

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO  
DEPARTAMENTO DE NEUROCIÊNCIAS E CIÊNCIAS DO  
COMPORTAMENTO**

**ALINE MARQUES FRANCO**

**Contribuição das coortes de nascimento de Ribeirão Preto para o  
estudo do risco para apneia obstrutiva do sono no adulto**

**Ribeirão Preto**

**2021**

**ALINE MARQUES FRANCO**

**Contribuição das coortes de nascimento de Ribeirão Preto para o estudo do risco para apneia obstrutiva do sono no adulto**

**Versão Original**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Neurociências.

Pós-Graduação em Neurociências

Área de concentração: Neurologia

Orientador: Prof. Dr. Alan Luiz Eckeli

**Ribeirão Preto**

**2021**

Autorizo a divulgação deste trabalho para fins de estudo e pesquisa, desde que citada a fonte.

## FICHA CATALOGRÁFICA

Marques Franco, Aline

Título: **Contribuição das coortes de nascimento de Ribeirão Preto para o estudo do risco para apneia obstrutiva do sono no adulto.**

99f.: Il.; 30 cm

Tese de Doutorado, apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto/USP. Área de concentração: Neurologia. Sub-área: Neurociências e Ciências do Comportamento.

Orientador: Eckeli, Alan Luiz

1. Apneia obstrutiva do sono. 2. Apneia do sono. 3. Sono. 4. Coortes de nascimento. 5. Qualidade do sono. 6. Sonolência excessiva. 7. Pressão arterial. 8. Hábitos de sucção não nutritivos. 9. Amamentação

**Nome:** Aline Marques Franco

**Título: Contribuição das coortes de nascimento de Ribeirão Preto para o estudo do risco para apneia obstrutiva do sono no adulto**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutora em Neurologia.

Aprovado em:

**Banca Examinadora**

Prof.Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof.Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof.Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof.Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Prof.Dr.: \_\_\_\_\_ Instituição: \_\_\_\_\_  
Julgamento: \_\_\_\_\_ Assinatura: \_\_\_\_\_

Dedico esta tese ao Alan.

## **AGRADECIMENTOS**

Quero agradecer a diversas pessoas que contribuíram, de forma direta ou indireta, para a realização deste estudo.

Primeiramente, ao meu orientador Alan Luíz Eckeli, pessoa que admiro muito e que tenho muita gratidão por toda a dedicação e empenho nesta tese.

Agradeço à Professora Viviane Cunha Cardoso pela confiança, paciência e pelos esclarecimentos relacionados ao dados e cronologia das coortes;

Ao professor Barbieri e Heloisa Bettiol pela coragem e dedicação ao iniciar a primeira coorte de nascidos vivos do Brasil em 1978, antes mesmo do meu nascimento, e permitir, portanto, que este trabalho fosse realizado, o meu muito obrigada.

Agradeço à Stela e todos os membros do NESCA – Núcleo de Estudos da Saúde da Criança e do Adolescente, pelo acolhimento, paciência e disponibilidade em ajudar sempre que foi preciso.

A todos os participantes da pesquisa, que colaboraram, voluntariamente, para a realização deste estudo, obrigada.

Agradeço a todos que trabalharam na coleta dos dados em todas as fases deste estudo.

Aos colegas Franciele, Luis Artur e Mariane, agradeço pelo empenho, dedicação e companheirismo na coleta de dados e pelos momentos divididos no “Nesquinha”.

Por fim, agradeço aos meus pais, Creso e Rosana, pelo incentivo aos estudos.

*“O presente trabalho foi realizado com o apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Nível Superior – Brasil (CAPES)- código de financiamento 001”*

*"O que é a vida sem um sonho?"*  
*Edmond Rostand*



## RESUMO

Franco, AM. **Contribuição das coortes de nascimento de Ribeirão Preto para o estudo do risco para apneia obstrutiva do sono no adulto.** Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo, Ribeirão Preto, 2021. 99f.

**Introdução:** a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução da via aérea superior, aumento do esforço respiratório e despertares. Neste trabalho temos como objetivo avaliar a relação entre o risco para AOS no adulto com sonolência excessiva, pressão arterial, condições clínicas preexistentes, variáveis perinatais e hábitos de sucção não nutritivos na infância. **População e métodos:** foram realizados dois estudos, um transversal e outro longitudinal. O primeiro consistiu na avaliação dos indivíduos nascidos na cidade de Ribeirão Preto nos anos de 1978/79 quanto ao risco para AOS (STOP-BANG), qualidade de sono (Índice de qualidade de sono de Pittsburgh), sonolência excessiva (Escala de Sonolência de Epworth) e condições clínicas associadas. O segundo estudo consistiu na avaliação dos indivíduos nascidos na cidade de Ribeirão Preto no ano de 1994 quanto a relação entre amamentação, alimentação, uso de chupeta, mamadeira, sucção digital e o risco para AOS no adulto. **Resultados:** no estudo transversal foram avaliados 1775 indivíduos. Quando comparamos o grupo de alto risco para AOS com o grupo de baixo risco, observamos para qualidade do sono uma razão de prevalências (RP) de 1,42 (Intervalo de confiança (IC) de 95%= 1,244 - 1,620) e para sonolência excessiva uma RP de 1,50 (IC 95%= 1,289 - 1,754). Os valores da pressão arterial sistólica e diastólica (média±DP) em 24 horas observados no grupo de baixo risco para AOS foi de 116,13±9,71 e 75,18±8,87 mmHg; risco intermediário de 121,81± 1,11 e 77,81±9,32 mmHg e alto risco de 122,03±10,83 e 79,8±9,94 mmHg. Quando comparamos os indivíduos dos grupos de risco intermediário e alto para AOS com o grupo de risco baixo temos uma RP para Hipertensão de 4,053 (IC 95%= 3,466 - 4,74), para Obesidade de 2,619 (IC 95%= 2,194 - 3,126) e para Asma de 1,628 (IC 95%= 1,345 - 1,97). No estudo longitudinal foram avaliados 330 indivíduos. Foi descrito uma menor idade para introdução de alimento semissólido no grupo de risco baixo em comparação com os grupos de risco intermediário a alto, (média±DP) 4,7±1,4 e 5,3±1,9 meses. **Conclusão:** o maior risco para AOS está associado a pior qualidade do sono, maior sonolência excessiva e níveis mais elevados de pressão arterial quando comparados com aqueles de risco baixo. Observamos uma associação entre o maior risco para AOS com Hipertensão, Obesidade e Asma. E a introdução de alimentos semissólidos é mais precoce nos indivíduos com risco intermediário a elevado para AOS.

Palavras-chave: 1. Apneia obstrutiva do sono. 2. Apneia do sono. 3. Sono. 4. Coortes de nascimento. 5. Qualidade do sono. 6. Sonolência excessiva. 7. Pressão arterial. 8. Hábitos de sucção não nutritivos. 9. Amamentação.

## ABSTRACT

Franco, AM. **Contribution of the Ribeirão Preto birth cohorts to the study of obstructive sleep apnea risk in adults.** Thesis (Doctorate) - Faculty of Medicine of Ribeirão Preto, University of São Paulo, Ribeirão Preto, 2021. 99p.

**Introduction:** Obstructive Sleep Apnea (OSA) is characterized by recurrent episodes of upper airway obstruction, increased respiratory effort, and awakening. In this work, we aim to evaluate the relationship between the risk of OSA in adults with excessive sleepiness, blood pressure, pre-existing clinical conditions, perinatal variables, and non-nutritive sucking habits in childhood. **Population and methods:** two studies were carried out, one transversal and the other longitudinal. The first consisted of evaluating individuals born in the city of Ribeirão Preto in the years 1978/79 regarding the risk of OSA (STOP-BANG), sleep quality (Pittsburgh sleep quality index), excessive sleepiness (Epworth Sleepiness Scale), and associated clinical conditions. The second study consisted of assessing individuals born in the city of Ribeirão Preto in 1994 concerning the relationship between breastfeeding, food, use of pacifiers, baby bottles, digital sucking, and the risk of OSA in adults. **Results:** in the cross-sectional study, 1775 individuals were evaluated. When comparing the high-risk group for OSA with the low-risk group, we observed for sleep quality a Prevalence Ratio (PR) of 1.42 (95% confidence interval (CI) = 1.244 - 1.620) and for excessive sleepiness a PR of 1.50 (95% CI = 1.289 - 1.754). The values of systolic and diastolic blood pressure (mean  $\pm$  SD) in 24 hours observed in the low-risk group for OSA were  $116.13 \pm 9.71$  and  $75.18 \pm 8.87$  mmHg; intermediate-risk of  $121.81 \pm 1.11$  and  $77.81 \pm 9.32$  mmHg and high risk of  $122.03 \pm 10.83$  and  $79.8 \pm 9.94$  mmHg. When comparing individuals in the intermediate and high-risk groups for OSA with the low-risk group, we have a PR for hypertension of 4.053 (95% CI = 3.466 - 4.74), for Obesity of 2.619 (95% CI = 2.194 - 3.126), and for Asthma of 1.628 (95% CI = 1.345 - 1.97). In the longitudinal study, 330 individuals were evaluated. A lower age for introducing semisolid food was described in the low-risk group compared to the intermediate to high-risk groups (mean  $\pm$  SD),  $4.7 \pm 1.4$  and  $5.3 \pm 1.9$  months. **Conclusion:** the highest risk for OSA is associated with poorer quality of sleep, greater excessive sleepiness, and higher levels of blood pressure compared to those at low risk. We observed an association between the highest risk for OSA with Hypertension, Obesity, and Asthma. The introduction of semisolid foods is earlier in individuals at intermediate to high risk for OSA.

Keywords: 1. Obstructive sleep apnea. 2. Sleep apnea. 3. Sleep. 4. Birth cohorts. 5. Quality of sleep. 6. Excessive sleepiness. 7. Blood pressure. 8. Non-nutritive sucking habits. 9. Breastfeeding.

## LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1.	Ilustração com os fatores de risco e consequências cardiovasculares da AOS.	21
Figura 2.	Fatores relacionadas à manutenção da patência da via aérea superior.	23
Figura 3.	Fluxograma do estudo transversal	33
Figura 4.	Fluxograma do estudo longitudinal	37
Figura 5.	Boxplot do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh estratificado pelo risco para Apneia Obstrutiva do Sono pelo STOP BANG.	41
Figura 6.	Boxplot para Escala de Sonolência de Epworth estratificado pelo risco para AOS pelo STOP BANG.	41
Figura 7.	Boxplot para medidas da pressão arterial sistólica e diastólica registradas pelo exame MAPA de acordo com o risco de Apneia Obstrutiva do Sono pelo STOP BANG.	46
Figura 8.	Boxplot para medidas da pressão arterial sistólica e diastólica registradas pelo esfigmomanômetro.	47

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1.	Medidas descritivas para o STOP BANG, Escala de Sonolência de Epworth e Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI)	39
Tabela 2.	Frequências absolutas, percentuais e escores categorizados para STOP BANG, Escala de Sonolência de Epworth e Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh	40
Tabela 3.	Frequências absolutas, percentuais e categóricas do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e Escala de Sonolência de Epworth de acordo com risco para Apneia Obstrutiva do Sono	42
Tabela 4.	Medidas descritivas para o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e a Escala de Sonolência de Epworth, de acordo com o risco de AOS pelo STOP-BANG	43
Tabela 5.	Medidas descritivas para variáveis relacionadas à pressão arterial	44
Tabela 6.	Medidas descritivas para variáveis relacionadas à pressão arterial de acordo com o risco de Apneia Obstrutiva do Sono pelo STOP-BANG	45
Tabela 7.	Frequências absolutas e percentuais para as condições clínicas de interesse, estratificadas de acordo com risco para AOS pelo STOP-BANG	48
Tabela 8.	Medidas descritivas para variáveis qualitativas do estudo longitudinal	49
Tabela 9.	Medidas descritivas para variáveis quantitativas do estudo longitudinal	52
Tabela 10.	Medidas descritivas para variáveis quantitativas estratificadas de acordo com risco para AOS pelo STOP-BANG	53
Tabela 11.	Medidas descritivas para as variáveis qualitativas estratificadas de acordo com risco para AOS pelo STOP-BANG	55

## **LISTA DE QUADRO**

Quadro 1.	Descrição das coortes de nascimento de Ribeirão Preto	30
-----------	---	----

## LISTA DE ABREVIATURAS

AIG	Adequado para idade gestacional
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
ATS	<i>American Thoracic Society</i>
AVE	Acidente vascular encefálico
CNM	Complexo nasomaxilar
CPAP	Pressão positiva contínua na via aérea
DA	Doença arterial crônica
DCNT	Doença crônica não transmissível
DP	Desvio padrão
ESS	Escala de Sonolência de Epworth
FA	Fibrilação atrial
FE	Fração de ejeção
FMRP-USP	Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - Universidade de São Paulo
GIG	Grande para idade gestacional
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAH	Índice de apneia/hipopneia
IAM	Infarto agudo do miocárdio
IC	Intervalo de Confiança
ICSD-3	<i>International Classification of Sleep Disorders - 3rd. edition</i>
IMC	Índice de massa corporal
InC	Insuficiência Cardíaca
IRR	<i>Incidence Rate Ratio</i>
LCR	Líquido cefalorraquiano
MAPA	Mensuração ambulatorial da pressão arterial
Máx	Máximo
Mín	Mínimo
OR	<i>Odds Ratio</i>
PAD	Pressão arterial diastólica
PAS	Pressão arterial sistólica
PIG	Pequeno para a idade gestacional
PSG	Polissonografia
PSQI	Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh
Q25	Primeiro quartil

Q50	Segundo quartil
Q75	Terceiro quartil
QB	Questionário de Berlin
QoL	<i>Quality of Life</i>
QoS	<i>Quality of Sleep</i>
RGE	Refluxo Gastroesofágico
RP	Razão de prevalência
RPS	Ribeirão Preto, Pelotas e São Luís
RR	<i>Risk Ratio</i>
SE	Sonolência excessiva
SHHS	<i>Sleep Heart Health Study</i>
STOP	<i>Snoring, Tired, Observed sleep apnea, high blood Pressure</i>
STOP-BANG	<i>Snoring, Tiredness during daytime, Observed apnea, high blood Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference and Gender</i>
UFMA	Universidade Federal do Maranhão
UFPeI	Universidade Federal de Pelotas
VAS	Via aérea superior
<i>WHOQOL-BREF</i>	<i>World Health Organization Quality of Life Short Form</i>
WMD	<i>Weighted Mean Difference</i>
WSCS	<i>Wisconsin Sleep Cohort Study</i>

# SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO .....</b>	<b>17</b>
1.1. O SONO .....	17
1.2. APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.....	17
1.3. EPIDEMIOLOGIA.....	18
1.4. CONSEQUÊNCIAS.....	19
1.5. FISIOPATOLOGIA DA AOS.....	22
1.6. SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO.....	25
1.7. COORTE DOS NASCIDOS VIVOS EM RIBEIRÃO PRETO.....	27
<b>2. OBJETIVOS.....</b>	<b>31</b>
2.1. OBJETIVO GERAL.....	31
2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	31
<b>3. POPULAÇÕES E MÉTODOS.....</b>	<b>32</b>
3.1. ESTUDO TRANSVERSAL.....	32
3.1.1. Delineamento do estudo	32
3.1.2. População	32
3.1.3. Coleta de dados	33
3.1.4. Instrumento para estratificação do risco para Apneia Obstrutiva do Sono – STOP BANG	34
3.1.5. Instrumento para avaliação da qualidade do sono - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh	34
3.1.6. Instrumento para avaliação da sonolência – Escala de Sonolência de Epworth	35
3.1.7. Condições clínicas	35
3.1.8. Análise estatística	36
3.2. ESTUDO LONGITUDINAL .....	36
3.2.1. Delineamento do estudo	36
3.2.2. População	36
3.2.3. Instrumento para estratificação do risco para Apneia Obstrutiva do Sono – STOP BANG	36



Variáveis clínicas perinatais e da infância	37
3.2.4. Análise estatística	38
3.2.5. Aspectos éticos	38
<b>4. RESULTADOS</b>	<b>39</b>
4.1. ESTUDO TRANSVERSAL (NASCIDOS EM 1978/79)	39
4.1.1. Relação entre o risco para AOS com qualidade do sono e sonolência excessiva	39
4.1.2. Relação entre o risco para AOS e pressão arterial	44
4.1.3. Relação entre o risco para AOS e condições clínicas associadas	47
4.2. ESTUDO LONGITUDINAL (NASCIDOS EM 1994)	48
<b>5. DISCUSSÃO</b>	<b>58</b>
<b>6. CONCLUSÃO</b>	<b>68</b>
<b>7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS</b>	<b>69</b>
<b>ANEXO A - QUESTIONÁRIO STOP-BANG</b>	<b>85</b>
<b>ANEXO B – ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI-BR)</b>	<b>86</b>
<b>ANEXO C – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH</b>	<b>90</b>
<b>ANEXO D – APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITÊ DE ÉTICA DO HC – FMRP – USP</b>	<b>91</b>
<b>ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO</b>	<b>96</b>
<b>APÊNDICE A</b>	<b>97</b>
<b>APÊNDICE B</b>	<b>98</b>

# 1. INTRODUÇÃO

## 1.1. O SONO

Todas as formas de vida costumam alternar períodos de atividade com períodos de repouso. Observamos comportamentos semelhantes ao sono desde seres mais simples, como insetos, até organismos mais complexos, como mamíferos. O sono não apenas permeia a vida, mas ele é essencial para ela. Através da perspectiva da evolução, observamos a preservação desse comportamento ao longo de diferentes espécies, e mais, observamos um aumento de sua complexidade em paralelo ao aumento da complexidade das espécies. Em conjunto, esses achados demonstram o papel significativo e único desse comportamento na manutenção da vida (1).

A função do sono tem sido objeto de inúmeras teorias desde os tempos dos antigos filósofos gregos (2). Recentemente foi descrito uma nova e importante função do sono nos mamíferos, caracterizada pela circulação do líquido cefalorraquiano (LCR) dentro do parênquima cerebral em ratos. Esse sistema foi denominado sistema glinfático. Nele, observamos um fluxo do LCR dos espaços periarteriais para o parênquima cerebral, e depois o retorno pelos espaços perivenosos. Nesse percurso o LCR realiza um *clearance* de partículas tóxicas residuais, como a proteína  $\beta$ -amilóide. Esse processo ocorre durante o período de vigília, entretanto, seu funcionamento é muito mais intenso durante o sono. A caracterização desse sistema dinâmico de limpeza das estruturas cerebrais confirmou o papel essencial do sono para a homeostase cerebral (3).

## 1.2. APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é o transtorno respiratório do sono mais prevalente descrito na 3<sup>rd</sup> – *International Classification of Sleep Disorders (ICSD-3)*, sendo caracterizada por episódios recorrentes de obstrução total ou parcial da via aérea superior (VAS), aumento do esforço respiratório, redução na saturação periférica de oxigênio e despertares durante o sono. Por definição, no adulto, os eventos duram ao menos 10 segundos, podendo atingir durações superiores a 60 segundos (4).

Os sinais e sintomas mais frequentes da AOS são ronco, apneia presenciada, sonolência excessiva, sensação de sufocamento, noctúria, comprometimento cognitivo, sintomas depressivos, piora da atenção, impotência sexual, cefaleia matinal, boca e orofaringe ressecadas ao despertar (5).

No exame físico, a obesidade é um achado frequente relacionado à AOS. Outras alterações associadas são: circunferência cervical acima de 43 cm em homens e 41 cm em mulheres, retrognatia, desvio do septo nasal, macroglossia, obstrução nasal, edema de membros inferiores e aumento das tonsilas faríngeas (6).

### **1.3. EPIDEMIOLOGIA**

No Brasil, um estudo realizado na cidade de São Paulo estimou a prevalência de AOS na população adulta em 32,9%, sendo descrito uma relação direta entre o aumento da prevalência da AOS com o aumento da idade e do peso (7). Usando uma definição conservadora, que considera para hipopneia uma queda de 4% na saturação de oxigênio no sangue periférico, o *Wisconsin Sleep Cohort Study (WSCS)* estimou a prevalência de AOS leve em 17,4% nas mulheres e 33,9% nos homens. Para AOS moderada a grave, o estudo estimou uma prevalência de 5,6% e 13,0% para mulheres e homens, respectivamente (8). Na Suíça, um estudo com mais de 2.000 indivíduos, com idade entre 40 e 85 anos, estimou a prevalência para AOS moderada a grave em 23% nas mulheres e 49% para os homens (9). Em síntese, esses valores demonstram a elevada prevalência da AOS nos dias atuais, devendo ser considerada uma das mais importantes doenças crônicas não transmissíveis.

Alguns perfis de pacientes apresentam um risco aumentado para AOS. Um grupo importante é dos obesos, na qual observamos uma prevalência de AOS quatro vezes maior quando comparados com indivíduos de peso normal (10-12). Quanto ao sexo, estima-se que homens tenham um risco maior que mulheres para o desenvolvimento de AOS numa razão de 2,5 para 1 (13, 14). Em relação à faixa etária, observamos uma curva bimodal, com um primeiro aumento da prevalência de AOS na primeira infância, relacionada a hipertrofia de adenoide e tonsilas, seguido por uma queda no final segunda infância, e posterior aumento progressivo da prevalência na idade adulta (7, 15). Quanto à etnia, os estudos demonstram uma maior prevalência de AOS na população asiática e afro descendentes. Nesses grupos, talvez, fatores

relacionados a morfologia craniofacial e a distribuição de gordura corporal, possam explicar essa diferença (16-20).

#### 1.4. CONSEQUÊNCIAS

As consequências da AOS são amplas e significativas, sendo observados os efeitos imediatos, como fadiga, sonolência excessiva, desatenção e redução do desempenho no trabalho. Também observamos os efeitos a longo prazo, como a relação da AOS com a hipertensão (21), com os eventos cardiovasculares (22) e cerebrovasculares (23, 24), diabetes tipo 2 (25, 26) e déficits neurocognitivos (27).

Vários estudos têm demonstrado uma associação entre a AOS e hipertensão arterial sistêmica (HAS). Estima-se que entre 50 a 70% dos pacientes com AOS sejam hipertensos e que 30% dos hipertensos sejam apneicos (28, 29). O WSCS realizou uma análise multivariada com ajustes para diversos fatores de risco para doença cardiovascular (como tabagismo, obesidade, alcoolismo e hipertensão arterial sistêmica), e descreveu um aumento do risco para o desenvolvimento de HAS nos pacientes AOS, *Odds Ratio* (OR):2,89 e Intervalo de Confiança (IC) 95%: 1,46-5,64 (30). Outros estudos demonstraram a relação entre AOS e HAS refratária, apresentando uma prevalência entre 73% a 82% de AOS em indivíduos com essa condição (31-33). Existem evidências que sugerem uma relação de causalidade entre AOS e HAS. Em 2012, Marin e colaboradores publicaram um estudo de coorte prospectivo com o acompanhamento de 1.889 indivíduos não hipertensos. A incidência de hipertensão foi avaliada num seguimento médio de 12 anos dos pacientes com AOS tratada, com AOS não-tratada e sem AOS. A presença da AOS foi associada com aumento da incidência de hipertensão. E o tratamento com a terapia de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) foi associada com um menor risco de hipertensão (34).

Os grandes estudos de coorte de sono no adulto também apresentaram uma importante associação entre Insuficiência Cardíaca (InC) e AOS. O *Sleep Heart Health Study (SHHS)* identificou a AOS como um fator de risco independente para o desenvolvimento de InC, demonstrando um maior impacto em homens do que em mulheres (35). Os dados prospectivos do WSCS, em uma coorte com 1.131 adultos acompanhados por até 24 anos, apresentaram que os indivíduos com AOS têm um risco 2,6 vezes maior na incidência de doença arterial crônica (DA) e InC quando

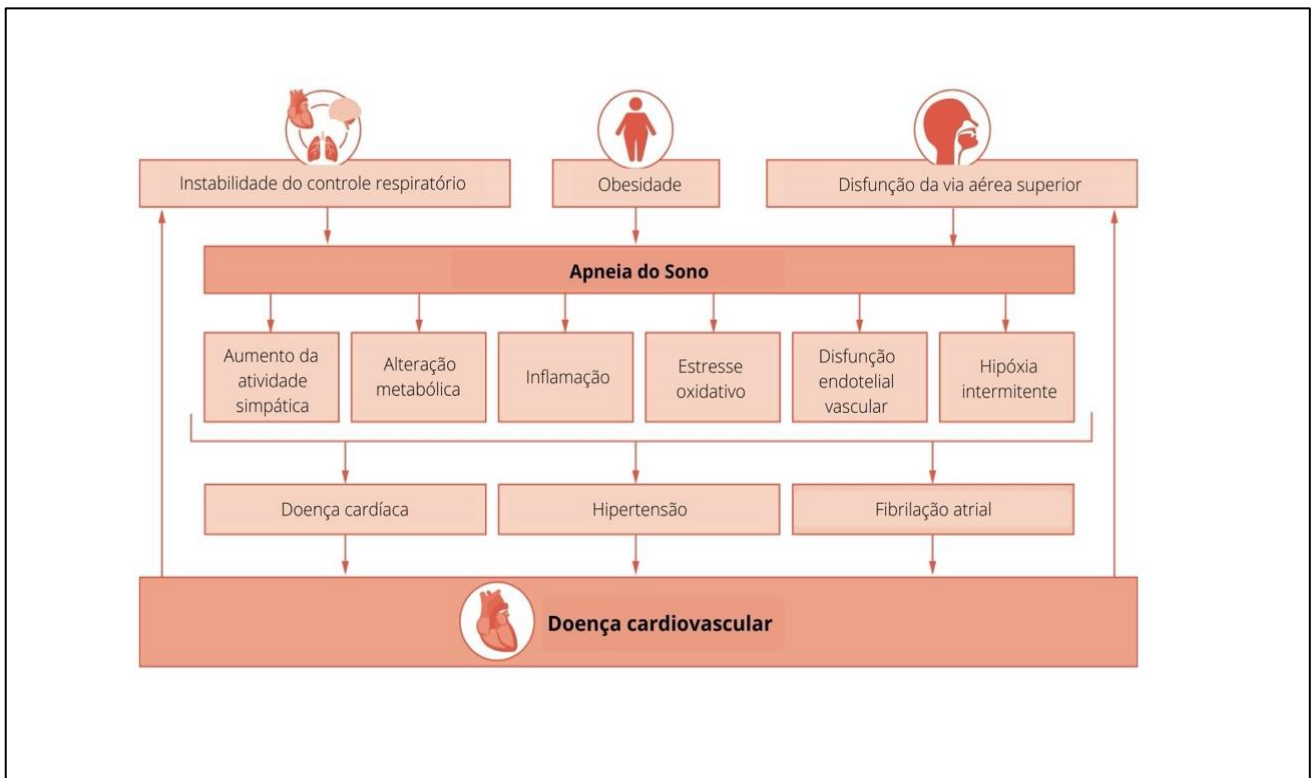
comparados aqueles sem AOS, mesmo após o ajuste para idade, sexo, índice de massa corporal e tabagismo. Outros estudos estimaram a prevalência de AOS em pacientes com InC entre 50 a 75% (36-42). Em 2013, Sun e colaboradores publicaram uma meta-análise com o objetivo de avaliar os efeitos do tratamento da AOS com CPAP sobre a fração de ejeção (FE) do ventrículo esquerdo. Relataram uma melhora significativa após o tratamento, sendo observado um *Weighted Mean Difference* (WMD) de 3,59 e IC 95% = 1,74 – 5,44;  $P < 0,001$  (43).

Estudos também sugerem uma importante relação entre AOS e arritmias. A prevalência estimada de AOS em indivíduos com fibrilação atrial (FA) (44, 45) variou de 76% a 85%, valor muito superior ao observado na população geral. O SHHS demonstrou uma maior frequência de FA e taquicardia ventricular não sustentada em indivíduos com AOS quando comparados a indivíduos não apneicos. E, após o ajuste para idade, sexo, índice de massa corporal (IMC) e doença cardíaca coronária, os indivíduos com AOS tinham quatro vezes mais chance para desenvolver FA (OR:4,02 e IC 95%: 1,03-15,74) e três vezes mais chance para desenvolver taquicardia ventricular não sustentada (OR:3,40 e IC95%: 1,03-11,20) (46). Em 2017, Shapiro e colaboradores realizaram um estudo utilizando polissonografia domiciliar em pacientes com FA e outras arritmias, e descreveram que 85% dos pacientes apresentavam AOS que não havia sido diagnosticada previamente (47).

Estudos têm demonstrado um aumento do risco de infarto agudo do miocárdio (IAM) em pacientes com AOS (48, 49). Uma pesquisa dinamarquesa com 33.274 indivíduos com AOS estimou um aumento do risco para IAM nessa população (*Incidence Rate Ratio* (IRR):1,71 e IC95%: 1,57-1,86). Esse aumento do risco é ainda maior naqueles com idade inferior a 50 anos (IRR: 2,12 e IC95%: 1,64-2,74) (49). E para finalizar, um estudo de 2013, de Garcia e colaboradores, descreveu que AOS foi um fator preditor independente para IAM com OR: 4,9 e IC 95%: 2.9-8.3 (48).

Na figura 1 ilustramos, de forma esquemática, os mecanismos para a patogênese dessas doenças, demonstrando os fatores etiológicos da AOS e as consequências cardiovasculares, que incluem aumento da atividade simpática, alteração metabólica, inflamação, estresse oxidativo, disfunção endotelial vascular e hipóxia intermitente.

Figura 1. Ilustração com os fatores de risco e consequências cardiovasculares da AOS.



Fonte: adaptada de Javaheri, S. et al. (22)

A AOS também tem sido considerada um fator de risco independente para acidente vascular encefálico (AVE) em coortes prospectivos (49-55). Um estudo recente estimou a prevalência de 71% para AOS em indivíduos após AVE (23). Um outro aspecto relevante, é o relato de maior risco de mortalidade nos indivíduos com AOS que sofreram um AVE isquêmico quando comparados aos indivíduos sem AOS (56). Em outra publicação, Hsieh e colaboradores avaliaram prospectivamente 71 pacientes com AVE isquêmico durante a hospitalização e observaram uma associação entre AOS grave e AVE isquêmico com sintomas observados ao despertar, o assim chamado "*wake-up stroke*" (57). Em 2010, Pontes-Neto e colaboradores realizaram o exame de polissonografia na fase aguda de AVE hemorrágico, e estimou a prevalência de AOS nessa população em 59,4%. Além disso, foi observado que a gravidade da AOS, através do índice de apneia/hipopneia (IAH), se correlacionou com edema peri-hematoma avaliado na tomografia computadorizada (58).

Também tem sido demonstrado um aumento do risco para morte súbita em pacientes com AOS (59). Em 2005, Gami e colaboradores publicaram um estudo na

qual avaliaram 112 indivíduos que tiveram morte súbita por causas cardíacas e que haviam realizado polissonografias prévias. As taxas de morte súbita foram divididas em quatro diferentes intervalos de tempo ao longo do dia. Foi observado que a incidência de morte súbita entre meia noite e 6 horas da manhã foi de 46% dos indivíduos com AOS e 21% daqueles sem AOS. Esse achado difere do esperado na população geral, quando o maior o risco de morte súbita ocorre durante o dia, e é observado um nadir no período de meia noite a 6 horas da manhã. Adicionalmente, o IAH foi diretamente correlacionado com o risco relativo de morte súbita entre meia-noite e 6 horas (59).

Outra consequência importante da AOS é o aumento da frequência de acidentes automobilísticos. Uma meta-análise, que incluiu 9 estudos observacionais, avaliou o risco de acidentes automobilísticos em motoristas com AOS pré-tratamento *versus* pós-tratamento com CPAP. Foi demonstrado uma redução significativa do risco de acidentes automobilísticos na população tratada (*Risk Ratio* [RR]:0,278 e IC95%: 0,22-0,35) (60). A *American Thoracic Society* (ATS) publicou uma diretriz sobre “Apneia Obstrutiva do Sono, Sonolência e Risco de Condutores Automobilísticos”, alertando sobre a importância do reconhecimento da sonolência como fator de risco para motoristas. De acordo com a ATS, a AOS é a principal causa de hipersonolência, chegando a aumentar o risco de acidentes automobilísticos em até 3 vezes (61).

Vários estudos transversais demonstram uma associação entre a gravidade da AOS e a resistência à insulina em indivíduos com diabetes tipo 2 (62-65). A hipoxemia intermitente e a fragmentação do sono são características da AOS que possivelmente estão relacionadas à essa disfunção metabólica. Estudos de coorte demonstraram uma associação significativa entre AOS e diabetes tipo 2. Até o momento, um total de 10 estudos de várias regiões geográficas do mundo e com um acompanhamento de duração de até 16 anos, exploraram tal associação. Após ajuste de fatores de confusão, nove encontraram associação significativa entre AOS e a incidência de diabetes tipo 2 (66-74).

## **1.5. FISIOPATOLOGIA DA AOS**

A AOS é uma doença complexa e diversas evidências sugerem uma etiologia multifatorial, como vemos ilustrado na figura 2. Se observarmos pela perspectiva dos

fatores de risco que levam para essa condição, observamos a obesidade, idade acima de 65 anos, o sexo masculino, a menopausa, a história familiar positiva, as anormalidades craniofaciais, raça (negros e asiáticos) e doenças genéticas que acometam a ortopedia facial e disfunções musculares como os principais fatores de risco (75-78). Além disso, outros fatores podem agravar os episódios de apneia pré-existentes, tais como: uso de álcool, posição supina, uso de sedativos, privação de sono, disautonomias e polineuropatias com envolvimento da inervação faríngea (79-82).

Figura 2. Fatores relacionadas à manutenção da patência da via aérea superior



Fonte: modificada de Kryger, 6ª edição (83).

Na AOS, o colapso da via aérea durante o sono acontece na altura da faringe, pois essa área possui poucas estruturas rígidas de suporte, e sua patência depende essencialmente da atividade dos músculos que constituem suas paredes (84). O principal músculo dilatador da VAS é o músculo genioglosso (que se contrai a cada



inspiração evitando o deslocamento posterior da língua), auxiliado pelos músculos levantador e tensor palatino (que avançam e elevam o palato mole) e pelos músculos geniiohióideo e estilofaríngeo (que evitam o colapso das paredes laterais da faringe) (85).

Podemos pensar que a anormalidade primária da AOS é uma via aérea anatomicamente estreita, que pode ser resultado da obesidade, das características estruturais ósseas e de tecidos moles (86). Durante a vigília, esses fatores podem levar a um aumento da resistência ao fluxo aéreo e a uma maior pressão negativa intrafaríngea na inspiração. Neste momento, mecanorreceptores localizados primariamente na laringe respondem reflexamente a esta pressão negativa e aumentam a atividade dos músculos dilatadores da faringe, resultando na manutenção da patência da VAS durante a vigília (87). Durante o sono, entretanto, este aumento compensatório da atividade muscular reflexa dilatadora da faringe é perdido ou reduzido, levando a um estreitamento faríngeo parcial ou ao colapso completo. Outros mecanismos parecem ter participação na gênese da obstrução, como a diminuição do volume pulmonar durante o sono, que promove uma redução da tração longitudinal sobre a via aérea, aumentando, assim, sua susceptibilidade ao colapso (88). Um outro fator é a dessincronização do sistema de controle respiratório com os músculos dilatadores da via aérea superior (89).

Nos pacientes com AOS foi descrito um acúmulo de líquido livre nos membros inferiores durante a vigília. E, durante o sono, foi observado um deslocamento rostral desses fluidos (90). O estudo que descreveu esse fenômeno também demonstrou uma importante correlação do IAH com o volume deslocado e com a mudança da circunferência do pescoço. Em conjunto, essas evidências sugerem que o deslocamento desse fluido contribui para obstrução da VAS nos pacientes com AOS.

Porém, esses fatores não explicam a AOS como um todo. Nesse sentido, alguns pesquisadores sugerem que alterações no desenvolvimento da VAS, em especial do complexo nasomaxilar (CNM), possam ter um papel na gênese da AOS (91, 92). No processo de formação desse complexo temos a formação da cartilagem hialina, que é constituída por condrócitos inseridos numa matriz rica em colágeno e proteoglicanos. Essa cartilagem é responsável por orientar o processo de ossificação das estruturas que formarão o CNM. Alterações no desenvolvimento dessa cartilagem promovem alterações ósseas e neuromusculares, que podem causar o estreitamento da VAS (92, 93) e/ou hipotonia dos músculos responsáveis pela patência da VAS (92,

94). Deste modo, alterações na gestação, no período neonatal e no desenvolvimento podem comprometer diretamente, ou indiretamente, o desenvolvimento da VAS, em especial do CNM, podendo produzir alterações ósseas ou neuromusculares que aumentem a suscetibilidade para AOS.

Uma meta-análise com a revisão de 25 artigos foi realizada por Neelapu e colaboradores com o objetivo de descrever as alterações da anatomia craniofacial de indivíduos adultos com o diagnóstico de AOS, através da análise cefalométrica. O estudo demonstrou a existência de uma forte correlação entre a redução do espaço aéreo faríngeo, a posição inferior do osso hióide e o aumento da altura facial anterior em pacientes com AOS adultos em comparação aos controles (95).

Podemos entender que a AOS resulta em três eventos fisiopatológicos imediatos: hipoxemia intermitente, fragmentação do sono e grandes oscilações na pressão intratorácica (85). Esses eventos iniciam uma cascata de processos que contribuem para os resultados adversos à saúde. A hipoxemia intermitente, especialmente na presença de hipercapnia, causa elevação da atividade do sistema nervoso simpático, e sua persistência durante a vigília. A fragmentação do sono, que ocorre devido ao aumento do esforço respiratório contra uma via aérea obstruída, também contribui para o aumento da atividade simpática e ativação do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. A hipoxemia intermitente resulta na produção de espécies reativas de oxigênio. E, tanto a atividade simpática quanto o estresse oxidativo, contribuem para a elevação da pressão arterial, desregulação metabólica, inflamação sistêmica e disfunção endotelial (96). Essas anormalidades são, provavelmente, precursoras da hipertensão arterial, da doença coronariana e cerebrovascular. Grandes oscilações de pressão intratorácica, que resultam de esforços respiratórios contra uma via aérea superior obstruída, aumentam a pré-carga e a pós-carga cardíaca que, juntamente com os efeitos da atividade simpática, estresse oxidativo, inflamação e anormalidades nas trocas gasosas, podem contribuir para a insuficiência cardíaca e distúrbios do ritmo cardíaco (22, 97) (37-42, 97-101).

## **1.6. SISTEMA ESTOMATOGNÁTICO**

O Sistema Estomatognático é um conjunto formado por estruturas estáticas (mandíbula, maxila, arcos dentários, articulação têmporo-mandibular e osso hioideo) e dinâmicas (músculos mastigatórios, supra e infra hioideo, língua, lábios e

bochechas) que atuam em conjunto, equilibradas e controladas pelo sistema nervoso central, realizando as funções estomatognáticas: sucção, respiração, deglutição, fala e mastigação (102). Alguns hábitos podem comprometer o seu funcionamento, e entre eles destacam-se o uso da mamadeira e da chupeta, o bruxismo, a sucção digital, a onicofagia, e a respiração oral (103, 104).

O uso da mamadeira promove um trabalho muscular menor quando comparado ao aleitamento materno, promovendo apenas a ativação dos músculos bucinadores e orbicular da boca. Em contrapartida, no aleitamento materno, o bebê realiza o movimento de ordenha, o qual exige um grande esforço muscular, com ativação adicional dos músculos pterigóideos, masseter, temporal, digástrico, genio-hióideo e milo-hióideo. Esse recrutamento muscular está relacionado ao desenvolvimento orofacial, culminando no correto desenvolvimento dessas estruturas. Já o uso da mamadeira favorece o surgimento de atipias em todo o sistema estomatognático (105). Além disso, a amamentação artificial prolongada pode ocasionar o aparecimento de hábitos de sucção deletérios que maximizam estas alterações (104, 106). Os hábitos de sucção são ações adquiridas pela repetição frequente de atividades neuromusculares conscientes ou inconscientes reguladas por arcos reflexos originados de necessidades fisiológicas e psicológicas (107-109). Os hábitos de sucção são considerados nutritivos quando satisfazem as necessidades nutricionais e não nutritivos quando satisfazem as necessidades psicológicas. A amamentação tem sido associada à menor ocorrência desses hábitos (110-113), enquanto o uso da mamadeira parece estar relacionado ao seu desenvolvimento e persistência (111-114). Fatores biológicos e sociais também estão associados aos hábitos de sucção não nutritivos persistentes (115, 116). No entanto, há controvérsias sobre se o nascimento prematuro, o peso ao nascer e a idade materna no momento do parto influenciam no início e na duração desses hábitos (117).

O hábito de sucção não nutritivo proporciona à criança sensações de bem-estar, prazer emocional, proteção, conforto e satisfação, suprimindo suas carências afetivas e psicológicas, podendo vir a se tornar um hábito, pois muitas vezes a criança atinge a sensação de plenitude alimentar, mas não supre suas necessidades emocionais (118). Em especial, a sucção de chupeta destaca-se pela alta prevalência (119), sendo um dispositivo amplamente utilizado por crianças em todo o mundo e que apresenta forte caráter cultural (109).

Hábitos de sucção não nutritiva podem trazer consequências negativas para a morfologia do palato duro, além de desencadear modificações de posicionamentos dentais, de movimentação da língua e alterações musculares periorais/fonoarticulatórias. Consequentemente, observa-se o desenvolvimento de mal oclusões como a mordida aberta e de distúrbios de motricidade oral, que se perpetuam durante a infância (120). Estudos indicam que o aleitamento materno exclusivo está relacionado a uma menor chance de desenvolvimento de hábitos de sucção não nutricionais, como o uso de chupeta (121, 122).

Um estudo brasileiro realizado por Grabin e colaboradores em 2014 avaliou a prevalência de hábitos de sucção não nutritivos em pré-escolares e a percepção dos pais sobre sua relação com más oclusões, e descreveram uma elevada prevalência do uso da chupeta. Apesar da maioria dos pais saber que a sucção de chupeta poderia causar danos à saúde bucal, ofertavam-na a fim de acalmar e apaziguar a criança (123).

Embora já tenhamos um relativo conhecimento sobre a associação entre má oclusão e uso de chupeta, ainda há necessidade de estudos sobre a relação dos hábitos de sucção nutricionais e não nutricionais com o maior risco para AOS no adulto.

## **1.7. COORTE DOS NASCIDOS VIVOS EM RIBEIRÃO PRETO**

A primeira e mais antiga coorte de nascimentos brasileira teve início em junho de 1978. Ela foi realizada na cidade de Ribeirão Preto, estado de São Paulo, município de características urbanas que apresentava na época 318.496 habitantes (124). Nesse estudo, todas as mães residentes no município foram entrevistadas nos oito hospitais-maternidade até maio de 1979. Este estudo visava analisar o comportamento de alguns indicadores da saúde perinatal nas diferentes classes sociais e suas associações com variáveis maternas, biológicas e socioeconômicas (125-127). As informações para o estudo foram obtidas em 9.067 entrevistas realizadas com as puérperas imediatamente após o parto, correspondendo a 98% dos nascidos vivos nascidos nas oito maternidades de Ribeirão Preto no período de 1 ano. Foram excluídos do estudo bebês nascidos de mães que não residiam no município (N = 2.173) e gêmeos (N = 146) (128). Assim, a população do estudo foi composta

por todos os bebês nascidos em hospitais de mães residentes em Ribeirão Preto, totalizando 6.748 filhos não gêmeos (124).

Essa coorte foi reavaliada na idade escolar, quando os participantes tinham entre 8 e 11 anos (1987/89), e os jovens foram reavaliados por ocasião do alistamento militar, aos 18 anos de idade (1996/97) (124). Nessas reavaliações foram estudadas as repercussões das condições perinatais, principalmente o tamanho e peso ao nascer sobre o crescimento, estado nutricional e outras condições de vida e saúde dos participantes (129-132). A taxa de seguimento na idade escolar correspondeu a 43,5% da coorte original e essa taxa foi de 61,3% para os jovens quando completaram 18 anos de idade (124).

Uma amostra de ambos os sexos foi reavaliada quando os indivíduos de pesquisa tinham entre 23 e 25 anos (2002/04), sendo selecionado aleatoriamente um a cada três indivíduos elegíveis pertencentes à coorte original. Nesta fase, visava-se avaliar a relação dos eventos do período pré-natal até o início da vida adulta sobre o crescimento físico e na determinação do perfil de risco para doença crônica não transmissível (DCNT). Participaram desta fase 31,8% da coorte original (124, 133).

Em 1994, 15 anos após o primeiro estudo, uma nova coorte foi iniciada em Ribeirão Preto (134). A população de Ribeirão Preto naquele momento era de 461.427 habitantes, houve um aumento de 44,9% na população em relação a 1978/79 (124). O desenho metodológico e os objetivos foram basicamente os mesmos da primeira coorte. Foi optado pela coleta de dados referentes a todos os nascidos vivos ocorridos ao longo de 4 meses consecutivos, representando um terço dos nascimentos do ano, visto que não houve sazonalidade para as variáveis coletadas no estudo de 1978/79. Foram registrados dados de 3.663 recém-nascidos, mas, após a retirada de 733 crianças não residentes em Ribeirão Preto e de 84 nascimentos gemelares, o tamanho da amostra desta coorte foi para 2.846 indivíduos (134). Esta coorte foi reavaliada na idade escolar, com as crianças na idade de 9 e 10 anos, e contou com 32,1% do total da coorte (124).

A descrição das populações do estudo, o tamanho e representatividade da amostra são apresentados no Quadro 1.

Por fim, os estudos de coorte podem contribuir para o melhor entendimento do ciclo vital humano, discernindo as relações temporais entre a exposição e o desfecho. Em especial, as coortes de nascimento têm a potencialidade de avaliar as variáveis

relativas à vida intrauterina, as condições perinatais, e da infância nas doenças do homem adulto (135, 136).

Quadro 1. Descrição das coortes de nascimento de Ribeirão Preto

<b>Coorte</b>	<b>Ano do estudo</b>	<b>Descrição da população do estudo</b>	<b>Amostra</b>	<b>Representatividade da amostra</b>
1978/79	1978/79	Nascidos vivos não gemelares em Ribeirão Preto de 01 de junho de 1978 a 31 de maio de 1979	6.827	98% de todos os nascidos vivos nas oito maternidades públicas e privadas de Ribeirão Preto no período de um ano e residentes no município.
	1987/89	Crianças matriculadas na 1ª a 4ª séries do ensino fundamental nascidas no município de Ribeirão Preto de 01 de junho de 1978 a 31 de maio de 1979	2.861	43,5% da coorte original; 76 escolas de ensino fundamental estaduais, municipais e particulares.
	1996/97	Conscritos nascidos de parto hospitalar em Ribeirão Preto de 01 de junho de 1978 a 31 de maio de 1979	2.048	61,3% dos homens da coorte; Junta do Serviço Militar de Ribeirão Preto.
	2002/04	30% da coorte de 1978/79 aos 23/25 anos de idade	2.063	31,8% da amostra original - indivíduos vivos aos 20 anos (6.484); Sistema de agendamento eletrônico de visitas do Sistema Único de Saúde (SUS); Listas de usuários de planos privados de saúde; Quadro de avaliação dos escolares da coorte 1987/89; Quadro de avaliação dos recrutas pertencentes à coorte original.
	2016/17	Indivíduos da coorte com 37/38 anos de idade		
1994	1994	Nascidos vivos não gemelares residentes em Ribeirão Preto ao longo de 4 meses consecutivos, de 25 de abril a 25 de agosto de 1994	2.846	1/3 dos nascimentos do ano; Dez maternidades públicas e privadas.
	2004/05	Indivíduos da coorte com 9/10 anos de idade	915	32,1% da coorte inicial; Escolas públicas e privadas.
	2016/17	Indivíduos da coorte com 22/23 anos de idade		

## **2. OBJETIVOS**

### **2.1. OBJETIVO GERAL**

- Caracterizar a população das Coortes de Nascimento de Ribeirão Preto em relação ao risco para Apneia Obstrutiva do Sono no adulto.

### **2.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS**

- Avaliar a relação da qualidade do sono com o risco para AOS.
- Avaliar a relação da sonolência excessiva com o risco para AOS.
- Avaliar a relação da pressão arterial com o risco para AOS.
- Avaliar a relação entre condições clínicas preexistentes com a AOS.
- Avaliar a relação das variáveis perinatais e hábitos de sucção não nutritivos na infância com o risco para AOS na idade adulta.



### **3. POPULAÇÕES E MÉTODOS**

Para responder aos objetivos propostos foram realizados dois estudos. O primeiro é um estudo transversal com adultos, na qual avaliamos a relação do risco para AOS com a sonolência excessiva, qualidade do sono, pressão arterial e condições clínicas presentes. E o segundo é um estudo longitudinal numa subpopulação que foi avaliada ao nascimento e na idade adulta. Nesse estudo avaliamos a relação das variáveis perinatais e hábitos de sucção não nutritivos na infância com o risco para AOS na idade adulta. A seguir iremos descrever ambos estudos.

#### **3.1. ESTUDO TRANSVERSAL**

##### **3.1.1. Delineamento do estudo**

Estudo transversal aninhado a um estudo de coorte desenvolvido na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo. Essa coorte faz parte da pesquisa intitulada “Determinantes ao longo do ciclo vital da obesidade, precursores de doenças crônicas, capital humano e saúde mental”, desenvolvida pelo Consórcio RPS (Ribeirão Preto, Pelotas e São Luís) de Coortes de Nascimento Brasileiras, que compreende a Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto- Universidade de São Paulo (FMRP-USP), Universidade Federal de Pelotas (UFPel) e Universidade Federal do Maranhão (UFMA).

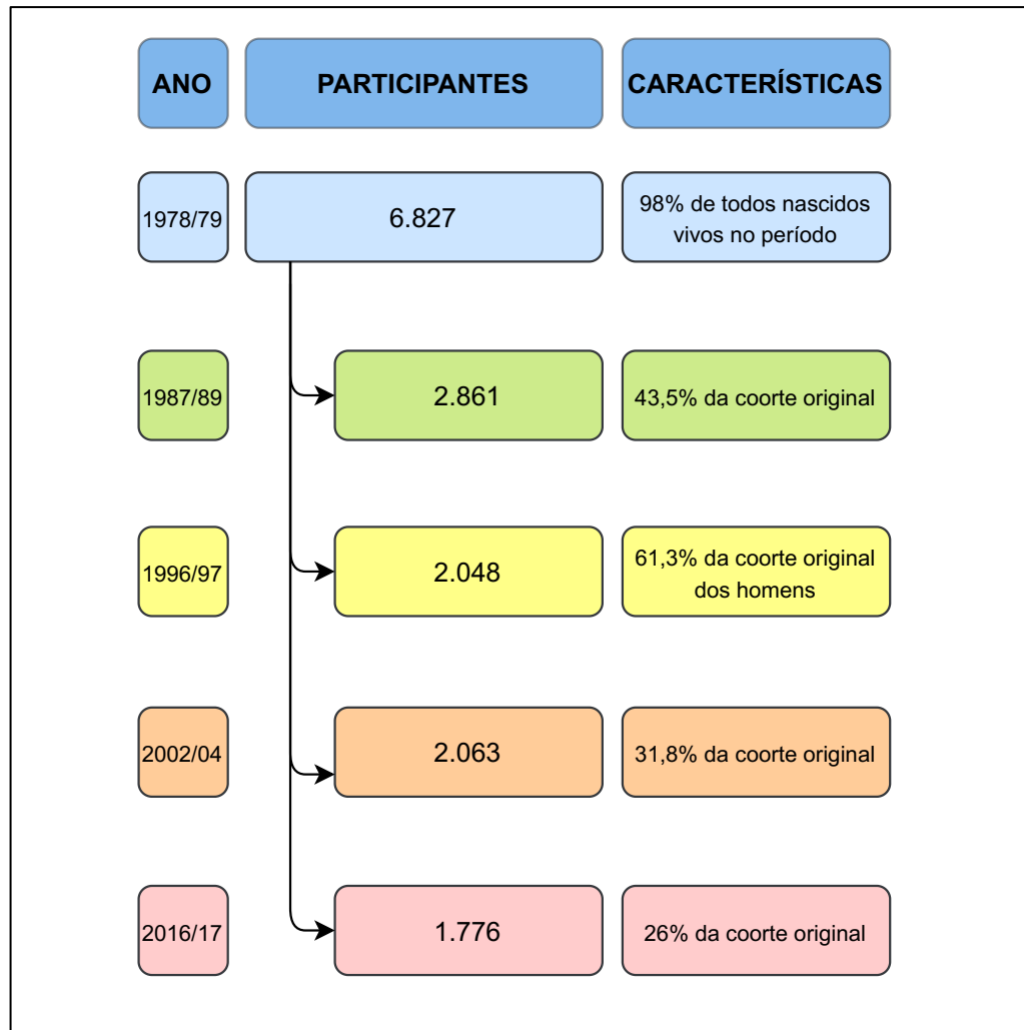
Em Ribeirão Preto, a primeira coorte de nascimento teve início em 1978, com uma amostra de 6827 nascimentos (1<sup>a</sup>. fase). A coorte foi reavaliada quando os indivíduos de pesquisa tinham entre 8 -11 anos de idade (2<sup>a</sup>. fase), 18 anos para os homens (3<sup>a</sup>. fase), 23 – 25 anos (4<sup>a</sup>. fase) e 37 – 38 anos de idade (5<sup>a</sup>. fase), última avaliação (Figura 3).

##### **3.1.2. População**

Foram incluídos os indivíduos que participaram do estudo “Coortes de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto” nascidos em 1978 no município de Ribeirão Preto na quinta fase do estudo. A coleta das variáveis ocorreu nos anos de 2016 e 2017, assim, a idade da população em estudo era de 37 a 38 anos de vida.

Os indivíduos foram contactados para participar da pesquisa por diversas formas, como: contato direto de acordo como cadastro prévio no banco de dados do estudo, chamada publicitária no Facebook, Instagram, sitio do Hospital das Clínicas da FMRP-USP e reportagens em rádio e TV locais.

Figura 3. Fluxograma do estudo transversal



Fonte: próprio autor

### 3.1.3. Coleta de dados

Os dados foram coletados por profissionais e pós-graduandos devidamente treinados. A aplicação dos questionários estruturados ocorreram nas dependências do Hospital das Clínicas da FMRP-USP. Foi utilizado o software REDCap®, desenvolvido pela *Vanderbilt University* (EUA) para auxílio na coleta e gerenciamento dos dados.

As seguintes informações foram colhidas: risco para apneia obstrutiva do sono, sonolência excessiva, qualidade do sono e condições clínicas associadas.

#### **3.1.4. Instrumento para estratificação do risco para Apneia Obstrutiva do Sono – STOP BANG**

É um questionário que avalia oito parâmetros para estratificação do risco para AOS. Sua designação deriva do acrônimo em inglês STOP-BANG (*Snoring, Tiredness during daytime, Observed apnea, high blood Pressure, Body mass index, Age, Neck circumference and Gender*). O questionário é pontuado com base em respostas binárias “Sim/Não” (pontuação 1/0), com escore final variando de 0 a 8 (137). A estratificação quanto ao risco foi realizada da seguinte forma:

- Baixo risco de AOS: “sim” para até 2 perguntas.
- Risco intermediário de AOS: “sim” para 3 a 4 perguntas.
- Risco alto de AOS: sim para 5 a 8 perguntas;
  - ou “sim” para 2 ou mais das 4 perguntas iniciais + sexo masculino;
  - ou “sim” para 2 ou mais das 4 perguntas iniciais + IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>;
  - ou “sim” para 2 ou mais das 4 perguntas iniciais + circunferência do pescoço (43 cm em homens, 41 cm em mulheres).

Devido a sua alta sensibilidade, e por ser uma ferramenta de triagem de uso fácil, o questionário STOP-BANG é considerado útil para identificar pacientes com AOS moderada a grave (138). Foi utilizada uma versão com validação para a língua portuguesa no Brasil (139). O instrumento utilizado consta no Anexo A.

#### **3.1.5. Instrumento para avaliação da qualidade do sono - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh**

A qualidade do sono foi avaliada através do instrumento denominado Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI). Esta ferramenta é composta por sete componentes, cada qual relacionado a um aspecto do sono:

- Avaliação subjetiva da qualidade do sono
- Latência para o início do sono
- Duração total do sono
- Eficiência do sono

- Presença de distúrbios do sono
- Uso de medicações sedativas e hipnóticas
- Presença de disfunções diurnas

Indivíduos que apresentaram resultados maiores ou iguais a 6 no PSQI foram considerados maus dormidores. O PSQI é uma ferramenta validada para o português brasileiro e a versão utilizada e as instruções para uso constam do Anexo B (140).

### **3.1.6. Instrumento para avaliação da sonolência – Escala de Sonolência de Epworth**

A sonolência foi avaliada através da Escala de Sonolência de Epworth (ESS). Esta escala é validada para avaliação de sonolência excessiva (SE), sendo constituída por itens que estimam a expectativa de um indivíduo cochilar em oito situações hipotéticas. O entrevistado deve escolher para cada questão uma opção de acordo com sua tendência para cochilar, sendo zero: nenhuma chance de cochilar, um: pequena chance de cochilar, dois: moderada chance de cochilar, três: grande chance de cochilar. Os indivíduos cujos valores somaram acima de 10 apresentam sonolência excessiva. A ESS foi validada através de sua comparação com o teste das múltiplas latências para o início do sono, que é o instrumento padrão ouro para avaliação da SE. A versão utilizada possui validação para português no Brasil e consta no Anexo C (141).

### **3.1.7. Condições clínicas**

As seguintes condições clínicas utilizadas no estudo foram definidas por autorrelato, sendo: hipertensão ou “pressão alta”, arritmia cardíaca, angina, infarto ou infarto agudo do miocárdio, derrame ou AVC ou acidente vascular cerebral, asma, rinite alérgica e doença renal. No Apêndice A temos a descrição da questão utilizada para definição da condição clínica.

A pressão arterial foi avaliada de duas formas. A primeira foi utilizando o equipamento de Mensuração Ambulatorial da Pressão Arterial (MAPA) de acordo com o protocolo da Sociedade Brasileira de Cardiologia (142). A segunda foi a medida através do esfigmomanômetro, sendo realizado três mensurações no dia da entrevista para coleta de dados.

### **3.1.8. Análise estatística**

A descrição das variáveis quantitativas é feita por meio de média, desvio padrão e quartis. Já para as variáveis categóricas/qualitativas, utilizamos frequências percentuais e absolutas. Para verificar a associação entre duas variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher. Para verificar a associação entre variáveis quantitativas e categóricas foram utilizados os testes T-Student ou Mann-Whitney (2 categorias) e Anova ou Kruskal Wallis (3 ou mais categorias). Foi considerado nível de significância de 5%. Para avaliação da força de associação entre as variáveis categóricas e os desfechos de interesse, é apresentado a Razão de Prevalência e seu intervalo com 95% de confiança.

## **3.2. ESTUDO LONGITUDINAL**

### **3.2.1. Delineamento do estudo**

Estudo longitudinal desenvolvido na cidade de Ribeirão Preto, São Paulo. Essa coorte faz parte da pesquisa intitulada “Determinantes ao longo do ciclo vital da obesidade, precursores de doenças crônicas, capital humano e saúde mental”, desenvolvida pelo Consórcio RPS de Coortes de Nascimento Brasileiras, que compreende a FMRP-USP, UFPel e UFMA.

Para o presente estudo, foi utilizada a coorte de nascimento que teve início em 1994, com uma amostra de 2846 nascimentos (1ª. fase). Os indivíduos foram reavaliados com 10 a 11 anos (2ª. fase) e 22 – 23 anos de idade (3ª. fase) (Figura 4).

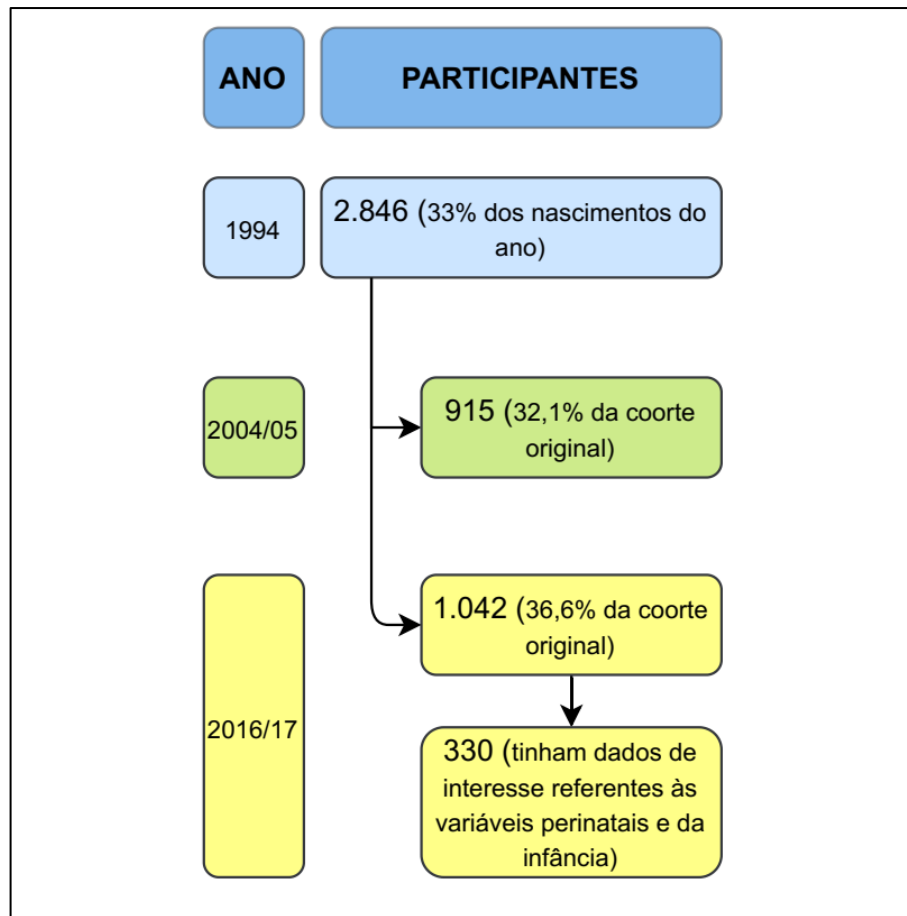
### **3.2.2. População**

Foram incluídos os indivíduos que participaram do estudo “Coortes de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto” nascidos em 1994 no município de Ribeirão Preto, na 1ª fase do estudo (1994: ao nascimento) e na 3ª fase (22 a 23 anos de idade).

### **3.2.3. Instrumento para estratificação do risco para Apneia Obstrutiva do Sono – STOP BANG**

Ferramenta descrita previamente no item 3.1.4..

Figura 4. Fluxograma do estudo longitudinal



Fonte: próprio autor

### Variáveis clínicas perinatais e da infância

Foram utilizadas as seguintes variáveis para análise: sexo, comprimento ao nascer, idade gestacional, baixo peso ao nascer, tipo de parto, prematuridade, relação peso/idade gestacional – curva de Willians, restrição de crescimento intrauterino – Kramer, amamentação ou ingesta de leite do banco de leite, idade de introdução de alimento semissólido, idade de início da alimentação com outro leite não materno, idade de introdução de comida sólida em pedaços sem ser batido no liquidificador, uso de mamadeira, idade de início da mamadeira, idade que parou de usar mamadeira, tempo de uso da mamadeira, dormir tomando mamadeira, utilizou chupeta alguma vez, idade que parou de usar chupeta, tempo de uso de chupeta<sup>1</sup>, hábito de chupar dedos, idade que começou a chupar os dedos, idade que parou de chupar os dedos, ranger os dentes, apertamento dos dentes dormindo ou acordado,

<sup>1</sup> Para obtermos o tempo de uso de chupeta optamos por subtrair da idade em parou o uso da chupeta 3 meses, pois não foi coletado a idade de início do uso da chupeta.

tratamento ortodôntico, presença de sibilos ou chiado no peito alguma vez, presença de sibilos ou chiado no peito nos últimos 12 meses, frequência de sono perturbado por chiado no peito e teve asma alguma vez na vida.

#### **3.2.4. Análise estatística**

A descrição das variáveis quantitativas foi feita por meio de média, desvio padrão e quartis. Já para as variáveis categóricas/qualitativas, utilizamos frequências percentuais e absolutas. Para verificar a associação entre duas variáveis categóricas, foi utilizado o teste exato de Fisher. Para verificar a associação entre variáveis quantitativas e categóricas foram utilizados os testes T-Student ou Mann-Whitney (2 categorias). A hipótese de normalidade foi avaliada pelo teste de Shapiro-Wilk. Foi considerado nível de significância de 5%. Para avaliação da força de associação entre as variáveis categóricas e os desfechos de interesse, é apresentado o Risco relativo e seu intervalo com 95% de confiança.

#### **3.2.5. Aspectos éticos**

O projeto foi avaliado e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do HC-FMRP-USP sob o número CAAE45485915.7.0000.5440, parecer 1.282.710, à luz da Resolução CNS 466/2012 (Anexo D).

Todos os indivíduos foram informados detalhadamente sobre os procedimentos a que foram submetidos, potenciais riscos e desconfortos. Foi garantido, incondicionalmente, a opção da recusa a participar, total ou parcialmente. O consentimento, após informação, foi concedido por escrito (Anexo E).

## 4. RESULTADOS

### 4.1. ESTUDO TRANSVERSAL (NASCIDOS EM 1978/79)

No presente estudo foram avaliados 1775 indivíduos, sendo 846 (47,7%) homens e 929 (52,3%) mulheres. Quanto à cor, 1400 (78,9%) eram brancos, 104 (5,9%) negros, 265 (14,9%) pardos e 6 (0,3%) amarelos. Nos parágrafos seguintes iremos apresentar os resultados da relação entre o risco para AOS com qualidade do sono, sonolência excessiva e PA.

#### 4.1.1. Relação entre o risco para AOS com qualidade do sono e sonolência excessiva

Na população em estudo, observamos uma maior proporção dos indivíduos de baixo risco para AOS (n=1365, 76,9%), que não apresenta sonolência excessiva (n=1184, 66,7%) e que possui uma boa qualidade do sono (n=1020, 57,5%). Na tabela 1 temos os valores descritivos e na tabela 2 os valores descritivos estratificados do STOP-BANG, ESS e PSQI.

Tabela 1. Medidas descritivas para o STOP BANG, Escala de Sonolência de Epworth e Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI)

	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mediana</b>	<b>Q25</b>	<b>Q75</b>	<b>Mínimo</b>	<b>Máximo</b>
<b>STOP BANG</b>	1,7	1,4	1	1	2	0	7
<b>ESS</b>	7,6	4,8	7	4	11	0	24
<b>PSQI</b>	5,5	3,5	5	3	7	0	20

Legenda- DP: desvio padrão; ESS: Escala de Sonolência de Epworth; Q25: primeiro quartil; Q75: terceiro quartil; PSQI: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh.



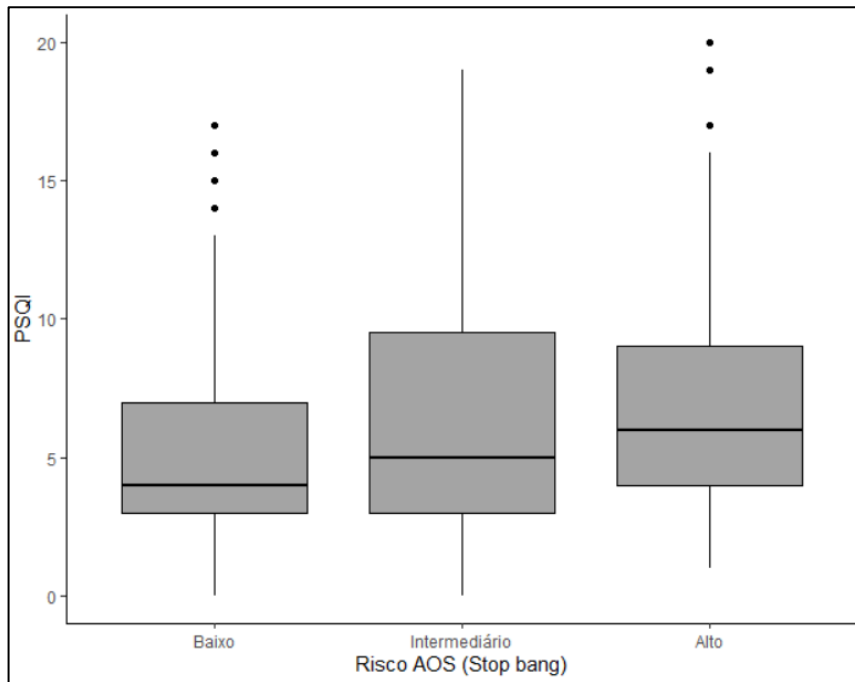
Tabela 2. Frequências absolutas, percentuais e escores categorizados para STOP BANG, Escala de Sonolência de Epworth e Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

	N (%)
<b>STOP-BANG</b>	
Baixo	1365 (76,9)
Intermediário	117 (6,6)
Alto	276 (15,5)
Sem resposta	17 (1,0)
<b>Escala de Sonolência de Epworth</b>	
0-9	1184 (66,7)
10-24	564 (31,8)
Sem resposta	27 (1,5)
<b>Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh</b>	
PSQI≤5	1020 (57,5)
PSQI>5	696 (39,2)
Sem resposta	59 (3,3)

Legenda-PSQI: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh; N: número de participantes.

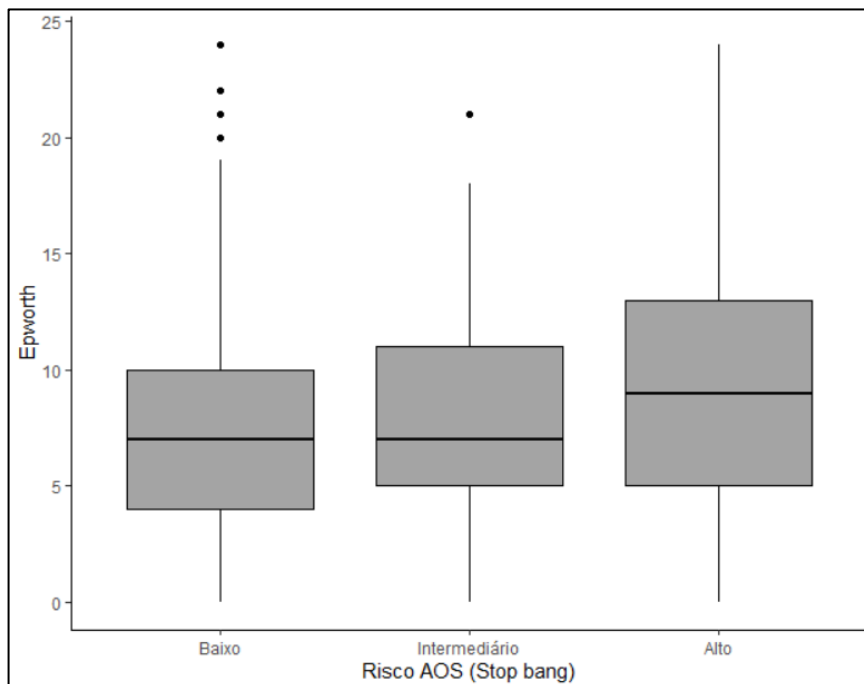
Ao analisarmos a relação entre os valores no STOP-BANG com os valores obtidos no ESS e PSQI, observamos que o aumento do risco para AOS se relaciona com a aumento nos valores no PSQI e no ESS (Figura 5 e 6).

Figura 5. Boxplot do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh estratificado pelo risco para Apneia Obstrutiva do Sono pelo STOP-BANG



Legenda - AOS: apneia obstrutiva do sono; PSQI: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh

Figura 6. Boxplot para Escala de Sonolência de Epworth estratificado pelo risco para AOS pelo STOP-BANG



Legenda - AOS: apneia obstrutiva do sono.

Na tabela 3 apresentamos as frequências absolutas, percentuais e categóricas da sonolência excessiva e da qualidade do sono estratificado para o risco de AOS. Para qualidade do sono, foi observado que a prevalência de PSQI > 5 no grupo “Alto risco para AOS” foi 42% maior quando comparada à prevalência do grupo “Baixo Risco”, visto uma razão de prevalências (RP) de 1,42 (Intervalo de confiança de 95% (IC)= 1,244 - 1,620). Para sonolência excessiva, a prevalência de Epworth > 9 foi 50% maior no grupo “Alto risco para AOS” comparado ao grupo “Baixo risco”, visto que a RP foi de 1,50 (IC 95%= 1,289 - 1,754).

Tabela 3. Frequências absolutas, percentuais e categóricas do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e Escala de Sonolência de Epworth de acordo com risco para Apneia Obstrutiva do Sono

	STOP BANG						p-valor
	Baixo		Intermediário		Alto		
	N	%	N	%	N	%	
<b>PSQI</b>							
PSQI ≤ 5	828	62,54	62	53,91	125	46,82	<0,001*
PSQI > 5	496	37,46	53	46,09	142	53,18	
<b>RP (IC95%) (PSQI &gt; 5)</b>	Referência		1,23 (0,998;1,517)		1,42 (1,244;1,620)		
<b>ESS</b>							
0-9	946	70,23	80	68,38	152	55,27	<0,001*
10-24	401	29,77	37	31,62	123	44,73	
<b>RP (IC95%) (PSQI &gt; 5)</b>	Referência		1,06 (0,804;1,404)		1,50 (1,289;1,754)		

Legenda- ESS: Escala de Sonolência de Epworth; IC: intervalo de confiança; N: número de participantes; PSQI: Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh; RP: razão de prevalência; \*: Baixo risco ≠ Alto risco. Utilizado o Teste de Fisher.

Na Tabela 4 apresentamos os valores descritivos de forma quantitativa do PSQI e ESS de acordo com o risco para Apneia Obstrutiva do Sono. Nela observamos uma diferença com significado estatístico em relação ao PSQI. O grupo de “Baixo Risco” para AOS apresenta valores menores em relação aos dois grupos restantes. Os valores de PSQI descritos são de (média±DP) 5,13±3,34, 6,37±4,29 e 6,8±3,77 para os grupos de “Baixo”, “Intermediário” e “Alto Risco” para AOS, respectivamente. Também há uma diferença com significado estatístico ao avaliarmos a sonolência excessiva, sendo menor no grupo de “Baixo Risco” em comparação com o grupo de “Alto Risco”, ESS (média±DP): 7,31±4,66 e 9,05±5,1.

Tabela 4: Medidas descritivas para o Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh e a Escala de Sonolência de Epworth de acordo com o risco de AOS pelo STOP-BANG

	STOP BANG															p-valor
	Baixo					Intermediário					Alto					
	Média	DP	Q50	Q25	Q75	Média	DP	Q50	Q25	Q75	Média	DP	Q50	Q25	Q75	
<b>PSQI</b>	5,13	3,34	4	3	7	6,37	4,29	5	3	9,5	6,8	3,77	6	4	9	<0,001 &, \$
<b>Epworth</b>	7,31	4,66	7	4	10	8,08	4,7	7	5	11	9,05	5,1	9	5	13	<0,001 &

Legenda- AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; DP: desvio padrão; Q25: primeiro quartil; Q50: segundo quartil; Q75: terceiro quartil; PSQI: Índice de qualidade de sono de Pittsburgh. &: Risco Baixo ≠ Risco Alto; \$: Risco Baixo ≠ Risco Intermediário. Teste de Kruskal Wallis e comparações múltiplas de Dunn.

#### 4.1.2. Relação entre o risco para AOS e pressão arterial

Na tabela 5 temos os valores descritivos da pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) obtidos pelo MAPA em 24 horas, e estratificado em vigília e sono. Na mesma tabela também temos o valor médio da PAS e PAD mensurada com o esfigmomanômetro.

Tabela 5. Medidas descritivas para variáveis relacionadas à pressão arterial

	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mediana</b>	<b>Q25</b>	<b>Q75</b>	<b>Min.</b>	<b>Máx.</b>
<b>PAS em 24 horas<sup>1</sup></b>	118	10,3	116	111	123	94	183
<b>PAD em 24 horas<sup>1</sup></b>	76	9,3	75	70	81	57	128
<b>PAS na vigília<sup>1</sup></b>	121	10,5	120	114	127	98	187
<b>PAD na vigília<sup>1</sup></b>	80	9,6	79	74	86	60	131
<b>PAS no sono<sup>1</sup></b>	110	11	109	103	115	80	177
<b>PAD no sono<sup>1</sup></b>	68	9,8	66	61	72	47	123
<b>PA sistólica<sup>2</sup></b>	123	15,1	122	112	132	88	210
<b>PA diastólica<sup>2</sup></b>	78	11,1	77	70	85	45	140

Legenda - DP: desvio padrão; Q25: primeiro quartil; Q75: terceiro quartil; Min: mínimo; Máx: máximo; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; <sup>1</sup>: variável mensurada pelo Monitorização ambulatorial de Pressão Arterial; <sup>2</sup>: variável mensurada pelo esfigmomanômetro.

Na Tabela 6 são apresentadas as medidas descritivas para PAS e PAD de acordo com o risco de AOS. Em ambos os métodos de mensuração da PA foi observado uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Os resultados de comparações múltiplas indicam que, para as medidas relacionadas à PAS no exame MAPA, existe diferença entre os grupos “Risco Baixo” e “Risco Alto”, assim como entre os grupos “Risco Baixo” e “Risco Intermediário”. Já para as medidas relacionadas à PAD no exame MAPA, foi identificada diferença entre os grupos “Risco Baixo” e “Risco Alto”. E, quanto as medidas registradas pelo esfigmomanômetro (média de 3 medidas), foi observado uma diferença entre os grupos de “Risco Baixo” e “Risco Alto” e “Risco Baixo” e “Risco Intermediário” tanto para PAS como para PAD.

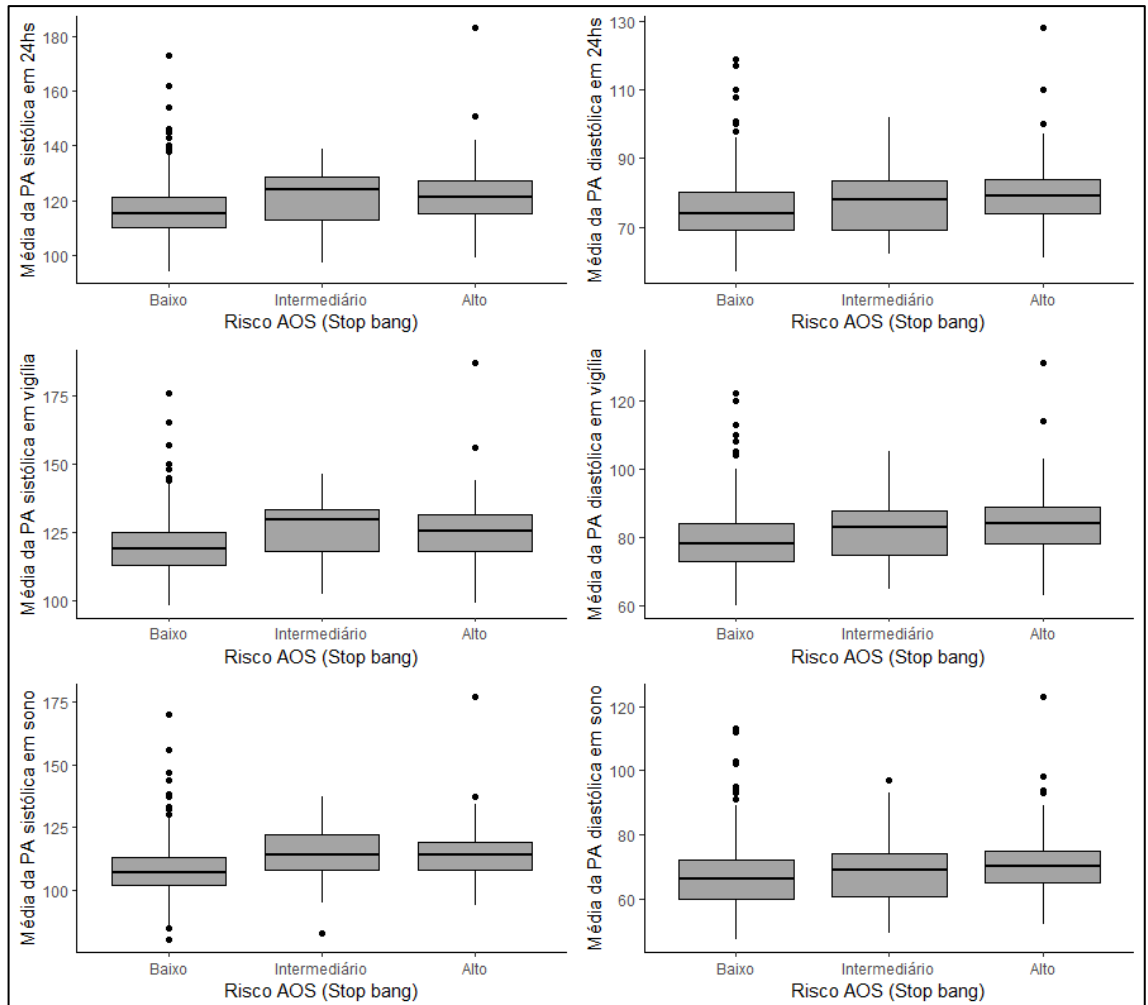
Tabela 6. Medidas descritivas para variáveis relacionadas à pressão arterial de acordo com o risco de Apneia Obstrutiva do Sono pelo STOP-BANG

	STOP BANG															Comparações Múltiplas	
	Risco Baixo					Risco Intermediário					Risco Alto						p-valor
	Média	DP	Q50	Q25	Q75	Média	DP	Q50	Q25	Q75	Média	DP	Q50	Q25	Q75		
PAS em 24 horas <sup>1</sup>	116,13	9,71	115	110	121	121,81	11,11	124	112,75	128,5	122,03	10,83	121	115	127	<0,001	&; \$
PAD em 24 horas <sup>1</sup>	75,18	8,87	74	69	80	77,81	9,32	78	69	83,5	79,8	9,94	79	73,75	84	<0,001	&
PAS na vigília <sup>1</sup>	119,88	9,99	119	113	125	125,69	11,36	129,5	117,75	133	125,49	11,05	125,5	118	131,25	<0,001	&; \$
PAD na vigília <sup>1</sup>	79,17	9,14	78	73	84	82,25	9,63	83	74,75	87,75	83,9	10,36	84	78	89	<0,001	&
PAS no sono <sup>1</sup>	108,1	10,34	107	102	113	114	12,21	114	107,75	122	114,64	11,56	114	108	119	<0,001	&; \$
PAD no sono <sup>1</sup>	66,7	9,48	66	60	72	68,84	10,57	69	60,75	74	71,01	10,33	70	65	75	<0,001	&
PA sistólica <sup>2</sup>	120,36	13,75	119	111	128	129,03	14,01	129	118,5	138,5	133,25	15,52	130,5	123	140,5	<0,001	&; \$
PA diastólica <sup>2</sup>	76,44	10,3	76	69,5	82,5	82,98	10,31	82	75	90,5	84,78	11,67	84,5	76,5	91,5	<0,001	&; \$

Legenda - DP: desvio padrão; PAS: pressão arterial sistólica; PAD: pressão arterial diastólica; Q25: primeiro quartil; Q50: segundo quartil; Q75: terceiro quartil; 1: variável mensurada pelo Monitorização ambulatorial de Pressão Arterial; 2: variável mensurada pelo esfigmomanômetro; &: Risco Baixo ≠ Risco Alto; \$: Risco Baixo ≠ Risco Intermediário. Teste de Kruskal-Wallis e comparações múltiplas de Duun.

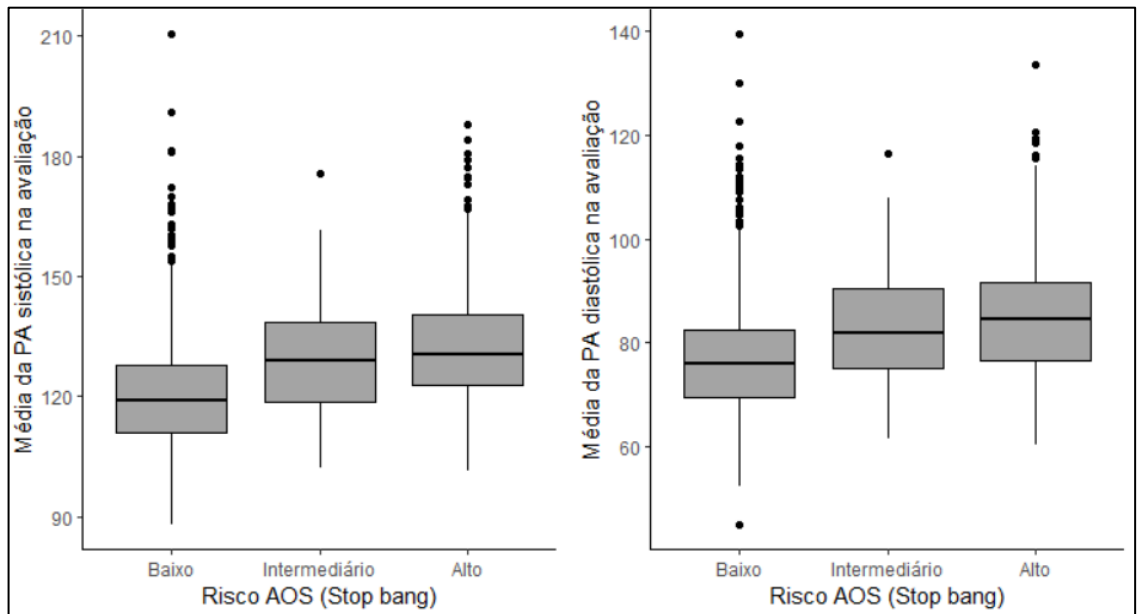
Na figura 7 e na figura 8 temos o Boxplot dos valores de PAS e PAD no MAPA e no esfigmomanômetro, respectivamente.

Figura 7. Boxplot para medidas da pressão arterial sistólica e diastólica registradas pelo exame MAPA de acordo com o risco de Apneia Obstrutiva do Sono pelo STOP-BANG



Legenda - AOS: apneia obstrutiva do sono; PA: pressão arterial.

Figura 8. Boxplot para medidas da pressão arterial sistólica e diastólica registradas pelo esfigmomanômetro



Legenda - AOS: apneia obstrutiva do sono; PA: pressão arterial.

#### 4.1.3. Relação entre o risco para AOS e condições clínicas associadas

Na tabela 7 temos as frequências das condições clínicas estratificadas de acordo com o risco para AOS. Em relação à hipertensão, observamos que no grupo com “Baixo Risco” para AOS a proporção de participantes com hipertensão foi de 9,74%. Para os indivíduos com “Risco Intermediário” foi de 40,17%, e para aqueles com “Alto Risco” foi de 50,36%. Quanto à obesidade, observamos que a proporção de obesos em indivíduos do grupo com “Baixo Risco” foi de 29,6%, aumentando para 67,52% e 56,73% nos grupos de “Risco Intermediário e Alto”, respectivamente. Por fim, a proporção de indivíduos com asma foi de 14,82% entre os indivíduos do grupo com “Baixo Risco”, e aumentou para cerca de 25% nos indivíduos dos grupos de “Risco Intermediário e Alto”.

No Apêndice B apresentamos as frequências absolutas e percentuais para as condições clínicas, organizadas de maneira categórica.

Considerando o risco de AOS como a variável dependente, calculamos a RP para as variáveis Hipertensão, Obesidade e Asma. Considerando o risco em duas categorias (baixo vs intermediário/alto), temos as seguintes RP:



- Hipertensão: 4,053 (IC 95%= 3,466 - 4,74)
- Obesidade: 2,619 (IC 95%= 2,194 - 3,126)
- Asma: 1,628 (IC 95%= 1,345 - 1,97)

Tabela 7. Frequências absolutas e percentuais para as condições clínicas de interesse, estratificadas de acordo com risco para AOS pelo STOP-BANG

	STOP-BANG						p-valor
	Baixo		Intermediário		Alto		
	N	%	N	%	N	%	
<b>Hipertensão</b>							
Não	1232	90,26	70	59,83	137	49,64	<0,001* <sup>#</sup>
Sim	133	9,74	47	40,17	139	50,36	
<b>Obesidade</b>							
Não	961	70,4	38	32,48	119	43,27	<0,001* <sup>#</sup>
Sim	404	29,6	79	67,52	156	56,73	
<b>Arritmia cardíaca</b>							
Não	1278	93,97	104	88,89	259	94,18	0,105
Sim	82	6,03	13	11,11	16	5,82	
<b>Angina</b>							
Não	1305	96,1	109	93,97	259	94,18	0,211
Sim	53	3,9	7	6,03	16	5,82	
<b>Infarto agudo do miocárdio</b>							
Não	1357	99,63	117	100	273	98,91	0,206
Sim	5	0,37	0	0	3	1,09	
<b>Acidente vascular cerebral</b>							
Não	1356	99,56	116	99,15	275	100	0,319
Sim	6	0,44	1	0,85	0	0	
<b>Asma</b>							
Não	1161	85,18	87	74,36	207	75	<0,001* <sup>#</sup>
Sim	202	14,82	30	25,64	69	25	
<b>Doença renal</b>							
Não	1219	89,37	98	83,76	236	85,51	0,050
Sim	145	10,63	19	16,24	40	14,49	

Legenda – AOS: Apneia Obstrutiva do Sono; N: número de participantes. \*: Risco Baixo ≠ Risco Alto, #B: Risco Baixo ≠ Risco intermediário. Utilizado o Teste exato de Fisher.

## 4.2. ESTUDO LONGITUDINAL (NASCIDOS EM 1994)

Na última etapa dessa coorte foram avaliados 1.042 indivíduos, sendo coletado o risco para AOS para todos. Porém, desse grupo, apenas 330 participaram

concomitantemente da primeira, segunda e terceira fase do estudo de Coortes de Nascidos Vivos de Ribeirão Preto e foram incluídos para essa análise. Nesse período de avaliação a idade dos participantes variou de 22 a 23 anos.

Na tabela 8 temos as medidas descritivas das variáveis qualitativas. Quanto à distribuição em relação ao sexo, observamos 150 (45,5%) homens e 180 (54,5%) mulheres. Na sequência, observamos que a maior proporção dos participantes tinha peso ao nascer adequado (n=247, 74,8%), nasceram de parto cesárea (n=196, 59,4%), não eram prematuros (n=243, 73,6%), nasceram com 37 ou mais semanas de gestação (n= 232, 70,3%), apresentaram relação peso/idade gestacional adequada (n= 256, 77,6%), não apresentaram restrição no crescimento uterino (n= 247, 74,8%), receberam leite humano (n= 306, 92,7%), fizeram uso de mamadeira (n= 303, 91,8%), de chupeta (n=202, 61,2%) e não tinham o hábito de chupar os dedos (n= 307, 93,0%).

Tabela 8. Medidas descritivas para variáveis qualitativas do estudo longitudinal

<b>Nome da variável</b>	<b>Categoria</b>	<b>N (%)</b>
<b>Sexo</b>	Masculino	150 (45,5)
	Feminino	180 (54,5)
<b>Baixo peso ao nascer</b>	Não	247 (74,8)
	Sim	83 (25,2)
<b>Peso ao nascer em gramas agrupado</b>	Maior 4250	15 (4,5)
	3000 – 4249	171 (51,8)
	2500 – 2999	61 (18,5)
	1500 – 2499	74 (22,4)
	500 – 1499	9 (2,7)
<b>Tipo de parto</b>	Normal	127 (38,5)
	Cesárea	196 (59,4)
	Fórceps	7 (2,1)
<b>Prematuridade</b>	Não	243 (73,6)
	Sim	87 (26,4)
<b>Classificação da idade gestacional agrupado (semanas)</b>	Menor ou igual a 32	7 (2,1)
	33-36	79 (23,9)
	37-41	232 (70,3)
	Maior ou igual a 42	12 (3,6)
<b>Relação Peso/idade gestacional – Curva de Willians</b>	PIG	48 (14,5)
	AIG	256 (77,6)
	GIG	25 (7,6)
	Sem resposta	1 (0,3)

<b>Nome da variável</b>	<b>Categoria</b>	<b>N (%)</b>
<b>Restrição de crescimento intrauterino - Kramer</b>	Não	247 (74,8)
	Leve	29 (8,8)
	Moderado	20 (6,1)
	Grave	33 (10,0)
	Sem resposta	1 (0,3)
<b>Amamentação ou ingesta de leite do banco de leite</b>	Sem resposta	6 (1,8)
	Sim	306 (92,7)
	Não	22 (6,7)
<b>Uso de mamadeira</b>	Sem resposta	2 (0,6)
	Sim	303 (91,8)
	Não	27 (8,2)
<b>Dormir tomando mamadeira</b>	Sim	127 (38,5)
	Não	174 (52,7)
	Sem resposta	29 (8,8)
<b>Utilizou chupeta alguma vez</b>	Sim	202 (61,2)
	Não	128 (38,8)
<b>Hábito de chupar dedos</b>	Sim	23 (7,0)
	Não	307 (93,0)
<b>Ranger os dentes</b>	Sim	123 (37,3)
	Não	196 (59,4)
	Sem resposta	11 (3,3)
<b>Ranger os dentes persiste</b>	Sim	83 (25,2)
	Não	36 (10,9)
	Sem resposta	211 (63,9)
<b>Apertamento prévio dos dentes dormindo ou acordado</b>	Sim	67 (20,3)
	Não	250 (75,8)
	Sem resposta	13 (3,9)
<b>Persistência do apertamento dos dentes dormindo ou acordado</b>	Sim	61 (18,5)
	Não	5 (1,5)
	Sem resposta	264 (80,0)
<b>Tratamento ortodôntico</b>	Sim	150 (45,5)
	Não	50 (15,2)
	Sem resposta	130 (39,4)
<b>Presença de sibilos ou chiado no peito alguma vez</b>	Sim	186 (56,4)
	Não	143 (43,3)
	Sem resposta	1 (0,3)
<b>Presença de sibilos ou chiado no peito nos últimos 12 meses</b>	Sim	60 (18,2)
	Não	126 (38,2)
	Sem resposta	144 (43,6)
<b>Frequência de sono perturbado por chiado no peito</b>	Nunca acordou com chiado	22 (6,7)

Nome da variável	Categoria	N (%)
	Nunca acordou com chiado	14 (4,2)
	1 ou mais noites por semana	22 (6,7)
	Sem resposta	272 (82,4)
<b>Teve asma alguma vez</b>	Sim	29 (8,8)
	Não	293 (88,8)
	Sem resposta	8 (2,4)

Legenda – AIG: adequado para idade gestacional; GIG: grande para idade gestacional; N: número de indivíduos; PIG: pequeno para idade gestacional

Na tabela 9 temos as medidas descritivas para as variáveis quantitativas. Nela podemos observar que as crianças tiveram uma mediana para o comprimento ao nascimento de 48,5 centímetros e uma mediana de 38 semanas para duração da gestação. A introdução de alimentos semissólidos ocorreu ao redor do 5º mês de vida, a introdução de outro leite diferente do materno ocorreu após o 6º mês e a introdução de comida sólida após o 9º mês de vida. O tempo médio e DP para o uso da mamadeira foi de  $40,28 \pm 26,13$  meses, para o uso de chupeta de  $42,91 \pm 26,49$  meses e o tempo médio de chupar os dedos de  $66,94 \pm 44,29$  meses.

Na tabela 10 temos as medidas descritivas quantitativas estratificadas pelo risco para AOS de acordo com o STOP-BANG. Observamos uma diferença estatisticamente significativa quanto a idade de introdução de alimento semissólido, sendo  $5,5 \pm 1,9$  meses (média±DP) para os de “Baixo Risco” para AOS e  $4,7 \pm 1,4$  meses (média±DP) para os de “Risco Intermediário/Alto”, com  $p < 0,001$ . Nas demais variáveis não foram observadas outras diferenças com significado estatístico.

Na tabela 11 temos as medidas descritivas qualitativas estratificadas pelo risco para AOS de acordo com o STOP-BANG. Observamos uma diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo, sendo que as mulheres tem um menor risco relativo (RR), com valor de 0,559 e IC 95%=0,426-0,734, com  $p < 0,001$ , quando comparado aos homens. Observamos que o comportamento de adormecer tomando mamadeira apresentou uma tendência estatística. As crianças que apresentaram esse comportamento apresentaram um RR de 0,761 e IC 95%=0,573 – 1,011,  $p = 0,059$ . Quanto ao hábito de chupar os dedos na infância, observamos que as crianças que apresentaram esse comportamento um RR de 0,526 e IC95%=0,239 – 1,154.

Tabela 9. Medidas descritivas para variáveis quantitativas do estudo longitudinal

	<b>Média</b>	<b>DP</b>	<b>Mediana</b>	<b>Q25</b>	<b>Q75</b>	<b>Mín</b>	<b>Máx</b>
<b>Comprimento ao nascer (cm)</b>	47,99	3,13	48,50	46,50	50,00	34,00	55,50
<b>Idade gestacional (semanas)</b>	37,83	2,56	38,00	36,00	39,75	27,00	43,00
<b>Idade de introdução alimento semissólido (meses)</b>	5,07	1,76	5,00	4,00	6,00	1,00	15,00
<b>Idade de início da alimentação com outro leite não materno (meses)</b>	7,38	7,74	6,00	2,00	8,25	1,00	48,00
<b>Idade de introdução de comida sólida em pedaços sem ser batido no liquidificador (meses)</b>	10,36	5,38	9,00	7,00	12,00	3,00	60,00
<b>Idade de início da mamadeira (meses)</b>	6,12	6,44	4,00	2,00	8,00	1,00	60,00
<b>Idade que parou de usar mamadeira (meses)</b>	44,87	24,38	36,00	24,00	60,00	6,00	120,00
<b>Tempo de uso da mamadeira (meses)</b>	40,28	26,13	35,00	21,00	55,00	0,00	125,00
<b>Idade que parou de usar chupeta (meses)</b>	44,68	24,77	36,00	24,00	60,00	2,00	120,00
<b>Tempo de uso de chupeta (meses)</b>	42,91	26,49	33,00	21,00	57,00	0,00	123,00
<b>Idade que começou a chupar os dedos (meses)</b>	21,10	32,68	6,00	1,00	24,00	1,00	102,00
<b>Idade que parou de chupar os dedos (meses)</b>	61,64	38,33	60,00	27,00	90,00	12,00	120,00
<b>Tempo que chupou os dedos (meses)</b>	66,94	44,26	65,50	25,25	105,75	6,00	125,00

Legenda – cm: centímetro; DP: desvio padrão; Máx: máximo; Mín: mínimo; mm: milímetro; Q25: valor do primeiro quartil; Q75: valor no terceiro quartil.

Tabela 10. Medidas descritivas para variáveis quantitativas estratificadas de acordo com risco para AOS pelo STOP-BANG

	STOP-BANG												p-valor
	Baixo Risco						Moderado/Alto Risco						
	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	
Comprimento ao nascer (cm)	48,1	3,2	48,8	46,9	50	188	47,8	3,1	48	46,5	50	121	0,26
Idade gestacional (semanas)	37,9	2,5	38	36,2	40	198	37,8	2,7	38	36	39	132	0,924
Idade de introdução alimento semissólido (meses)	5,3	1,9	5	4	6	182	4,7	1,4	5	4	6	124	<b>0,01</b>
Idade de início da alimentação com outro leite não materno (meses)	7,4	8,2	5	2	8	189	7,3	7	6	3	9	127	0,183
Idade de introdução de comida sólida em pedaços sem ser batido no liquidificador (meses)	10,7	6,2	9	7	12	173	9,8	3,8	9	7,5	12	119	0,581
Idade de início da mamadeira (meses)	5,8	5,9	4	1,8	7	172	6,6	7,1	6	2	8	123	0,087
Idade que parou de usar mamadeira (meses)	46,1	24,7	36	24	60	166	43,2	24	36	24	60	120	0,342
Tempo de uso da mamadeira (meses)	41,7	26,2	35	21,5	57	167	38,2	26	32,5	19,2	53,8	118	0,227
Idade que parou de usar chupeta (meses)	46	27	36	24	60	116	42,7	21,2	36	24	60	80	0,641
Tempo de uso de chupeta (meses)	45,1	29,4	39	21	57	119	39,7	21,2	33	21	57	80	0,446
Idade que começou a chupar os dedos (meses)	24,4	34,5	6	1	24	17	2,7	2,9	1	1	3,5	3	0,219

STOP-BANG													
	Baixo Risco						Moderado/Alto Risco						p-valor
	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	Média	DP	Mediana	Q25	Q75	N	
<b>Idade que parou de chupar os dedos (meses)</b>	43	30,5	33	25,5	54	6	84	37	84	84	108	5	0,084 <sup>+</sup>
<b>Tempo que chupou os dedos (meses)</b>	66,5	45,5	59	26,5	111	15	69,3	46	83	50,5	95	3	0,935

Legenda –AOS: apneia obstrutiva do sono; cm: centímetro; DP: desvio padrão; Mín: mínimo; Máx: máximo; mm: milímetro; Q25: valor do primeiro quartil; Q75: valor no terceiro quartil. Teste T-Student<sup>+</sup> ou Mann-Whitney.

Tabela 11. Medidas descritivas para as variáveis qualitativas estratificadas de acordo com risco para AOS pelo STOP-BANG

STOP-BANG							
	Baixo risco		Intermediário e alto risco		p-valor	RR	IC 95%
	N	%	N	%			
<b>Baixo peso ao nascer</b>							
Não	147	59,5	100	40,5	0,797	1	
Sim	51	61,4	32	38,6		0,952	0,698 1,299
<b>Peso ao nascer agrupado (gramas)</b>							
Maior 4250	7	46,7	8	53,3	0,47	1	
3000 – 4249	107	62,6	64	37,4		0,702	0,421 1,17
2500 – 2999	33	54,1	28	45,9		0,861	0,498 1,486
1500 – 2499	44	59,5	30	40,5		0,76	0,439 1,315
500 – 1499	7	77,8	2	22,2		0,417	0,112 1,545
<b>Sexo</b>							
Masculino	71	47,3	79	52,7	0,001	1	
Feminino	127	70,6	53	29,4		0,559	0,426 0,734
<b>Tipo de parto</b>							
Normal	78	61,4	49	38,6	0,362	1	
Cesárea	114	58,2	82	41,8		1,084	0,824 1,427
Fórceps	6	85,7	1	14,3		0,37	0,06 2,303
<b>Prematuridade</b>							
Não	147	60,5	96	39,5	0,799	1	
Sim	51	58,6	36	41,4		1,047	0,78 1,406
<b>Classificação da idade gestacional (semanas)</b>							
37-41	140	60,3	92	39,7	0,947	1	
≤ 32	4	57,1	3	42,9		1,081	0,453 2,58
>33-36	46	58,2	33	41,8		1,053	0,777 1,429
≥ 42	8	66,7	4	33,3		0,841	0,372 1,9
<b>Relação Peso/idade gestacional – Curva de Willians</b>							
PIG	25	52,1	23	47,9	0,472	1	
AIG	158	61,7	98	38,3		0,799	0,572 1,115
GIG	15	60	10	40		0,835	0,475 1,466
<b>Restrição de crescimento intrauterino - Kramer</b>							
Não	149	60,3	98	39,7	0,877	1	
Leve	19	65,5	10	34,5		0,869	0,514 1,469
Moderado	11	55	9	45		1,134	0,682 1,886
Grave	19	57,6	14	42,4		1,069	0,698 1,637



STOP-BANG							
	Baixo risco		Intermediário e alto risco		p-valor	RR	IC 95%
	N	%	N	%			
<b>Amamentação ou ingestão de leite do banco de leite</b>							
Não	14	63,6	8	36,4	0,823	1	
Sim	182	59,5	124	40,5		1,114	0,631 1,969
<b>Uso de mamadeira</b>							
Não	21	77,8	6	22,2	0,064	1	
Sim	177	58,4	126	41,6		1,871	0,913 3,837
<b>Dormir tomando mamadeira</b>							
Não	93	53,4	81	46,6	0,059	1	
Sim	82	64,6	45	35,4		0,761	0,573 1,011
<b>Utilizou chupeta alguma vez</b>							
Não	77	60,2	51	39,8	1	1	
Sim	121	59,9	81	40,1		1,006	0,767 1,32
<b>Hábito de chupar dedos</b>							
Não	180	58,6	127	41,4	0,078	1	
Sim	18	78,3	5	21,7		0,526	0,239 1,154
<b>Ranger os dentes</b>							
Não	120	61,2	76	38,8	0,64	1	
Sim	72	58,5	51	41,5		1,069	0,813 1,406
<b>Ranger os dentes persiste</b>							
Não	22	61,1	14	38,9	1	1	
Sim	49	59	34	41		1,053	0,649 1,709
<b>Apertamento dos dentes dormindo ou acordado</b>							
Não	152	60,8	98	39,2	0,779	1	
Sim	39	58,2	28	41,8		1,066	0,773 1,471
<b>Apertamento dos dentes dormindo ou acordado persiste</b>							
Não	3	60	2	40	1	1	
Sim	36	59	25	41		1,025	0,336 3,124
<b>Tratamento ortodôntico / Aparelho nos dentes</b>							
Não	27	54	23	46	0,184	1	
Sim	97	64,7	53	35,3		0,768	0,53 1,112
<b>Presença de sibilos ou chiado no peito alguma vez</b>							
Não	89	62,2	54	37,8	0,496	1	

<b>STOP-BANG</b>							
	<b>Baixo risco</b>		<b>Intermediário e alto risco</b>		<b>p-valor</b>	<b>RR</b>	<b>IC 95%</b>
	<b>N</b>	<b>%</b>	<b>N</b>	<b>%</b>			
Sim	108	58,1	78	41,9		1,111	0,848 1,455
<b>Presença de sibilos ou chiado no peito nos últimos 12 meses</b>							
Não	73	57,9	53	42,1	0,875	1	
Sim	34	56,7	26	43,3		1,03	0,723 1,469
<b>Frequência de sono perturbado por chiado no peito</b>							
Nunca acordou com chiado	9	40,9	13	59,1	0,208	1	
Nunca acordou com chiado	8	57,1	6	42,9		0,725	0,361 1,457
1 ou mais noites por semana	15	68,2	7	31,8		0,538	0,266 1,088
<b>Teve asma alguma vez</b>							
Não	178	60,8	115	39,2	0,114	1	
Sim	13	44,8	16	55,2		1,406	0,983 2,01

Legenda – AIG: adequado para idade gestacional; AOS: apneia obstrutiva do sono; GIG: grande para idade gestacional; IC: intervalo de confiança; N: número de indivíduos; PIG: pequeno para idade gestacional; RR: risco relativo.

## 5. DISCUSSÃO

A presente tese de doutorado consiste na análise de dois estudos. O primeiro é um estudo transversal que tem como objetivo a avaliação das relações do risco para AOS com a qualidade do sono no adulto, sonolência excessiva, pressão arterial e condições clínicas preexistentes na população da Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto de 1978/79. E o segundo é um estudo transversal para avaliar a relação das variáveis perinatais e hábitos de sucção não nutritivos na infância com o risco para AOS no início da idade adulta da população da Coorte de Nascimento de Ribeirão Preto de 1994.

Tendo em vista a elevada prevalência de AOS e suas significativas consequências, almejamos compreender como seria o comportamento dessa condição dentro de um modelo de estudo longitudinal de coorte de nascimento. Ao iniciarmos o planejamento da pesquisa, observamos que algumas características do estudo determinariam os métodos que iríamos utilizar, como, por exemplo, o grande tamanho amostral e os custos relacionados aos procedimentos de pesquisa. O grande número de participantes do estudo tornou inviável economicamente o uso de avaliações de maior custo para todos indivíduos. Assim, nos deparamos com a limitação econômica para avaliação da AOS nessa população, pois a realização do exame de polissonografia ou o teste domiciliar para apneia do sono não seria possível, mesmo numa amostra da população. A alternativa foi a utilização de uma ferramenta com bom poder discriminatório que pudesse identificar a população com maior risco para AOS. Ao pesquisarmos na literatura, identificamos algumas ferramentas e as analisamos. E, tendo em vista uma tese de mestrado realizada em nossa instituição, que demonstrou superioridade do questionário STOP-BANG em relação ao questionário de Berlin na identificação de pacientes com maior risco AOS (143), optamos em utilizar essa ferramenta. Esse questionário, o STOP-BANG, avalia oito domínios clínicos, apresenta uma fácil aplicação e interpretação. Para compreender melhor essa ferramenta para estratificação de risco para AOS, um estudo de metanálise comparou as propriedades do STOP-BANG com o questionário de Berlin (QB), STOP (*Snoring, Tired, Observed sleep apnea, high blood Pressure*) e ESS. Como resultado principal do artigo, foi descrito que o STOP-BANG apresentou melhor

acurácia para detectar AOS de intensidade leve, moderada e grave quando comparado aos outros instrumentos (144).

Ao avaliarmos a relação entre o risco para AOS e a qualidade de sono, observamos uma piora progressiva da qualidade do sono em função do aumento do risco para AOS. Assim, indivíduos do grupo de alto risco para AOS apresentaram uma razão de prevalência 42% maior para pior qualidade de sono quando comparados com os de baixo risco. Esses resultados são esperados, pois é sabido que a AOS promove repercussões que levam à redução da qualidade de vida (QoL) e da qualidade do sono (QoS) (145). Em um estudo publicado em 2016, que avaliou a qualidade de vida utilizando a ferramenta *World Health Organization Quality of Life Short Form - WHOQOL-BREF*, a qualidade do sono, utilizando o PSQI, e realizou o exame de polissonografia (PSG) em pacientes com AOS, demonstrou que o principal fator relacionado a QoL foi a QoS. Um outro achado importante desse estudo, foi a ausência de correlação entre a QoL com o IAH (146). Nesse sentido, outros pesquisadores também demonstraram que o IAH pode não ser um bom índice para correlação com variáveis clínicas, sendo descrito que ele não se relacionou com a percepção de sono (147), sintomas depressivos, de ansiedade (148, 149) e, até mesmo, sonolência (150). Outra pesquisa, utilizando uma amostra da população do Chipre, avaliou a presença de insônia, sonolência excessiva, sintomas de ansiedade e a qualidade do sono (PSQI) em pacientes com AOS. Os autores relataram que os pacientes com AOS e sintomas de insônia e/ou sonolência excessiva apresentaram um maior comprometimento da QoS quando comparados com aqueles sem esses sintomas(151). Assim, possivelmente, e de acordo com as informações acima descritas, a percepção da qualidade do sono em pacientes com AOS esteja mais relacionada aos sintomas e condições clínicas associadas do indivíduo, que reduzido a uma única variável observada no exame de polissonografia.

A relação entre sonolência excessiva e AOS está bem estabelecida. Em nosso estudo a razão de prevalência de SE foi 50% maior nos indivíduos com maior risco para AOS quando comparados aos de baixo risco. Nos valores descritivos, observamos um aumento da mediana do ESS em função do aumento do risco para AOS. Na população de pacientes com AOS, a SE parece ter origem multifatorial, pois nenhuma variável clínica ou polissonográfica isoladamente prediz seu surgimento. Algumas condições e variáveis polissonográficas parecem apresentar uma relação maior com o surgimento desse sintoma, como a obesidade (152), o diabetes (152), a

depressão (153), a fragmentação do sono, o IAH e a dessaturação de oxigênio. Nesse sentido, um estudo realizado na China entre 2015 e 2018 em 874 indivíduos estratificou os pacientes com AOS pelo seu nível de sonolência avaliado pelo ESS. A principal conclusão desse estudo foi que os indivíduos com maior IMC e maior número de sintomas comórbidos apresentam maior SE quando comparados aqueles sem SE (154). Além dos sintomas comórbidos, as doenças comórbidas parecem ter um papel na maior sonolência nos pacientes apneicos. Em um estudo com pacientes com insuficiência cardíaca, observamos que a prevalência de SE foi de 28,1% (155). Em outra condição clínica, agora com indivíduos com asma, a prevalência foi ainda maior, de 55,6% (156). Assim, de maneira semelhante ao observado no parágrafo anterior quando discorremos sobre a QoS, a SE certamente tem origem multifatorial e a interação de diversos componentes comórbidos resultam na maior ou menor intensidade dessa condição.

Ao avaliarmos o comportamento da PA mensurado pelo MAPA estratificado pelo risco para AOS, observamos um aumento dos valores médios para PA sistólica e diastólica, seja na vigília, no sono e em 24 horas em função do aumento do risco para AOS. Achados semelhantes também foram observados ao avaliarmos a PA mensurada pelo esfigmomanômetro, sendo observado um aumento dos valores médios da PA em função do aumento do risco para AOS. Em um estudo realizado com 613 adultos foi aplicado o instrumento STOP-BANG e mensurado a PA. De acordo com a estratificação para o risco de AOS em baixo, intermediário e alto, os valores apresentados da PAS/PAD, expressos pela média $\pm$ DP, para os homens foram 136 $\pm$ 12,6/84,9 $\pm$ 9,5, 141,5 $\pm$ 16,4/85,6 $\pm$ 8,9 e 149 $\pm$ 14,4/81 $\pm$ 10,4 mmHg, respectivamente (157). Esse comportamento da PA foi semelhante ao apresentado em nosso estudo.

A elevada prevalência de Hipertensão em pacientes com AOS já está bem estabelecida. Em uma recente metanálise com 51.623 participantes de 20 diferentes estudos, foi descrito uma associação entre a AOS e HAS, sendo observado um OR de 1,184 (IC 95%= 1.093-1.274, P< 0.05) para AOS leve, 1,316 (IC95%= 1.197-1.433, P < 0.05) para moderada e 1,561 (IC95%=1.287-1.835, p <0,05) para AOS grave (21). Corroborando com esses achados, o estudo de Coorte de Winsconsin descreveu uma relação linear entre o aumento dos valores da pressão arterial e o aumento da gravidade para AOS, mesmo após correção para idade, sexo e IMC (158). Em outro estudo de coorte relacionado ao sono, o *Sleep Heart Health Study*, foi descrito um

aumento da prevalência de HAS em função do aumento da gravidade da AOS, sendo observado as prevalências de 59%, 62% e 67% para AOS leve, moderada e grave, respectivamente (159).

Ao analisarmos a fisiopatologia da HAS e da AOS podemos observar alguns pontos de interseção entre essas condições, como a ativação do sistema nervoso simpático, do sistema renina angiotensina, a disfunção endotelial e a inflamação. Quanto a ativação simpática, um estudo seminal, em 1988, já havia demonstrado a aumento progressivo da atividade simpática durante as apneias obstrutivas (160). E, posteriormente, foi descrito que essa ativação simpática persistia mesmo durante a vigília (161). Então, postula-se que a recorrência de episódios da pressão negativa nas vias aéreas e da hipóxia ativem quimiorreceptores periféricos, renais e adrenais, e essa ativação promoveria a liberação de catecolaminas, renina, angiotensina II, endotelina-1 e um concomitante *down regulation* da síntese de óxido nítrico. Assim, em conjunto, observaríamos o aumento da resistência vascular e o remodelamento dos vasos sanguíneos, resultando no aumento dos níveis pressóricos (162). Adicionalmente, observamos que a ativação simpática aciona o sistema renina-angiotensina, promovendo uma retenção de sódio, redução da natriurese e consequente aumento da PA (163). Quanto à disfunção endotelial, em modelos animais foi demonstrado que a hipóxia intermitente crônica promove alterações deletérias do endotélio (164). Agora, em pacientes com AOS foi demonstrado maiores níveis plasmáticos de endotelina-1 quando comparados a indivíduos saudáveis, e os níveis noturnos dessa substância se correlacionou com a gravidade da AOS (165). Um último aspecto relacionando a AOS e HAS é a inflamação. Se por um lado é sabido que na AOS os pacientes apresentem níveis elevados de proteína C reativa, interleucina-6, interleucina-8, TNF-alfa, molécula de adesão intercelular-1 e molécula de adesão celular-1 (166). Por outro, sabemos que a inflamação sistêmica também está associada à HAS, aterosclerose e doença cardiovascular (167). Portanto, ambas condições parecem apresentar uma relação intrínseca e importante com a inflamação crônica, sendo difícil uma individualização dessas doenças nesse aspecto.

Considerando a análise de comorbidades relacionadas ao maior risco para AOS, destacamos a relação do aumento do risco para AOS com Hipertensão, Obesidade e Asma. Considerando o risco em duas categorias (baixo risco versus intermediário/alto risco) estimamos que a razão de prevalência de AOS para

Hipertensão foi de 4,05, para Obesidade de 2,61 e para Asma de 1,62. A relação da AOS com Hipertensão desenvolvemos nos parágrafos anteriores.

Quanto a relação de obesidade e AOS, observamos que diversos fatores anatômicos e funcionais parecem contribuir para o desenvolvimento da AOS em pacientes obesos, como o estreitamento da VAS secundário ao aumento dos depósitos de gordura no palato mole, úvula e língua (167-170). Durante a vigília, esse estreitamento é compensado pelo aumento da atividade dos músculos dilatadores da faringe mantendo a patência da VAS. Porém, durante o sono, esse mecanismo não é suficiente, e o relaxamento dessa musculatura resulta no colapamento da VAS (171). Um outro aspecto está relacionado à diminuição do volume pulmonar secundário à combinação do aumento de gordura abdominal, da capa de gordura no subcutâneo torácico e pela posição deitada durante o sono. Esses fatores em conjunto promovem a redução do volume pulmonar, e diminuem a força de tração longitudinal na traqueia, predispondo ao estreitamento da VAS e sua consequente obstrução (171).

Alguns autores tem sugerido que a AOS possa ser um fator de risco para o desenvolvimento da obesidade (172, 173) . Algumas variáveis intermediárias foram descritas nesse processo, como a redução da atividade física, aumento da sonolência, do apetite, a fragmentação do sono, a resistência à insulina e alteração nos hormônios relacionados à fome e saciedade (174). Em relação à esse último fator, um estudo comparou os níveis de grelina, um hormônio relacionado ao apetite e ganho de peso, em pacientes com AOS e controles pareados pelo IMC. Os autores apresentaram como principal resultado dessa pesquisa o aumento dos níveis de grelina nos pacientes apneicos. Uma segunda etapa desse estudo consistiu no tratamento dos pacientes com AOS com CPAP por dois dias, e nova mensuração de grelina. E foi observado uma redução dos níveis de grelina após a intervenção (174). Um outro hormônio relacionado ao comportamento alimentar é a leptina. Ela é produzida no tecido adiposo, ganha a corrente sanguínea e interage com receptores hipotalâmicos inibindo o apetite, participando do controle do peso corporal e da distribuição de gordura. Estudos em pacientes com AOS têm demonstrado níveis aumentados de leptina (175-177), e sendo observado uma normalização dos níveis desse hormônio após o tratamento com CPAP (177). Essa hiperleptinemia pode ser decorrente a uma resistência a leptina, que, ao invés do resultado esperado de auxiliar no controle do peso, promoveria um aumento do apetite e do peso corporal (177). Um outro peptídeo relacionado ao comportamento alimentar é a hipocretina. Em um estudo foi

comparado a concentração dessa substância em 30 indivíduos com AOS e controles pareados por idade e IMC. Como resultado principal foi observado que os níveis desse neuropeptídeo eram maiores no grupo com AOS quando comparado aos controles, sendo descrito, adicionalmente, uma correlação positiva entre os níveis de hipocretina e o IAH (177).

Em relação à interface entre Asma e AOS, podemos afirmar que ambas compartilham fatores de risco, apresentam elevada prevalência na população, e que uma condição é fator de risco para gravidade da outra condição. Iniciando com os fatores de risco em comum, a Rinite é uma doença que acomete até 90% dos pacientes com Asma (178, 179). Ela promove uma inflamação nas cavidades nasais, reduz seu lúmen, aumenta a resistência ao fluxo aéreo, contribuindo para uma obstrução parcial ou total da VAS (180). A inflamação da rinite e a inflamação da Asma se intensificam mutuamente num ciclo de reforço positivo que pode resultar no desenvolvimento ou piora da AOS (181).

Um outro fator de risco comum é o Refluxo Gastroesofágico (RGE). Essa condição foi identificada como um fator preditivo para ronco e AOS em uma coorte de pacientes com Asma (182). Em um estudo com pacientes asmáticos obesos, foi demonstrado que o aumento da gordura do omento, a perda da angulação da junção gastroesofageana e mudanças no gradiente de pressão transdiafragmático podem causar o RGE (183). E, por sua vez, o RGE pode promover um edema e inflamação na VAS que, por sua vez, predispõe o surgimento da AOS (184).

Um último fator de risco comum a essas duas condições é a obesidade. Pacientes com Asma tem maior risco para desenvolver obesidade, pois são fisicamente menos ativos (185), fazem uso de corticoesteróides (186), e, quando mal controlados, apresentam pior qualidade do sono. Esses fatores podem predispor a uma maior percepção de fadiga, o que pode torna-los mais propensos ao sedentarismo (187). Uma metanálise demonstrou que a incidência de asma é duas vezes maior nos indivíduos com sobrepeso e obesidade quando comparados aos controles (188). A obesidade promove uma alteração da mecânica pulmonar, hiperresponsividade brônquica, um estado inflamatório sustentado e aumento da produção de adipocinas (189).

Em relação ao estudo longitudinal, analisamos os dados relativos a dois períodos, o primeiro com aspectos relacionados ao nascimento e infância e o segundo com aspectos do início da idade adulta. Nosso maior interesse estava relacionado ao



impacto das variáveis perinatais, amamentação, uso de mamadeira, chupeta e hábitos de sucção não nutritivos na infância no risco para o desenvolvimento da AOS na idade adulta. Nesse sentido, foram avaliados a distribuição de variáveis quanto ao sexo, peso, tipo de parto, idade gestacional, amamentação, uso de mamadeira, chupeta e hábito de sucção dos dedos. Para essa análise foram utilizados os dados de 330 indivíduos. Comparativamente ao estudo transversal, observamos um menor tamanho amostral, algo esperado em pesquisas longitudinais. Outros estudos de coortes de nascimento já avaliaram o impacto desses desfechos no desenvolvimento de distúrbios respiratórios do sono (190-193). Porém, em sua totalidade, a avaliação ocorria ainda na infância. De acordo com o nosso conhecimento, esse é o primeiro estudo que avalia o impacto desses desfechos no risco para AOS na idade adulta.

No presente trabalho descrevemos que os indivíduos com maior risco para AOS na idade adulta apresentaram uma idade menor na introdução de alimentos semissólidos quando crianças. Esse resultado nos faz pensar na hipótese que a introdução mais precoce desses alimentos possa aumentar o risco para o desenvolvimento de AOS no adulto.

Refletindo no processo de transição alimentar no primeiro ano de vida, entendemos que a introdução de alimentos semissólidos seja um marcador do início da redução do tempo médio diário de amamentação. A partir desse momento, o tempo de mamada é reduzido progressivamente até a sua completa interrupção, resultado do aumento progressivo do volume ofertado e da saciedade produzido por esses alimentos (194). Assim, é possível que os possíveis efeitos positivos da amamentação no desenvolvimento do sistema estomatognático sejam reduzidos nos indivíduos que iniciaram a transição alimentar mais precocemente (195).

Um aspecto a ser discutido é que na aquisição de dados do estudo não há uma pergunta específica sobre o tempo de amamentação exclusiva da criança. Porém, naqueles que foram amamentados, podemos inferir que esse tempo decorreu do período entre o nascimento da criança e a introdução do primeiro alimento para criança, habitualmente um alimento semissólido. Portanto, quando falamos que a introdução do alimento semissólido mais precoce está associada a um maior risco para AOS na idade adulta, podemos dizer, talvez, que o menor tempo de amamentação exclusiva está associado a um maior risco para AOS na idade adulta. Seriam duas perspectivas para o mesmo fenômeno, duas faces da mesma moeda.

Apesar de não apresentarem resultados significativamente estatísticos, observamos que o grupo com maior risco para AOS apresentou valores maiores de “tempo de uso de mamadeira”, “tempo de uso de chupeta”, “tempo que chupou os dedos”, e valor médio menor na idade que houve a introdução de alimentos sólidos. Em conjunto podemos formular a hipótese que, talvez, as condições acima descritas possam contribuir para o maior risco para AOS do sono na idade adulta. Em estudos prévios, avaliando o impacto da amamentação no risco para o desenvolvimento de transtornos respiratórios do sono na infância, foi demonstrado um efeito protetor da amamentação. Numa coorte de nascimento com seguimento de 8 anos de 450 indivíduos foi descrito que a amamentação por mais de um mês reduziu o risco de ronco (OR: 0,49 e IC95%: 0,29-0,81), sendo observado também que o tempo de amamentação se correlacionou inversamente com a prevalência de ronco. Outro achado foi a redução do risco para apneia presenciada no grupo que foi amamentado por mais de um mês (OR: 0,17 e IC95%:0,04-0,71). Todos esses achados não foram mediados pelo IMC, pela presença de asma, atopia ou rinite (192). Um outro estudo de coorte de nascimento, agora realizado na Austrália com 4.507 crianças, descreveu que as crianças que foram amamentadas até o 6 mês de vida apresentaram um menor risco para o desenvolvimento de ronco e sono inquieto, com OR: 0,59 e IC95%: 0,41-0,87 e OR: 0,74 e IC95%: 0,59-0,93, respectivamente (191). Mais um estudo com a mesma metodologia fez o seguimento de 249 crianças até os 3 anos de idade, sendo descrito que as crianças com roncos persistentes apresentavam maior frequência sintomas de hiperatividade, depressão e desatenção. E que os principais preditores para ronco eram a baixa condição socioeconômica e a ausência ou a curta duração da amamentação (193).

Um estudo transversal com 734 crianças com idade entre 3 a 6 anos avaliou a amamentação e hábitos de sucção não nutritivos em relação as características oclusais na dentição primária. Foi descrito que a amamentação por períodos inferiores a 6 meses estava associada com mordida cruzada posterior (OR: 3,13 e IC95%: 1,11-8,82). Essas crianças também apresentavam uma associação com uso de chupeta quando comparadas aquelas que foram amamentadas por mais de 6 meses (OR:4,21 e IC95%: 1,85-9,60). Outro aspecto, foi que o hábito de sucção digital aumentou a probabilidade de mordida aberta anterior e redução do espaço para desenvolvimento do arco inferior (196). Uma outra coorte de nascimento avaliou 11.783 crianças na França no primeiro ano após o nascimento, e demonstrou que os hábitos de sucção

não nutritivos estiveram associados ao aumento de risco para despertares noturnos, dificuldades para iniciar o sono e tempo total de sono maior que 14 horas (197).

Tendo o horizonte dos estudos acima descritos, observamos que a amamentação tem sido considerada um potencial fator de proteção para os distúrbios respiratórios do sono (192, 198). A hipótese se baseia nos efeitos mecânicos da amamentação nas estruturas relacionadas ao sistema estomatognático, que está num período crítico de crescimento. Durante a sucção observamos um movimento rítmico e peristáltico da língua por baixo do mamilo. Essa pressão da língua no mamilo, moldaria o palato, auxiliando no seu desenvolvimento. Paralelamente, esse processo promove a ativação da musculatura orofaríngea, melhorando seu tônus e coordenação. Como resultado, temos um desenvolvimento adequado e equilibrado desse sistema, com um crescimento maxilar correto, um espaço oral adequado, uma língua anteriorizada e um bom espaço aéreo posterior (199-202). Por outro lado, na alimentação com mamadeira não temos essa sequência de movimentos e ativação do sistema estomatognático. Acabamos observando uma criança com os lábios relaxados, uma língua posteriorizada, na qual uma pequena depressão é suficiente para iniciar o fluxo de leite da mamadeira (203). Esse estímulo parece ser insuficiente para promoção do desenvolvimento adequado da cavidade oronasal. Assim, o uso da mamadeira tem sido associado a presença de palato ogival, mordida cruzada, espaço oral reduzido, uma língua posteriorizada e uma redução do espaço aéreo posterior (204). Isso, em conjunto, estaria associado ao maior risco para AOS (198).

Um outro possível fator benéfico da amamentação está relacionado ao provimento de imunoglobulina A para criança pelo leite materno. Essas proteínas têm um importante papel na prevenção de infecções virais respiratórias (205). Assim, a proteção provida por essas proteínas reduziria o risco de infecção nas VAS, como otites, rinites e sinusites, reduzindo a conseqüente hipertrofia dos tecidos linfoides, conhecidos fatores associados à AOS.

O presente estudo apresenta pontos positivos, mas também deficiências. No estudo transversal, tivemos um bom tamanho amostral e um cuidadoso processo de coleta de dados. Porém, os resultados observados não nos permitem inferir relação causal. Permitindo, apenas, descrever uma associação entre as variáveis e os desfechos. Quanto ao estudo longitudinal, o desenho prospectivo de uma coorte de nascimento com um período de observação de mais de 20 anos é um ponto positivo relevante. Porém, o tamanho amostral para análise desse período pode ter sido

insuficiente para uma análise conclusiva. A ausência de resultado positivo direto para o efeito protetor da amamentação para o desenvolvimento da AOS, e um efeito deletério para o uso da mamadeira, chupeta e os hábitos de sucção não nutritivos também pode ser decorrente das características epidemiológicas da AOS. Pois, como sabemos, essa condição tem uma curva de incidência bimodal. Acometendo inicialmente as crianças da primeira para segunda infância, depois reduzindo sua incidência na adolescência, seguido por um crescimento progressivo na idade adulta. Assim, os indivíduos de pesquisa estão num momento de baixa incidência da AOS, podendo ser necessário uma observação mais prolongada para observarmos os efeitos dessas variáveis. Um outro aspecto relevante foi não termos utilizado o exame diagnóstico padrão ouro para AOS, a polissonografia. Todavia, conforme descrevemos no início dessa sessão, não era possível sua utilização dessa ferramenta diagnóstica, tendo em vista as limitações orçamentárias do projeto de pesquisa.

## 6. CONCLUSÃO

- Quanto a relação da qualidade do sono com o risco para AOS observou-se:
  - Uma piora progressiva da qualidade do sono em função do aumento do risco para AOS. O grupo de “Alto Risco” para AOS apresentou uma razão de prevalência 42% maior para pior qualidade de sono quando comparado ao grupo de “Baixo Risco”.
- Quanto a relação da sonolência excessiva com o risco para AOS observou-se:
  - Uma piora progressiva da sonolência em função do aumento de risco para AOS. Descrevemos que a razão de prevalência para sonolência excessiva foi 50% maior nos indivíduos com maior risco para AOS quando comparados aos de “Baixo risco”.
- Quanto a relação da pressão arterial com o risco para AOS observou-se:
  - Um aumento progressivo dos valores da PAS e PAD em vigília, sono e em 24 horas em função do aumento do risco para AOS.
- Descrevemos uma maior prevalência de HAS, obesidade e asma nos grupos de “Risco Moderado a Alto” em comparação com o grupo de “Baixo Risco” para AOS.
- Descrevemos que o grupo de “Moderado a Alto risco” tem uma menor idade para introdução de alimentos semissólido em comparação com o grupo de “Baixo Risco” para AOS.

## 7. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Meir K. The mystery of sleep: why a good night's rests is vital to a better, healthier life. 1 ed. UK: Yale College; 2017. 330 p.
2. Barbera J. Sleep and dreaming in Greek and Roman philosophy. *Sleep Med.* 2008;9(8):906-10.
3. Xie L, Kang H, Xu Q, Chen MJ, Liao Y, Thiyagarajan M, et al. Sleep drives metabolite clearance from the adult brain. *Science.* 2013;342(6156):373-7.
4. Darien I. *International classification of sleep disorders*. 3rd ed: American Academy of Sleep Medicine.; 2014.
5. Phillips B, Kryger MH. Management of Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome: Overview. 4th ed. Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. Philadelphia: Elsevier Saunders; 2008.
6. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax.* 1992;47(2):101-5.
7. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6.
8. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177(9):1006-14.
9. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Tobback N, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med.* 2015;3(4):310-8.
10. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165(20):2408-13.
11. 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.
12. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol (1985).* 2005;99(4):1592-9.
13. Leech JA, Onal E, Dulberg C, Lopata MA. A comparison of men and women with occlusive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1988;94(5):983-8.
14. Fietze I, Laharnar N, Obst A, Ewert R, Felix SB, Garcia C, et al. Prevalence and association analysis of obstructive sleep apnea with gender and age differences - Results of SHIP-Trend. *J Sleep Res.* 2019;28(5):e12770.

15. Cowie MR. Sleep disordered breathing and cardiac disease. In: Fuster V, Harrington RA, Narula J, Eapen ZJ, editors. *Hurt's the Heart*. 12017.
16. Yamagishi K, Ohira T, Nakano H, Bielinski SJ, Sakurai S, Imano H, et al. Cross-cultural comparison of the sleep-disordered breathing prevalence among Americans and Japanese. *Eur Respir J*. 2010;36(2):379-84.
17. Lam B, Ip MS, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60(6):504-10.
18. Sutherland K, Lee RWW, Chan TO, Ng S, Hui DS, Cistulli PA. Craniofacial Phenotyping in Chinese and Caucasian Patients With Sleep Apnea: Influence of Ethnicity and Sex. *J Clin Sleep Med*. 2018;14(7):1143-51.
19. Tan A, Cheung YY, Yin J, Lim WY, Tan LW, Lee CH. Prevalence of sleep-disordered breathing in a multiethnic Asian population in Singapore: A community-based study. *Respirology*. 2016;21(5):943-50.
20. Redline S, Tishler PV, Hans MG, Tosteson TD, Strohl KP, Spry K. Racial differences in sleep-disordered breathing in African-Americans and Caucasians. *Am J Respir Crit Care Med*. 1997;155(1):186-92.
21. Hou H, Zhao Y, Yu W, Dong H, Xue X, Ding J, et al. Association of obstructive sleep apnea with hypertension: A systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2018;8(1):010405.
22. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez F, Dempsey JA, Khayat R, Malhotra A, et al. Sleep Apnea: Types, Mechanisms, and Clinical Cardiovascular Consequences. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841-58.
23. Seiler A, Camilo M, Korostovtseva L, Haynes AG, Brill AK, Horvath T, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing after stroke and TIA: A meta-analysis. *Neurology*. 2019;92(7):e648-e54.
24. Dong R, Dong Z, Liu H, Shi F, Du J. Prevalence, Risk Factors, Outcomes, and Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Patients with Cerebrovascular Disease: A Systematic Review. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2018;27(6):1471-80.
25. Muraki I, Wada H, Tanigawa T. Sleep apnea and type 2 diabetes. *J Diabetes Investig*. 2018;9(5):991-7.
26. Reutrakul S, Mokhlesi B. Obstructive Sleep Apnea and Diabetes: A State of the Art Review. *Chest*. 2017;152(5):1070-86.
27. Bubu OM, Andrade AG, Umasabor-Bubu OQ, Hogan MM, Turner AD, de Leon MJ, et al. Obstructive sleep apnea, cognition and Alzheimer's disease: A systematic review integrating three decades of multidisciplinary research. *Sleep Med Rev*. 2020;50:101250.
28. Baguet JP, Narkiewicz K, Mallion JM. Update on Hypertension Management: obstructive sleep apnea and hypertension. *J Hypertens*. 2006;24(1):205-8.

29. Calhoun DA, Harding SM. Sleep and hypertension. *Chest*. 2010;138(2):434-43.
30. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342(19):1378-84.
31. Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, Sousa MG, de Paula LK, Amaro AC, et al. Obstructive sleep apnea: the most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58(5):811-7.
32. Muxfeldt ES, Margallo VS, Guimarães GM, Salles GF. Prevalence and associated factors of obstructive sleep apnea in patients with resistant hypertension. *Am J Hypertens*. 2014;27(8):1069-78.
33. Martínez-García MA, Capote F, Campos-Rodríguez F, Lloberes P, Díaz de Atauri MJ, Somoza M, et al. Effect of CPAP on blood pressure in patients with obstructive sleep apnea and resistant hypertension: the HIPARCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;310(22):2407-15.
34. Marin JM, Agustí A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *Jama*. 2012;307(20):2169-76.
35. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, O'Connor GT, Punjabi NM, Quan SF, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352-60.
36. Sekizuka H, Osada N, Miyake F. Sleep disordered breathing in heart failure patients with reduced versus preserved ejection fraction. *Heart Lung Circ*. 2013;22(2):104-9.
37. Yumino D, Wang H, Floras JS, Newton GE, Mak S, Ruttanaumpawan P, et al. Prevalence and physiological predictors of sleep apnea in patients with heart failure and systolic dysfunction. *J Card Fail*. 2009;15(4):279-85.
38. Vazir A, Hastings PC, Dayer M, McIntyre HF, Henein MY, Poole-Wilson PA, et al. A high prevalence of sleep disordered breathing in men with mild symptomatic chronic heart failure due to left ventricular systolic dysfunction. *Eur J Heart Fail*. 2007;9(3):243-50.
39. Javaheri S. Sleep disorders in systolic heart failure: a prospective study of 100 male patients. The final report. *Int J Cardiol*. 2006;106(1):21-8.
40. Sin DD, Fitzgerald F, Parker JD, Newton G, Floras JS, Bradley TD. Risk factors for central and obstructive sleep apnea in 450 men and women with congestive heart failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;160(4):1101-6.
41. Javaheri S, Parker TJ, Liming JD, Corbett WS, Nishiyama H, Wexler L, et al. Sleep apnea in 81 ambulatory male patients with stable heart failure. Types and their prevalences, consequences, and presentations. *Circulation*. 1998;97(21):2154-9.



42. Ferrier K, Campbell A, Yee B, Richards M, O'Meeghan T, Weatherall M, et al. Sleep-disordered breathing occurs frequently in stable outpatients with congestive heart failure. *Chest*. 2005;128(4):2116-22.
43. Sun H, Shi J, Li M, Chen X. Impact of continuous positive airway pressure treatment on left ventricular ejection fraction in patients with obstructive sleep apnea: a meta-analysis of randomized controlled trials. *PLoS One*. 2013;8(5):e62298.
44. Naruse Y, Tada H, Satoh M, Yanagihara M, Tsuneoka H, Hirata Y, et al. Concomitant obstructive sleep apnea increases the recurrence of atrial fibrillation following radiofrequency catheter ablation of atrial fibrillation: clinical impact of continuous positive airway pressure therapy. *Heart Rhythm*. 2013;10(3):331-7.
45. Abumuamar AM, Dorian P, Newman D, Shapiro CM. The prevalence of obstructive sleep apnea in patients with atrial fibrillation. *Clin Cardiol*. 2018;41(5):601-7.
46. Mehra R, Benjamin EJ, Shahar E, Gottlieb DJ, Nawabit R, Kirchner HL, et al. Association of nocturnal arrhythmias with sleep-disordered breathing: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2006;173(8):910-6.
47. A A, P D, D N, C S. DETECTION OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA AND ASSESSMENT OF SLEEP AND MOOD SYMPTOMS IN ARRHYTHMIA CLINIC OUTPATIENTS. *Sleep*. 2017;40.
48. Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, Armada E, Mediano O, Lores V, Rojo B, et al. CPAP effect on recurrent episodes in patients with sleep apnea and myocardial infarction. *Int J Cardiol*. 2013;168(2):1328-35.
49. Lamberts M, Nielsen OW, Lip GY, Ruwald MH, Christiansen CB, Kristensen SL, et al. Cardiovascular risk in patients with sleep apnoea with or without continuous positive airway pressure therapy: follow-up of 4.5 million Danish adults. *J Intern Med*. 2014;276(6):659-66.
50. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1447-51.
51. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.
52. Munoz R, Duran-Cantolla J, Martinez-Vila E. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(10):1332; author reply -3.
53. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, Shahar E, O'Connor GT, Resnick HE, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: the sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269-77.

54. Valham F, Mooe T, Rabben T, Stenlund H, Wiklund U, Franklin KA. Increased risk of stroke in patients with coronary artery disease and sleep apnea: a 10-year follow-up. *Circulation*. 2008;118(9):955-60.
55. Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353(19):2034-41.
56. Mansukhani MP, Bellolio MF, Kolla BP, Enduri S, Somers VK, Stead LG. Worse outcome after stroke in patients with obstructive sleep apnea: an observational cohort study. *J Stroke Cerebrovasc Dis*. 2011;20(5):401-5.
57. Hsieh SW, Lai CL, Liu CK, Hsieh CF, Hsu CY. Obstructive sleep apnea linked to wake-up strokes. *J Neurol*. 2012;259(7):1433-9.
58. Pontes-Neto OM, Fernandes RM, Sander HH, da Silva LA, Mariano DC, Nobre F, et al. Obstructive sleep apnea is frequent in patients with hypertensive intracerebral hemorrhage and is related to perihematoma edema. *Cerebrovasc Dis*. 2010;29(1):36-42.
59. Gami AS, Howard DE, Olson EJ, Somers VK. Day-night pattern of sudden death in obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2005;352(12):1206-14.
60. Tregear S, Reston J, Schoelles K, Phillips B. Continuous positive airway pressure reduces risk of motor vehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010;33(10):1373-80.
61. Strohl KP, Brown DB, Collop N, George C, Grunstein R, Han F, et al. An official American Thoracic Society Clinical Practice Guideline: sleep apnea, sleepiness, and driving risk in noncommercial drivers. An update of a 1994 Statement. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;187(11):1259-66.
62. Punjabi NM, Sorkin JD, Katzel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered breathing and insulin resistance in middle-aged and overweight men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):677-82.
63. Punjabi NM, Beamer BA. Alterations in Glucose Disposal in Sleep-disordered Breathing. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):235-40.
64. Iftikhar IH, Hoyos CM, Phillips CL, Magalang UJ. Meta-analyses of the Association of Sleep Apnea with Insulin Resistance, and the Effects of CPAP on HOMA-IR, Adiponectin, and Visceral Adipose Fat. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(4):475-85.
65. Ip MS, Lam B, Ng MM, Lam WK, Tsang KW, Lam KS. Obstructive sleep apnea is independently associated with insulin resistance. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(5):670-6.
66. Appleton SL, Vakulin A, McEvoy RD, Wittert GA, Martin SA, Grant JF, et al. Nocturnal Hypoxemia and Severe Obstructive Sleep Apnea are Associated with Incident Type 2 Diabetes in a Population Cohort of Men. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(6):609-14.

67. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes. A historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(2):218-25.
68. Marshall NS, Wong KK, Phillips CL, Liu PY, Knudman MW, Grunstein RR. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study? *J Clin Sleep Med.* 2009;5(1):15-20.
69. Muraki I, Tanigawa T, Yamagishi K, Sakurai S, Ohira T, Imano H, et al. Nocturnal intermittent hypoxia and metabolic syndrome; the effect of being overweight: the CIRCS study. *J Atheroscler Thromb.* 2010;17(4):369-77.
70. Nagayoshi M, Punjabi NM, Selvin E, Pankow JS, Shahar E, Iso H, et al. Obstructive sleep apnea and incident type 2 diabetes. *Sleep Med.* 2016;25:156-61.
71. Botros N, Concato J, Mohsenin V, Selim B, Doctor K, Yaggi HK. Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med.* 2009;122(12):1122-7.
72. Boyko EJ, Seelig AD, Jacobson IG, Hooper TI, Smith B, Smith TC, et al. Sleep characteristics, mental health, and diabetes risk: a prospective study of U.S. military service members in the Millennium Cohort Study. *Diabetes Care.* 2013;36(10):3154-61.
73. Celen YT, Hedner J, Carlson J, Peker Y. Impact of gender on incident diabetes mellitus in obstructive sleep apnea: a 16-year follow-up. *J Clin Sleep Med.* 2010;6(3):244-50.
74. Lindberg E, Theorell-Haglöw J, Svensson M, Gislason T, Berne C, Janson C. Sleep apnea and glucose metabolism: a long-term follow-up in a community-based sample. *Chest.* 2012;142(4):935-42.
75. Phillips B, Cook Y, Schmitt F, Berry D. Sleep apnea: prevalence of risk factors in a general population. *South Med J.* 1989;82(9):1090-2.
76. Abramson DL, Marrinan EM, Mulliken JB. Robin sequence: obstructive sleep apnea following pharyngeal flap. *Cleft Palate Craniofac J.* 1997;34(3):256-60.
77. Cistulli PA, Sullivan CE. Sleep-disordered breathing in Marfan's syndrome. *Am Rev Respir Dis.* 1993;147(3):645-8.
78. Resta O, Barbaro MP, Giliberti T, Caratozzolo G, Cagnazzo MG, Scarpelli F, et al. Sleep related breathing disorders in adults with Down syndrome. *Downs Syndr Res Pract.* 2003;8(3):115-9.
79. Edstrom L, Larsson H, Larsson L. Neurogenic effects on the palatopharyngeal muscle in patients with obstructive sleep apnoea: a muscle biopsy study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1992;55(10):916-20.
80. Mendelson WB, Garnett D, Gillin JC. Flurazepam-induced sleep apnea syndrome in a patient with insomnia and mild sleep-related respiratory changes. *J Nerv Ment Dis.* 1981;169(4):261-4.

81. Mondini S, Guilleminault C. Abnormal breathing patterns during sleep in diabetes. *Ann Neurol*. 1985;17(4):391-5.
82. Roth T, Roehrs T, Zorick F, Conway W. Pharmacological effects of sedative-hypnotics, narcotic analgesics, and alcohol during sleep. *Med Clin North Am*. 1985;69(6):1281-8.
83. Kryger M, Roth T, Dement W. *Principles and Practice of Sleep Medicine* 2016. 1.974 p.
84. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2007;132(1):325-37.
85. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of sleep apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112.
86. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, et al. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;168(5):522-30.
87. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Edwards JK, Beauregard J, Shea SA, et al. Genioglossal activation in patients with obstructive sleep apnea versus control subjects. Mechanisms of muscle control. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(11):2025-30.
88. Van de Graaff WB. Thoracic influence on upper airway patency. *J Appl Physiol* (1985). 1988;65(5):2124-31.
89. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1363-70.
90. Redolfi S, Yumino D, Ruttanaumpawan P, Yau B, Su MC, Lam J, et al. Relationship between overnight rostral fluid shift and Obstructive Sleep Apnea in nonobese men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(3):241-6.
91. Vargervik K, Harvold EP. Experiments on the interaction between orofacial function and morphology. *Ear Nose Throat J*. 1987;66(5):201-8.
92. Guilleminault C. Apneia obstrutiva do sono. In: Paiva T, Andersen ML, Tufik S, editors. *O sono e a medicina do sono*. 1. Barueri-SP: Manole; 2014. p. 275-302.
93. Rubin RM. Effects of nasal airway obstruction on facial growth. *Ear Nose Throat J*. 1987;66(5):212-9.
94. Vargervik K, Miller AJ, Chierici G, Harvold E, Tomer BS. Morphologic response to changes in neuromuscular patterns experimentally induced by altered modes of respiration. *Am J Orthod*. 1984;85(2):115-24.
95. Malow BA. Sleep deprivation and epilepsy. *Epilepsy Curr*. 2004;4(5):193-5.

96. Somers VK, White DP, Amin R, Abraham WT, Costa F, Culebras A, et al. Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/American College Of Cardiology Foundation Scientific Statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council On Cardiovascular Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation*. 2008;118(10):1080-111.
97. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389-400.
98. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagala R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110(4):364-7.
99. Flemons WW, Remmers JE, Gillis AM. Sleep apnea and cardiac arrhythmias. Is there a relationship? *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(3):618-21.
100. Simantirakis EN, Schiza SI, Marketou ME, Chrysostomakis SI, Chlouverakis GI, Klapsinos NC, et al. Severe bradyarrhythmias in patients with sleep apnoea: the effect of continuous positive airway pressure treatment: a long-term evaluation using an insertable loop recorder. *Eur Heart J*. 2004;25(12):1070-6.
101. Garrigue S, Pépin JL, Defaye P, Murgatroyd F, Poezevara Y, Clémenty J, et al. High prevalence of sleep apnea syndrome in patients with long-term pacing: the European Multicenter Polysomnographic Study. *Circulation*. 2007;115(13):1703-9.
102. Andrade RA, Cunha MD, Reis AMdCdS. Análise morfofuncional do sistema estomatognático em usuários de prótese total convencional do Centro Integrado de Saúde - CIS. *Rev CEFAC*. 2017;19.
103. Douglas CR. *Tratado de Fisiologia Aplicada às Ciências Médicas*. 6ª edição ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan; 2006. 1.488 p.
104. Ahmad L, Kapoor P, Bhaskar S, Khatter H. Screening of obstructive sleep apnea (OSA) risk in adolescent population and study of association with craniofacial and upper airway morphology. *J Oral Biol Craniofac Res*. 2020;10(4):807-13.
105. Neu AT, Silva AMT, Mezzomo CL, Busanello-Stella AR, Moraes AB. Relationship between time and type of breastfeeding and stomatognathic system functions. *Rev CEFAC*. 2013;15.
106. Neu AP, Silva AMT, Mezzomo CLa, Busanello-Stella AR, Moraes ABa. Relationship between time and type of breastfeeding and stomatognathic system functions. *Rev CEFAC*. 2013;2.
107. Cardoso RJA, Machado MEL. Hábitos e o tratamento ortodôntico. In: *Médicas A*, editor. *Odontologia, Arte e Conhecimento*. 12003. p. 385.
108. Harmful oral suction habits in children: association with breastfeeding and family social profile. *Rev Odonto Ciência*. 2010;25.

109. Moimaz SA, Lolli SLF, Garbin CaAS, Saliba O, Nemre AS, Azevedo PdS. Harmful oral suction habits in children: association with breastfeeding and family social profile. *Rev Odonto Ciência*. 2010;25.
110. Peres KG, Barros AJ, Peres MA, Victora CG. Effects of breastfeeding and sucking habits on malocclusion in a birth cohort study. *Rev Saude Publica*. 2007;41(3):343-50.
111. Scavone H, Guimarães CH, Ferreira RI, Nahás AC, Vellini-Ferreira F. Association between breastfeeding duration and non-nutritive sucking habits. *Community Dent Health*. 2008;25(3):161-5.
112. Ngom PI, Diagne F, Samba Diouf J, Ndiaye A, Hennequin M. [Prevalence and factors associated with non-nutritive sucking behavior. Cross sectional study among 5- to 6-year-old Senegalese children]. *Orthod Fr*. 2008;79(2):99-106.
113. Moimaz SA, Zina LG, Saliba NA, Saliba O. Association between breast-feeding practices and sucking habits: a cross-sectional study of children in their first year of life. *J Indian Soc Pedod Prev Dent*. 2008;26(3):102-6.
114. Farsi NM, Salama FS. Sucking habits in Saudi children: prevalence, contributing factors and effects on the primary dentition. *Pediatr Dent*. 1997;19(1):28-33.
115. North Stone K, Fleming P, Golding J. Socio-demographic associations with digit and pacifier sucking at 15 months of age and possible associations with infant infection. The ALSPAC Study Team. *Avon Longitudinal Study of Pregnancy and Childhood. Early Hum Dev*. 2000;60(2):137-48.
116. Santos SA, Holanda AL, Sena MF, Gondim LA, Ferreira MA. Nonnutritive sucking habits among preschool-aged children. *J Pediatr (Rio J)*. 2009;85(5):408-14.
117. Maia-Nader M, Silva de Araujo Figueiredo C, Pinheiro de Figueiredo F, Moura da Silva AA, Thomaz EB, Saraiva MC, et al. Factors associated with prolonged non-nutritive sucking habits in two cohorts of Brazilian children. *BMC Public Health*. 2014;14:743.
118. Turgeon-O'Brien H, Lachapelle D, Gagnon PF, Larocque I, Maheu-Robert LF. Nutritive and nonnutritive sucking habits: a review. *ASDC J Dent Child*. 1996;63(5):321-7.
119. Bishara SE, Warren JJ, Broffitt B, Levy SM. Changes in the prevalence of nonnutritive sucking patterns in the first 8 years of life. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2006;130(1):31-6.
120. Trawitzki LVV, Anselmo-Lima VT, Melchior MO, Grechi TH, Valera FCP. Aleitamento e hábitos orais deletérios em respiradores orais e nasais. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2005;71.
121. Peres KG, Cascaes AM, Peres MA, Demarco FF, Santos IS, Matijasevich A, et al. Exclusive Breastfeeding and Risk of Dental Malocclusion. *Pediatrics*. 2015;136(1):e60-7.

122. Freire GLM, Ferrari JCL, Percinoto C. Association between maternal breastfeeding and the development of non-nutritive sucking habits. *Rev Gaúch Odontol.* 2015;63.
123. Garbin CA, Garbin AJ, Martins RJ, Souza NP, Moimaz SA. [Prevalence of non-nutritive sucking habits in preschoolers and parents' perception of its relationship with malocclusions]. *Cien Saude Colet.* 2014;19(2):553-8.
124. Cardoso VC, Simoes VM, Barbieri MA, Silva AA, Bettiol H, Alves MT, et al. Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirao Preto, SP and Sao Luis, MA. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(9):1165-76.
125. Barbieri MA, Gomes UA, Borros Filho AA, Bettiol H, Almeida LEA, Silva AA. Saúde perinatal em Ribeirão Preto, SP, Brasil: a questão do método. *Cad Saude Publica.* 1989;5(4):376.
126. Rosado ML, Barbieri MA, Bettiol H, Gomes UA, Moura-Ribeiro MV. [Skull growth in children]. *Arq Neuropsiquiatr.* 1989;47(4):397-402.
127. Gomes UA, Silva AA, Bettiol H, Barbieri MA. Risk factors for the increasing caesarean section rate in Southeast Brazil: a comparison of two birth cohorts, 1978-1979 and 1994. *Int J Epidemiol.* 1999;28(4):687-94.
128. Cardoso VC, Simões VM, Barbieri MA, Silva AA, Bettiol H, Alves MT, et al. Profile of three Brazilian birth cohort studies in Ribeirão Preto, SP and São Luís, MA. *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(9):1165-76.
129. Haeffner LS, Barbieri MA, Rona RJ, Bettiol H, Silva AA. The relative strength of weight and length at birth in contrast to social factors as determinants of height at 18 years in Brazil. *Ann Hum Biol.* 2002;29(6):627-40.
130. Bettiol H, Sabbag Filho D, Haeffner LS, Barbieri MA, Silva AA, Portela A, et al. Do intrauterine growth restriction and overweight at primary school age increase the risk of elevated body mass index in young adults? *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(9):1237-43.
131. Goldani MZ, Haeffner LS, Agranonik M, Barbieri MA, Bettiol H, Silva AA. Do early life factors influence body mass index in adolescents? *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(9):1231-6.
132. Tome FS, Cardoso VC, Barbieri MA, Silva AA, Simoes VM, Garcia CA, et al. Are birth weight and maternal smoking during pregnancy associated with malnutrition and excess weight among school age children? *Braz J Med Biol Res.* 2007;40(9):1221-30.
133. Barbieri MA, Bettiol H, Silva AA, Cardoso VC, Simoes VM, Gutierrez MR, et al. Health in early adulthood: the contribution of the 1978/79 Ribeirao Preto birth cohort. *Braz J Med Biol Res.* 2006;39(8):1041-55.
134. Bettiol H, Barbieri MA, Gomes UA, Andrea M, Goldani MZ, Ribeiro ER. [Perinatal health: methodology and characteristics of the studied population]. *Rev Saude Publica.* 1998;32(1):18-28.

135. Batty GD, Morton SM, Campbell D, Clark H, Smith GD, Hall M, et al. The Aberdeen Children of the 1950s cohort study: background, methods and follow-up information on a new resource for the study of life course and intergenerational influences on health. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(3):221-39.
136. Osler M, Andersen AM, Lund R, Batty GD, Hougaard C, Damsgaard MT, et al. Revitalising the Metropolit 1953 Danish male birth cohort: background, aims and design. *Paediatr Perinat Epidemiol*. 2004;18(5):385-94.
137. Chung F, Yang Y, Brown R, Liao P. Alternative scoring models of STOP-bang questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(9):951-8.
138. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108(5):812-21.
139. Reis R, Teixeira F, Martins V, Sousa L, Batata L, Santos C, et al. Validation of a Portuguese version of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea: Analysis in a sleep clinic. *Rev Port Pneumol (2006)*. 2015;21(2):61-8.
140. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo IC, de Barba ME, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011;12(1):70-5.
141. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35(9):877-83.
142. V Diretrizes de Monitoração Ambulatorial Da Pressão Arterial (MAPA) e III Diretrizes de Monitoração Residencial da Pressão Arterial (MRPA). *Arq Bras Cardiol*. Set 2011.
143. SCHNITMAN SV, PONTES NETO OM. Características clínicas e fatores preditivos de apneia obstrutiva do sono em pacientes de um serviço público terciário. Ribeirão Preto: Universidade de São Paulo 2014.
144. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, et al. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2017;36:57-70.
145. Asghari A, Mohammadi F, Kamrava SK, Jalessi M, Farhadi M. Evaluation of quality of life in patients with obstructive sleep apnea. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2013;270(3):1131-6.
146. Kang JM, Kang SG, Cho SJ, Lee YJ, Lee HJ, Kim JE, et al. The quality of life of suspected obstructive sleep apnea patients is related to their subjective sleep quality rather than the apnea-hypopnea index. *Sleep Breath*. 2017;21(2):369-75.



147. Bianchi MT, Williams KL, McKinney S, Ellenbogen JM. The subjective-objective mismatch in sleep perception among those with insomnia and sleep apnea. *J Sleep Res.* 2013;22(5):557-68.
148. Balsevičius T, Uloza V, Sakalauskas R, Miliauskas S. Peculiarities of clinical profile of snoring and mild to moderate obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome patients. *Sleep Breath.* 2012;16(3):835-43.
149. Asghari A, Mohammadi F, Kamrava SK, Tavakoli S, Farhadi M. Severity of depression and anxiety in obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2012;269(12):2549-53.
150. Svensson M, Franklin KA, Theorell-Haglöw J, Lindberg E. Daytime sleepiness relates to snoring independent of the apnea-hypopnea index in women from the general population. *Chest.* 2008;134(5):919-24.
151. Frangopoulos F, Zannetos S, Nicolaou I, Economou NT, Adamide T, Georgiou A, et al. The Complex Interaction Between the Major Sleep Symptoms, the Severity of Obstructive Sleep Apnea, and Sleep Quality. *Front Psychiatry.* 2021;12:630162.
152. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005;90(8):4510-5.
153. Pamidi S, Knutson KL, Ghods F, Mokhlesi B. Depressive symptoms and obesity as predictors of sleepiness and quality of life in patients with REM-related obstructive sleep apnea: cross-sectional analysis of a large clinical population. *Sleep Med.* 2011;12(9):827-31.
154. Shao C, Qi H, Lang R, Yu B, Tang Y, Zhang L, et al. Clinical Features and Contributing Factors of Excessive Daytime Sleepiness in Chinese Obstructive Sleep Apnea Patients: The Role of Comorbid Symptoms and Polysomnographic Variables. *Can Respir J.* 2019;2019:5476372.
155. Redeker NS, Muench U, Zucker MJ, Walsleben J, Gilbert M, Freudenberger R, et al. Sleep disordered breathing, daytime symptoms, and functional performance in stable heart failure. *Sleep.* 2010;33(4):551-60.
156. Bonsignore MR, Pepin JL, Anttalainen U, Schiza SE, Basoglu OK, Pataka A, et al. Clinical presentation of patients with suspected obstructive sleep apnea and self-reported physician-diagnosed asthma in the ESADA cohort. *J Sleep Res.* 2018;27(6):e12729.
157. Postrzech-Adamczyk K, Nahorecki A, Zatońska K, Lawson J, Wołyniec M, Skomro R, et al. Prevalence and Risk of Obstructive Sleep Apnea and Arterial Hypertension in the Adult Population in Poland: An Observational Subset of the International Prospective Urban Rural Epidemiology (PURE) Study. *Adv Exp Med Biol.* 2019;1222:37-42.
158. Young T, Peppard P, Palta M, Hla KM, Finn L, Morgan B, et al. Population-based study of sleep-disordered breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Intern Med.* 1997;157(15):1746-52.

159. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, Shahar E, Samet JM, Redline S, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283(14):1829-36.
160. Mohsenin V. Sleep-related breathing disorders and risk of stroke. *Stroke*. 2001;32(6):1271-8.
161. Somers VK, Dyken ME, Clary MP, Abboud FM. Sympathetic neural mechanisms in obstructive sleep apnea. *J Clin Invest*. 1995;96(4):1897-904.
162. Lam JC, Yan CS, Lai AY, Tam S, Fong DY, Lam B, et al. Determinants of daytime blood pressure in relation to obstructive sleep apnea in men. *Lung*. 2009;187(5):291-8.
163. Jin ZN, Wei YX. Meta-analysis of effects of obstructive sleep apnea on the renin-angiotensin-aldosterone system. *J Geriatr Cardiol*. 2016;13(4):333-43.
164. Khalyfa A, Zhang C, Khalyfa AA, Foster GE, Beaudin AE, Andrade J, et al. Effect on Intermittent Hypoxia on Plasma Exosomal Micro RNA Signature and Endothelial Function in Healthy Adults. *Sleep*. 2016;39(12):2077-90.
165. Gjørup PH, Sadauskiene L, Wessels J, Nyvad O, Strunge B, Pedersen EB. Abnormally increased endothelin-1 in plasma during the night in obstructive sleep apnea: relation to blood pressure and severity of disease. *Am J Hypertens*. 2007;20(1):44-52.
166. Testelmans D, Tamisier R, Barone-Rochette G, Baguet JP, Roux-Lombard P, Pépin JL, et al. Profile of circulating cytokines: impact of OSA, obesity and acute cardiovascular events. *Cytokine*. 2013;62(2):210-6.
167. Arnaud C, Bochaton T, Pépin JL, Belaidi E. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020;113(5):350-8.
168. Horner RL, Shea SA, McIvor J, Guz A. Pharyngeal size and shape during wakefulness and sleep in patients with obstructive sleep apnoea. *Q J Med*. 1989;72(268):719-35.
169. Shelton KE, Woodson H, Gay S, Suratt PM. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;148(2):462-6.
170. Stauffer JL, Buick MK, Bixler EO, Sharkey FE, Abt AB, Manders EK, et al. Morphology of the uvula in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1989;140(3):724-8.
171. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*. 2012;17(1):32-42.
172. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg? *Diabetes Care*. 2008;31 Suppl 2:S303-9.

173. Unnikrishnan D, Jun J, Polotsky V. Inflammation in sleep apnea: an update. *Rev Endocr Metab Disord*. 2015;16(1):25-34.
174. Rasche K, Keller T, Hader C, Leidag M, Prinz C. Impact of Obstructive Sleep Apnoea on Type 2 Diabetes and Vice Versa. *Eur Endocrinol*. 2013;9(2):107-9.
175. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(3):580-6.
176. Alkhalil M, Schulman ES, Getsy J. Obstructive sleep apnea syndrome and asthma: the role of continuous positive airway pressure treatment. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2008;101(4):350-7.
177. Harsch IA, Konturek PC, Koebnick C, Kuehnlein PP, Fuchs FS, Pour Schahin S, et al. Leptin and ghrelin levels in patients with obstructive sleep apnoea: effect of CPAP treatment. *Eur Respir J*. 2003;22(2):251-7.
178. Togias A. Rhinitis and asthma: evidence for respiratory system integration. *J Allergy Clin Immunol*. 2003;111(6):1171-83; quiz 84.
179. Leynaert B, Neukirch F, Demoly P, Bousquet J. Epidemiologic evidence for asthma and rhinitis comorbidity. *J Allergy Clin Immunol*. 2000;106(5 Suppl):S201-5.
180. Kalpaklioğlu AF, Kavut AB, Ekici M. Allergic and nonallergic rhinitis: the threat for obstructive sleep apnea. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 2009;103(1):20-5.
181. Braunstahl GJ. Chronic rhinosinusitis, nasal polyposis and asthma: the united airways concept reconsidered? *Clin Exp Allergy*. 2011;41(10):1341-3.
182. Teodorescu M, Consens FB, Bria WF, Coffey MJ, McMorris MS, Weatherwax KJ, et al. Predictors of habitual snoring and obstructive sleep apnea risk in patients with asthma. *Chest*. 2009;135(5):1125-32.
183. Emilsson Ö, Bengtsson A, Franklin KA, Torén K, Benediktsdóttir B, Farkhooy A, et al. Nocturnal gastro-oesophageal reflux, asthma and symptoms of OSA: a longitudinal, general population study. *Eur Respir J*. 2013;41(6):1347-54.
184. Havemann BD, Henderson CA, El-Serag HB. The association between gastro-oesophageal reflux disease and asthma: a systematic review. *Gut*. 2007;56(12):1654-64.
185. Avallone KM, McLeish AC. Asthma and aerobic exercise: a review of the empirical literature. *J Asthma*. 2013;50(2):109-16.
186. Kasasbeh A, Kasasbeh E, Krishnaswamy G. Potential mechanisms connecting asthma, esophageal reflux, and obesity/sleep apnea complex--a hypothetical review. *Sleep Med Rev*. 2007;11(1):47-58.
187. Teodorescu M, Polomis DA, Gangnon RE, Consens FB, Chervin RD, Teodorescu MC. Sleep duration, asthma and obesity. *J Asthma*. 2013;50(9):945-53.

188. Beuther DA, Sutherland ER. Overweight, obesity, and incident asthma: a meta-analysis of prospective epidemiologic studies. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007;175(7):661-6.
189. Shore SA, Johnston RA. Obesity and asthma. *Pharmacol Ther.* 2006;110(1):83-102.
190. Bonuck KA, Chervin RD, Cole TJ, Emond A, Henderson J, Xu L, et al. Prevalence and persistence of sleep disordered breathing symptoms in young children: a 6-year population-based cohort study. *Sleep.* 2011;34(7):875-84.
191. Galbally M, Lewis AJ, McEgan K, Scalzo K, Islam FA. Breastfeeding and infant sleep patterns: an Australian population study. *J Paediatr Child Health.* 2013;49(2):E147-52.
192. Brew BK, Marks GB, Almqvist C, Cistulli PA, Webb K, Marshall NS. Breastfeeding and snoring: a birth cohort study. *PLoS One.* 2014;9(1):e84956.
193. Beebe DW, Rausch J, Byars KC, Lanphear B, Yolton K. Persistent snoring in preschool children: predictors and behavioral and developmental correlates. *Pediatrics.* 2012;130(3):382-9.
194. Zijlstra N, Mars M, de Wijk RA, Westerterp-Plantenga MS, de Graaf C. The effect of viscosity on ad libitum food intake. *Int J Obes (Lond).* 2008;32(4):676-83.
195. Dođramacı EJ, Rossi-Fedele G, Dreyer CW. Malocclusions in young children: Does breast-feeding really reduce the risk? A systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2017;148(8):566-74.e6.
196. Chen X, Xia B, Ge L. Effects of breast-feeding duration, bottle-feeding duration and non-nutritive sucking habits on the occlusal characteristics of primary dentition. *BMC Pediatr.* 2015;15:46.
197. Messayke S, Franco P, Forhan A, Dufourg MN, Charles MA, Plancoulaine S. Sleep habits and sleep characteristics at age one year in the ELFE birth cohort study. *Sleep Med.* 2020;67:200-6.
198. Montgomery-Downs HE, Crabtree VM, Sans Capdevila O, Gozal D. Infant-feeding methods and childhood sleep-disordered breathing. *Pediatrics.* 2007;120(5):1030-5.
199. Woolridge MW. The 'anatomy' of infant sucking. *Midwifery.* 1986;2(4):164-71.
200. Weber F, Woolridge MW, Baum JD. An ultrasonographic study of the organisation of sucking and swallowing by newborn infants. *Dev Med Child Neurol.* 1986;28(1):19-24.
201. Palmer B. The influence of breastfeeding on the development of the oral cavity: a commentary. *J Hum Lact.* 1998;14(2):93-8.
202. Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1997;127(8 Pt 1):581-7.

203. Sánchez-Molins M, Grau Carbó J, Lischeid Gaig C, Ustrell Torrent JM. Comparative study of the craniofacial growth depending on the type of lactation received. *Eur J Paediatr Dent.* 2010;11(2):87-92.
204. Vinha PP, de Mello-Filho FV. Evidence of a Preventive Effect of Breastfeeding on Obstructive Sleep Apnea in Children and Adults. *J Hum Lact.* 2017;33(2):448-53.
205. Nishimura T, Suzue J, Kaji H. Breastfeeding reduces the severity of respiratory syncytial virus infection among young infants: a multi-center prospective study. *Pediatr Int.* 2009;51(6):812-6.

## ANEXO A - QUESTIONÁRIO STOP-BANG

Nome: \_\_\_\_\_  
Altura (m): \_\_\_\_\_ Peso(Kg): \_\_\_\_\_ IMC: \_\_\_\_\_  
Sexo(M/F): \_\_\_\_ Idade (anos): \_\_\_\_\_ Circunferência cervical (cm): \_\_\_\_\_.

Você ronca alto (mais alto do que falar, ou alto o suficiente para ser ouvido através de portas fechadas)?

( ) Sim ( ) Não

2. Você costuma se sentir cansado, fadigado, ou sonolento durante o dia?

( ) Sim ( ) Não

3. Alguém já notou que você para de respirar enquanto dorme?

( ) Sim ( ) Não

4. Você tem ou está sendo tratado para pressão alta (hipertensão)?

( ) Sim ( ) Não

5. Índice de Massa Corporal (IMC) superior a 35? ( $\text{Peso}/\text{Altura}^2$ )= IMC

( ) Sim ( ) Não

6. Idade acima de 50 anos?

( ) Sim ( ) Não

7. A circunferência do pescoço superior a 40 cm?

( ) Sim ( ) Não

8. Sexo masculino?

( ) Sim ( ) Não

Obs.: o questionário é auto aplicável da questão 1 a 4, e os dados relativos às questões 5 a 8 podem ser obtidas dos dados de identificação e antropométricos obtidos em outros campos do questionário completo do estudo.

## ANEXO B – ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH (PSQI-BR)

Nome: \_\_\_\_\_

Idade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_\_

### Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos de sono durante o último mês somente. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da maioria dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?  
Hora usual de deitar \_\_\_\_\_
  
2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?  
Número de minutos \_\_\_\_\_
  
3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?  
Hora usual de levantar \_\_\_\_\_
  
4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).  
Horas de sono por noite \_\_\_\_\_

Para cada uma das questões restantes, marque a melhor (uma) resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade de dormir porque você...
  - (a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos  
 Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_
  
  - (b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(c) Precisou levantar para ir ao banheiro

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(d) Não conseguiu respirar confortavelmente

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(e) Tossiu ou roncou forte

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(e) Sentiu muito frio

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(f) Sentiu muito calor

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(g) Teve sonhos ruins

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(h) Teve dor

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(i) Outra(s) razão(ões), por favor descreva \_\_\_\_\_

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

Muito boa \_\_\_\_\_



Boa \_\_\_\_\_  
 Ruim \_\_\_\_\_  
 Muito ruim \_\_\_\_\_

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

Nenhuma dificuldade \_\_\_\_\_  
 Um problema leve \_\_\_\_\_  
 Um problema razoável \_\_\_\_\_  
 Um grande problema \_\_\_\_\_

10. Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega de quarto?

Não \_\_\_\_\_  
 Parceiro ou colega, mas em outro quarto \_\_\_\_\_  
 Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama \_\_\_\_\_  
 Parceiro na mesma cama \_\_\_\_\_

Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência, no último mês, você teve ...

(a) Ronco forte  
 Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_  
 1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(b) Longas paradas na respiração enquanto dormia

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

(e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva

---

Nenhuma no último mês \_\_\_\_\_ Menos de 1 vez/ semana \_\_\_\_\_

1 ou 2 vezes/ semana \_\_\_\_\_ 3 ou mais vezes/ semana \_\_\_\_\_

## ANEXO C – ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_ / \_\_\_\_ / \_\_\_\_  
Idade: \_\_\_\_\_ Sexo: \_\_\_\_\_  
Uso de sedativo (últimos 30 dias): \_\_\_\_\_

Qual a sua probabilidade ou chance de cochilar ou dormir nas seguintes situações, em oposição a apenas sentir-se cansado? Isso se refere ao seu modo usual de vida recentemente. Mesmo que isso não tenha acontecido recentemente, tente pensar em como essa situação tem afetado seu modo de vida. Use a escala e tente encontrar o número mais apropriado para cada situação.

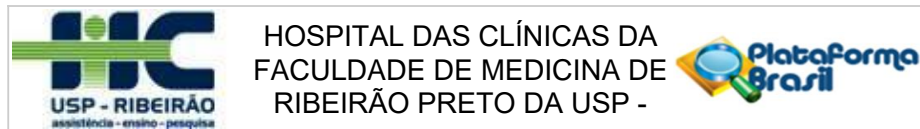
- 0 - nunca cochila
- 1 - pequena chance de cochilar
- 2 - chance razoável ou moderada de cochilar
- 3 - chance alta ou razoavelmente provável que cochile

Situações:

- ( ) Sentado e lendo
- ( ) Assistindo TV
- ( ) Sentado sem fazer nada em lugar público (cinema ou reunião)
- ( ) Como passageiro em um carro por uma hora sem interrupção
- ( ) Deitado à tarde quando as circunstâncias permitem
- ( ) Sentado e conversando com alguém
- ( ) Sentado logo depois do almoço e sem uso de álcool
- ( ) No carro, parado por alguns minutos no tráfego

TOTAL DE PONTOS: \_\_\_\_\_

# ANEXO D – APROVAÇÃO DO PROJETO NO COMITÊ DE ÉTICA DO HC – FMRP – USP



## PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Determinantes ao longo do ciclo vital da obesidade, precursores de doenças crônicas, capital humano e saúde mental

**Pesquisador:** Marco Antonio Barbieri

**Área Temática:**

**Versão:** 2

**CAAE:** 45485915.7.0000.5440

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RPUSP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.282.710

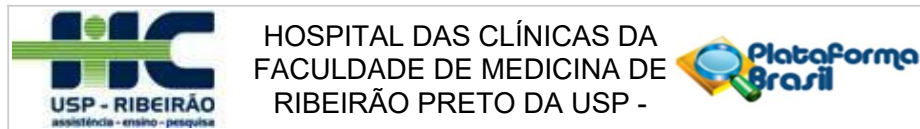
### Apresentação do Projeto:

A presente proposta tem como foco desfechos relacionados à nutrição, à composição corporal, aos precursores de doenças crônicas, à saúde mental e ao capital humano. As principais exposições incluem condições dos primeiros anos de vida (prematuridade, restrição do crescimento intrauterino, amamentação, subnutrição na infância, etc.), exposições ambientais e sociais precoces, com ênfase nas desigualdades socioeconômicas e características genéticas. A Tabela 2 sumariza as principais questões de pesquisa e sua importância para o sistema de saúde. Uma vez que os estudos de coorte têm múltiplos propósitos e são multidisciplinares, o foco nestes quatro desfechos principais não impedirá que projetos adicionais avaliem outros desfechos, tais como saúde bucal, saúde ocupacional e violência. Ressaltamos que, apesar de termos dado ênfase a diversos fatores precoces – da gestação ou da infância – relacionados aos desfechos de interesse, os estudos de coorte incluem informações que permitem a avaliação concomitante de fatores de risco contemporâneos. O controle mútuo desses fatores permite que sua importância relativa seja estudada e que os momentos mais oportunos para intervenção sejam estabelecidos.

### Objetivo da Pesquisa:

-Investigar, dentro de cada coorte, determinantes precoces da saúde na infância, adolescência e

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 1.282.710

vida adulta. Os desfechos principais incluem a nutrição e composição corporal, precursores de doenças crônicas complexas, saúde mental e capital humano. A proposta envolve um programa de pesquisa em um país de renda média em rápido processo de transição, envolvendo três cidades localizadas em três regiões distintas do país, com marcantes diferenças sociais, econômicas e culturais, o que permitirá explorar essa diversidade.-Documentar nas coortes as tendências temporais dos indicadores de saúde na adolescência e vida adulta, relacionando estas tendências a desigualdades socioeconômicas e étnicas, como também a mudanças culturais, ambientais e na atenção à saúde num período de mais de três décadas.-Coletar em cada coorte dados de qualidade sobre o estado nutricional e de saúde que serão utilizados como variáveis de exposição para desfechos relevantes para a saúde da população no futuro.- Incrementar o trabalho multidisciplinar envolvendo epidemiologia, estatística, clínica médica, planejamento de serviços e biologia molecular.- Fortalecer e expandir a rede de colaboração dos estudos de coorte de nascimentos no Brasil, de forma a explorar da melhor forma todo o potencial que elas apresentam.-Disseminar os resultados das pesquisas para cientistas, mas com ênfase especial na difusão dos conhecimentos entre gestores e políticos. Nesse aspecto, nossa proposta envolve a composição de uma equipe de disseminação com duas tarefas principais.

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Riscos: Os questionários podem conter algumas perguntas que lhe causem incômodo ao responder. A coleta de sangue pode causar algum desconforto, mas tomaremos todos os cuidados para que isso não ocorra.

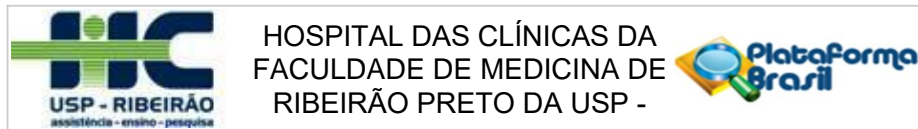
Benefícios: Os resultados das avaliações através de questionários, equipamentos ou exames laboratoriais não são informados rotineiramente aos indivíduos, por não terem validade diagnóstica. Por outro lado, indivíduos que apresentam resultados que sejam indicativos de problemas relevantes de saúde são orientados a procurar o serviço de saúde para avaliação diagnóstica e conduta. Resultados que possam ter interesse para o indivíduo ou

importância prática para a vida diária (p. ex., peso, altura, IMC, percentual de gordura corporal) são informados diretamente ao indivíduo ou ao seu cuidador.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Acompanhamentos propostos para cada coorte Apresentamos na Tabela 3 o cronograma de visitas às coortes de cada centro. Programamos para os três anos do projeto visitas a cinco coortes do grupo, duas de Ribeirão Preto, duas de Pelotas e uma de São Luís, antevendo que cerca de 14.600 participantes serão avaliados. Os membros das coortes serão convidados a comparecer nos locais de estudo para exame clínico, coleta de material biológico e preenchimento de questionários. Os

<b>Endereço:</b> CAMPUS UNIVERSITÁRIO	
<b>Bairro:</b> MONTE ALEGRE	<b>CEP:</b> 14.048-900
<b>UF:</b> SP	<b>Município:</b> RIBEIRAO PRETO
<b>Telefone:</b> (16)3602-2228	<b>Fax:</b> (16)3633-1144
	<b>E-mail:</b> cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 1.282.710

que não comparecerem serão novamente visitados e examinados em casa, usando um subgrupo validado de métodos de exame físico, além dos questionários completos e coleta de material biológico. Nesta seção apresentaremos um breve resumo de cada acompanhamento e posteriormente mostramos um resumo dos principais grupos de variáveis a serem coletados em cada acompanhamento.

**Critério de Inclusão:** Esse estudo compreende uma coorte de nascimentos avaliada de 1º de janeiro a 31 de dezembro de 2010; uma coorte iniciada em 2010 no quinto mês de gestação em uma amostra de conveniência de gestantes nas duas cidades, reentrevistadas por ocasião do nascimento; e o acompanhamento das crianças a partir de 13 meses até os dois anos de idade. A coorte de nascimentos de Ribeirão Preto foi conduzida nos oito hospitais com serviço de maternidade da cidade, públicos e privados. Todas as puérperas procedentes do município foram convidadas a participar, sendo que o banco de dados final contém 7747 observações, incluindo nascidos vivos de parto único e gemelares, natimortos e as crianças pertencentes à coorte do pré-natal que nasceram durante o ano de 2010. Para esta pesquisa: Apresentamos na Tabela 3 o cronograma de visitas às coortes de cada centro.

Programamos para os três anos do projeto visitas a cinco coortes do grupo, duas de Ribeirão Preto, duas de Pelotas e uma de São Luís, antevendo que cerca de 14.600 participantes serão avaliados. Os membros das coortes serão convidados a comparecer nos locais de estudo para exame clínico, coleta de material biológico e preenchimento de questionários. Os que não comparecerem serão novamente visitados e examinados em casa, usando um subgrupo validado de métodos de exame físico, além dos questionários completos e coleta de material biológico. Nesta seção apresentaremos um breve resumo de cada acompanhamento e posteriormente mostramos um resumo dos principais grupos de variáveis a serem coletados em cada acompanhamento.

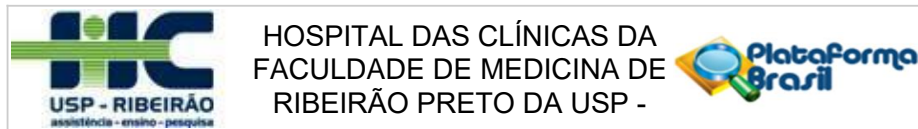
**Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Não há.

**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Diante do exposto e à luz da Resolução CNS 466/2012, o Projeto de pesquisa versão 2 de 21/09/2015 e a Criação de biorrepositório, assim como o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2 de 09/09/2015 e o TCLE para guarda de material biológico versão 2 de 11/09/2015, podem ser enquadrados na categoria APROVADO.

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 1.282.710

**Considerações Finais a critério do CEP:**

Projeto Aprovado: Tendo em vista a legislação vigente, devem ser encaminhados ao CEP, relatórios parciais anuais referentes ao andamento da pesquisa e relatório final ao término do trabalho. Qualquer modificação do projeto original deve ser apresentada a este CEP em nova versão, de forma objetiva e com justificativas, para nova apreciação.

**Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_516635.pdf	21/09/2015 16:21:32		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_versao2.docx	21/09/2015 16:21:15	Michelle Cristina da Silveira Murari	Aceito
Folha de Rosto	Doc3.pdf	15/09/2015 16:20:29	Michelle Cristina da Silveira Murari	Aceito
Declaração de Manuseio Material Biológico / Biorepositório / Biobanco	biorrepositorio.pdf	15/09/2015 16:15:06	Michelle Cristina da Silveira Murari	Aceito
Outros	Carta_resposta_cep.pdf	15/09/2015 14:50:21	Michelle Cristina da Silveira Murari	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_biorepositorio.doc	15/09/2015 14:42:22	Michelle Cristina da Silveira Murari	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	11/09/2015 15:32:47	Michelle Cristina da Silveira Murari	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Declaracao.pdf	11/09/2015 13:53:40	Michelle Cristina da Silveira Murari	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Carta.pdf	10/09/2015 14:09:55	Michelle Cristina da Silveira Murari	Aceito

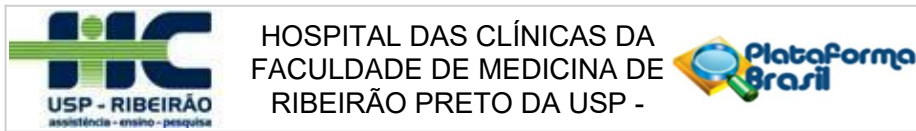
**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

Endereço: CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
 Bairro: MONTE ALEGRE CEP: 14.048-900  
 UF: SP Município: RIBEIRAO PRETO  
 Telefone: (16)3602-2228 Fax: (16)3633-1144 E-mail: cep@hcrp.usp.br



Continuação do Parecer: 1.282.710

RIBEIRAO PRETO, 19 de Outubro de 2015

---

**Assinado por:**  
**MARCIA GUIMARÃES VILLANOVA**  
**(Coordenador)**

**Endereço:** CAMPUS UNIVERSITÁRIO  
**Bairro:** MONTE ALEGRE **CEP:** 14.048-900  
**UF:** SP **Município:** RIBEIRAO PRETO  
**Telefone:** (16)3602-2228 **Fax:** (16)3633-1144 **E-mail:** cep@hcrp.usp.br



## ANEXO E - TERMO DE CONSENTIMENTO

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DE RIBEIRÃO PRETO DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

**NOME DA PESQUISA:** "Determinantes ao longo do ciclo vital da obesidade, precursores de doenças crônicas, capital humano e saúde mental".

**PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** Prof. Dr. Marco Antonio Barbieri.

**TELEFONES PARA CONTATO:** (16) 3315-3306.

**PATROCINADOR FINANCEIRO DA PESQUISA:** MINISTÉRIO DA SAÚDE – DEPARTAMENTO DE CIENCIA E TECNOLOGIA (DECIT).

#### OBJETIVOS DA PESQUISA:

Somos um grupo de pesquisadores da Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto da Universidade de São Paulo e estamos dando continuidade a uma pesquisa iniciada nos anos de 1978/79, com crianças nascidas de junho de 1978 a maio de 1979, para avaliar sua saúde e analisar dados que possam auxiliar no entendimento das questões de saúde da população atual. Convidamos você, que já foi avaliado por nós na ocasião do nascimento, a participar novamente desta pesquisa.

Este é um formulário de consentimento, que fornece informações sobre a pesquisa. Se concordar em participar, você deverá assinar este formulário.

Antes de conhecer a pesquisa, é importante saber o seguinte:

- Você está participando voluntariamente. Não é obrigatório participar da pesquisa.
- **Haverá o ressarcimento das despesas decorrentes da participação na pesquisa como transporte e alimentação.**
- Você pode decidir não participar ou desistir de participar da pesquisa a qualquer momento.
- Esta pesquisa está sendo conduzida com indivíduos que nasceram nos anos de 1978/79, sendo parte deles reavaliada aos 09/11 anos, rapazes aos 18 anos e outro grupo aos 23/25 anos. Este é o quinto momento deste grande estudo. Portanto, gostaríamos que você participasse novamente como voluntário (a), nos ajudando neste estudo.
- Ressaltamos que, da mesma forma que foi muito importante a sua participação nos outros momentos da pesquisa, sua participação agora é muito importante para que as informações obtidas possam contribuir para o conhecimento mais completo da sua saúde.
- **As avaliações da pesquisa ocorrerão na Unidade de Pesquisa Clínica (UPC) do HC-FMRPUSP.**

#### O QUE DEVO FAZER PARA PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

Se você concordar em participar desta pesquisa, você responderá a algumas perguntas sobre situação sócio demográfica, será avaliado seu crescimento físico e o seu desenvolvimento. Serão realizados exames clínicos (medidas antropométricas, de composição corporal) e laboratoriais (coleta de sangue) para nos fornecer informações mais completas sobre sua saúde.

#### QUAIS SÃO OS RISCOS DA PESQUISA?

Os profissionais que realizarão as entrevistas e os exames são treinados para as tarefas. Os questionários podem conter algumas perguntas que lhe causem incômodo ao responder. **A coleta de sangue pode causar algum desconforto como por exemplo dor local, hematomas e outras pequenas complicações, mas tomaremos todos os cuidados para que isso não ocorra.**

#### HÁ VANTAGENS EM PARTICIPAR DESTA PESQUISA?

A avaliação de sua saúde é sempre muito importante. Se houver alguma alteração detectada você será encaminhado(a) para tratamento. Além disso, a sua participação vai nos ajudar a entender alguns

## APÊNDICE A

Condições clínicas, questões definidoras e opção de respostas.

<b>Condição clínica</b>	<b>Questão</b>	<b>Respostas</b>	
<b>Hipertensão arterial sistêmica</b>	Alguma vez na vida o médico disse que você tinha: Pressão alta?	0 – Não 1 – Sim 9 – IGN	
	<b>Arritmia cardíaca</b>	Alguma vez na vida o médico disse que você tinha: Arritmia Cardíaca?	0 – Não 1 – Sim 9 – IGN
		<b>Angina</b>	Alguma vez na vida o médico disse que você tinha: Angina?
<b>Infarto agudo do miocárdio</b>	Alguma vez na vida o médico disse que você tinha: Infarto?		0 – Não 1 – Sim 9 – IGN
	<b>Acidente Vascular Cerebral</b>	Alguma vez na vida o médico disse que você tinha: Derrame?	0 – Não 1 – Sim 9 – IGN
<b>Asma</b>		Alguma vez na vida o médico disse que você tinha: Asma?	0 – Não 1 – Sim 9 – IGN
	<b>Doença renal</b>	Alguma vez na vida o médico disse que você tinha: Doença Renal?	0 – Não 1 – Sim 9 – IGN

Legenda- IGN: ignorado

## APÊNDICE B

Frequências absolutas e percentuais das condições clínicas em estudo

<b>Condição clínica</b>	<b>N (%)</b>
<b>Hipertensão</b>	
0-Não	1450 (81,7)
1-Sim	319 (18,0)
Sem resposta	6 (0,3)
<b>Obesidade</b>	
0-Não	1126 (63,4)
1-Sim	643 (36,2)
Sem resposta	6 (0,3)
<b>Arritmia cardíaca</b>	
0-Não	1653 (93,1)
1-Sim	111 (6,3)
Sem resposta	11 (0,6)
<b>Angina</b>	
0-Não	1684 (94,9)
1-Sim	77 (4,3)
Sem resposta	14 (0,8)
<b>Infarto agudo do miocárdio</b>	
0-Não	1759 (99,1)
1-Sim	8 (0,5)
Sem resposta	8 (0,5)
<b>Acidente Vascular Cerebral</b>	
Não	1759 (99,1)
Sim	7 (0,4)
Sem resposta	9 (0,5)
<b>Asma</b>	
0-Não	1466 (82,6)
1-Sim	302 (17,0)

	Sem resposta	7 (0,4)
<b>Doença renal</b>		
	0-Não	1561 (87,9)
	1-Sim	208 (11,7)
	Sem resposta	6 (0,3)