. Brasília, 2015. Avaliado em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/publicacoes/vigitel_brasil_2014.pdf
8. World Health Organization. Obesity and overweight. Fact sheet 311. March 2013.
9. Fryar CD, Carroll MD, Ogden CL. Prevalence of Overweight, Obesity, and Extreme Obesity Among Adults: United States, Trends 1960-1962 Through 2011-2012.

- National Center for Health Statistics. 2010. Avaliado em: https://www.cdc.gov/nchs/data/hestat/obesity_adult_11_12/obesity_adult_11_12.pdf
10. NHLBI Obesity Education Initiative Expert Panel on the Identification, Evaluation, and Treatment of Obesity in Adults (US). Clinical Guidelines on the Identification, Evaluation, and Treatment of Overweight and Obesity in Adults: The Evidence Report. Bethesda (MD): National Heart, Lung, and Blood Institute; 1998 Sep. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2003/>
  11. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: systematic review and meta-analysis. *JCSM*. 2009;5(6):573-81.
  12. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, D'Agostino RB, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283(14):1829-36.
  13. Sands-Lincoln M, Grandner M, Whinnery J, Keenan BT, Jackson N, Gurubhagavatula I. The association between obstructive sleep apnea and hypertension by race/ethnicity in a nationally representative sample. *J Clin Hypertens*. 2013;15(8):593-9.
  14. Redline S, Sotres-Alvarez D, Loredó J, Hall M, Patel SR, Ramos A, Shah N, Ries A, et al. Sleep-disordered breathing in Hispanic/Latino individuals of diverse backgrounds. The Hispanic Community Health Study/Study of Latinos. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;189(3):335-44.
  15. Shahar E, Whitney CW, Redline S, Lee ET, Newman AB, Nieto FJ, et al. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163(1):19-25.

16. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, et al. Sleep-disordered breathing and mortality: A prospective cohort study. *PLoS Med.* 2009;6(8): e1000132.
17. Verstraeten E. Neurocognitive effects of obstructive sleep apnea syndrome. *Current neurology and neuroscience reports.* 2007;7(2):161-6.
18. Young T, Finn L, Peppard PE, Szklo-Coxe M, Austin D, Nieto FJ, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31(8):1071-8.
19. Marshall NS, Wong KK, Liu PY, Cullen SR, Knuiman MW, Grunstein RR. Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: the Busselton Health Study. *Sleep.* 2008;31(8):1079-85.
20. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep.* 1997;20(9):705-6.
21. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O'Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. Communities. *Sleep & Breathing.* 2002;6:49–54.
22. Redline S, Stohl KP. Recognition and consequences of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Clin Chest Med.* 1998;19:1-19.
23. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify Patients at risk for the Sleep Apnea Syndrome. *Ann Intern Med* 1999;131(7):485-491.
24. Margallo VS, Muxfeldt ES, Guimarães GM, Salles GF. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire in detecting obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *J Hypertens.* 2014;32(10):2030-6

25. Sert Kuniyoshi FH, Zellmer MR, Calvin AD, Lopez-Jimenez F, Albuquerque FN, van der Walt C, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin Questionnaire in detecting sleep-disordered breathing in patients with a recent myocardial infarction. *Chest*. 2011;140(5):1192-1197.
26. Marti-Soler H, Hirotsu C, Marques-Vidal P, Vollenweider P, Waeber G, Preisig M, et al. The NoSAS score for screening of sleep-disordered breathing: a derivation and validation study. *Lancet Respir Med*. 2016;4(9):742-748.
27. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.
28. George CF. Diagnostic techniques in obstructive sleep apnea. *Prog Cardiovasc Dis*. 1999;41(5):355-66.
29. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012;8(5):597-619.
30. 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.
31. Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable Monitoring Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2007;3(7):737-47.

32. Schwartz AR, Patil SP, Laffan AM, Polotsky V, Schneider H, Smith PL. Obesity and obstructive sleep apnea: pathogenic mechanisms and therapeutic approaches. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):185-92.
33. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care.* 2008;31:Suppl 2:S303-9.
34. Resta O, Bonfitto P, Sabato R, De Pergola G, Barbaro MP. Prevalence of obstructive sleep apnoea in a sample of obese women: effect of menopause. *Diabetes Nutr Metab.* 2004;17(5):296-303.
35. Simpson L, Mukherjee S, Cooper MN, Ward KL, Lee JD, Fedson AC, et al. Sex differences in the association of regional fat distribution with the severity of obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2010;33(4):467-74.
36. Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA* 2000; 284:3015.
37. Serafini FM, MacDowell AW, Rosemurgy AS, Strait T, Murr MM. Clinical predictors of sleep apnea in patients undergoing bariatric surgery. *Obes Surg.* 2001;11(1):28-31.
38. Mortimore IL, Marshall I, Wraith PK, Sellar RJ, Douglas NJ. Neck and total body fat deposition in nonobese and obese patients with sleep apnea compared with that in control subjects. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):280-3.
39. Phillips BG, Kato M, Narkiewicz K, Choe I, Somers VK. Increases in leptin levels, sympathetic drive, and weight gain in obstructive sleep apnea. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2000;279(1):H234-7.

40. Namysłowski G, Scierski W, Mrówka-Kata K, Kawecka I, Kawecki D, Czeczior E. Sleep study in patients with overweight and obesity. *J Physiol Pharmacol.* 2005;56(Suppl 6):59-65.
41. Dehghan M, Merchant AT. Is bioelectrical impedance accurate for use in large epidemiological studies? *Nutr J.* 2008;9:7-26.
42. Davidson TM, Patel MR. Waist circumference and sleep disordered breathing. *Laryngoscope.* 2008;118(2):339-347.
43. National Heart, Lung, and Blood Institute. The practical guide: identification, evaluation, and treatment of overweight and obesity in adults. US Department of Health and Human Services, Public Health Service, National Institutes of Health, National Heart Lung and Blood Institute, Bethesda, MD, October 2000.
44. Neovius M, Hemmingsson E, Freyschuss B, Uddén J. Bioelectrical impedance underestimates total and truncal fatness in abdominally obese women. *Obesity.* 2006;14(10):1731-8.
45. Lean MJ, Han TS. Waist worries. *Am J Clin Nutr.* 2002;76(4):699-700.
46. Onat A, Hergenç G, Yüksel H, Can G, Ayhan E, Kaya Z, et al. Neck circumference as a measure of central obesity: associations with metabolic syndrome and obstructive sleep apnea syndrome beyond waist circumference. *Clin Nutr.* 2009;28(1):46-51.
47. Stabe C, Vasques AC, Lima MM, Tambascia MA, Pareja JC, Yamanaka A, et al. Neck circumference as a simple tool for identifying the metabolic syndrome and insulin resistance: results from the Brazilian Metabolic Syndrome Study. *Clin Endocrinol.* 2013;78(6):874-81.

48. Cizza G, de Jonge L, Piaggi P, Mattingly M, Zhao X, Lucassen E, et al. Neck circumference is a predictor of metabolic syndrome and obstructive sleep apnea in short-sleeping obese men and women. *Metab Syndr Relat Disord*. 2014;12(4):231-41.
49. Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1992;5(4):377-81.
50. Grunfeld C, Rimland D, Gibert CL, Powderly WG, Sidney S, Shlipak MG, et al. Association of upper trunk and visceral adipose tissue volume with insulin resistance in control and HIV-infected subjects in the FRAM study. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2007;46(3):283-90.
51. Krakauer NY, Krakauer JC. A new body shape index predicts mortality hazard independently of body mass index. *PLoS ONE*. 2012;7:e39504.
52. Dhana K, Kavousi M, Ikram MA, Tiemeier HW, Hofman A, Franco OH. Body shape index in comparison with other anthropometric measures in prediction of total and cause-specific mortality. *J Epidemiol Community Health*. 2016;70:90–6
53. Krakauer NY, Krakauer JC. Dynamic association of mortality hazard with body shape. *PLoS ONE*. 2014;9:e88793.
54. Shinohara E, Kihara S, Yamashita S, Yamane M, Nishida M, Arai T, et al. Visceral fat accumulation as an important risk factor for obstructive sleep apnoea syndrome in obese subjects. *J Intern Med*. 1997;241(1):11-8.
55. Vgontzas AN, Papanicolaou DA, Bixler EO, Hopper K, Lotsikas A, Lin HM, et al. Sleep apnea and daytime sleepiness and fatigue: relation to visceral obesity, insulin resistance, and hypercytokinemia. *J. Clin. Endocrinol. Metab*. 2000;85:1151–8.

56. Bouloukaki I; Kapsimalis F; Mermigkis C; Kriger M; Tzanakis N; Panagou P; et al. Prediction of obstructive sleep apnea syndrome in a large Greek population. *Sleep Breath.* 2011;15:657–664.
57. Kang HH, Kang JY, Ha JH, Lee J, Kim SK, Moon HS, et al. The associations between anthropometric indices and obstructive sleep apnea in a Korean population. *PLoS One.* 2014;9(12):e114463.
58. Li HX, Zhang F, Zhao D, Xin Z, Guo SQ, Wang SM, et al. Neck circumference as a measure of neck fat and abdominal visceral fat in Chinese adults. *BMC Public Health.* 2014;14:311.
59. Soylu AC, Levent E, Sarıman N, Yurtlu S, Alparslan S, Sayg A. Obstructive sleep apnea syndrome and anthropometric obesity indexes. *Sleep Breath.* 2012;16(4):1151-8.
60. Kawaguchi Y, Kawaguchi Y, Fukumoto S, Inaba M, Koyama H, Shoji T, Shoji S, et al. Different impacts of neck circumference and visceral obesity on the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity.* 2011;19(2):276-82.
61. Degache F; Sforza E; Dauphinot V; Celle S; Garcin A; Collet P; et al. Relation of central fat mass to obstructive sleep apnea in the elderly. *Sleep.* 2013;36(4):501-507.
62. Horner RL, Mohiaddin RH, Lowell DG, Shea SA, Burman ED, Longmore DB. Sites and sizes of fat deposits around the pharynx in obese patients with obstructive sleep apnoea and weight matched controls. *Eur Respir J.* 1989;2(7):613-22.
63. Rowley JA, Sanders CS, Zahn BR, Badr MS. Gender differences in upper airway compliance during NREM sleep: role of neck circumference. *J Appl Physiol.* 2002;92(6):2535-41.

64. Katz 1990 Katz I, Stradling J, Slutsky AS, Zamel N, Hoffstein V. Do patients with obstructive sleep apnea have thick necks? *Am Rev Respir Dis.* 1990;141:1228-31.
65. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax.* 1992;47(2):101-5.
66. Dancey DR, Hanly PJ, Soog C, Lee B, Shepard J Jr, Hoffstein V. Gender difference in sleep apnea: the role of neck circumference. *Chest.* 2003;123:1544-50.
67. Carmelli D; Swan GE; Bliwise DL. Relationship of 30-Year Changes in Obesity to Sleep-Disordered Breathing in the Western Collaborative Group Study. *Obes Res.* 2000;8(9):632-7.
68. Martinez-Rivera C, Abad J, Fiz JA, Rios J, Morera J. Usefulness of truncal obesity indices as predictive factors for obstructive sleep apnea syndrome. *Obesity.* 2008;16(1):113-8.
69. Bixler E, Vgontzas A, Lin H, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163:608–13.
70. Mazzuca E, Battaglia S, Marrone O, Marotta AM, Castrogiovanni A, Esquinas C, Barcelò A, et al. Gender-specific anthropometric markers of adiposity, metabolic syndrome and visceral adiposity index (VAI) in patients with obstructive sleep apnea. *J Sleep Res.* 2014;23(1):13-21.
71. Subramanian S, Jayaraman G, Majid H, Aguilar R, Surani S. Influence of gender and anthropometric measures on severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012;16(4):1091-5.

72. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight. *Arch Intern Med* 2005;165:2408–13.
73. Center for Disease Control and Prevention, National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey, 1999-2002. Atlanta: State of Georgia; 2002.
74. Millman R, Carlisle C, McGarvey S, Eveloff SE, Levinson PD. Fat distribution and sleep apnea severity in women. *Chest*. 1995;107: 362-6.
75. Mohsenin V. Effects of gender on upper airway collapsibility and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine*. 2003;4:523–9.
76. Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, et al. The male predisposition to pharyngeal collapse: importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166:1388–95.
77. Young T, Finn L, Austin D, Peterson A. Menopausal status and sleep-disordered breathing in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1181–5.
78. Tremollieres FA, Pouilles MJ, Ribot CA. Relative influence of age and menopause on total and regional body composition changes in postmenopausal women. *Am J Obstet Gynecol*. 1996;175:1594–1600.
79. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-Israel S. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment implications. *Sleep Med Rev*. 2008;12(6):481-96.
80. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148:462–6.
81. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with

- volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168:522–30.
82. Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, Sharkey FE, Abt AB, Manders EK, et al. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140:724–8.
  83. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*. 2012;17:32–42.
  84. Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 1990; 3:509–514.
  85. Aquino EM, Barreto SM, Bensenor IM, Carvalho MS, Chor D, Duncan BB, et al. Brazilian Longitudinal Study of Adult Health (ELSA-Brasil): objectives and design. *Am J Epidemiol*. 2012 Feb 15;175(4):315-24.
  86. Schmidt MI, Duncan BB, Mill JG, Lotufo PA, Chor D, Barreto SM, et al. Cohort profile: longitudinal study of adult health (ELSA-Brasil) *Int J Epidemiol*. 2015;44:68-75.
  87. Schmidt MI, Griep RH, Passos VM, Luft VC, Goulart AC, de Menezes GMS, et al. Strategies and development of quality assurance and control in the ELSA-Brasil. *Rev Saúde Pública*. 2013;47(Suppl 2):105–112.
  88. Bensenor IM, Griep RH, Pinto KA, Faria CP, Felisbino-Mendes M, Caetano EI, et al. interviews in the ELSA-Brasil investigation center. *Rev Saude Publica*. 2013; 47(Suppl 2):37-47.

89. Uchôa CHG, Pedrosa RP, Javaheri S, Geovanini GR, Carvalho MMB, Torquatro ACS, et al. OSA and Prognosis After Acute Cardiogenic Pulmonary Edema: The OSA-CARE Study. *Chest*. 2017; 152(6):1230-1238.
90. Chowdhuri S, Quan SF, Almeida F, Ayappa I, Batool-Anwar S, Budhiraja R, et al. An Official American Thoracic Society Research Statement: Impact of Mild Obstructive Sleep Apnea in Adults. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(9):e37-54.
91. Myers, R. Classical and modern regression with applications. Boston (MA): Duxbury. 1990.
92. Nagelkerke, NJD. A note on a general definition of the coefficient of determination. *Biometrika*. 1991;78:691-692.
93. Berrington de Gonzalez A, Hartge P, Cerhan JR, Flint AJ, Hannan L, MacInnis RJ, et al. Body-mass index and mortality among 1.46 million white adults. *N Engl J Med*. 2010;363(23):2211-9.
94. Ip MS, Lam B, Lauder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest*. 2001;119(1):62–9.
95. Ip MS, Lam B, Tang LC, Lauder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest* 2004;125(1):127–34.
96. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170(10):1108–13.
97. Boggs DA, Rosenberg L, Cozier YC, Wise LA, Coogan PF, Ruiz-Narvaez EA, Palmer JR. General and abdominal obesity and risk of death among black women. *N Engl J Med*. 2013;365(10):901-8.

98. Saint Martin M, Roche F, Thomas T, Collet P, Barthelemy JC, Sforza E. Association of body fat composition and obstructive sleep apnea in the elderly: a longitudinal study. *Obesity*. 2015;23:1511–1516.
99. Lim YH, Choi J, Kim KR, Shin J, Hwang KG, Ryu S, et al. Sex-specific characteristics of anthropometry in patients with obstructive sleep apnea: neck circumference and waist-hip ratio. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2014;123:517–523.
100. Unal Y, Ozturk DA, Tosun K, Kutlu G. Association between obstructive sleep apnea syndrome and waist-to-height ratio. *Sleep Breath*. 2018.
101. Newman AB, Nieto FJ, Guidry U, Lind BK, Redline S, Pickering TG, et al. Relation of sleep disordered breathing to cardiovascular disease risk factors: the Sleep Heart Health Study. *Am J Epidemiol*. 2001;154:50–59.
102. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217–39.
103. Schwartz AR, Gold AR, Schubert N, Stryzak A, Wise RA, Permutt S, Smith PL. Effect of weight loss on upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1991;144:494–8.
104. Yao Q, Pho H, Kirkness J, Ladenheim EE, Bi S, Moran TH, et al. Localizing Effects of Leptin on Upper Airway and Respiratory Control during Sleep. *Sleep*. 2016;39(5):1097-106.
105. Shapiro SD, Chin CH, Kirkness JP, McGinley BM, Patil SP, Polotsky VY, Biselli PJ, Smith PL, Schneider H, Schwartz AR. Leptin and the control of pharyngeal patency during sleep in severe obesity. *J Appl Physiol*. 2014;116(10):1334-41.
106. Genta PR, Marcondes BF, Danzi NJ, Lorenzi-Filho G. Ethnicity as a risk factor for obstructive sleep apnea: comparison of Japanese descendants and white males in São Paulo, Brazil. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41(8):728-33.

107. Alberti KG, Eckel RH, Grundy SM, Zimmet PZ, Cleeman JJ, Donato KA, et al. Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the International Diabetes Federation Task Force on Epidemiology and Prevention; National Heart, Lung, and Blood Institute; American Heart Association; World Heart Federation; International Atherosclerosis Society; and International Association for the Study of Obesity. *Circulation*. 2009; 120(16):1640-5.
108. Banhiran W, Junlapan A, Assanasen P, Chongkolwatana C. Physical predictors for moderate to severe obstructive sleep apnea in snoring patients. *Sleep Breath*. 2014;18:151–158.
109. Patel SR, Larkin EK, Redline S. Shared genetic basis for obstructive sleep apnea and adiposity measures. *International Journal of Obesity*. 2008;32:795–800.
110. Sands SA, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Owens RL, Butler JP, et al. Enhanced upper-airway muscle responsiveness is a distinct feature of overweight/obese individuals without sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190:930-7.
111. Sands SA, Edwards BA, Terrill PI, Taranto-Montemurro L, Azarbarzin A, Marques M, et al. Phenotyping Pharyngeal Pathophysiology using Polysomnography in Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;197:1187-1197.
112. Duarte RLM, Rabahi MF, Magalhães da Silveira FJ, de Oliveira e Sá TS, Mello FCQ, Gozal D. Simplifying the Screening of Obstructive Sleep Apnea With a 2-Item Model, No-Apnea: A Cross-Sectional Study. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(7):1097-1107.
113. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anesth*. 2010;57(5):423–438.
114. Cowan DC, Allardice G, Macfarlane D, Ramsay D, Ambler H, Banham S, et al. Predicting sleep disordered breathing in outpatients with suspected OSA. *BMJ Open*. 2014;4:e004519.

115. Loube, D.I., Loube, A.A., and Erman, M.K. Continuous positive airway pressure treatment results in weight loss in obese and overweight patients with obstructive sleep apnea. *J Am Diet Assoc.* 1997; 97: 896–897.
116. Quan, S.F., Budhiraja, R., Clarke, D.P. et al. Impact of treatment with continuous positive airway pressure (CPAP) on weight in obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2013; 9: 989–993.
117. Redenius, R., Murphy, C., O'Neill, E., Al-Hamwi, M., and Zallek, S.N. Does CPAP lead to change in BMI?. *J Clin Sleep Med.* 2008; 4: 205–209.
118. Drager, L.F., Brunoni, A.R., Jenner, R., Lorenzi-Filho, G., Bensenor, I.M., and Lotufo, P.A. Effects of CPAP on body weight in patients with obstructive sleep apnoea: a meta-analysis of randomised trials. *Thorax.* 2015; 70: 258–264.
119. Roos E, Lallukka T, Rahkonen O, et al. Working conditions and major weight gain — a prospective cohort study. *Arch Environ Occup Health* 2013; 68:166–72.
120. Oksanen T, Kawachi I, Subramanian SV, et al. Do obesity and sleep problems cluster in the workplace? A multivariate, multilevel study. *Scand J Work Environ Health* 2013; 39:276–83.
121. Tiihonen P, Hukkanen T, Tuomilehto H, et al. Evaluation of a novel ambulatory device for screening of sleep apnea. *Telemed JE Health.* 2009; 15: 283–289.
122. Ng SS, Chan TO, To KW, et al. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology.* 2010; 15: 336–342.
123. Verse T, Prsig W, Junge-Hulsing B, et al. Validation of the POLY-MESAM seven-channel ambulatory recording unit. *Chest.* 2000; 117: 1613–1618.

124. Scafoglieri A, Clarys JP, Cattysse E, Bautmans I. Use of anthropometry for the prediction of regional body tissue distribution in adults: benefits and limitations in clinical practice. *Aging Dis.* 2013;5(6):373-93.
125. Bazzocchi A, Diano D, Battista G. How fat is fat? *Lancet.* 2012;380(9837):e1.
126. Cox BD, Whichelow M. Ratio of waist circumference to height is better predictor of death than body mass index. *BMJ.* 1996; 313:1487.