Juliana Araújo Nascimento

Análise da via respiratória preferencial na vigília e durante o sono em indivíduos saudáveis e com apneia obstrutiva do sono

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

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Naomi Kondo Nakagawa
Coorientador: Prof. Dr. Pedro Rodrigues Genta

São Paulo

2017

Juliana Araújo Nascimento

Análise da via respiratória preferencial na vigília e durante o sono em indivíduos saudáveis e com apneia obstrutiva do sono

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

Programa de Ciências da Reabilitação

Orientadora: Profa. Dra. Naomi Kondo Nakagawa
Coorientador: Prof. Dr. Pedro Rodrigues Genta

Versão corrigida. A versão original encontra-se disponível na FMUSP

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Nascimento, Juliana Araújo
Análise da via respiratória preferencial na
vigília e durante o sono em indivíduos saudáveis e
com apneia obstrutiva do sono / Juliana Araújo
Nascimento. -- São Paulo, 2017.
Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Ciências da Reabilitação.
Orientadora: Naomi Kondo Nakagawa.
Coorientador: Pedro Rodrigues Genta.

Descritores: 1.Apneia obstrutiva do sono
2.Respiração 3.Respiração bucal 4.Sono 5.Vigília
6.Fluxo aéreo

USP/FM/DBD-392/17

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, ***Laércio e Fátima***, que com seu amor e fé foram a minha maior força para seguir nesta caminhada.

Às minhas irmãs, ***Lizandra e Luciana***, que aceitaram minhas limitações com muita paciência, sempre me apoiando em minhas decisões.

Aos pacientes que generosamente ofereceram suas noites de sono a este estudo.

AGRADECIMENTOS

A *Deus*, que me ilumina em todos os momentos de minha vida.

À *Profa. Naomi Kondo Nakagawa* que me deu a oportunidade de ser sua aluna, agradeço sua confiança, orientação e por sempre ter acreditado em mim. Sua generosidade em compartilhar seus conhecimentos, seu amor às Ciências e sua força em seguir sempre em frente são admiráveis.

Ao *Dr. Pedro Rodrigues Genta*, obrigada pelos ensinamentos e pela presença durante todas as fases deste estudo.

Ao *Dr. Geraldo Lorenzi-Filho*, obrigada pelo conhecimento compartilhado, por sempre ter acreditado em nosso projeto e por permitir que ele acontecesse em seu laboratório.

Ao *Prof. Henrique Takachi Moriya*, agradeço pela paciência com minhas limitações e por todo suporte no desenvolvimento deste estudo.

Aos meus amigos *Tômas de Santana Carvalho, Paulo Henrique Fernandes e Fabiana Moura* que estiveram comigo durante todas as longas noites de coletas. Esse trabalho não existiria sem a ajuda de vocês.

À *Vanderléa, Rafaela Andrade, Fernanda Madeiro, Gustavo Grad, Daniel Queiroz* e a todos os colegas do Laboratório do Sono do Instituto do Coração-HCFMUSP, que sempre me estimularam no desenvolvimento desse estudo, compartilhando generosamente seus conhecimentos comigo.

Aos amigos que fiz durante a pós-graduação, *Tatiana Satie Kawauchi, Geisa Nascimento, Lays Magalhães Braga, Daniela Utiyama, Michelle Franchin, Janaina*

Maul, Camila Arcas, Fernanda Murata e Marina Nicola, muito obrigada pela companhia e pela troca de experiências. O apoio de vocês foi fundamental durante esses anos.

À **Profa Lúcia Barroso** e seus alunos, **Gabriel e Valdeci**, agradeço pela valiosa ajuda nas análises estatísticas deste trabalho.

Às amigas e colegas de trabalho, **Dra. Mariângela Macchione e Dra. Regiani Carvalho Oliveira**, muito obrigada pela amizade e pelo apoio na minha dupla jornada de aluna e funcionária. Vocês são mulheres inspiradoras.

Ao programa de pós-graduação em **Ciências da Reabilitação da FMUSP** por acreditar em meu potencial e por permitir que eu pudesse desenvolver esse estudo.

Ao serviço de **Biblioteca da FMUSP** que sempre esteve à disposição para me auxiliar.

Aos meus pais, **Laércio e Fátima**, e às minhas irmãs, **Luciana e Lizandra** que generosamente doaram parte de seu tempo comigo para que eu pudesse me dedicar a esse estudo, sempre me impulsionando a seguir meus sonhos.

Aos **pacientes** que participaram do estudo, obrigada pela disponibilidade. Sem a contribuição de vocês esse trabalho não teria sido possível.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) e Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) que financiaram esse projeto.

APOIO FINANCEIRO

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP)

Auxílio Regular à Pesquisa (Processo 2013/13598-1)

Auxílio Viagem Exterior (Processo 2017/10372-3)

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq)

Auxílio à Pesquisa (Processo 470356/2013-8)

Comissão de Benefícios Sociais aos Servidores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CBSS da FMUSP)

Auxílio Viagem Exterior

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

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

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 F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

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

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

SUMÁRIO

LISTA DE TABELAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE ABREVIATURAS

RESUMO

ABSTRACT

1. INTRODUÇÃO	1
1.1 Fisiopatologia da AOS.....	4
1.2 Tratamento da AOS	10
2. OBJETIVOS	13
3. CASUÍSTICA E MÉTODOS	15
3.1 História clínica e exame físico	16
3.2 Polissonografia basal.....	17
3.3 Polissonografia para avaliação da via de respiração.....	18
3.3.1 Registro da Via Preferencial de Respiração	20
3.3.2 Sincronia.....	21
3.3.3 Análise da via de respiração	22
3.4 Teste de função pulmonar.....	26
3.5 Análise estatística.....	27
4. RESULTADOS	29
4.1 Caracterização da população	30
4.2 Análise da via de respiração	33
5. DISCUSSÃO	42
6. CONCLUSÃO.....	49
7. ANEXOS	51
8. REFERÊNCIAS	60
9. APÊNDICES	

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Estudos que avaliaram a via preferencial da respiração de indivíduos saudáveis e com apneia obstrutiva do sono	9
Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos indivíduos (médias $\pm$ DP ou número de casos e proporções) do grupo controle e AOS.....	31
Tabela 3. Sinais vitais e variáveis espirométricas dos indivíduos (médias $\pm$ DP) do grupo controle e AOS	32
Tabela 4. Características do sono dos indivíduos (médias $\pm$ DP ou mediana e intervalo interquartis) do grupo controle e AOS	33
Tabela 5. Distribuição das inspirações analisadas qualitativamente e proporções das inspirações na via nasal nos grupos (controle e AOS) durante a vigília e o sono	34
Tabela 6. Análise de regressão logística com efeitos aleatórios utilizando a proporção de respiradores oronasais como variável resposta e os grupos (controle e AOS) e as condições (vigília e sono) como variáveis explicativas	35
Tabela 7. Análise de concordância entre o autorrelato da via preferencial de respiração nasal ou oronasal e a via preferencial de respiração identificada na análise qualitativa durante a vigília e durante o sono nos grupos controle e AOS (número de casos e proporções)	36
Tabela 8. Distribuição de todos indivíduos do estudo (número de casos e proporções) com sintomas de necessidade de assoar nariz, espirros, nariz escorrendo, secreção nasal escorrendo para garganta e secreção nasal grossa, conforme a via preferencial de respiração nasal (RN) ou respiração oronasal (RON) durante a vigília e o sono	37
Tabela 9. Distribuição do comportamento da via preferencial de respiração (nasal e oronasal) na pré-pós apneias das obstrutivas (número de casos e proporções, $p=0,007$).....	38

Tabela 10. Análise quantitativa das variáveis ventilatórias (médias $\pm$ DP): frequência respiratória, volume corrente, proporção do volume corrente por via oral nos grupos (controle e AOS) durante a vigília e sono	39
--	----

LISTA DE FIGURAS

- Figura 1.** Registro de 120 segundos de polissonografia de um paciente com apneias obstrutivas. Observa-se uma interrupção do fluxo aéreo no termistor (em rosa) apesar de persistência de esforço respiratório detectado por cintas abdominal e torácica que resulta em redução da saturação periférica de oxigênio (SpO₂) e presença de despertar detectado no eletroencefalograma (EEG) 4
- Figura 2.** Corte sagital de via aérea superior por meio de tomografia computadorizada tridimensional. As imagens foram realizadas em abertura (B e D) e fechamento da boca (A e C). Observa-se o estreitamento e alongamento da região retropalatal (RP) e retroglossal (RG) com abertura da boca (B) e manutenção do volume da via aérea superior (D). 7
- Figura 3.** Esquematização dos mecanismos de via aérea superior (VAS) que favorecem a colapsabilidade da faringe durante a respiração oral e a abertura de boca ... 8
- Figura 4.** Diagrama do processo de aquisição de sinais de fluxo por meio de software LabVIEW e de variáveis do sono por meio de software EMBLA da polissonografia (PSG) e as análises qualitativa e quantitativa da via preferencial de respiração durante a vigília e o sono de indivíduos controles e pacientes com apneia obstrutiva do sono 19
- Figura 5.** Paciente deitado em decúbito dorsal para o registro da via preferencial de respiração durante uma noite completa utilizando-se máscara oronasal dividida em 2 compartimentos: (1A) um porto nasal com pneumotacógrafo e (1B) um porto oral com outro pneumotacógrafo 20
- Figura 6.** Máscara compartimentada em porta nasal e porta oral, pneumotacógrafo nasal e pneumotacógrafo oral 21
- Figura 7.** Exemplo representativo de um paciente em período de sono estável em época de 120 segundos. Observa-se o estágio 2 do sono (N2) sem despertares no eletroencefalograma (EEG), ausência de movimentos corporais detectada na eletromiografia (EMG), ausência de apneias, hiponéias nos sinais de fluxo nasal e oral, e sem quedas na saturação periférica de oxigênio (SpO₂)..... 23

- Figura 8.** Exemplo representativo do registro do fluxo respiratório nasal e oral em uma época de 120 segundos. Observa-se, neste exemplo, que os fluxos inspiratórios ocorreram simultaneamente pela via nasal e oral e, portanto, o indivíduo seria classificado como respirador oronasal ($> 40\%$ das inspirações por via oronasal) 24
- Figura 9.** Exemplo representativo da análise do comportamento da via preferencial de respiração pré-pós a apneia obstrutiva. Foram avaliadas as três inspirações consecutivas imediatamente pré apneia obstrutiva e as três inspirações consecutivas pós apneia obstrutiva (indicadas pelas setas pretas). Classificação: oronasal-oronasal 25
- Figura 10.** Exemplo representativo da análise de volume corrente durante dois minutos de sono estável. Os pontos em preto (no fluxo nasal) e em vermelho (no fluxo oral) identificam o início e o final da fase inspiratória do ciclo respiratório. Para cada inspiração identificada foi calculada a proporção do volume corrente por via nasal e oral em rotina matemática desenvolvida no programa Matlab R2011 26
- Figura 11.** Fluxograma de recrutamento dos indivíduos do estudo..... 30
- Figura 12.** Proporção dos controles que foram classificados como respiradores nasais (se $\geq 60\%$ das inspirações fossem nasais) foi maior que a proporção dos pacientes com AOS durante a vigília e o sono (* $p=0,001$) 35
- Figura 13.** Concordância entre o autorrelato da via preferencial de respiração nasal (RN) ou oronasal (RON) e a classificação na análise objetiva em respiradores oronasais (se inspirações oronasais $> 40\%$). Observar que o autorrelato da via de respiração apresentou fraca concordância com a análise objetiva nos controles (○) durante o sono e nenhuma concordância nos pacientes com AOS (●). As discordâncias em ambos grupos estão destacadas pela cor cinza (■) 36
- Figura 14.** Comportamento da via preferencial de respiração pré-pós apneias obstrutivas. Cada coluna representa um único paciente com AOS estudado. As legendas resumem as diferentes possibilidades do comportamento da via de respiração. Legendas de cor sólidas destacam a proporção de apneias obstrutivas que mudaram a via de preferencial de respiração (de nasal a oronasal ou vice-versa)

após apneias obstrutivas. Legendas pontilhadas representam a proporção de apneias obstrutivas que não mudaram a via preferencial de respiração. 38

Figura 15. Análise de correlações entre proporção de volume corrente por via oral e idade (A), índice de massa corpórea (IMC, B), circunferência do pescoço (C) e índice de apneia-hipopneia (IAH, D) durante a vigília de 9 controles (○) e de 17 pacientes com AOS (●) 40

Figura 16. Análise de correlações entre proporção de volume corrente por via oral e idade (A), índice de massa corpórea (IMC, B), circunferência do pescoço (C) e índice de apneia-hipopneia (IAH, D) durante o sono de 9 controles (○) e de 17 pacientes com AOS (●) 41

LISTA DE SÍMBOLOS E ABREVIATURAS

%	Porcentagem
<	Menor
=	Igual
>	Maior
±	Mais ou menos
≤	Menor ou igual
≥	Maior ou igual
°C	Graus Celsius
l	Litros
l/min	Litros por minuto
mmHg	Milímetros de mercúrio
ml	Mililitros
AASM	<i>American Association of Sleep Medicine</i>
ANOVA	Análise de variância para medidas repetidas
AOS	Apneia obstrutiva do sono
CPAP	Pressão contínua em vias aéreas
CVF	Capacidade vital forçada
CVF%	Capacidade vital forçada predita
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
EOG	Eletroculograma
FC	Frequência cardíaca
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAH	Índice de apneia-hipopneia
IMC	Índice de massa corpórea
InCor-HCFMUSP	Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
mm	Músculo
N	Número

N1	Estágio 1 do sono
N2	Estágio 2 do sono
N3	Estágio 3 do sono
NREM	Estágio do sono não REM (<i>rapid eyes movements</i>)
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PaCO ₂	Pressão arterial de gás carbônico
PSG	Polissonografia
REM	Estágio do sono REM (<i>rapid eyes movements</i>)
SNOT-20	<i>Sino Nasal Outcome Test-20</i>
SpO ₂	Saturação periférica de oxigênio
TTS	Tempo total de sono
VAS	Via aérea superior
VC	Volume corrente
VE	Ventilação minuto
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
VEF ₁ %	Volume expiratório forçado no primeiro segundo predito
VEF ₁ /CVF	Relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada

RESUMO

Nascimento JA. *Análise da via respiratória preferencial na vigília e durante o sono em indivíduos saudáveis e com apneia obstrutiva do sono* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Introdução: A respiração oronasal pode impactar adversamente em pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) pelo aumento da colapsabilidade da via aérea piorando as apneias ou por influenciar os desfechos de tratamento com a pressão positiva contínua de vias aéreas (CPAP). Embora os autorrelatos de respiração oronasal sejam comumente utilizados como uma evidência para prescrição da CPAP oronasal, a associação entre o autorrelato e a mensuração objetiva da via preferencial de respiração ainda é desconhecida. Nós hipotetizamos que a respiração oronasal objetivamente mensurada seja mais comum em pacientes com AOS do que em controles, mas que não esteja associada com o autorrelato de respiração oronasal. Os objetivos do presente estudo foram, portanto, determinar: (1) a via preferencial de respiração em controles e pacientes com AOS na vigília e no sono, (2) a concordância entre a via preferencial de respiração mensurada objetivamente e a via preferencial de respiração autorrelatada, e (3) a associação entre a via preferencial de respiração mensurada objetivamente e os sintomas nasais e fatores em pacientes com AOS. **Casuística e Método:** Foram incluídos 26 indivíduos não tabagistas recrutados na FMUSP (funcionários) e no Ambulatório de Sono do InCor-HCFMUSP (indivíduos com suspeita de AOS). Para o diagnóstico de AOS os indivíduos foram submetidos a uma polissonografia (PSG). A AOS foi definida como índice de apneia-hipopneia (IAH) ≥ 15 eventos/hora e determinou a alocação dos indivíduos em dois grupos: grupo controle [idade: 40 ± 10 anos, 4 (44%) homens, índice de massa corpórea (IMC): 25 ± 5 kg/m², IAH: 5 ± 4 eventos/hora] e grupo AOS (idade: 52 ± 14 anos, 10 (59%) homens, IMC: 31 ± 5 kg/m², IAH: 56 ± 21 eventos/hora). Para avaliar a via preferencial de respiração (nasal ou oronasal) os indivíduos foram submetidos a uma segunda PSG com uso de uma máscara com 2 compartimentos selados (nasal e oral) e conectados a pneumotacógrafos independentes. A via de respiração preferencial foi determinada durante a vigília que antecedeu o início de sono e durante o sono. Avaliamos dados clínicos e de função pulmonar. Os indivíduos responderam a questionários sobre a percepção da sua via preferencial de respiração, os sintomas nasais

(SNOT-20), a sonolência diurna excessiva (Epworth) e a qualidade do sono (Pittsburgh).

Resultados: O grupo controle e AOS foram similares no sexo, co-morbididades e uso de medicamentos. Pacientes com AOS eram mais velhos, tinham maior IMC, pressão arterial sistêmica e circunferência do pescoço. A via preferencial de respiração foi similar na vigília e sono. Observamos que os respiradores oronasais foram mais frequentes nos pacientes com AOS se comparados aos controles (65-71% e 0-22%, respectivamente, $p < 0,001$). Os controles e pacientes com AOS autorrelataram respiração oronasal em 22% e 59% dos casos, respectivamente ($p = 0,110$). Entretanto, encontramos pobre concordância entre o autorrelato da via de respiração e a via de respiração identificada no grupo controle (Kappa = 0,36) e nenhuma concordância nos pacientes com AOS (Kappa = -0,02). Não houve associação entre os sintomas nasais e a respiração oronasal quando considerados todos os indivíduos do estudo ($p = ,267$). A respiração oronasal foi associada ao aumento do IAH ($r = 0,409$ e $p = 0,038$), aumento da idade ($r = 0,597$ e $p = 0,001$) e aumento da circunferência do pescoço ($r = 0,464$ e $p = 0,017$). Além disso, mudanças na via de respiração após apneias obstrutivas foram incomuns. **Conclusões:** Em contraste com os controles, os pacientes com AOS são frequentemente respiradores oronasais. Contudo, a auto-percepção da via de respiração e de sintomas nasais não prediz medidas objetivas da via preferencial de respiração. Além disso, a respiração oronasal é associada à gravidade da AOS, ao aumento da idade e da circunferência do pescoço.

Descritores: apneia obstrutiva do sono; respiração; sono; respiração bucal; fluxo aéreo

ABSTRACT

Nascimento JA. *Analysis of the preferential breathing route during wakefulness and during sleep in healthy individual and with obstructive sleep apnea* [Thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2017.

Background: Oronasal breathing may adversely impact obstructive sleep apnea (OSA) patients either by increasing upper airway collapsibility or by influencing CPAP treatment outcomes. Although self-reported oronasal breathing is commonly used as evidence for oronasal CPAP prescription, the association between self-reported and objectively measured preferential breathing route is unknown. We hypothesized that objectively measured oronasal breathing is more common in OSA patients than in controls but is not associated with self-reported breathing route. The aims of this study were, therefore, to determine (1) the preferential breathing route in controls and OSA patients, (2) the agreements between objective analysis of breathing route and self-reports, and (3) the associations between preferential breathing route objectively measure and nasal symptoms and factors in OSA patients. **Methods:** We included 26 non-smokers enrolled at FMUSP (employees) and Sleep Laboratory at InCor-HCFMUSP (individuals with suspected AOS). For the diagnosis of OSA, the subjects were submitted a full polysomnography (PSG). OSA was defined as apnea-hypopnea index (AHI) ≥ 15 events/hour and determined the allocation of individuals in two groups: Control group [age: 40 ± 10 years, 4 (44%) men, body mass index (BMI): 25 ± 5 kg/m², AHI: 5 ± 4 events / hour] and OSA group (age: 52 ± 14 years, 10 (59%) men, BMI: 31 ± 5 kg/m², mean AHI: 56 ± 21 events / hour). To evaluate the preferential breathing route (nasal or oronasal) the subjects underwent a second overnight PSG with oronasal mask with 2 sealed compartments attached to independent pneumotacographs. The preferential breathing route was determined during wakefulness before sleep and during sleep. We evaluated clinical data and lung function. Subjects answered questionnaires about perceived preferential breathing route, nasal symptoms questionnaires (SNOT-20), excessive daytime sleepiness (Epworth) and sleep quality (Pittsburgh). **Results:** Controls and OSA patients were similar in sex, co-morbidities and use of medications. OSA patients were older, had higher BMI and blood pressure as larger neck circumference. Breathing pattern awake and asleep was similar. Compare to controls, oronasal breathers was more frequent

in OSA patients (0-22% and 65-71%, respectively, $p < 0.001$). Controls and OSA patients self-reported oronasal breathing in 22% and 59% of cases, respectively ($p = 0.110$). There were poor agreements between self-reports and objective analysis in controls (Kappa = 0.36) and no agreement in OSA patients (Kappa = -0.02). No associations were found between nasal symptoms and oronasal breathing when all subjects were considered ($p = 0.267$). Oronasal breathing was associated with OSA severity ($r = 0.409$ and $p = 0.038$), increasing age ($r = 0.597$ and $p = 0.001$) and higher neck circumference ($r = 0.464$ and $p = 0.017$). Additionally, the changes of breathing route were uncommon during obstructive apneas. **Conclusions:** In contrast to controls, OSA patients are preferentially oronasal breathers. However, self-perception does not predict objectively measured preferential breathing route. Oronasal breathing is associated with OSA severity, increasing age and higher neck circumference.

.

Descriptors: obstructive sleep apnea; breathing; mouth breathing; sleep; wakefulness; airflow

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença respiratória crônica com desenvolvimento gradual e persistente devido à obstrução repetitiva da via aérea superior (VAS) durante o sono e resulta em redução da saturação de oxigênio e promoção de despertares (AASM, 1999) exigindo cuidados contínuos no controle dos sintomas e na prevenção das complicações (OMS, 2007). A AOS geralmente está acompanhada de queixas de ronco e de sonolência diurna excessiva consequente da fragmentação do sono pelos despertares frequentes. Outros sintomas relacionados com a fragmentação do sono são, por exemplo, perda da libido, irritabilidade, noctúria, cefaleia matinal, redução da concentração e memória (Epstein *et al.*, 2009). A AOS também está associada ao aumento do risco de acidentes de trabalho e de trânsito, alteração no rendimento profissional e piora da qualidade de vida (Young *et al.*, 1997).

A prevalência de AOS na população adulta é bastante elevada. Na cidade de São Paulo, um estudo transversal em adultos que utilizou o exame de polissonografia em laboratório mostrou uma prevalência da AOS em torno de 10% em mulheres e de 25% em homens quando considerou o $IAH \geq 15$ eventos por hora de sono (Tufik *et al.*, 2010). Recentemente, um estudo de coorte suíço com adultos que utilizou o exame de polissonografia domiciliar mostrou uma prevalência maior de AOS de 23% em mulheres e de 50% em homens quando considerou o $IAH \geq 15$ eventos por hora de sono (Heinzer *et al.*, 2015).

Várias variáveis demográficas e clínicas podem ser elencadas como fatores de risco para AOS, entre elas estão: a idade, o sexo masculino, a etnia negra e oriental, o tabagismo, o etilismo; a menopausa, os fatores genéticos, as comorbidades

cardiovasculares, o índice de massa corpórea (IMC) acima de 25 kg/m^2 , o perímetro do pescoço acima de 40 cm em mulheres e acima de 43cm em homens, alterações anatômicas de VAS (a hipertrofia de tonsilas palatinas, a macroglossia, a obstrução nasal) (Kushida *et al.*, 1997 ; Friedman *et al.*, 1999; Epstein *et al.*, 2009; Eckert e Malhotra, 2008;).

Porém, o padrão-ouro de diagnóstico da AOS é a polissonografia (PSG). Este exame consiste do registro simultâneo de sinais biológicos e análise do: (a) eletroencefalograma (EEG), (b) eletroculograma (EOG), (c) eletrocardiograma, (d) eletromiograma (EMG) em músculos do mento e de membros inferiores (músculo tibial anterior), (e) fluxo aéreo (uso de cânula nasal e termistor oronasal), (f) movimento tóraco-abdominal, (g) posicionamento do corpo e (h) oximetria de pulso. A identificação dos eventos obstrutivos observados na PSG é feita de acordo com a *American Association of Sleep Medicine* (Berry *et al.*, 2015). A apneia é caracterizada pela queda $\geq 90\%$ do fluxo aéreo no termistor com duração ≥ 10 segundos. Para identificar uma hipopneia é necessária uma queda do fluxo basal na cânula nasal $\geq 30\%$, tendo a duração ≥ 10 segundos com dessaturação periférica de oxigênio $\geq 3\%$ do basal ou presença de um despertar (Fig. 1).

A gravidade da AOS é classificada de acordo com o número de apneias ou hipopneias por hora de sono denominado índice apneia-hipopneia (IAH) (AASM, 1999): ausência de AOS quando o IAH é < 5 , AOS leve quando o IAH está entre 5 e 14,9, AOS moderada quando o IAH está entre 15 e 29,9, e AOS grave quando o IAH é ≥ 30 eventos por hora.

Figura 1. Registro de 120 segundos de polissonografia de um paciente com apneias obstrutivas. Observa-se uma interrupção do fluxo aéreo no termistor (em rosa) apesar de persistência de esforço respiratório detectado por cintas abdominal e torácica que resulta em redução da saturação periférica de oxigênio (SpO2) e presença de despertar detectado no eletroencefalograma (EEG)

1.1 Fisiopatologia da AOS

Na AOS, a obstrução de VAS ocorre na faringe e mais comumente na região retropalatal, contudo há indivíduos que apresentam obstrução em várias regiões da faringe (Dempsey *et al.*, 2010). A VAS é composta por partes moles e ósseas e está dividida em 4 regiões: (a) nasofaringe: entre narinas e palato duro; (b) velofaringe ou retropalatal: entre palato duro e margem posterior do palato mole, sem estruturação óssea; (c) orofaringe ou retroglossal: entre a margem posterior do palato mole e base da epiglote; e (d) hipofaringe: inicia na base da língua até a laringe.

Na AOS, alguns mecanismos podem estar associados ao aumento da colapsabilidade da faringe e obstrução da VAS. Esses mecanismos são complexos e podem envolver instabilidade de controle ventilatório central, alterações neuromusculares de VAS, alterações mecânicas do fluxo aéreo e inflamação de VAS. Brevemente:

- a) Durante o sono a atividade muscular dilatadora da faringe se reduz e o controle ventilatório fica dependente de quimiorreceptores centrais e periféricos o que gera instabilidade no controle ventilatório, principalmente na transição sono-vigília, e pequenas reduções na PaCO_2 são suficientes para inibir a ativação central e gerar apneias centrais. Por sua vez, a apneia central leva a uma redução acentuada da atividade dilatadora da musculatura da faringe que pode, por sua vez, induzir a colapsabilidade de VAS gerando uma apneia mista que é uma apneia central seguida de uma obstrutiva (Wellman *et al.*, 2008);
- b) a redução da ativação neuromuscular dos músculos dilatadores da faringe pode ser devida a alterações da liberação de serotonina, noradrenalina e hormônios tireoidianos que agem sobre o músculo genioglosso, principal músculo dilatador da faringe, favorecendo a colapsabilidade de VAS. Além disso, as reduções da pressão negativa em VAS durante a inspiração também reduz a ativação do músculo genioglosso (Saboisky *et al.* 2007);
- c) o estresse oxidativo e a inflamação foram associados com o processo de hipóxia-reoxigenação e podem ser fatores contribuintes para a obstrução e redução da distensibilidade dos músculos da faringe (Boyd *et al.*, 2004; Bergeron *et al.*, 2005);
- d) as alterações ósseas craniofaciais como a retrognatia, menor base do crânio e o deslocamento inferior do osso hióide diminuem o calibre da VAS e favorecem a colapsabilidade da faringe (Genta *et al.*, 2014). As alterações anatômicas de VAS e rinite também podem estar associadas ao aumento da resistência nasal e aumento da pressão negativa na faringe durante a inspiração favorecendo também o aumento da colapsabilidade de VAS na AOS (McNicholas *et al.*, 1982; Lofaso *et al.*, 2000); e

- e) a obesidade leva ao aumento das partes moles (volume da língua e das paredes laterais circundantes à faringe), ao aumento da gordura abdominal (diminui o volume pulmonar e a uma menor tração exercida na traqueia (Ray *et al.*, 1983; Watanabe *et al.*, 2002;).

Entre os mecanismos que podem favorecer a colapsabilidade da faringe na AOS está a abertura da boca. Estudos prévios com a análise de movimento mandibular mostraram que pacientes com AOS apresentam maior tempo de sono (69%) com abertura de boca (Miyamoto *et al.*, 1999). O deslocamento da mandíbula posterior/inferiormente que ocorre na abertura da boca diminui o diâmetro da VAS (Kim *et al.*, 2011) (Fig. 2), o que resulta em aumento da resistência (Fitzpatrick *et al.*, 2003b) e da colapsabilidade de VAS (Meurice *et al.*, 2006). A abertura da boca também reduz o comprimento do músculo genioglosso e consequente dilatação da faringe (Hollowell *et al.*, 1991).

Figura 2. Corte sagital de via aérea superior por meio de tomografia computadorizada tridimensional. As imagens foram realizadas em abertura (B e D) e fechamento da boca (A e C). Observa-se o estreitamento e alongamento da região retropalatal (RP) e retroglossal (RG) com abertura da boca (B) e manutenção do volume da via aérea superior (D).

FONTE: Kim EJ *et al.* Eur Arch Otorhinolaryngol.2011;268:533–539.

A abertura da boca geralmente ocorre durante a respiração oral/oronasal que, por sua vez, também aumenta a colapsabilidade da faringe (Kim *et al.*, 2011). A respiração oronasal pode levar à desidratação da mucosa da faringe e aumentar a tensão superficial (Verma *et al.*, 2006), que demandaria maiores pressões para dilatação da faringe (Kirkness *et al.*, 2003) favorecendo a colapsabilidade de VAS (Fig. 3). Além disso, estudos sugerem que a respiração oronasal pode induzir menor ativação de

mecanorreceptores localizados no nariz e reduzir a ativação do músculo genioglosso (White *et al.*, 1985) e, novamente, aumentando a colapsabilidade da faringe. Contudo, embora algumas evidências apontem para um papel importante da respiração oronasal na AOS, estudos que avaliem a via de respiração em pacientes com AOS ainda são escassos (Tabela 1).

Figura 3. Esquematização dos mecanismos de via aérea superior (VAS) que favorecem a colapsabilidade da faringe durante a respiração oral e a abertura de boca

Tabela 1. Estudos que avaliaram a via preferencial da respiração de indivíduos saudáveis e com apneia obstrutiva do sono

Trabalhos	Casuística	Análise da via respiratória	Resultados de Ventilação	Resultados de Via Respiratória
Gleeson K <i>et al.</i> Am J Respir Dis. 1986	Saudáveis n=14 (7 H) Idade: 38 ± 3 anos Peso: 70 ± 4 kg	Instrumentos: Pneumotacógrafo nasal+ Anemômetro oral Tempo total em a) Vigília b) Sono	VE (l/min): a) Vigília: 9,1 ± 0,7 l/min b) Sono: 7,6 ± 0,9 l/min Vigília > Sono: p<0,02 VE (l/min): Homens: ~ 9 l/min Mulheres: ~7 l/min Homens = Mulheres: p>0,05	Respiração Oral (%) Vigília: Homens: 26 ± 11 % Mulheres: 3 ± 1 % Homens = Mulheres: p=0,06 Respiração Oral (%) Sono: Homens: 29 ± 8 % Mulheres: 5 ± 1 % Homens > Mulheres: p<0,02 IAH <3: 8 ± 3 % IAH >3: 37 ± 19 % IAH<3 < IAH>3: p<0,02 Correlações Idade e Respiração oral (%): Homens: r=0,83 e p<0,03 Mulheres: r=-0,31 e p=0,51
Fitzpatrick <i>et al.</i> J Appl Physiol. 2003	Saudáveis n=10 (5 Homens) Idade: 43 ± 5 anos IMC: 24 ± 2 kg/m ²	Instrumentos: Pneumotacógrafo nasal + Pneumotacógrafo oral Tempo total em a) Vigília b) Sono	VE (l/min): Vigília: 5,9 ± 0,3 l/min Sono: 5,2 ± 0,2 l/min Vigília x Sono: p <0,001 VE (l/min) Vigília: Homens: 6,6 ± 0,1 l/min Mulheres: 5,2 ± 0,2 l/min Homens > Mulheres: p=0,006 VE (l/min) Sono: Homens: 5,8 ± 0,1 l/min Mulheres: 4,6 ± 0,1 l/min Homens > Mulheres: p=0,007 VE (l/min): N2: 5,3 ± 0,3 N3: 5,2 ± 0,2 REM: 5,2 ± 0,2 N2 x N3 x REM: p=0,63	Respiração Oral (%): Vigília: 7,6 ± 4 % Sono: 4,3 ± 2 % Vigília = Sono: p=0,19 Respiração Oral (%): Homens: 2,7 ± 1,2 % Mulheres: 5,8 ± 2,7 % Homens = Mulheres: p=0,52 Respiração Oral (%): N2: 5,1 ± 2,8 % N3: 4,2 ± 1,8 % REM: 3,1 ± 1,7 % N2 x N3 x REM: p=0,14
Madronio <i>et al.</i> , Eur Respir J. 2004	Saudáveis n=41 (25 Homens) Idade: 20 a 66 anos	Instrumentos: Termistor nasal + Termistor oral Tempo total em Sono Com classificação em nasal, oral ou oronasal Épocas de 30 seg	Não avaliada	Respiração Nasal: 56 (70) % Respiração Oronasal: 44 (69) % Respiração Nasal x Oronasal: p= 0,14 Correlação Idade e Respiração oronasal (%): Idade ≥40: r=0,58 e p=0,01
Koutsarelakis <i>et al.</i> , Eur Respir J. 2006	a) AOS leve a grave b) Roncadores n=41 (25 Homens) Idade: 51 ± 15 anos IMC: 36 ± 6 kg/m ²	Instrumentos: Cânula nasal + Termistor oral Tempo Total Sono Com classificação em nasal, oral ou oronasal Épocas de 30 seg	Não avaliada	Respiração Nasal (%): Roncador: 80 (70-95) % AOS: 60 (30-80) % Roncador x AOS: p<0,001 Respiração Oral (%): Roncador: 0,02 (0-0,08) % AOS: 2 (0-6) % Roncador x AOS: p=0,004 Respiração Oronasal (%): Roncador: 10 (5-25) % AOS: 30 (15-55) % Roncador x AOS: p<0,001 Correlações: IAH e Respiração Oral r ² =0,44 e p<0,001 IAH e Respiração Oronasal: r ² =0,74 e p<0,001 IMC e Respiração Oronasal: r ² =0,04 e p=0,021

Abreviaturas: AOS, apneia obstrutiva do sono, VE, ventilação minuto, N2, estágio 2 do sono, N3, estágio 3 do sono, REM, estágio REM –rapid eyes movements- do sono, IAH, índice apneia-hipopneia, IMC, índice de massa corpórea

Em indivíduos saudáveis, a via preferencial de respiração na vigília e no sono é a nasal (Gleeson *et al.*, 1986; Fitzpatrick *et al.*, 2003a), inclusive em roncadores (Koutsourelakis *et al.*, 2006). A respiração por via exclusivamente oral é rara e comumente ocorre associada à respiração nasal (Gleeson *et al.*, 1986; Madronio *et al.*, 2004), correspondendo a aproximadamente 8% da respiração na vigília e a 4% da respiração no sono, sendo que essa proporção se mantém independentemente do estágio ou da posição do corpo (Fitzpatrick *et al.*, 2003a). Em pacientes com AOS, apenas um estudo mostrou a prevalência de respiração oronasal (30%) durante o sono, com correlação positiva entre IAH e proporção de respiração oronasal ($r^2=0,44$ e $p<0,001$) (Koutsourelakis *et al.*, 2006). Contudo, nesse estudo foram utilizados os sinais do termistor e cânula nasal para determinação da via preferencial de respiração.

1.2 Tratamento da AOS

O tratamento da AOS de leve a moderada gravidade envolve desde a perda de peso corporal (Peppard *et al.*, 2000), uso de aparelho intraoral realizado por dentistas (Ferguson *et al.*, 2006) e realização de exercícios miofuncional orofaciais (Ieto *et al.*, 2015). Em pacientes com AOS grave, a pressão positiva contínua na via aérea (CPAP) é o tratamento padrão ouro (Kushida *et al.*, 2006). A CPAP mantém a via aérea superior aberta por meio do fluxo aéreo com pressão positiva contínua durante a respiração e, dessa forma, elimina apneias e hipopneias, melhorando os sintomas associados à AOS e reduz complicações cardiovasculares (Kakkar e Berry, 2007).

O tratamento com a CPAP necessita de materiais e equipamentos como gerador de fluxo aéreo, traqueia e interface aparelho-paciente. Há vários tipos de interface, como máscara nasal, almofadas intranasais ou máscara oronasal. A escolha do modelo de

interface no tratamento com a CPAP envolve alguns critérios não padronizados, entre eles, a preferência do paciente, o tamanho e ajuste adequado da máscara à face do paciente.

A CPAP é um tratamento não invasivo, seguro e efetivo, porém a adaptação à máscara é um ponto essencial e crítico para o sucesso do tratamento (Weaver *et al.*, 2007; McEvoy *et al.*, 2016). A adesão à CPAP é muito variada e depende de vários aspectos sócio-econômicos, estado civil do paciente e da escolha de máscara (Gagnadoux *et al.*, 2011; Borel *et al.*, 2013).

Estudos realizados em diversos países mostram que a CPAP oronasal é prescrita para 25 a 50% dos pacientes com AOS (Borel *et al.*, 2013; Taranto-Montemurro *et al.*, 2014; Deshpande *et al.*, 2016). No entanto, estudos mostram que a CPAP oronasal está associada a uma pior adesão, maior IAH e maior pressão positiva em comparação com a máscara nasal em estudos longitudinais retrospectivos (Deshpande *et al.*, 2016), de coorte (Borel *et al.*, 2013) e randomizados cruzados (Mortimore *et al.*, 1998; Teo *et al.*, 2011; Ebben *et al.*, 2012; Bakker *et al.*, 2012). Recentemente, um estudo mostrou que a CPAP oronasal compromete a permeabilidade da VAS, diminuindo a distância entre a epiglote e a base da língua, e aumenta a colapsabilidade (Andrade *et al.*, 2016). Os autores propõem que a CPAP oronasal aplica pressão positiva igualmente na nasofaringe e na orofaringe o que eliminaria o gradiente pressórico e, portanto permitiria o colapso da VAS.

O autorrelato de respiração oronasal e presença de sintomas nasais estão entre os principais fatores que influenciam a prescrição de CPAP oronasal (Prosise e Berry, 1994; Beecroft *et al.*, 2003; Lebreton *et al.*, 2015; BaHammanm *et al.*, 2017). A respiração oronasal e sintomas nasais são comuns entre os pacientes com AOS (Koutsourelakis *et*

al., 2006; Kreivi *et al.*, 2012). Contudo, a concordância entre o autorrelato da via de respiração e a via de respiração medida objetivamente não tem sido estudada.

Nesse contexto, nós hipotetizamos que: (1) a via preferencial de respiração de pacientes com AOS seja predominantemente oronasal quando comparada com indivíduos controles, (b) que o autorrelato da via preferencial de respiração não seja concordante com a via de respiração avaliada objetivamente em indivíduos controles e em pacientes com AOS, e (c) que vários fatores entre eles os sintomas nasais e apneias obstrutivas possam estar associados à via preferencial de respiração oronasal em pacientes com AOS.

2. OBJETIVOS

2. OBJETIVOS

O presente estudo teve como objetivos principais:

- 1) determinar objetivamente a via preferencial de respiração em indivíduos controles e pacientes com AOS durante a vigília e o sono;
- 2) avaliar a concordância entre a via preferencial de respiração objetivamente mensurada e o autorrelato de via preferencial de respiração em indivíduos controles e pacientes com AOS; e
- 3) verificar se há associação entre a via preferencial de respiração oronasal mensurada objetivamente e vários fatores, entre eles apneias obstrutivas e sintomas nasais em pacientes com AOS.

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

3. CASUÍSTICA E MÉTODOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (processo número 102/13, Anexo A) e registrado internacionalmente no clinicaltrials.gov (NCT02274194). Indivíduos adultos, de ambos os sexos e com suspeita de AOS foram recrutados no Ambulatório de Medicina do Sono do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Os funcionários da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo sem história de ronco ou doença pulmonar foram convidados para participar do estudo como controles. Todos os voluntários foram admitidos no estudo após concordância com o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Anexo B).

Foram excluídos do estudo os indivíduos tabagistas, ex-tabagistas (cessação <12 meses) que apresentaram infecção/inflamação respiratória aguda (30 dias prévios à admissão no estudo), antecedentes de cirurgia nasal ou de via aérea superior, obstrução nasal fixa bilateral, asma e doença pulmonar obstrutiva crônica. Os pacientes que estavam em tratamento da AOS ou ter feito tratamento anterior da AOS também foram excluídos.

3.1 História clínica e exame físico

Os voluntários foram orientados a se sentar em uma cadeira e, após 10 minutos de repouso, foram coletados os seguintes parâmetros clínicos: (a) pressão arterial sistêmica, (b) frequência cardíaca, (c) oximetria de pulso, (d) frequência respiratória, (e) medidas antropométricas como: peso, altura, IMC (kg/m^2) e circunferência do pescoço.

Os indivíduos responderam a questão específica sobre qual a sua via de respiração preferencial: nasal ou oronasal. Também foram aplicados questionários de modo a serem obtidas informações gerais sobre saúde. Os questionários específicos foram:

a) Questionário de Sintomas Sinonasais: os indivíduos responderam o questionário *Sino-Nasal Outcome Test* (SNOT)-20 (Anexo C) que tem enfoque na gravidade dos sintomas sinonasais e no impacto dos sintomas em contextos sociais/emocionais (Piccirillo *et al.*, 2002; Bezerra *et al.*, 2011). Cada questão pode pontuar de 0 a 5 pontos, sendo 0 “nenhum sintoma” e 5 “ pior sintoma possível”. Cinco questões específicas do SNOT-20 foram utilizadas para identificar a presença de sintomas nasais (pontuação ≥ 1) como: necessidade de assoar o nariz, espirros, nariz escorrendo, secreção nasal escorrendo para garganta e secreção nasal grossa.

b) Questionário de Epworth (Anexo D): Os indivíduos responderam o questionário de Epworth que avalia a sonolência excessiva diurna em escala de 0 a 24 pontos, sendo a somatória dos pontos ≥ 11 pontos considerada positiva para sonolência diurna excessiva (Johns, 1991; Bertolazi *et al.*, 2009).

c) Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh (Anexo E): Os indivíduos responderam ao questionário que avalia qualidade do sono em escala de 0 a 21 pontos, sendo a somatória dos pontos > 5 considerada positiva para sono com qualidade ruim (Buysse *et al.*, 1989).

3.2 Polissonografia basal

O exame de PSG foi realizado no Ambulatório de Medicina do Sono do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São

Paulo. Para o diagnóstico da AOS foi registrado no software Embla N7000 (Embla Systems, California, EUA) simultaneamente os sinais biológicos do: (a) eletroencefalograma (EEG), (b) eletroculograma (EOG), (c) eletrocardiograma (ECG), (d) eletromiograma (EMG) em músculos do mento e em membros inferiores, (e) movimento tóraco-abdominal, (f) posicionamento do corpo, (g) oximetria de pulso e (h) do fluxo aéreo (uso de cânula nasal e termístor oronasal) (Berry *et al.*, 2015). A AOS foi definida por $IAH \geq 15$ evento/hora.

3.3 Polissonografia para avaliação da via de respiração

Todos os indivíduos foram submetidos a um novo exame de PSG durante uma noite de sono (4-6 horas) para a avaliação da via preferencial de respiração. O registro, a sincronização e a análise dos sinais elétrico-mecânicos são representados na Figura 4 e foram desenvolvidos em parceria com Prof. Dr Henrique Takachi Moriya do Departamento de Telecomunicações e Controle da Escola de Engenharia da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil.

Figura 4. Diagrama do processo de aquisição de sinais de fluxo por meio de software LabVIEW e de variáveis do sono por meio de software EMBLA da polissonografia (PSG) e as análises qualitativa e quantitativa da via preferencial de respiração durante a vigília e o sono de indivíduos controles e pacientes com apneia obstrutiva do sono

3.3.1 Registro da Via Preferencial de Respiração

Os indivíduos foram submetidos a uma PSG com a montagem similar a PSG basal, exceto pela substituição da cânula e termistor por uma máscara oronasal acoplada à face (Fig. 5).

Figura 5. Paciente deitado em decúbito dorsal para o registro da via preferencial de respiração durante uma noite completa utilizando-se máscara oronasal dividida em 2 compartimentos: (1A) um porto nasal com pneumotacógrafo e (1B) um porto oral com outro pneumotacógrafo

Essa máscara (Fig. 6) possui dois compartimentos individualizados: nasal e oral (Hans Rudolph, Kansas City, EUA). Cada compartimento foi conectado a um pneumotacógrafo modelo 3830 (Hans Rudolph, Kansas City, EUA) que por sua vez foram conectados, separadamente, a transdutores de pressão diferencial e amplificador CD 280 (Validyne, Los Angeles, EUA), os quais estavam ligados ao sistema LabVIEW de aquisição de dados (*National Instruments Corporation*, Austin, EUA). Os transdutores

diferenciais de pressão foram calibrados utilizando-se uma seringa de 1 l (Hans Rudolph, Kansas City, EUA). Os registros dos fluxos respiratórios nasal e oral foram feitos em uma frequência de amostragem de 200 Hz registrada no sistema LabVIEW.

Figura 6. Máscara compartimentada em porta nasal e porta oral, pneumotacógrafo nasal e pneumotacógrafo oral

3.3.2 Sincronia

Para a sincronização dos sinais da PSG e dos fluxos respiratórios, registramos os horários de início da aquisição destes sinais. Além disso, simultaneamente ao registro, os sinais dos fluxos respiratórios nasal e oral foram transmitidos para o sistema da PSG. Contudo, para isto, os sinais sofreram uma atenuação de sua frequência de amostragem

(de 200 Hz para 1Hz), o que não afetou a sincronia, mas impossibilitou a análise dos dados diretamente no sistema da PSG.

3.3.3 Análise da via de respiração

A análise foi realizada de forma manual no software Spike2 (Cambridge *Electronic Design*, Cambridge, Inglaterra) por um avaliador com reanálise aleatória de alguns indivíduos por um segundo avaliador. Ambos avaliadores usaram dois monitores (um apresentando os sinais da PSG e o outro os sinais de fluxo nasal e oral) sincronizados e ajustados em janelas de dois minutos.

A via preferencial de respiração de cada indivíduo foi analisada em dois momentos separados, na vigília e no sono. Na vigília, foram analisadas todas as inspirações durante a vigília que precederam ao início do sono. No sono, foram analisadas todas as inspirações do sono estável, isto é, inspirações de pelo menos dois minutos em estágios 2 (N2) e estágio 3(N3) do sono, com ausência de despertares e eventos respiratórios (Fig. 7). A via de respiração dos pacientes com AOS que não apresentaram no mínimo dois minutos de sono estável foi analisada utilizando as inspirações pré e pós apneias obstrutivas.

Figura 7. Exemplo representativo de um paciente em período de sono estável em época de 120 segundos. Observa-se o estágio 2 do sono (N2) sem despertares no eletroencefalograma (EEG), ausência de movimentos corporais detectada na eletromiografia (EMG), ausência de apneias, hiponéias nos sinais de fluxo nasal e oral, e sem quedas na saturação periférica de oxigênio (SpO₂)

Para classificar a via preferencial da respiração de cada indivíduo em vigília e no sono, os avaliadores utilizaram as seguintes regras: (1) Primeiramente, a via preferencial de cada inspiração foi classificada em nasal se não houvesse nenhum fluxo oral e classificada em oronasal caso fosse detectado algum fluxo na via oral; e (2) A via preferencial de respiração de cada indivíduo foi classificada de acordo com publicação prévia de Warren *et al.* (1988) considerando-se a porcentagem de respirações nasal e oronasal. Cada indivíduo foi classificado como respirador nasal se houvesse $\geq 60\%$ de as inspirações nasais. No contrário, o indivíduo foi classificado como respirador oronasal se houvesse $> 40\%$ de inspirações oronasais (Fig. 8).

Figura 8. Exemplo representativo do registro do fluxo respiratório nasal e oral em uma época de 120 segundos. Observa-se, neste exemplo, que os fluxos inspiratórios ocorreram simultaneamente pela via nasal e oral e, portanto, o indivíduo seria classificado como respirador oronasal (> 40% das inspirações por via oronasal)

Além disso, o comportamento de mudança ou não mudança da via preferencial de respiração de período pré-pós apneia obstrutiva dos pacientes com AOS foi analisado da seguinte forma: três inspirações consecutivas e imediatamente anteriores à apneia obstrutiva para definir a via de respiração no período pré apneia em nasal ou oronasal. Três inspirações consecutivas imediatamente posteriores à apneia obstrutiva também foram analisadas para definir o período pós apneia (Fig. 9). Foram classificadas com via oronasal se pelo menos uma das três respirações fosse oronasal. O comportamento de mudança ou não mudança da via preferencial de respiração do período pré-pós apneia obstrutiva foi classificado em uma de quatro categorias: (1) oronasal e (2) nasal quando não houve mudança na via preferencial de respiração e classificados em (3) nasal-oronasal e (4) oronasal-nasal quando ocorreu mudança na via preferencial de respiração.

Figura 9. Exemplo representativo da análise do comportamento da via preferencial de respiração pré-pós a apneia obstrutiva. Foram avaliadas as três inspirações consecutivas imediatamente pré apneia obstrutiva e as três inspirações consecutivas pós apneia obstrutiva (indicadas pelas setas pretas). Classificação: oronasal-oronasal

Para quantificar a participação da respiração oral, realizamos uma análise quantitativa proporcional de volume corrente inspiratório nasal e oral. As porcentagens de volume corrente nasal e oral foram calculadas em todas as inspirações de uma época representativa de dois minutos da vigília e do sono estável em indivíduos controles e pacientes com AOS. Para os pacientes com AOS que não apresentaram sono estável foram analisadas o volume corrente de três inspirações anteriores e posteriores de três apneias obstrutivas. A análise quantitativa foi realizada por meio de uma rotina matemática desenvolvida no programa Matlab R2011 (The Mathworks, Inc., Massachusetts EUA) (Fig. 10).

Figura 10. Exemplo representativo da análise de volume corrente durante dois minutos de sono estável. Os pontos em preto (no fluxo nasal) e em vermelho (no fluxo oral) identificam o início e o final da fase inspiratória do ciclo respiratório. Para cada inspiração identificada foi calculada a proporção do volume corrente por via nasal e oral em rotina matemática desenvolvida no programa Matlab R2011

3.4 Teste de função pulmonar

A espirometria foi realizada em todos os indivíduos por meio de um espirômetro portátil digital Koko Legend (*Inspire Health, Inc.*, Longmont, EUA). O indivíduo permaneceu sentado utilizando um clipe nasal durante todo o teste para permitir apenas a respiração oral. Foi realizada a manobra de capacidade vital forçada, sendo avaliadas as seguintes variáveis: capacidade vital forçada (CVF), volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF1), relação volume expiratório forçado no primeiro segundo/capacidade vital forçada (VEF1/CVF).

O indivíduo foi orientado a permanecer sentado, inspirar profundamente e, em seguida, expirar totalmente o ar o mais rápido possível. Foram realizadas pelo menos três curvas aceitáveis e duas reprodutíveis, com no mínimo um minuto de intervalo entre elas, escolhendo-se o maior valor obtido, desde que este não tenha sido o último (Miller *et al.*,

2005). Os valores absolutos foram corrigidos de acordo com dados obtidos para população brasileira (Pereira *et al.*, 2002).

3.5 Análise estatística

Os grupos controle e AOS foram caracterizados e comparados quanto às variáveis demográficas e clínicas no início do estudo. As variáveis quantitativas foram apresentadas em médias e desvio padrão ou mediana (intervalos interquartis) e comparadas por meio da técnica de análise de variância. Quando a análise apontou suposições de normalidade e igualdade de variâncias, as distribuições das variáveis nos dois grupos foram comparadas através do teste T de Student para amostras independentes, no contrário, utilizou-se o teste Mann-Whitney. Para comparar a proporção do volume corrente oral nos controles e pacientes com AOS durante a vigília e sono foi utilizado teste ANOVA *two-way* para medidas repetidas. Foi utilizado o Coeficiente de Correlação de Spearman para analisar associações entre proporções de volume corrente oral e idade, circunferência de pescoço, IMC e IAH. As distribuições de probabilidade das variáveis qualitativas nos dois grupos foram apresentadas em porcentagem e comparadas por meio do teste Qui-quadrado ou exato de Fisher, quando apropriado. Para comparar a proporção de respiradores oronasais nos controles e pacientes com AOS durante a vigília e sono foi utilizado o modelo de regressão logística com efeitos aleatórios. O coeficiente de Cohen's kappa foi utilizado para avaliar a concordância entre o autorrelato da via de respiração e a via de respiração identificada com medidas objetivas. O teste de McNemar foi utilizado para analisar as mudanças de via de respiração no início e no final das apneias obstrutivas. Nos testes de hipótese foi fixado nível de significância de 0,05.

A amostragem foi de conveniência. Calculamos o tamanho da amostra em $n=34$ com $\beta=0,20$ Poder da amostra=80% e $\alpha=0,05$ bicaudal para uma prevalência de 50% de respiração oronasal em pacientes com AOS e 5% em indivíduos controles. Os pacotes estatísticos utilizados foram o Minitab versão 17 (Minitab Inc., Pensilvânia, EUA) e software R (R project, Viena, Áustria).

4. RESULTADOS

4. RESULTADOS

De julho de 2013 a fevereiro de 2016, 30 indivíduos com suspeita de AOS e 11 controles foram recrutados para participar do estudo. Dez indivíduos foram excluídos por desistência. Trinta e um sujeitos foram incluídos e submetidos à PSG basal (Fig. 11). Dois indivíduos apresentaram apneia central predominante e três não completaram o protocolo e também foram excluídos. Permaneceram no estudo vinte e seis indivíduos divididos em grupo controle (n=9) e grupo AOS (n=17).

Figura 11. Fluxograma de recrutamento dos indivíduos do estudo
Abreviaturas: AOS, apneia obstrutiva do sono; PSG, polissonografia

4.1 Caracterização da população

As características demográficas e história clínica mostraram frequências similares no sexo, co-morbidades, uso de medicamentos e presença de sintomas nasais entre os grupos controle e AOS (Tabela 2). Pacientes com AOS eram mais velhos, tinham maior

IMC e circunferência do pescoço. O grupo AOS também apresentou maior pontuação no questionário de sonolência diurna excessiva quando comparado ao grupo controle.

Tabela 2. Características demográficas e clínicas dos indivíduos (médias $\pm$ DP ou número de casos e proporções) do grupo controle e AOS

	Controle n=9	AOS n=17	Valor de p
Idade, anos	40 $\pm$ 10	52 $\pm$ 14	0,023
Masculino, n (%)	4 (44)	10 (59)	0,683
IMC, kg/m ²	25 $\pm$ 5	31 $\pm$ 5	0,005
Circunferência do pescoço, cm	36 $\pm$ 3	41 $\pm$ 5	0,003
Sonolência diurna excessiva	7 $\pm$ 4	13 $\pm$ 5	0,007
Questionário de Pittsburgh	6 $\pm$ 3	8 $\pm$ 3	0,394
Sintomas nasais, n (%)			
Assoar o nariz	5 (56)	9 (53)	1,000
Espirros	5 (56)	8 (47)	1,000
Nariz escorrendo	6 (67)	7 (41)	0,411
Secreção na garganta	3 (33)	8 (47)	0,683
Secreção nasal grossa	2 (22)	2 (12)	0,591
Comorbidades, n (%)			
Hipertensão arterial sistêmica	2 (22)	6 (35)	0,667
Dislipidemia	0 (0)	5 (29)	0,129
Diabetes	1 (11)	2 (12)	1,000
Rinite	2 (22)	1 (6)	0,268
Sinusite	2 (22)	2 (12)	0,591
Refluxo gastroesofágico	1 (11)	0 (0)	0,346
Medicamentos, n (%)			
Corticóide nasal	1 (11)	0 (0)	0,346
Diuréticos	2 (22)	3 (18)	1,000
Vasodilatadores	1 (11)	1 (6)	1,000
Beta-bloqueadores	0 (0)	3 (18)	0,529

Abreviaturas: IMC, índice de massa corpórea

Os controles e pacientes com AOS foram similares nas variáveis de função pulmonar e sinais vitais. Contudo, o grupo AOS apresentou maiores valores de pressão arterial comparado ao grupo controle (Tabela 3).

Tabela 3. Sinais vitais e variáveis espirométricas dos indivíduos (médias $\pm$ DP) do grupo controle e AOS

	Controle n=9	AOS n=17	Valor de p
FC, bpm	78 $\pm$ 14	82 $\pm$ 15	0,486
Pressão Sistólica, mmHg	118 $\pm$ 15	134 $\pm$ 14	0,009
Pressão Diastólica, mmHg	71 $\pm$ 8	80 $\pm$ 11	0,045
VEF1, %	91 $\pm$ 9	89 $\pm$ 16	0,756
CVF, %	91 $\pm$ 9	89 $\pm$ 16	0,818
VEF1/CVF	0,84 $\pm$ 0,06	0,80 $\pm$ 0,04	0,066

FC, frequência cardíaca; VEF1, volume expirado forçado no primeiro segundo; CVF, capacidade vital forçada

As características do sono foram similares entre os grupos controle e AOS. Contudo, os pacientes com AOS apresentaram maior tempo de sono em estágio N1 e menor saturação periférica de oxigênio comparado aos controles (Tabela 4).

Tabela 4. Características do sono dos indivíduos (médias $\pm$ DP ou mediana e intervalo interquartis) do grupo controle e AOS

	Controle n=9	AOS n=17	Valor de p
IAH, eventos/hora	5 $\pm$ 4	56 $\pm$ 21	< 0,001
Vigília, min	8 (3-18)	7 (4-10)	0,829
TTS, min	263,5 $\pm$ 95,1	333 $\pm$ 50,3	0,066
Eficiência do sono, %	79,4 $\pm$ 14,1	77,8 $\pm$ 11,3	0,766
N1, %	9,3 $\pm$ 5,4	19 $\pm$ 13,7	0,017
N2, %	52 (48-57)	58 (47-66)	0,312
N3, %	19 (13-29)	15 (1-25)	0,284
REM, %	18,3 $\pm$ 5,9	10 $\pm$ 7,1	0,195
SpO ₂ min, %	91,2 $\pm$ 3,7	78,7 $\pm$ 8,6	<0,001
SpO ₂ média, %	95,7 $\pm$ 2,0	92,1 $\pm$ 3,9	0,018
SpO ₂ < 90%, min	0 (0-0)	20 (8-81)	<0,001
Supino, min	167,1 $\pm$ 72,9	188,9 $\pm$ 133	0,608
Não supino, min	103,3 $\pm$ 72,6	146,5 $\pm$ 103,5	0,285

N1, estágio 1 do sono não-REM; N2, estágio 2 do sono não-REM; N3, estágio 3 do sono não-REM; REM, *rapid eyes movement*; SpO₂mín, mínima saturação periférica de oxigênio; SpO₂ média, média da saturação periférica de oxigênio; SpO₂ <90%, tempo de saturação periférica de oxigênio < 90%

4.2 Análise da via de respiração

Todos os indivíduos do estudo tiveram a análise qualitativa da via de respiração na vigília. A mediana do número de respirações analisadas no grupo controle foi similar ao grupo AOS (Tabela 5). Todos os controles e 10 pacientes com AOS tiveram a análise qualitativa da via de respiração durante o sono estável. Sete pacientes com AOS tiveram a análise de via de respiração baseada nos períodos de apneias obstrutivas, uma vez que não apresentaram tempo de sono estável suficiente (ver Métodos). A mediana do número

de respirações analisadas durante o sono dos controles foi maior quando comparado aos pacientes com AOS (Tabela 5).

Tabela 5. Distribuição das inspirações analisadas qualitativamente e proporções das inspirações na via nasal nos grupos (controle e AOS) durante a vigília e o sono

	Controle n =9	AOS n=17	valor de p
Vigília			
Inspirações, n	103 (45-226)	89 (62-169)	0,979
Inspirações nasais, %	96 $\pm$ 6	38 $\pm$ 44	<0,001
Sono			
Inspirações, n	2006 (1144-3015)	384 (188-938)	<0,001
Inspirações nasais, %	75 $\pm$ 21%	41 $\pm$ 38	0,007

A análise qualitativa da via de respiração mostrou que durante a vigília todos os indivíduos do grupo controle foram classificados com respiradores nasais. Durante o sono, 2 dos 9 sujeitos controles foram classificados como respiradores oronasais. Em contraste, apenas 35% e 29% dos pacientes com AOS foram classificados como respiradores nasais na vigília e no sono, respectivamente. A proporção de respiradores nasais foi significativamente maior no grupo controle tanto em vigília como durante o sono comprado ao grupo AOS (Fig.12 , Tabela 6).

Figura 12. Proporção dos controles que foram classificados como respiradores nasais (se $\geq 60\%$ das inspirações fossem nasais) foi maior que a proporção dos pacientes com AOS durante a vigília e o sono (* $p=0,001$)

Tabela 6. Análise de regressão logística com efeitos aleatórios utilizando a proporção de respiradores oronasais como variável resposta e os grupos (controle e AOS) e as condições (vigília e sono) como variáveis explicativas

	Estimado	Erro padrão	valor de z	valor de p
Intercepto	-11,819	5,229	-2,260	0,024
Grupo	18,481	7,247	2,550	0,011
Condição	3,594	2,778	1,294	0,196

No autorrelato da via preferencial de respiração, observamos que 2 de 9 indivíduos controles e 10 de 17 de pacientes com AOS referiram utilizar preferencialmente a respiração oronasal (22% e 59%, respectivamente, $p= 0,110$). Contudo, na análise de concordância, o grupo controle apresentou pobre concordância entre o autorrelato da via preferencial de respiração e a via preferencial de respiração identificada na análise qualitativa ($k= 0,36$). Os pacientes com AOS não apresentaram concordância entre o

autorrelato e a via preferencial de respiração da análise qualitativa tanto durante a vigília ($k = -0.12$) como durante o sono ($k = -0.02$) (Fig. 13, Tabela 7).

Figura 13. Concordância entre o autorrelato da via preferencial de respiração nasal (RN) ou oronasal (RON) e a classificação na análise objetiva em respiradores oronasais (se inspirações oronasais > 40%). Observar que o autorrelato da via de respiração apresentou fraca concordância com a análise objetiva nos controles (○) durante o sono e nenhuma concordância nos pacientes com AOS (●). As discordâncias em ambos grupos estão destacadas pela cor cinza (■)

Tabela 7. Análise de concordância entre o autorrelato da via preferencial de respiração nasal ou oronasal e a via preferencial de respiração identificada na análise qualitativa

durante a vigília e durante o sono nos grupos controle e AOS (número de casos e proporções)

Auto-relato	Análise qualitativa					
	Vigília			Sono		
	Nasal	Oronasal	Kappa	Nasal	Oronasal	Kappa
Grupo controle						
Nasal	7 (78)	0 (0)	-	6 (67)	1 (11)	0,36
Oronasal	2 (22)	0 (0)		1 (11)	1 (11)	
Grupo AOS						
Nasal	2 (12)	5 (29)	-0,12	2 (12)	5 (29)	-0,02
Oronasal	4 (24)	6 (35)		3 (18)	7 (41)	

Considerando todos os indivíduos do estudo, não foi encontrada associações entre a via preferencial de respiração oronasal e a presença de sintomas nasais, incluindo: necessidade de assoar nariz, espirros, nariz escorrendo, secreção nasal escorrendo para garganta, secreção nasal grossa. (Tabela 8).

Tabela 8. Distribuição de todos indivíduos do estudo (número de casos e proporções) com sintomas de necessidade de assoar nariz, espirros, nariz escorrendo, secreção nasal escorrendo para garganta e secreção nasal grossa, conforme a via preferencial de respiração nasal (RN) ou respiração oronasal (RON) durante a vigília e o sono

	Vigília			Sono		
	RN n=15	RON n=11	valor de p	RN n=12	RON n=14	valor de p
Assoar o nariz	9 (56)	5(45)	0,692	8(63)	6 (43)	0,267
Espirros	7 (47)	6 (55)	1,000	7 (63)	6 (43)	0,695
Nariz escorrendo	7 (67)	6 (55)	1,000	7 (75)	6 (43)	0,695
Secreção garganta	5 (33)	6 (55)	0,701	6 (38)	5 (36)	0,692
Secreção grossa	3 (22)	1 (9)	0,614	3 (25)	1 (7)	0,306

Quando todas apneias obstrutivas foram analisadas independentemente ($n=756$), observamos que 78% das apneias não mudaram a via de respiração pré-pós apneia (i.e.: oronasal-oronasal ou nasal-nasal), 13% mudaram de via de respiração de oronasal para nasal e 9% das apneias obstrutivas mudaram de nasal para oronasal ($p=0,007$) (Tabela 9). O comportamento específico da via de respiração pré-pós apneia em cada paciente AOS é mostrado na Figura 14.

Figura 14. Comportamento da via preferencial de respiração pré-pós apneias obstrutivas. Cada coluna representa um único paciente com AOS estudado. As legendas resumem as diferentes possibilidades do comportamento da via de respiração. Legendas de cor sólidas destacam a proporção de apneias obstrutivas que mudaram a via de preferencial de respiração (de nasal a oronasal ou vice-versa) após apneias obstrutivas. Legendas pontilhadas representam a proporção de apneias obstrutivas que não mudaram a via preferencial de respiração.

Tabela 9. Distribuição do comportamento da via preferencial de respiração (nasal e oronasal) na pré-pós apneias das obstrutivas (número de casos e proporções, $p=0,007$)

Pré apneia obstrutiva	Pós apneia obstrutiva		
	Nasal	Oronasal	Total
Nasal	361 (48)	66 (9)	427 (56)
Oronasal	102 (13)	227 (30)	329 (44)
Total	463 (62)	293 (39)	756 (100)

Na análise quantitativa, o grupo AOS apresentou maior proporção de volume corrente inspirado por via oral, tanto durante a vigília como durante o sono, quando comparado ao grupo controle ($p < 0,001$). O volume corrente inspiratório e a frequência respiratória foram similares entre os grupos controle e AOS, contudo, durante o sono o volume corrente diminuiu em ambos os grupos (Tabela 10).

Tabela 10. Análise quantitativa das variáveis ventilatórias (médias $\pm$ DP): frequência respiratória, volume corrente, proporção do volume corrente por via oral nos grupos (controle e AOS) durante a vigília e sono

	Controle n=9		AOS n=17		valor de p		
	Vigília	Sono	Vigília	Sono	Grupos	Condições	Grupos - Condições
FR, rpm	14 $\pm$ 5	16 $\pm$ 2	15 $\pm$ 3	15 $\pm$ 3	0,855	0,522	0,278
VC, ml	447 $\pm$ 191	356 $\pm$ 137	490 $\pm$ 175	357 $\pm$ 85	0,657	0,026	0,662
VC via oral, %	0,4 $\pm$ 1.1	5 $\pm$ 13	40 $\pm$ 39	32 $\pm$ 37	<0,001	0,857	0,507

Investigamos associações entre a proporção de volume corrente por via oral e variáveis demográficas como a idade, circunferência do pescoço, IMC e IAH. Durante a vigília, a proporção de volume corrente por via oral apresentou uma correlação positiva com a idade ($r = 0,632$ e $p = 0,001$), o IMC ($r = 0,513$ e $p = 0,007$), a circunferência do pescoço ($r = 0,540$ e $p = 0,004$), e o IAH ($r = 0,612$ e $p = 0,001$) (Fig. 15). Durante o sono, proporção de volume corrente por via oral também apresentou uma correlação positiva com a idade ($r = 0,597$ e $p = 0,001$), a circunferência do pescoço ($r = 0,464$ e $p = 0,017$), e o IAH ($r = 0,409$ e $p = 0,038$). Não encontramos correlação entre proporção de volume corrente por via oral e IMC durante o sono ($r = 0,283$ e $p = 0,161$) (Fig. 16).

Figura 15. Análise de correlações entre proporção de volume corrente por via oral e idade (A), índice de massa corpórea (IMC, B), circunferência do pescoço (C) e índice de apneia-hipopneia (IAH, D) durante a vigília de 9 controles (○) e de 17 pacientes com AOS (●)

Figura 16. Análise de correlações entre proporção de volume corrente por via oral e idade (A), índice de massa corpórea (IMC, B), circunferência do pescoço (C) e índice de apneia-hipopneia (IAH, D) durante o sono de 9 controles (○) e de 17 pacientes com AOS (●)

5. DISCUSSÃO

5. DISCUSSÃO

Nosso estudo avaliou objetivamente a via de respiração em controles e pacientes com AOS durante a vigília e o sono. Os principais achados são: 1. Controles respiram preferencialmente pelo nariz e pacientes com AOS são predominantemente respiradores oronasais tanto na vigília como durante o sono. 2. Os pacientes com AOS frequentemente autorrelatam ser respiradores oronasais. Contudo, não há concordância entre a via de respiração autorrelatada e medidas objetivas da via de respiração tanto na vigília como durante o sono. Além disso, a presença de sintomas nasais não é associada com a via de respiração oronasal. 3. As apneias obstrutivas não impactam significativamente na via de respiração preferencial visto que, a via de respiração não muda depois da maioria das apneias obstrutivas. Adicionalmente, a mudança (nasal-oral ou oral-nasal) não mostra um padrão específico. 4. A respiração oronasal tanto na vigília como durante o sono foi associada com vários fatores incluindo a idade, a gravidade de AOS e a circunferência de pescoço.

Nosso estudo foi desenhado para investigar a via preferencial de respiração em indivíduos controles e pacientes com AOS usando medidas objetivas. É conhecido que a via de respiração fisiológica é a nasal (Fitzpatrick *et al.*, 2003a; Pervernagie *et al.*, 2005) devido ao nariz ter uma função fundamental no condicionamento (aquecimento, umidificação e filtragem) do ar inspirado (Van *et al.*, 2004). A análise qualitativa da via de respiração permitiu identificar com clareza a via nasal como prevalente nos indivíduos controles durante a vigília e durante o sono. Na mesma direção, nossas análises quantitativas mostraram que a proporção de volume corrente por via nasal é predominante

(95 a 99%) tanto na vigília como durante o sono dos controles. Nossos resultados corroboram com estudos prévios que mostraram alta participação da via nasal na respiração de indivíduos saudáveis acordados e dormindo (92 a 96 % do volume corrente, respectivamente) (Glesson *et al.*, 1986; Fitzpatrick *et al.*, 2003a). Em sentido contrário, nossas análises mostraram que pacientes com AOS são preferencialmente respiradores oronasais tanto na vigília (65%) como no sono (71%). Um estudo prévio mostrou que 30% de todas as respirações analisadas foram oronasais durante o sono (Koutsarelakis *et al.*, 2006). Contudo, esse estudo usou medidas indiretas de fluxo oronasal (cânula e termistor). Nossas medidas objetivas da via de respiração utilizando pneumotacógrafos mostraram uma proporção muito maior das respirações por via oronasal (62% e 59% durante a vigília e no sono, respectivamente).

Nosso estudo também avaliou a confiabilidade do autorrelato da via de respiração dos pacientes com AOS comparado com a via preferencial de respiração objetivamente mensurada. O autorrelato de pacientes é bastante utilizado para a escolha da máscara durante tratamento com CPAP (Beecroft *et al.*, 2003; BaHammanm *et al.*, 2017). Interessantemente, uma alta proporção de pacientes com AOS autorrelataram ser preferencialmente respiradores oronasais. Contudo, nós não encontramos nenhuma concordância entre a via preferencial de respiração autorrelatada e a via preferencial de respiração mensurada tanto na vigília quanto no sono. Um estudo prévio, que investigou os efeitos de um descongestionante tópico na respiração oral de pacientes com AOS com obstrução nasal grave, descreveram, sem fazer inferência estatística, que os pacientes se auto intitulavam respiradores orais, embora apresentassem 60% do volume corrente pela via nasal durante o sono (McLean *et al.*, 2005). Nossos achados estão, em alguma extensão, em linha com outros estudos que mostraram pobre correlação entre a percepção de obstrução nasal e as medidas objetivas de patência nasal (Roithmann *et al.*, 1994; Lam

et al., 2006). Uma importante implicação clínica dos nossos resultados está relacionada à escolha da máscara nasal ou oronasal para o tratamento da AOS com a CPAP. Nosso estudo sugere que a escolha da máscara não deve ser baseada na percepção do paciente sobre sua via preferencial de respiração, visto que não se correlaciona bem com as medidas objetivas da via de respiração. Além disso, mesmo quando a maioria dos pacientes com AOS são predominantemente respiradores oronasais durante o sono sem tratamento de CPAP, a máscara nasal ainda é muito aceita pela maioria destes pacientes. Uma explicação para esse aparente paradoxo é que a CPAP nasal para tratamento da AOS poderia converter os respiradores oronasais em respiradores nasais. (Bachour e Maasilta, 2004).

A presença significativa de respiração oronasal em pacientes com AOS durante o sono não é bem compreendida. Estudos prévios têm apontado que algumas características clínicas e demográficas da AOS, como a idade e a medida de circunferência de pescoço, podem favorecer a respiração oronasal (Madronio *et al.*, 2004; Lebret *et al.*, 2015). Em nosso estudo, observamos significantes correlações entre respiração oronasal e características clínicas e demográficas dos pacientes com AOS que eram mais velhos, maior circunferência de pescoço e maior IMC. O envelhecimento pode ser um fator independente para respiração oronasal. Estudos mostraram que indivíduos saudáveis com mais de 40 anos têm maior prevalência de respiração oronasal (Madronio *et al.*, 2004). A circunferência do pescoço é uma medida antropométrica utilizada para indicar o acúmulo de gordura central (Preis *et al.*, 2010). A gordura central pode diminuir o volume pulmonar e a tração na traqueia e, portanto, aumentar o trabalho de respiração (Watanabe *et al.*, 2002). Alguns estudos sugerem que o aumento do esforço para respirar pode favorecer a abertura da boca e consequentemente a respiração oronasal (Lebret *et al.*, 2015; Miyamoto *et al.*, 1999). Adicionalmente, o aumento do IMC está associado a maior

quantidade de gordura na região posterior da língua (Nashi *et al.*, 2007). É conhecido que os pacientes com AOS têm aumento do tamanho da língua e maior quantidade de gordura intramuscular se comparados a indivíduos saudáveis (Kim *et al.*, 2014). Nós especulamos que a obesidade e o aumento da circunferência do pescoço estão associados ao aumento da carga de tecido da região submandibular causando um desequilíbrio entre as forças de fechamento e abertura da boca.

Nós encontramos associações entre respiração oronasal e IAH. Um estudo anterior que mediu indiretamente fluxo nasal e oral com cânula nasal e termistor também encontrou correlações semelhantes entre respiração oronasal e gravidade da AOS (Koutsarelakis *et al.*, 2006). Portanto, uma outra possibilidade levantada para a alta frequência de respiradores oronasais entre os pacientes com AOS é que muitos indivíduos seriam naturalmente respiradores nasais e que as apneias obstrutivas terminariam em respiração oronasal. O racional está na hipótese de um ciclo vicioso onde os eventos obstrutivos levariam a um maior esforço para respirar (Myamoto *et al.*, 1999), gerando um desequilíbrio entre as ativações da musculatura dilatadora da faringe (que também age no deslocamento inferior da mandíbula) e do músculo masseter (que age no deslocamento superior da mandíbula) que levaria à abertura da boca (Myamoto *et al.*, 1999; Tsuda *et al.*, 2011). A abertura da boca diminui o calibre da faringe (Meurice *et al.*, 1996; Lee *et al.*, 2007), aumenta a resistência na VAS (Fitzpatrick *et al.*, 2003b), favorecendo a sua colapsabilidade. Portanto, a repetição dos eventos obstrutivos poderia gradualmente transformar os respiradores nasais em respiradores oronasais. No entanto, nós não observamos nenhuma evidência para dar suporte a essa hipótese. Entre as 427 apneias obstrutivas que foram precedidas pela respiração nasal, somente 66 eventos (15%) terminaram com mudança da rota para respiração oronasal. Do contrário, entre as 329 apneias obstrutivas que foram precedidas pela respiração oronasal, 102 eventos

(31%) mudaram para respiração nasal. Em um estudo anterior com indivíduos saudáveis, foi analisado um subgrupo (n=4) com IAH >3 eventos/h que tinham respiração oronasal e não foi observada mudanças na via de respiração depois das apneias obstrutivas (Glesson *et al.*, 1986). Na mesma direção, um estudo que utilizou sensores magnéticos para determinar a abertura e fechamento da boca, demonstrou que pacientes com AOS apresentaram diminuição da abertura da boca ao final dos eventos apneicos, possivelmente pela ativação do músculo masseter ao final da apneia obstrutiva (Hollowell *et al.*, 1991; Myamoto *et al.*, 1999). Nesse sentido, apesar das evidentes contribuições da respiração oronasal na colapsabilidade da faringe (Meurice *et al.*, 1996; Fitzpatrick *et al.*, 2003b; Verma *et al.*, 2006) e da associação encontrada entre respiração oronasal e IAH, nosso estudo indica que a apneia obstrutiva pode não ter um papel central na respiração oronasal durante o sono dos pacientes.

Por fim, outra explicação seria que a presença de obstrução nasal e de respiração oral na infância poderia alterar o crescimento craniofacial e predispor essas crianças à AOS quando adultas. (Huang e Guilleminault, 2013). É conhecido que os sintomas nasais e alterações anatômicas como presença de pólipos, desvios de septo e hipertrofias de cornetos (Rappai *et al.*, 2003), bem como a presença de rinite podem estar associados a respiração oronasal (Ohki *et al.*, 1996; Suratt *et al.*, 1986). Em nosso estudo, mesmo excluindo indivíduos com obstrução nasal fixa bilateral, os sintomas nasais foram frequentemente encontrados nos grupos controle e com AOS. Os sintomas nasais constituem fator associado à AOS (Lofaso *et al.*, 2000; Liistro *et al.*, 2003). Estudos anteriores, também, mostraram alta frequência de sintomas nasais, como a congestão nasal, nos indivíduos roncadores (52%), AOS leve (56%), AOS moderada (49%) e AOS grave (57%) (Krevi *et al.*, 2012). Entretanto, em nosso estudo, a presença de sintomas nasais não foi associada à via de respiração oronasal. Desta forma, consideramos os

sintomas nasais como um pobre preditor de respiração oronasal. Na mesma direção, foi mostrado, recentemente, que pacientes com AOS e com sintomas nasais apresentam melhor adesão a CPAP por via nasal do que CPAP por via oronasal (Shell *et al.*, 2016). Assim, a presença de sintomas nasais também não deve direcionar a indicação de CPAP oronasal no tratamento de pacientes com AOS.

Nosso estudo tem limitações. O número de controles e pacientes estudados foi relativamente pequeno. No entanto, é um estudo fisiológico minucioso com pacientes bem instrumentados para estudar o padrão da via preferencial da respiração em controles e pacientes com AOS, que ficou claramente definido como diferente entre eles. Em nosso estudo, as características de controles e pacientes não foram pareadas para co-variáveis que poderiam influenciar nossos resultados como já explicado anteriormente. Porém, independentemente dos mecanismos exatos que conduzem à respiração oronasal, nosso estudo mostrou que os controles frequentemente são respiradores nasais durante o sono e a maioria dos pacientes típicos com AOS frequentemente são respiradores oronasais durante o sono.

6. CONCLUSÃO

6. CONCLUSÃO

A respiração oronasal pode desempenhar um papel significativo na patogênese da AOS e influenciar o tratamento com CPAP. Nós fornecemos evidências de que, em contraste com os controles, os pacientes com AOS são preferencialmente respiradores oronasais enquanto estão acordados na posição supina antes e durante o sono. Os pacientes com AOS frequentemente relatam sintomas nasais e ser respiradores oronasais. No entanto, o autorrelato não prevê com precisão a via preferencial de respiração mensurada objetivamente. Além disso, a respiração oronasal está associada à gravidade da AOS, à idade e à maior circunferência do pescoço.

7. ANEXOS

7. ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da FMUSP

APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 27/03/2013, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 102/13 intitulado: "EFEITOS DA RESPIRAÇÃO NASAL, ORAL E ORONASAL SOBRE O TRANSPORTE MUCOCILIAR NASAL, AS PROPRIEDADES FÍSICAS DO MUCO NASAL, O PH E AS CITOCINAS EM LAVADO NASAL E PH DO CONDENSADO DO AR EXALADO DE INDIVÍDUOS COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO" apresentado pelo Departamento de FISIOTERAPIA, FONOAUDIOLOGIA E TERAPIA OCUPACIONAL

Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Naomi Kondo Nakagawa

Pesquisador (a) Executante: Juliana Araújo Nascimento

CEP-FMUSP, 28 de Março de 2013.

Prof. Dr. Paulo Eurípedes Marchiori
Vice-Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina
e-mail: ceo.fm.usp.br

Anexo B - Termo de consentimento livre e esclarecido

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO : .M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO:/...../.....
 ENDEREÇO Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)
2. RESPONSÁVEL LEGAL
 NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M ☐ F ☐
 DATA NASCIMENTO.:/...../.....
 ENDEREÇO: Nº APTO:
 BAIRRO: CIDADE:
 CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA : “Efeitos da respiração nasal, oral e oronasal sobre o transporte mucociliar nasal, as propriedades físicas do muco nasal, o pH e as citocinas em lavado nasal e pH do condensado do ar exalado de indivíduos com apneia obstrutiva do sono”

PESQUISADOR : Naomi Kondo Nakagawa

CARGO/FUNÇÃO: Fisioterapeuta. INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº Nº 5076-F

UNIDADE DO HCFMUSP: Laboratório de Defesa Pulmonar e Microcirculação da FMUSP

2. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	☒	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

3. DURAÇÃO DA PESQUISA : Essa pesquisa terá duração de 3 anos

FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo. O senhor/senhora apresenta uma doença chamada apneia obstrutiva do sono. Essa doença ocorre devido ao fechamento da garganta quando dorme. Um dos tratamentos mais utilizados é o uso durante o sono de uma máscara ligada a um aparelho chamado CPAP, esse aparelho envia ar com pressão para que sua garganta mantenha-se aberta enquanto o senhor/senhora dorme. Essa pesquisa vai estudar a respiração de pacientes como o senhor/senhora quando estiver acordado, dormindo normalmente e dormindo com o aparelho CPAP para verificarmos a eficácia do tratamento em pacientes com vários de tipos de respiração (pela boca, pelo nariz e pelos dois).

Caso o senhor/senhora concorde em participar do estudo, terá que dormir no Laboratório do Sono do Instituto do Coração por 3 noites conforme sua disponibilidade juntamente com disponibilidade do laboratório. Na primeira noite, antes de dormir, uma médica coletará uma pequena amostra de sangue em sua veia de um dos seus braços e depois o(a) sr.(a) irá usar uma máscara que avalia se sua respiração ocorre mais vezes pelo nariz ou pela boca. Em seguida, irá realizar um exame que avalia seu sono, chamado de polissonografia que foi seu médico quem pediu. Nele, para avaliar o seu sono, o sr/sra irá dormir com eletrodos na cabeça e no peito e uma máscara sobre seu rosto para verificar se sua respiração está ocorrendo pelo nariz ou pela boca. Na segunda noite, o sr/sra irá dormir com uma máscara sobre seu nariz e ligada ao aparelho CPAP. A terceira noite será semelhante à segunda noite, com a diferença que a máscara ficará sobre o nariz e a boca. Esses exames podem causar pequeno desconforto da pressão da máscara sobre o rosto no início, mas que melhora em seguida. O sr/sra responderá alguns questionários sobre sua saúde geral, qualidade do seu sono, queixas respiratórias, se cochila durante o dia. Faremos testes antes de deitar e quando o sr/sra acordar, que são: (1) marcaremos quanto tempo o sr/sra gasta para sentir o gosto doce na boca de uns grãos que colocaremos em um lado do nariz, 2) coletaremos o catarro do nariz com um pincel e com uma pequena lavagem com soro fisiológico, e 3) coletaremos o ar que sai dos seus pulmões com um aparelho conectado à sua boca. Esses 3 exames são simples, fáceis mas o sr/sra pode sentir uma pequena cócega no nariz ou espirrar. Também poderá sentir pequeno desconforto por segurar o ar durante 10 segundos quando lavarmos o seu nariz com soro fisiológico. Após dois meses de uso da máscara durante a noite, uma médica coletará uma pequena amostra do seu sangue em sua veia de um dos braços.

Somente no final do estudo poderemos concluir a presença de algum benefício para o sr/sra, visto que ainda não sabemos se respirar mais pelo nariz ou mais pela boca pode gerar alterações no nariz durante o uso do tratamento com o aparelho.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. A principal investigadora é a Profa. Dra. Naomi Kondo Nakagawa, que pode ser encontrada no endereço Av. Dr. Arnaldo, 455 sala 1150. Telefone(s) (11) 30618529, (11) 9 9945-0626, Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho, telefone (11) 2661-5486 ou Dra. Juliana Araújo Nascimento, telefone (11) 9 8899-9934. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) –Av. Dr. Arnaldo, 455 – Instituto Oscar Freire – 2º andar— tel: 3061-8004, FAX: 3061-8004— E-mail: cep.fm@usp.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição;

Direito de confidencialidade – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente;

Direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas, quando em estudos abertos, ou de resultados que sejam do conhecimento dos pesquisadores;

Despesas e compensações: não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Compromisso do pesquisador de utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “Efeitos da respiração nasal, oral e oronasal sobre o transporte mucociliar nasal, as propriedades físicas do muco nasal, o pH e as citocinas em lavado nasal e pH do condensado do ar exalado de indivíduos com apneia obstrutiva do sono”.

Eu discuti com a Dra. Juliana Araújo Nascimento sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento hospitalar quando necessário. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal

Data ____/____/____

Assinatura da testemunha

Data ____/____/____

para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual.

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo

Data ____/____/____

Anexo C- Questionário de via aérea (SNOT-20)

AVALIAÇÃO DE RESULTADOS NASOSSINUSAIS. (SNOT-20)

Você encontrará abaixo uma lista de sintomas e consequências sociais e emocionais da sua rinossinusite. Gostaríamos de saber mais sobre estes problemas e pedimos que respondesse às seguintes perguntas da melhor maneira possível. Não há respostas certas ou erradas e somente você pode nos dar essas informações. Por gentileza, dê uma nota para seus problemas conforme se apresentaram nas duas últimas semanas. Obrigado por sua participação. Caso tenha alguma dúvida, peça a nossa ajuda imediatamente.

	Nenhum problema	Problema muito pequeno	Problema pequeno	Problema moderado	Problema sério	Pior problema possível	5 itens mais importantes
1. Considerando a gravidade do problema, quando aparece e a frequência com que acontece; dê uma nota para cada item abaixo de acordo com o grau de intensidade do problema. Faça um círculo ao redor do número que corresponde ao que você sente. Use a escala ao lado:							
1. Necessidade de assoar o nariz	0	1	2	3	4	5	☐
2. Espirros	0	1	2	3	4	5	☐
3. Nariz escorrendo	0	1	2	3	4	5	☐
4. Tosse	0	1	2	3	4	5	☐
5. Secreção nasal escorrendo para a garganta	0	1	2	3	4	5	☐
6. Secreção nasal grossa	0	1	2	3	4	5	☐
7. Ouvido tampado	0	1	2	3	4	5	☐
8. Tontura	0	1	2	3	4	5	☐
9. Dor de Ouvido	0	1	2	3	4	5	☐
10. Dor/ pressão na face	0	1	2	3	4	5	☐
11. Dificuldade de pegar no sono	0	1	2	3	4	5	☐
12. Acordar durante a noite	0	1	2	3	4	5	☐
13. Falta de uma boa noite de sono	0	1	2	3	4	5	☐
14. Acordar cansado	0	1	2	3	4	5	☐
15. Fadiga	0	1	2	3	4	5	☐
16. Produtividade diminuída	0	1	2	3	4	5	☐
17. Concentração reduzida	0	1	2	3	4	5	☐
18. Frustrado / Inquieto/ Irritado	0	1	2	3	4	5	☐
19. Triste	0	1	2	3	4	5	☐
20. Envergonhado com a doença	0	1	2	3	4	5	☐

2. Favor marcar os itens mais importantes que estão prejudicando sua saúde (máximo de 5 itens) _____ ↑

Anexo D - Escala de sonolência de Epworth

Sentado e lendo.....	() 0 () 1 () 2 () 3
Assistindo TV	() 0 () 1 () 2 () 3
Sentado em lugar público.....	() 0 () 1 () 2 () 3
Como passageiro de trem, carro ou ônibus....	() 0 () 1 () 2 () 3
Deitando-se para descansar á tarde.....	() 0 () 1 () 2 () 3
Sentado e conversando com alguém.....	() 0 () 1 () 2 () 3
Sentado calmamente após o almoço	() 0 () 1 () 2 () 3
Dentro de um carro com trânsito intenso....	() 0 () 1 () 2 () 3

TOTAL _____

Anexo E - Índice de qualidade do sono de Pittsburgh

Instruções:

- 1) As questões a seguir são referentes aos hábitos de sono apenas durante o mês passado.
- 2) Suas respostas devem indicar o mais corretamente possível o que aconteceu na maioria dos dias e noites do mês passado.
- 3) Por favor, responda a todas as questões.

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

HORÁRIO DE DEITAR: _____

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

QUANTOS MINUTOS DEMOROU PARA PEGAR NO SONO: _____

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

HORÁRIO DE ACORDAR: _____

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

HORAS DE SONO POR NOITE: _____

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

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

a) Demorar mais de 30 minutos para pegar no sono

() nenhuma vez

() menos de uma vez por semana

() uma ou duas vezes por semana

() três vezes por semana ou mais

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

() nenhuma vez

() menos de uma vez por semana

() uma ou duas vezes por semana

() três vezes por semana ou mais

c) Levantar-se para ir ao banheiro

() nenhuma vez

() menos de uma vez por semana

() uma ou duas vezes por semana

() três vezes por semana ou mais

d) Ter dificuldade para respirar

() nenhuma vez

() menos de uma vez por semana

() uma ou duas vezes por semana

() três vezes por semana ou mais

e) Tossir ou roncar muito alto

() nenhuma vez

() menos de uma vez por semana

() uma ou duas vezes por semana

() três vezes por semana ou mais

f) Sentir muito frio

() nenhuma vez

() menos de uma vez por semana

() uma ou duas vezes por semana

() três vezes por semana ou mais

g) Sentir muito calor

() nenhuma vez

() menos de uma vez por semana

() uma ou duas vezes por semana

() três vezes por semana ou mais

h) Ter sonhos ruins ou pesadelos

() nenhuma vez

() menos de uma vez por semana

() uma ou duas vezes por semana

() três vezes por semana ou mais

i) Sentir dores

() nenhuma vez

() menos de uma vez por semana

- ☐ uma ou duas vezes por semana ☐ três vezes por semana ou mais
- j) Outra razão, por favor, descreva:
Quantas vezes você teve problemas para dormir por esta razão durante o mês passado?
- ☐ nenhuma vez ☐ menos de uma vez por semana
☐ uma ou duas vezes por semana ☐ três vezes por semana ou mais
- 6) Durante o mês passado, como você classificaria a qualidade do seu sono?
- ☐ Muito boa ☐ ruim
☐ Boa ☐ muito ruim
- 7) Durante o mês passado, você tomou algum remédio para dormir, receitado pelo médico, ou indicado por outra pessoa (farmacêutico, amigo, familiar) ou mesmo por sua conta?
- ☐ nenhuma vez ☐ menos de uma vez por semana
☐ uma ou duas vezes por semana ☐ três vezes por semana ou mais
- Qual(is)?
- 8) Durante o mês passado, se você teve problemas para ficar acordado enquanto estava dirigindo, fazendo suas refeições ou participando de qualquer outra atividade social, quantas vezes isso aconteceu?
- ☐ nenhuma vez ☐ menos de uma vez por semana
☐ uma ou duas vezes por semana ☐ três vezes por semana ou mais
- 9) Durante o mês passado, você sentiu indisposição ou falta de entusiasmo para realizar suas atividades diárias?
- ☐ Nenhuma indisposição nem falta de entusiasmo
☐ indisposição e falta de entusiasmo pequenas
☐ Indisposição e falta de entusiasmo moderadas
☐ muita indisposição e falta de entusiasmo
- Comentários do entrevistado (se houver):
- 10) Você cochila? ☐ Não ☐ Sim
- Comentário do entrevistado (se houver):
- Caso Sim – Você cochila intencionalmente, ou seja, pôr que quer?
- ☐ Não ☐ Sim
- Comentários do entrevistado (se houver):
- Para você, cochilar é
- ☐ Um prazer ☐ Uma necessidade ☐ Outro – qual?
- Comentários do entrevistado (se houver):

8. REFERÊNCIAS

8. REFERÊNCIAS

- American Academy of Sleep Medicine. 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.
- Andrade RGS, Madeiro F, Piccin VS, Moriya HT, Schorr F, Sardinha PS, Gregório MG, Genta PR, Lorenzi-Filho G. Impact of acute changes in CPAP flow route in sleep apnea treatment. *Chest* .2016;150:1194–1201.
- Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy*.*Chest*.2004;126:1248–54.
- BaHammam AS, Singh T, George S, Acosta KL, Barataman K, Gacuan DE. Choosing the right interface for positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2017;3.
- Bakker JP, Neill AM, Campbell AJ. Nasal versus oronasal continuous positive upper airway pressure masks for obstructive sleep apnea: is this really a key point of effectiveness? *Sleep Breath*. 2013;17:1123–4.
- Beecroft J, Zanon S, Lukic D, Hanly P. Oral Continuous Positive Airway Pressure for Sleep Apnea. *Chest*. 2003;124:2200–08.
- Bergeron C, Kimoff J, Hamid Q. Obstructive sleep apnea syndrome and inflammation. *J Allergy Clin Immunol*.2005; 116: 1393–6.
- Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, et al. Validação da Escala de Sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol*.2009;35(9):877-83.
- Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, Vaughn BV for

the American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications, version 2.2. www.aasmnet.org. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.

Bezerra TFP, Piccirillo JF, Fornazieri MA, Pihan RRM, Abdo TGT, Pinna FR, Padua FGM, Voegels RL. Cross-cultural adaptation and validation of SNOT-20 in portuguese. *Int J Otolaryngol*. 2011;1-5.

Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, Sapene M, Martin F, Stach B, Grillet Y, Muir JF, Levy P, Series F, Pepin J-L, Scientific council of the sleep registry of the French Federation of Pneumology (OSFP). Type of mask may impact on continuous positive upper airway pressure adherence in apneic patients. *PLoS ONE*. 2013;8:e64382.

Boyd JH, Petrof BJ, Hamid Q, et al. Upper airway muscle inflammation and denervation changes in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:541–6.

Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res*. 1989;28:192–213.

Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.

Deshpande S, Joosten S, Turton A, Edwards BA, Landry S, Mansfield DR, Hamilton GS. Oronasal masks require a higher pressure than nasal and nasal pillow masks for the treatment of obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:1263–8.

Ebben MR, Oyegbile T, Pollak CP. The efficacy of three different mask styles on a PAP titration night. *Sleep Med*. 2012;13:645–9.

Eckert DJ, Malhotra A. Pathophysiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:144-53.

Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical

guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*.2009;5(3):263-76.

Ferguson KA, Cartwright R, Rogers R, Schmidt-Nowara W. Oral appliances for snoring and obstructive sleep apnea: a review. *Sleep*. 2006;29(2):244-62.

Fitzpatrick M, McLean H, Urton A, Tan A, O'Donnell D, Driver H. Effect of nasal or oral breathing route on upper airway resistance during sleep. *Eur Respir J*.2003;22:827–32.

Fitzpatrick MF, Driver HS, Chatha N, Vodue N, Girard AM. Partitioning of inhaled ventilation between the nasal and oral routes during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol*.2003;94:883-90.

Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, Landsberg R, Vaidyanathan K, Pieri S, et al. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1999 Dec;109(12):1901-7.

Gagnadoux F, Vaillant ML, Goupil F, Pigeanne T, Chollet S, Masson P, Humeau M, Bizieux-Thaminy A, Meslier N. Influence of marital status and employment status on long-term adherence with continuous positive airway pressure in sleep apnea patients. *PLoS ONE*. 2011;6(8):e22503.

Genta PR, Schorr F, Eckert DJ, Gebrim E, Kayamori F, Moriya HT, et al. Upper Airway Collapsibility is Associated with Obesity and Hyoid Position. *Sleep*.2014;37(10):1673-8.

Gleeson K, Zwillich C, Braier K, White D. Breathing route during sleep. *Am Rev Respir Dis*.1986;134:115–20.

Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study *Lancet Respir Med*.2015;3:310–8.

Hollowell DE, Suratt PM. Mandible position and activation of submental and masseter

- muscles during sleep. *J Appl Physiol.* 1991; 71: 2267–73.
- Huang YS, Guilleminault C. Pediatric obstructive sleep apnea and the critical role of oral-facial growth: evidences. *Front Neurol.* 2013; 22; 3:184.
- Ieto V, Kayamori F, Montes M, Hirata R, Gregório M, Alencar A, et al. Effects of oropharyngeal exercises on snoring: a randomized trial. *Chest.* 2015;148(3):683-91.
- Johns MW, A new method for measuring daytime sleepiness:The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.*1991;14(6):540-5.
- Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest.*2007;132:1057-72.
- Kim EJ, Choi JH, Kim KW, Kim TH, Lee SH, Lee HM, Shin C, Lee KY, Lee SH. The impacts of open-mouth breathing on upper airway space in obstructive sleep apnea: 3-D MDCT analysis. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011; 268 (4):533-9.
- Kim AM, Keenan BT, Jackson N, Chan EL, Staley B, Poptani H, et al. Tongue fat and its relationship to obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2014;37(10):1639–48.
- Kirkness JP, Madronio M, Stavrinou R, Wheatley JR, Amis TC. Relationship between surface tension of upper airway lining liquid and upper airway collapsibility during sleep in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *J Appl Physiol.*2003;95:1761-6.
- Koutsourelakis I, Vagiakis E, Roussos C, Zakyntinos S. Obstructive sleep apnoea and oral breathing in patients free of nasal obstruction. *Eur Respir J.*2006;28:1222-6.
- Kreivi HR, Virkkula P, Lehto JT, Brander PE. Upper airway symptoms in primary snoring in sleep apnea. *Act Otolaryngol.*2012;132(5):510-8.
- Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.*1997;127(1):581-7.
- Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, et al. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices

to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006;29(3):375-80.

Lam DJ, James KT, Weaver EM. Comparison of anatomic, physiological, and subjective measures of the nasal upper airway. *Am J Rhinol*. 2006; 20: 463-70.

Lebret M, Arnol N, Contal O, Martinot JB, Tamisier R, Pepin J-L, Borel J-C. Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2015;20:1123–30.

Lee SH, Choi JH, Shin C, Lee HM, Kwon SY. Lee SH. How does open-mouth breathing influence upper airway anatomy? *Laryngoscope*. 2007: 117:1102–6.

Liistro G, Rombaux P, Belge C, Dury M, Aubert G, Rodenstein DO. High Mallampati score and nasal obstruction are associated risk factors for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2003;21(2):248-52.

Lofaso F, Coste A, d'Ortho MP, Zerah-Lancner F, Delclaux C, Goldenberg F, Harf A. Nasal obstruction as a risk factor for sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J*. 2000;16(4):639-43.

Madronio MR, Somma ED, Stavrinou R, Kirkness JP, Goldfinch E, Wheatley JR, Amis TC. Older individuals have increased oro-nasal breathing during sleep. *Eur Respir J*. 2004;24:71-7.

McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, Chen R, Drager LF, Liu Z, Chen G, Du B, McArdle N, Mukherjee S, Tripathi M, Billot L, Li Q, Lorenzi-Filho G, Barbe F, Redline S, Wang J, Arima H, Neal B, White DP, Grunstein RR, Zhong N, Anderson CS, SAVE Investigators and coordinators. CPAP for prevention of cardiovascular events in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2016; 375: 919-31.

McLean HA, Urton AM, Driver HS, Tan AKW, Day AG, Munt PW, Fitzpatrick MF. Effect of treating severe nasal obstruction on the severity of obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2005; 25: 521–7.

- McNicholas WT, Tarlo S, Cole P, Zamel N, Rutherford R, Griffin D, Phillipson EA. Obstructive apneas during sleep in patients with seasonal allergic rhinitis. *Am Rev Respir Dis.*1982;126:625-8.
- Meurice JC, Marc I, Carrier G, Series F. Effects of mouth opening on upper airway collapsibility in normal sleeping subjects. *Am J Respir Crit Care Med.*1996;153:255–9.
- Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, Crapo R, et al. Series “ATS/ERS Task Force: Standardization of lung function testing”. *Eur Respir J.*2005;26:319–38.
- Miyamoto K, Ozbek MM, Lowe AA, Sjöholm TT, Love LL, Fleetham JA, Ryan CF. Mandibular posture during sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Arch Oral Biol.* 1999; 44: 657–64.
- Mortimore IL, Whittle AT, Douglas NJ. Comparison of nose and face mask CPAP therapy for sleep apnoea. *Thorax.* 1998;53:290–2.
- Nashi N, Kang S, Barkdull GC, Lucas J, Davidson TM. Lingual fat at autopsy. *Laryngoscope* 2007;117(8):1467–73.
- Ohki M, Usui N, Kanazawa H, Hara I, Kawano K. Relationship between oral breathing and nasal obstruction in patients with obstructive sleep apnea. *Acta Otolaryngol Suppl.* 1996; 523: 228-30.
- Peppard PE, Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA.* 2000;284(23):3015-21.
- Pereira CAC, Sato T, Rodrigues SC. Novos valores de referência para espirometria forçada em adultos brasileiros de raça branca. *J Bras Pneumol.*2007;33(4):397-406.
- Pervénagie DA, De Meyer MM, Claeys S. Sleep, Breathing and the nose. *Sleep Medicine Reviews.* 2005;9:437–51.
- Piccirillo JF, Merritt MG, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-

Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2002; 126:41–7.

Preis SR, Massaro JM, Hoffmann U, D’Agostino RB Sr, Levy D, Robins SJ et al. Neck circumference as a novel measure of cardiometabolic risk: the Framingham Heart Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2010;95:3701-10.

Prosise GL, Berry RB. Oral-nasal continuous positive upper airway pressure as a treatment for obstructive sleep apnea. *Chest.* 1994; 106 (1): 180–186.

Rappai M, Collop N, Kemp S, deShazo R. The nose and sleep-disordered breathing: What we know and what we do not know. *Chest.* 2003;124:2309–23.

Ray CS, Sue DY, Bray G, Hansen JE, Wasserman K. Effects of obesity on respiratory function. *Am Rev Respir Dis.* 1983;128(3):501-6.

Roithmann R, Cole P, Chapnik J, et al. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal patency: a correlative study. *J Otolaryngol.* 1994; 23: 454-8.

Saboisky JP, Butler JE, McKenzie DK, Gorman RB, Trinder JA, White DP, Gandevia SC. Neural drive to human genioglossus in obstructive sleep apnoea. *J Physiol.* 2007;585(1):135-46.

Schell AE, Soose RJ. Positive airway pressure adherence and mask interface in the setting of sinonasal symptoms. *Laryngoscope.* 2016;

Suratt PM, Turner BL, Wilhoit SC. Effect of intranasal obstruction on breathing during sleep. *Chest.* 1986;90:324–9.

Taranto-Montemurro L, Messineo L, Corda L, Redolfi S, Ferliga M, Tantucci C. Oronasal masks require higher levels of positive upper airway pressure than nasal masks to treat obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2014;18 (4):845-9.

Teo M, Amis T, Lee S, Falland K, Lambert S, Wheatley J. Equivalence of nasal and oronasal masks during Initial CPAP titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep;*

2011;34(7):951-5.

Tsuda H, Lowe AA, Chen H, Fleetham JA, Ayas NT, Almeida FR. The relationship between mouth opening and sleep stage-related sleep disordered breathing. *J Clin Sleep Med*. 2011; 7: 181–6.

Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo epidemiologic sleep study. *Sleep Medicine*. 2010;11:441–6.

Van Cauwenberge, Sys L, De Belder T, Watelet JB. Anatomy and physiology of the nose and the paranasal sinuses. *Immunol Allergy Clin North Am*. 2004; 24 (1): 1–17.

Verma M, Seto-Poon M, Wheatley JR, Amis TC, Kirkness JP. Influence of breathing route on upper airway lining liquid surface tension in humans. *J Physiol*. 2006;574(3):859-66.

Warren DW, Hairfield WM, Seaton D, Morr KE, Smith LR. The relationship between nasal airway size and nasal-oral breathing. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1988;93:289-93.

Watanabe T, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(2):260-5.

Weaver TE, & Grunstein RR. Adherence to Continuous Positive Airway Pressure Therapy. *The Proceedings of the American Thoracic Society*. 2008;3:173-8.

Wellman A, Malhotra A, Jordan AS, Stevenson KE, Gautam S, White DP. Effect of oxygen in obstructive sleep apnea: role of loop gain. *Respir Physiol Neurobiol*. 2008;162(2):144-51.

White D, Cadieux R, Lombard R, Bixler E, Kales A, Zvillich C. The effects of nasal anesthesia on breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1985;132:972–5.

World Health Organization. Global surveillance, prevention and control of chronic

respiratory diseases: a comprehensive approach, Geneva; WHO.2007.

Young T, Blustein J, Finn L, Palta M. Sleep-disordered breathing and motor vehicle accidents in a population-based sample of employed adults. *Sleep*,1997;20(8):608-13.

9. APÊNDICES

9. APÊNDICES

Apêndice A. Relato de caso intitulado “*Body Position May Influence Oronasal CPAP Effectiveness to Treat AOS*” publicado no *Journal Clinical Sleep Medicine*. 2016;12(3):447-8. doi: 10.5664/jcsm.5602

Short title: Body position and oronasal CPAP

Keywords: obstructive sleep apnea, continuous positive airway pressure, titration, supine, oral mask

Juliana Araújo Nascimento, BSc^{1,2}; Tômas de Santana Carvalho, BSc^{1,2}; Henrique Takachi Moriya, PhD³; Paulo Henrique Sousa Fernandes²; Rafaela Garcia Santos de Andrade, BSc²; Pedro Rodrigues Genta, MD, PhD²; Geraldo Lorenzi-Filho MD, PhD²; Naomi Kondo Nakagawa, PhD^{1,2}

¹Department of Physiotherapy, Communication Science and Disorders and Occupational Therapy, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil; ²Sleep Laboratory, Pulmonary Division, Heart Institute, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Brazil; ³Biomedical Engineering Laboratory, Telecommunication and Control Engineering Department, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, Brazil

DISCLOSURE STATEMENT: This was not an industry supported study. Financial support was provided by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2013/13598-9) and CNPq (470356/2013-8). The authors have indicated no financial conflicts of interest.

Introduction

CPAP applied by a nasal mask is the gold standard treatment of obstructive sleep apnea (AOS). Oronasal masks are an alternative interface that can be used, especially in subjects with predominant oral breathing.^{1,2} However, oronasal masks have higher costs, are associated with larger leaks and higher residual apnea-hypopnea index (AHI), and in some cases may be ineffective. This case report was approved by the local ethics committee (CEP-FMUSP 102/13).

Report of Case

A 60-year-old female had loud snoring with suspected obstructive sleep apnea (AOS)

and was referred to the sleep outpatient clinic. She complained of excessive diurnal somnolence (Epworth Sleepiness Scale score = 20). On physical examination, her body mass index was 31 kg/m². She presented a narrow oral cavity (modified Mallampati class IV) with no significant facial anatomy abnormalities. The patient reported difficulty with nasal breathing; however, nasoendoscopy showed no significant nasal obstruction. A full baseline polysomnography (PSG) showed severe AOS (apnea-hypopnea index: AHI = 80 events/h, minimal oxygen saturation: MinO₂Sat = 58%) that was not dependent on supine position (supine and non-supine AHI = 71 and 88 events/h, respectively). A second PSG for continuous positive airway pressure (CPAP) titration was performed using an oronasal mask. CPAP was titrated up to 16 cm H₂O with persistent residual events (residual AHI = 10 events/h and MinO₂Sat = 84%), which were present at all CPAP levels tested. All obstructive events occurred at the supine position (Panel A). A third PSG study for CPAP titration was performed using a nasal mask and showed abolishment of respiratory events with CPAP at 7 cm H₂O (residual AHI = 2 events/h and MinO₂Sat = 90%)(Panel B). CPAP titration was performed manually by a sleep technician on both CPAP titration nights.

Discussion

AOS treatment with CPAP was first conceived to be applied by a nasal mask because the pressure through the nose would displace the tongue forward. Early clinical observations showed that oronasal interfaces can be an effective alternative, particularly in patients with nasal issues.^{1,2} However, there is evidence that the use of oronasal interface is associated with higher therapeutic CPAP level, higher leak and lower effectiveness to treat AOS compared to nasal CPAP.^{3,4} The present clinical case describes one patient with severe AOS who was not adequately treated with CPAP via oronasal mask despite high CPAP levels, but was successfully titrated with a nasal mask to a relatively low CPAP level, independent of body position. When there was a coincidence of oronasal CPAP during supine position, obstructive events were not abolished, despite titration up to 16 cm H₂O. In contrast, when lateral decubitus was adopted by the patient using an oronasal interface, a CPAP of 16 cm H₂O was able to control obstructive events, probably by decreasing the collapsibility in the pharynx.⁵ Therefore, the interaction between supine position and the oronasal interface may have resulted in posterior tongue displacement and airway obstruction. Alternatively, the oronasal interface by itself may have led to airway narrowing through posterior mandible

displacement, mouth opening, or failure to improve the transmural pressure gradient between nasal and oral cavities, as well as intermediate palatal position resulting from oronasal breathing.⁶ In conclusion, this is a unique case reporting the interaction between supine position and CPAP for AOS treatment applied through an oronasal interface that resulted in persistency of obstructive events.

REFERENCES

1. Prosise GL, Berry RB. Oral-nasal continuous positive airway pressure as a treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 1994;106:180-6.
2. Sanders MH, Kern NB, Stiller RA, Strollo PJ, Martin TJ, Atwood CW. CPAP therapy via oronasal mask for obstructive sleep apnea. *Chest* 1994;106:774-9.
3. Kaminska M, Montpetit A, Mathieu A, Jobin V, Morisson F, Mayer P. Higher effective oronasal versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: effect of mandibular stabilization. *Can Respir J* 2014;21:234-8.
4. Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *Plos One* 2013;8:1-8.
5. Isono S, Tanaka A, Nishino T. Lateral position decreases collapsibility of the passive pharynx in patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2002;97:780-5.
6. Liang Y, Kimball WR, Kacmarek RM, Zapol WM, Jiang Y. Nasal ventilation is more effective than combined oral-nasal ventilation during induction of general anesthesia in adult subjects. *Anesthesiology* 2008;108:998-1003.

Figure 1. Panel A. CPAP titration up to 16 cm H₂O showed a residual AHI of 10 events/h. The patient slept in lateral-decubitus during most of the night. However, observe that obstructive events returned in supine (arrows) and were not dependent on CPAP level that was titrated up to 16 cm H₂O. **Panel B.** In contrast, nasal CPAP at 7 cm H₂O was effective to abolish respiratory events.

Apêndice B. Artigo intitulado “Breathing route in control and OSA patients while awake

and sleep” enviado para publicação à *European Respiratory Journal*

Juliana Araújo Nascimento^{1,2}, Pedro Rodrigues Genta², Paulo Henrique Sousa Fernandes², Lucia Pereira Barroso⁴, Tômas de Santana Carvalho^{1,2}, Henrique Takachi Moriya³, Fernanda Viana Madeiro², Geraldo Lorenzi-Filho², Naomi Kondo Nakagawa^{1,2}

1. Department of Physiotherapy, LIM-34, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2. Sleep Laboratory, Pulmonary Division, Heart Institute (InCor), Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 3. Biomedical Engineering Laboratory, Telecommunication and Control Engineering Department, Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, and 4. Department of Statistics, Instituto de Matemática e Estatística da Universidade de São Paulo.

Short-title: Breathing route in OSA patients

Key-words: obstructive sleep apnea, breathing route, nasal symptoms, oronasal breathing, sleep

Financial support: This study was supported by Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (2013/13598-9 and 2017/10372-3) and National Council of Research (CNPq 470356/2013-8).

Disclosure Statement: The authors disclose any conflict of interest and any off-label or investigational use. The authors also had no financial support of any industry.

Authors contributions:

Conceived and designed the experiments: JAN, NKN, PRG, HTM, GLF.

Performed the experiments: JAN, TSC, PHSF, FVM.

Analyzed the data: JAN, NKN, LPB, HTM, PRG.

Wrote the manuscript: JAN, NKN, PRG, GLF.

Approved the final manuscript: JAN, PRG, LPB, TSC, FVM, PHSF, HTM, GLF, NKN.

Abstract

Background: Oronasal breathing may adversely impact OSA patients either by increasing upper airway collapsibility or by influencing CPAP treatment outcomes. Although self-reported oronasal breathing is commonly used as evidence for oronasal CPAP prescription, the association between self-reported and objectively measured breathing route is not

known. We hypothesized that objectively measured oronasal breathing is more common in OSA patients than in controls but is not associated with self-reported breathing route. **Methods:** Nine controls and 17 OSA patients underwent overnight polysomnography with oronasal mask with 2 sealed compartments attached to 2 independent pneumotacographs and answered questionnaires about nasal symptoms and perceived breathing route. **Results:** Compared to controls, oronasal breathing was more frequent in OSA patients than controls both while awake (65 vs 0%) and sleep (71 vs 22%) ($p=0.01$). Oronasal breathing was associated with OSA severity, increasing age and higher neck circumference ($p<0.05$). Self-reported oronasal breathing was common in OSA patients (59%) but did not have agreement with objective measures. **Conclusions:** Oronasal breathing is more common among OSA patients than controls both during wakefulness and sleep and is associated with OSA severity and anthropometric measures. Self-perception does not accurately predict objectively measured preferential breathing route.

Introduction:

Obstructive sleep apnea (OSA) is extremely common among adults in the general population and is associated with increased morbidity and mortality [1,2]. Nasal obstruction and oronasal breathing are common among OSA patients [3,4]. Oronasal breathing may adversely impact OSA patients either by increasing upper airway collapsibility or by influencing CPAP treatment outcomes [5]. Self-reported oronasal breathing is a common reason for oronasal CPAP prescription [6,7,8]. However, oronasal CPAP has been linked to poorer outcomes as compared to nasal CPAP [9,10].

Few studies using qualitative measurements of nasal and oral flow have showed that OSA patients spend more time during stable sleep with oronasal breathing than controls [3]. It is unclear if oronasal breathing is a cause or consequence of OSA. Oronasal breathing may be a consequence of nasal obstruction, a common disorder among OSA patients [11]. Nasal obstruction and oronasal breathing during childhood may alter craniofacial growth and increase upper airway resistance leading to a predisposition for adulthood OSA [12]. Oronasal breathing has been shown to increase upper airway collapsibility due to several mechanism including mouth opening, increased upper airway mucosal surface tension and decreased genioglossus muscle activity[13,14,15,16]. On the other hand, oronasal breathing in OSA patients may be a consequence of repetitive episodes of mouth opening at the

termination of obstructive apneas.

Oronasal CPAP is prescribed for 25-50% of OSA patients [17,18,19]. Self-reported oronasal breathing may influence the choice between nasal and oronasal masks for CPAP treatment of OSA patients [6,7]. However, oronasal CPAP is associated with poorer adherence, higher residual apnea-hypopnea index (AHI) and higher therapeutic CPAP levels than nasal CPAP [9,10,18]. Nasal obstruction self-perception has been shown to be poorly associated with objective measures of nasal patency [20,21]. The accuracy of self-reported breathing route and objectively measured breathing route has not been investigated.

We hypothesized that objectively measured oronasal breathing is more common among OSA patients than controls both during wakefulness and sleep but self-reported breathing route does not predict objectively measured breathing route. We further hypothesized that factors including nasal symptoms and obstructive apneas may be associated with the oronasal breathing in patients with OSA.

Methods

Adult patients of both sexes under investigation of OSA were recruited from the outpatient sleep clinic (Hospital das Clinicas, University of Sao Paulo). In addition, university employees with no history of snoring and pulmonary disease were invited to participate as controls. Subjects with upper or lower airway infection in the last 30 days, previous upper airway surgery, asthma, chronic obstructive pulmonary disease, fixed bilateral nasal obstruction and current smokers and ex-smokers (quieted smoking <1 year) were excluded. Patients with current or previous treatments for OSA were also excluded. The local Ethics Committee approved this study (number 102/13).

Clinical Evaluation

Clinical history, level of excessive daytime sleepiness (Epworth Sleepiness Scale) [22] and anthropometric data were obtained from all subjects by one investigator. The subjects were asked a specific question about their preferential route of breathing: nasal or oronasal. In addition, five questions were extracted from the Sino-Nasal Outcome Test questionnaire (SNOT-20) [23,24]. Briefly, subjects were asked to rate from 0 (no problem) to 5 (as bad as it can be) the following symptoms domains: need to blow nose, sneezing, runny nose, post-nasal discharge thick nasal and discharge. Scores ≥ 1 were classified as

positive for that specific symptom domain.

Baseline Polysomnography (PSG)

All subjects underwent a baseline diagnostic overnight polysomnography (N7000, Embla Systems, California, USA) with electroencephalography, electro-oculography, submental and tibial electromyography, pulse oximetry and position sensor. Respiration was monitored with oronasal thermistor, nasal pressure cannula for airflow monitoring, ribcage and abdominal movements using respiratory inductance plethysmography belts. The analysis was performed according to the American Association Sleep Medicine [25]. OSA was defined if $AHI \geq 15$ events/hour.

Polysomnography for Objective Route of Breathing Analysis

All subjects were submitted to a second PSG for assessment of the breathing route. The subjects slept with a full PSG montage similar to the baseline study except for nasal cannula and thermistor, which were substituted by an oronasal mask divided in sealed nasal and oral compartments (7900, Hans Rudolph, Kansas City, USA). Two independent pneumotachographs (3700 series, Hans Rudolph, Kansas City, USA) connected to a differential pressure transducer and an amplifier (DC 280, Validyne, California, USA) were attached to the nasal and oral compartments (Fig. 1A). Airflow data from the pneumotachographs were acquired using LabVIEW (National Instruments Corp., Texas, USA) (Figure 1B) and continuously sent to the PSG system.

Objective Breathing Route Analyses

Qualitative Analysis: The preferential breathing route of each subject was analyzed at two separate moments: wakefulness and sleep, as follows. All inspirations during wakefulness before sleep onset were included. During sleep all inspirations of at least 2 minutes of stable sleep stages (N2 or N3) without arousals and respiratory events were analyzed. The breathing route of OSA patients that did not have at least 2-minute period of stable sleep was analyzed using the inspirations before and after all obstructive apneas.

To classify the breathing route of each subject, the following rules were used. First, we classified the breathing route in each inspiration as nasal if no inspiratory oral flow was detected. In contrast, if any oral flow was detected, that particular breath was classified as

oronasal. Finally, the preferential breathing route of each subject during wakefulness and sleep was classified according to the percentage of nasal and oronasal breaths. Nasal breather when $\geq 60\%$ of inspirations were nasal [26].

Preferential breathing route behavior before-after obstructive apnea

The preferential breathing route behavior before-after of all obstructive apneas in patients with OSA were analyzed. Three consecutive inspirations immediately before and 3 consecutive inspirations immediately after each obstructive apnea were classified as nasal or oronasal. The preferential breathing route of that period was classified as oronasal if at least one out of 3 breaths was oronasal. The preferential breathing route behavior before-after each obstructive apnea was classified in 4 categories: oronasal-oronasal, nasal-nasal, nasal-oronasal and oronasal-nasal.

Quantitative Analysis: Percentage of inspiratory nasal and oral tidal volume was independently calculated using the sum of all inspirations during a representative epoch of 2-minute during stable breathing while awake and during sleep with the aid of a software (Matlab Program R2011, Mathworks, Massachusetts, USA). Patients with OSA with no stable breathing during sleep had 18 inspirations analyzed (3 inspirations before + 3 inspirations after 3 obstructive apneas).

Statistical analysis

Statistics analysis was performed with Minitab version 17 (Minitab Inc., Pennsylvania, USA) and R software (R project, Vienna, Austria). Among demographic and clinical characteristics, categorical variables (absolute numbers and proportions) were analyzed using Chi-square or Fisher's exact test, and continuous variables (mean $\pm$ SD) or median (25-75% quartiles) were analyzed using T-test or Mann-Whitney test, when appropriate. Logistic Regression model was performed considering groups (control and OSA patients) and conditions (awake and sleep) as fixed effects and oronasal breather as the dependent variable. The Cohen's Kappa Coefficient was used to analyze agreements between self-reports and objective breathing route. Two-way ANOVA for repeated measures was used to analyze tidal volume and respiratory rate (parametric analysis), and percentages of oral breathing route tidal volume (non-parametric analysis) as dependent

variables between groups (control and OSA patients) and conditions (awake and sleep). The Spearman Rank Correlation Coefficient was performed to determine associations between tidal volume and age, neck circumference, BMI and AHI. The McNemar's test was performed to analyze preferential breathing route behavior before-after obstructive apneas. The significance level was set at $p\text{-value} < 0.05$.

Results

Thirty patients with suspected OSA and 11 university employees with no symptoms were invited for the study and 26 subjects (9 controls and 17 OSA patients) completed the study (Fig. 2). Demographic, clinical and sleep characteristics of the population studied are described in Table 1. Controls and OSA patients had similar sex distribution, co-morbidities, use of medications and nasal symptoms. OSA patients were older, had higher body mass index, and larger neck circumference than controls.

All subjects in the study had qualitative analysis of breathing route while awake and the median (25-75% quartiles) number of breaths per subject analyzed in controls was similar to OSA patients [103(45-226) and 89(62-169) breaths, respectively, $p=0.979$]. All controls and 10 patients with OSA had qualitative analysis of breathing route during stable sleep. Seven OSA patients did not have sufficient stable sleep and the breathing route during sleep was determined using periods of apneas (see Methods). The median (25-75% quartiles) number of breaths per patient analyzed during sleep in the controls was higher than OSA patients [2006(1144-3015) and 384(188-938)] breaths, respectively, $p<0.001$].

Among the control group, all subjects were classified as nasal breathers while awake. The mean $\pm$ SD group data percentage of nasal inspiration while awake was $96 \pm 6\%$. During sleep, two out of 9 control subjects were classified as oronasal breather. The mean group data percentage of nasal inspiration was $75 \pm 21\%$. In contrast, only 35% and 30% of patients with OSA were classified as preferential nasal breathers while awake and sleep, respectively. In the OSA group the mean $\pm$ SD group data percentage of nasal inspiration while awake and sleep was $38 \pm 44\%$ and $41 \pm 38\%$, respectively. The proportion of preferential nasal breathers both awake and asleep was significantly higher in control than OSA group (Fig. 3).

When all obstructive apneas were analyzed independently ($n=756$), 78% did not change the preferential route before vs after apnea (i.e.: oronasal-oronasal or nasal-nasal),

13% changed from oronasal to nasal and 9% changed from nasal to oronasal ($p=0.007$). The specific behavior of breathing route before-after apneas of each OSA patient is shown in Figure 4.

Preferential oronasal breathing route in controls and OSA patients was self-reported by 2 out of 9 controls and 10 out of 17 OSA patients (22% and 59%, respectively, $p=0.110$). However, there was poor agreement between the self-reported preferential breathing route and the qualitative analysis of breathing route in controls ($Kappa=0.36$) and there were no agreements in OSA group either awake or asleep ($Kappa=-0.12$ and $Kappa=-0.02$, respectively) (Fig. 5). Considering the entire population, we did not find significant associations between the presence of nasal symptoms, including need to blow nose ($p=0.267$), sneezing ($p=0.695$), runny nose ($p=0.695$), post-nasal discharge ($p=0.692$), thick nasal discharge ($p=0.306$) and oronasal breathing during sleep and awake (p not shown for the sake of simplicity).

The quantitative analysis of breathing route showed higher proportion of inspired oral tidal volume in OSA patients while awake and sleep than controls ($p<0.001$). Tidal volume and respiratory rate were similar between controls and OSA patients while awake and sleep (Table 2).

There were positive correlations between proportion of oral tidal volume over the total tidal volume during sleep and age ($r=0.60$ and $p=0.001$), neck circumference ($r=0.46$ and $p=0.017$) and AHI ($r=0.41$ and $p=0.038$). There was no significant correlation between proportion of oral tidal volume over to total tidal volume and body mass index ($r=0.28$ and $p=0.161$) (Fig. 6).

Discussion

Our study objectively measured the breathing route in controls and patients with OSA while awake and asleep. The novel findings are: 1. While controls breathe preferentially through the nose, patients with OSA are predominant oronasal breathers both awake and asleep. 2. Patients with OSA frequently self-report to be oronasal breathers. However, there is no agreement between self-reported and objective measures of breathing route both awake and asleep among patients with OSA. Moreover, the presence of nasal symptoms is not associated with oronasal breathing route 3. Obstructive apneas do not significantly impact the preferential breathing route since the preferential breathing route does not change before

and after the majority of obstructive events. Moreover, the change (from nasal to oronasal or oronasal to nasal) does not show a specific pattern. 4. Oronasal breathing both awake and asleep is associated with several factors, including age, OSA severity and neck circumference.

Our study confirmed previous investigations by showing that nasal breathing is the preferential breathing route both awake and asleep in controls [27,28]. In contrast, patients with OSA were predominantly oronasal breathers both while awake and sleep (65 and 71%, respectively). One previous study showed that 30% of all analyzed breaths during stable sleep were oronasal. However, the study with OSA patients only used indirect measures of oronasal flow (nasal cannula and oral thermistor) [3]. Our objective measurements of nasal and oral tidal volume using pneumotacographs showed a much higher proportion of oronasal breaths (62% and 59% while awake and sleep, respectively). Interestingly enough, a high proportion of patients with OSA self-reported to be predominantly oronasal breather. However, there was no significant agreement between patient self-perceived predominant breathing route, presence or absence of nasal symptoms and the objectively measured breathing route both awake and asleep. This observation is to some extent in line with the literature that shows poor correlation between the perception of nasal obstruction and the objective measurement of nasal patency [20,21]. One important clinical implication of our findings concerns to the choice between nasal or oronasal mask for OSA treatment with CPAP. Our study suggests that the mask choice should neither be based on patient self-reported perception of breathing route nor in the presence or absence of nasal symptoms because they do not correlate well with the objectively measured breathing route. In addition, while most OSA patients are predominantly oronasal breathers when sleeping without CPAP, nasal masks are still well accepted by most of the patients. One explanation for this apparent paradox is that nasal CPAP for OSA treatment can convert predominantly oronasal breathers into nasal breathers [29].

The reasons why patients with OSA are frequently oronasal breathers are not completely understood. One possibility is that nasal obstruction and oral breathing at young age would alter craniofacial growth and predispose to OSA during adulthood [12]. Patients with fixed bilateral nasal obstruction were excluded from our study. OSA is also independently associated with nasal symptoms [30]. Nasal symptoms were highly frequent among patients with OSA but also common in the control group in our study (Table 1).

Another possibility is that most subjects would be naturally nasal breathers and that obstructive apneas might be terminated with oronasal breathing. Therefore, repetitive obstructive events would gradually transform nasal breathers into oronasal breathers. However, we found no evidence for this hypothesis. Among 427 obstructive events that were preceded by nasal breathing, only 66 (15%) were terminated with oronasal breathing. Conversely, among the 329 obstructive apneas that were preceded by oronasal breathing, 102 events (31%) converted into nasal breathing. In the present study, we found a moderate correlation between oronasal breathing during sleep not only with OSA severity but also with age and neck circumference. One previous study that measured indirectly nasal and oral flow with nasal cannula and oral thermistor also found similar correlations between oronasal breathing and OSA severity [3]. Another study in healthy subjects also using surrogate markers of breathing route found that increasing age and obesity were risk factors for oronasal breathing. Increasing age may affect the tone of muscles involved in keeping the mouth closed [31]. We speculate that obesity and increased neck circumference are associated with increased submandibular tissue loads causing an imbalance between mouth shutting and opening forces.

Our study has several limitations. The number of subjects and patients studied was relatively small. However, this was a physiological study with well instrumented patients and the preferential breathing pattern in controls and OSA patients is clearly different. In our study, controls and patients were not well matched for covariates that may have influenced our results. However, independent of the exact mechanisms leading to oronasal breathing, our study showed while controls frequently breathe through the nose during sleep, the majority of the typical OSA patients are oronasal breathers during sleep.

Conclusions

Oronasal breathing may play a significant role in OSA pathogenesis and influence treatment with CPAP. We provided evidence that, in contrast to controls, patients with OSA are preferentially oronasal breathers while awake in the supine position before and during sleep. Patients with OSA frequently report nasal symptoms and preferential oronasal breathing. However, self-perception does not accurately predict objectively-measured preferential breathing route. Oronasal breathing is associated with OSA severity, increasing age and higher neck circumference.

Acknowledgements: The authors thank Dr. Daniel Queiróz, Mr. Valdecir Marlluve and Mr.

Gabriel Chang for helping us with statistics. We also thank Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo for the financial support (FAPESP 2013/13598-1 and 2017/10372-3) and the Brazilian National Council of Research (CNPq 470356/2013-8).

References

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, Mooser V, Preisig M, Malhotra A, Waeber G, Vollenweider P, Tafti M, Haba-Rubio J. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study *Lancet Respir Med*. 2015; 3:310–318.
2. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010; 11:441–446.
3. Koutsourelakis I, Vagiakis E, Roussos C, Zakyntinos S. Obstructive sleep apnoea and oral breathing in patients free of nasal obstruction. *Eur Respir J*. 2006; 28:1222–1228.
4. Kreivi HR, Virkkula P, Lehto JT, Brander PE. Upper airway symptoms in primary snoring in sleep apnea. *Acta Otolaryngol*. 2012; 132 (5): 510-518.
5. Andrade RGS, Madeiro F, Piccin VS, Moriya HT, Schorr F, Sardinha PS, Gregório MG, Genta PR, Lorenzi-Filho G. Impact of acute changes in CPAP flow rate in sleep apnea treatment. *Chest*. 2016; 150: 1194–1201.
6. Prosise GL, Berry RB. Oral-nasal continuous positive upper airway pressure as a treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 1994; 106 (1): 180–186.
7. BaHammam AS, Singh T, George S, Acosta KL, Barataman K, Gacuan DE. Choosing the right interface for positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2017; 3.
8. Lebreton M, Arnol N, Contal O, Martinot JB, Tamisier R, Pepin J-L, Borel J-C. Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP-treated obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2015; 20: 1123–1130.
9. Bakker JP, Neill AM, Campbell AJ. Nasal versus oronasal continuous positive upper airway pressure masks for obstructive sleep apnea: is this really a key point of effectiveness? *Sleep Breath*. 2013; 17: 1123–1124.
10. Ebben MR, Oyegbile T, Pollak CP. The efficacy of three different mask styles on a PAP titration night. *Sleep Med*. 2012; 13: 645–649.
11. Ohki M, Usui N, Kanazawa H, Hara I, Kawano K. Relationship between oral breathing and nasal obstruction in patients with obstructive sleep apnea. *Acta Otolaryngol Suppl*. 1996; 523: 228-30.
12. Huang YS, Guilleminault C. Pediatric obstructive sleep apnea and the critical role of oral-facial growth: evidences. *Front Neurol*. 2013; 22; 3:184.
13. Meurice JC, Marc I, Carrier G, Series F. Effects of mouth opening on upper airway collapsibility in normal sleeping subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996; 153: 255–259.
14. Verma M, Seto-Poon M, Wheatley JR, Amis TC, Kirkness JP. Influence of breathing route on upper airway lining liquid surface tension in humans. *J Physiol*. 2006; 574 (3): 859-866.
15. Kirkness JP, Madronio M, Stavrinou R, Wheatley JR, Amis TC. Relationship between surface tension of upper airway lining liquid and upper airway collapsibility during sleep in obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *J Appl Physiol*. 2003; 95: 1761-1766.
16. White D, Cadieux R, Lombard R, Bixler E, Kales A, Zwillich C. The effects of nasal anesthesia on breathing during sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1985; 132:972–975.

17. Deshpande S, Joosten S, Turton A, Edwards BA, Landry S, Mansfield DR, Hamilton GS. Oronasal Masks Require a Higher Pressure than Nasal and Nasal Pillow Masks for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2016; 12:1263–1268.
18. Taranto-Montemurro L, Messineo L, Corda L, Redolfi S, Ferliga M, Tantucci C. Oronasal masks require higher levels of positive upper airway pressure than nasal masks to treat obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014; 18 (4): 845-849.
19. Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, Sapene M, Martin F, Stach B, Grillet Y, Muir JF, Levy P, Series F, Pepin J-L, Scientific Council of The Sleep Registry of the French Federation of Pneumology (OSFP). Type of mask may impact on continuous positive upper airway pressure adherence in apneic patients. *PLoS ONE*. 2013; 8:e64382.
20. Roithmann R, Cole P, Chapnik J, et al. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal patency: a correlative study. *J Otolaryngol*. 1994; 23:454-458.
21. Lam DJ, James KT, Weaver EM. Comparison of anatomic, physiological, and subjective measures of the nasal upper airway. *Am J Rhinol*. 2006; 20: 463-470.
22. Johns MW, A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991; 14 (6): 540-545.
23. Piccirillo JF, Merritt MG, Richards ML. Psychometric and clinimetric validity of the 20-Item Sino-Nasal Outcome Test (SNOT-20). *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2002; 126: 41–47.
24. Bezerra TFP, Piccirillo JF, Fornazieri MA, Pihan RRM, Abdo TGT, Pinna FR, Padua FGM, Voegels RL. Cross-cultural adaptation and validation of SNOT-20 in portuguese. *International Journal of Otolaryngology*. 2011; 1-5.
25. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2. www.aasmnet.org. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
26. Warren DW, Hairfield WM, Seaton D, Morr KE, Smith LR. The relationship between nasal upper airway size and nasal-oral breathing. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 1988; 93: 289-293.
27. Gleeson K, Zwillich CW, Braier K, White DP. Breathing route during sleep. *Am Rev Respir Dis*. 1986; 134: 115–120.
28. Fitzpatrick MF, Driver HS, Chatha N, Vodue N, Girard AM. Partitioning of inhaled ventilation between the nasal and oral routes during sleep in normal subjects. *J Appl Physiol*. 2003; 94: 883-890.
29. Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy*. *Chest*. 2004; 126:1248–1254.
30. Young T, Finn L, Palta M. Chronic nasal congestion at night is a risk factor for snoring in a population-based cohort study. *Arch Intern Med*. 2001; 161:1514 –1519.
31. Madronio MR, Di Somma E, Stavrinou R, Kirkness JP, Goldfinch E, Wheatley JR, Amis TC. Older individuals have increased oro-nasal breathing during sleep. *Eur Respir J*. 2004; 24:71–77.

Figure 1. Setup for breathing route analysis. The patient slept on oronasal mask divided in 2 sealed compartments (nasal and oral) attached to 2 pneumotachographs.

Figure 2. Flow-chart of the study population

Abbreviations: OSA, obstructive sleep apnea; PSG, polysomnography

Figure 3. Percentage of controls and OSA patients that were classified as nasal breathers (if > 60% of inspirations were nasal). Nasal breathing was more common among controls than OSA patients while awake and sleep (* p=0.011)

Figure 4. Behavior of breathing route before and after obstructive apneas. Each column represents a single OSA patient studied. The legends summarize the different possibilities of breathing route behavior from 3 breaths before to 3 breaths after obstructive apneas. Solid legends highlight the proportion of obstructive apneas that changed breathing route (from nasal to oronasal or vice-versa) after obstructive apneas. Scattered legends represent the proportion of obstructive apneas that remained unchanged. Patient 4, for example, had 60% of breaths that did not change breathing route after obstructive apneas, 7% changed from oronasal to nasal breathing route and 33% from nasal to oronasal.

Figure 5. Agreement between objectively-determined and self-reported breathing route. Subjects were considered as oronasal breathers when the proportion of oronasal inspirations were > 40% of the total inspirations analyzed. Each symbol represent the proportion of oronasal inspirations of a single subject during wakefulness and sleep according to the self-reported preferential breathing route. Self-reported nasal breathing (NB) and oronasal breathing (ONB) had poor agreement with objective analysis in controls (○) while sleep (Kappa value=0.36) and no agreement in OSA patients (●) while awake (Kappa value= -0.12) and sleep (Kappa value= -0.02). Disagreements in are highlighted in gray (■)

Figure 6. Correlations between inspired oral tidal volume (%) and age (A), body mass index (B), neck circumference (C) and apnea-hypopnea index (AHI, D) in 9 controls (○) and 17 OSA patients (●)

Table 1. Demographic, clinical and sleep characteristics the population studied (mean $\pm$ SD, median (25-75% quartiles) or number of cases and proportions) in control and OSA groups

	Control Group n =9	OSA Group n =17	p-value
Age, years	40 $\pm$ 10	52 $\pm$ 14	0.023
Male, n (%)	4 (44)	10 (59)	0.683
Body mass index, kg/m ²	25 $\pm$ 5	31 $\pm$ 5	0.005
Neck circumference, cm	36 $\pm$ 3	41 $\pm$ 5	0.003
Epworth scale	7 $\pm$ 4	13 $\pm$ 5	0.007
Nasal symptoms, n (%)			
Need to blow nose	5 (56)	9 (53)	1.000
Sneezing	5(56)	8 (47)	1.000
Runny nose	6 (67)	7 (41)	0.411
Post nasal discharge	3 (33)	8 (47)	0.683
Thick nasal discharge	2 (22)	2 (12)	0.591
Co-morbidities, n (%)			
Hypertension	2 (22)	6 (35)	0.667
Dyslipidemia	0 (0)	5 (29)	0.129
Diabetes	1 (11)	2 (12)	1.000
Rhinitis	2 (22)	1 (6)	0.268
Sinusitis	2 (22)	2 (12)	0.591
Gastroesophageal reflux	1 (11)	0 (0)	0.346
Medications, n (%)			
Beta-blockers	0 (0)	3 (18)	0.529
Diuretics	2 (22)	3 (18)	1.000
Vasodilators	1 (11)	1 (6)	1.000
Sleep characteristics			
TST, min	264 $\pm$ 95	333 $\pm$ 50	0.066
Sleep Efficiency, %	79 $\pm$ 14	78 $\pm$ 11	0.766
N1, %	9 $\pm$ 5	19 $\pm$ 14	0.017
N2, %	52 (48-57)	58 (47-66)	0.312
N3, %	19 (13-29)	15 (1-25)	0.284
REM, %	18 $\pm$ 6	10 $\pm$ 7	0.195
Apnea/hypopnea index, events/hour	5 $\pm$ 4	56 $\pm$ 21	<0.001
Lowest SpO ₂ , %	91 $\pm$ 4	79 $\pm$ 9	<0.001

Abbreviations: TST, total sleep time,N1, Non-REM stage1; N2, Non-REM stage2; N3, Non-REM stage3; REM, rapid eye movement stage; SpO₂, peripheral oxygen saturation

Table 2.Quantitative analysis of ventilatory variables data (mean $\pm$ SD) in control and OSA

groups (*, versus controls)

	Control Group n =9		OSA Group n=17		p-value
	Awake	Sleep	Awake	Sleep	
Respiratory rate, bpm	14 ± 5	16 ± 2	15 ± 3	15 ± 3	0.855
Tidal volume, ml	447 ± 191	356 ± 137	490 ± 175	357 ± 85	0.657
Oral tidal volume, %	0.4 ± 1.1	5 ± 13	40 ± 39*	32 ± 37*	<0.001