

GEORGE DO LAGO PINHEIRO

**Validação de oxímetro de alta resolução sem fio baseado em
algoritmo de análise automatizada em nuvem para o
diagnóstico da apneia obstrutiva do sono**

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

Programa de Pneumologia
Orientador: Dr. Geraldo Lorenzi Filho

São Paulo

2023

GEORGE DO LAGO PINHEIRO

**Validação de oxímetro de alta resolução sem fio baseado em
algoritmo de análise automatizada em nuvem para o
diagnóstico da apneia obstrutiva do sono**

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

Programa de Pneumologia
Orientador: Dr. Geraldo Lorenzi Filho

São Paulo

2023

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Pinheiro, George do Lago
Validação de oxímetro de alta resolução sem fio
baseado em algoritmo de análise automatizada em
nuvem para o diagnóstico da apneia obstrutiva do
sono / George do Lago Pinheiro. -- São Paulo, 2023.
Tese (doutorado)--Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.
Orientador: Geraldo Lorenzi Filho.

Descritores: 1.Diagnóstico 2.Apneia obstrutiva do
sono 3.Oximetria 4. Polissonografia

USP/FM/DBD-240/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Dedicatória

A **Deus**, por ser minha fortaleza e me permitir vivenciar experiências muito maiores do que tudo que pedi ou sonhei.

À minha mãe **Georgete do Lago Pinheiro** e ao meu pai **Eliel Carvalho Pinheiro** pela incansável dedicação e irrestrito apoio aos meus sonhos e projetos até aqui. Em vocês encontro inspiração diária para desenvolver a minha trajetória de vida pautada em bons princípios, ética e respeito.

Às minhas sobrinhas **Camila** e **Helena** e aos meus sobrinhos **Davi** e **Levi** por encherem minha vida de amor diariamente, apesar da distância geográfica.

Agradecimentos

Ao **Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho**, que me ensinou muito mais do que Medicina do Sono. Sua paixão pela pesquisa e amor ao ensino são inspiradores. Obrigado pela confiança, oportunidade, pelo apoio e incentivo no desenvolvimento deste projeto.

À **Dra. Andrea Fonseca Cruz** e ao **Me. Diego Munduruca Domingues** pela disponibilidade em colaborar e apoio essencial ao desenvolvimento desta pesquisa.

Aos professores **Dr. Rogério de Souza**, **Dr. Mario Terra** e a **Dr. Carlos Roberto Ribeiro de Carvalho**, pela oportunidade de fazer parte desse programa de Doutorado de excelência.

Aos professores **Dr. Luciano Ferreira Drager** e **Dr. Pedro Rodrigues Genta** pelas valiosas contribuições e considerações essenciais para o desenvolvimento deste trabalho.

Aos professores **Dra. Carmen Barbas**, **Dr. Luiz Ubirajara Sennes** e **Dr. Mario Terra** pelas contribuições importantes no Exame de Qualificação.

À minha irmã **Evelyn do Lago Pinheiro Torres** e ao meu irmão **André do Lago Pinheiro** pelas orações, apoio e ótimas lembranças que construímos em nossa convivência.

A **Rodrigo Trevisan** pelo apoio incondicional nesta etapa tão desafiadora da minha vida, pelo estímulo a vencer os obstáculos e seguir na realização de sonhos.

Aos amigos-irmãos que o Laboratório do Sono do InCor me deu: **Gustavo Grad, Sara Giampá, Sofia Furlan, Vanessa Ieto, Fernanda Madeiro, Fabiane Kayamori, Raquel Hirata, Jeane Andrade, Erika Matsumura, Melânia Marques, Mayara Cabrini, Daniel Queiroz, Fernanda Cruz, Viviane Passini, Mariana Fernandes, Giovani Faria e Alexandre Annibale**. Vocês foram o estímulo diário a concretizar este projeto e tornaram essa jornada mais leve e feliz.

Aos técnicos **Paulo Henrique Fernandes e Fabiana Moura**, que além de realizar os exames de polissonografia dessa pesquisa com dedicação e excelência, tornaram amigos e apoiadores dessa jornada.

À **Maria Vanderlea de Souza Santos**, nossa “Vandinha”, pela amizade, convivência diária desde a residência médica e apoio à realização desta pesquisa.

A todos os **pacientes** que aceitaram voluntariamente participar desta pesquisa.
Obrigado pela confiança. Vocês foram verdadeiros co-autores deste estudo.

A todos os demais **familiares** e **amigos** pelo apoio em cada fase de minha trajetória e pela paciência em compreender minhas ausências.

À **Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo**, que me formou especialista em Medicina do Sono e que propiciou os melhores cenários para a realização desta pesquisa.

Normalização Adotada

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

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

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

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

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos	
Lista de tabelas	
Lista de figuras	
Resumo	
Abstract	
1	Introdução..... 2
1.1	Epidemiologia da AOS 4
1.2	Diagnóstico da AOS..... 5
1.3	Estratificação da gravidade da AOS..... 13
1.4	Oximetria de pulso 14
1.5	O sistema de monitorização digital por oximetria da AOS 18
2	Objetivos..... 22
3	Métodos..... 24
3.1	Pacientes 24
3.2	Avaliação das variáveis relacionadas ao sono..... 24
3.3	Análise estatística 27
4	Resultados..... 30
5	Discussão..... 41
6	Conclusão..... 47
7	Anexos..... 49
	Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido 49
	Anexo B – Dados de Identificação do Participante da Pesquisa ou Responsável Legal..... 53
	Anexo C – Questionário de Sonolência 54
8	Referências 55

Lista de abreviaturas, siglas e símbolos

AASM	Academia Americana de Medicina do Sono (do inglês <i>“American Academy of Sleep Medicine”</i>)
AC	Componente alternada
AOS	Apneia obstrutiva do sono
AUC	Área sob a curva (do inglês <i>“área under the curve”</i>)
CMS	<i>Centers for Medicare & Medicaid Services</i>
CPAP	Pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores (do inglês <i>“continuous positive airway pressure”</i>)
DC	Componente contínua
DP	Desvio padrão
DPOC	Doença pulmonar obstrutiva crônica
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
EOG	Eletro-oculograma
EUA	Estados Unidos da América
FC	Frequência cardíaca
FMUSP	Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
IAH	Índice de apneia e hipopneia
ICC	Coeficiente de correlação intraclasse (do inglês <i>“intraclass correlation coeficiente”</i>)
IDO	Índice de dessaturação a oxi-hemoglobina
InCor	Instituto do Coração

Led	<i>Light Emitting Diode</i>
MDO	Monitorização digital por oximetria
PDF	<i>Portable Document Format</i>
PSG	Polissonografia
REM	Movimentos oculares rápidos (do inglês “ <i>rapid eyes movement</i> ”)
ROC	<i>Receiver operator characteristic</i>
RV ⁻	Razão de verossimilhança negativa
RV ⁺	Razão de verossimilhança positiva
SHHS	<i>Sleep Heart Health Study</i>
SpO2	Saturação da oxi-hemoglobina
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo
Wi-fi	<i>Wireless Fidelity</i>
vs.	Versus
%	Porcentagem
>	Maior que
<	Menor que
=	Igual
≥	Maior igual
≤	Menor igual

bpm	Batimentos por minuto
e/h	Eventos por hora
h	Hora
kg/m ²	Quilograma por metro quadrado

Lista de tabelas

Tabela 1	Custos em bilhões de dólares do subdiagnóstico da AOS nos EUA 08
Tabela 2	Critérios para definição de hipopneias 10
Tabela 3	Custos do diagnóstico da AOS 13
Tabela 4	Características demográficas, clínicas e de sono dos pacientes do estudo 32
Tabela 5	Matrix de confusão de quatro classes mostrando concordância de classificação entre pares avaliados: A) PSG-IAH _{3%} vs PSG-IAH _{4%} , B) PSG-IAH _{3%} vs MDO-IDO _{3%} e C) PSG-IAH _{4%} vs MDO-IDO _{4%} 38
Tabela 6	Desempenho diagnóstico utilizando o melhor limiar de estratificação de categorias PSG-IAH _{3%} e PSG-IAH _{4%} , PSG-IAH _{3%} e MDO-IDO _{3%} , PSG-IAH _{4%} e MDO-IDO _{4%} 39

Lista de figuras

Figura 1	Exemplo de sinais fisiológicos registrados no exame de polissonografia em laboratório. Tela de 2 minutos.6
Figura 2	Exemplo de sinal vermelho (em vermelho) e infravermelho (em azul) recebidos pelo sensor do oxímetro contendo uma frequência cardíaca de aproximadamente 60 bpm.15
Figura 3	Exemplo de intensidade de luz transmitida recebida pelo sensor do oxímetro através de um dedo, mostrando as componentes alternada (AC) e contínua (DC). FC: frequência cardíaca; t1, t2 e t3: tempos utilizados para calcular a FC.16
Figura 4	Exemplo das curvas de calibração não lineares 1, 2, 3, 4 e 5 entre R-SpO ₂18
Figura 5	Sistema de Monitorização Digital por Oximetria (MDO) composto pelo aplicativo de smartphone Biologix e sensor "Oxistar".19
Figura 6	Sistema de Monitorização Digital por Oximetria (MDO) composto por sensor "Oxistar", aplicativo de smartphone Biologix e algoritmo automatizado em nuvem.25
Figura 7	Interface da plataforma do sistema de monitorização digital por oximetria (Biologix®)26
Figura 8	Modelo de representação de polissonogramas do sistema de monitorização digital por oximetria (Biologix®) em indivíduo com IDO compatível com ausência de AOS.26
Figura 9	Modelo de representação de polissonogramas do sistema de monitorização digital por oximetria (Biologix®) em indivíduo com IDO compatível com AOS de grau acentuado27
Figura 10	Fluxograma dos pacientes elegíveis, excluídos e que finalizaram o protocolo do estudo.30
Figura 11	Gráficos de Bland-Altman comparando: A) PSG-IAH _{3%} vs PSG-IAH _{4%} , B) PSG-IAH _{3%} vs MDO-IDO _{3%} e C) PSG-IAH _{4%} vs MDO-IDO _{4%}34
Figura 12	Gráficos de dispersão e correlação de Spearman (ρ) comparando: A) PSG-IAH _{3%} vs PSG-IAH _{4%} , B) PSG-IAH _{3%} vs MDO-IDO _{3%} e C) PSG-IAH _{4%} vs MDO-IDO _{4%}36
Figura 13	Características das curvas ROC de PSG-IAH _{3%} vs PSG-IAH _{4%} , PSG-IAH _{3%} vs MDO-IDO _{3%} e PSG-IAH _{4%} vs MDO-IDO _{4%}37

Pinheiro, GL. *Validação de oxímetro de alta resolução sem fio baseado em algoritmo de análise automatizada em nuvem para o diagnóstico da apneia obstrutiva do sono* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

INTRODUÇÃO: A apneia obstrutiva do sono (AOS) é comum e altamente subdiagnosticada. O objetivo deste estudo foi testar a hipótese de que o índice de dessaturação da oxi-hemoglobina (IDO) obtido por um oxímetro sem fio de alta resolução com um acelerômetro embutido ligado a um *smartphone* com análise automatizada em nuvem, ou simplesmente monitorização digital por oximetria (MDO), é um método confiável para o diagnóstico de AOS. **MÉTODOS:** Pacientes consecutivos encaminhados ao laboratório do sono com suspeita de AOS foram submetidos simultaneamente à polissonografia (PSG) laboratorial e MDO. Foram excluídos pacientes com instabilidade clínica, necessidade de oxigênio e comorbidades descompensadas. O índice de apneia-hipopneia (IAH) da PSG foi analisado usando os critérios recomendado e aceitável pela Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) para definição de hipopneia: despertar ou dessaturação de O₂ $\geq 3\%$ (PSG-IAH3%) e dessaturação de O₂ $\geq 4\%$ (PSG-IAH4%), respectivamente. A comparação entre PSG e MDO foi realizada combinando PSG-IAH3% e PSG-IAH4% com MDO-IDO3% e MDO-IDO4%, respectivamente. A concordância e os *bias* entre os métodos foram determinados por gráficos de Bland-Altman e correlação intraclass. Foram realizadas análises das características operacionais do receptor (ROC) e da área sob a curva (AUC).

RESULTADOS: Um total de 304 participantes (sexo masculino: 55%; idade: 55±14 anos; índice de massa corporal: 30,9±5,7kg/m²; PSG-IAH3%: 35,3±30,1/h, OMD-IDO3%: 30,3± 25,9/h) foram estudados. O viés (diferença média) derivado da variabilidade de pontuação AASM (PSG-IAH3% vs PSG-IAH4%) foi significativamente maior do que o viés entre PSG-IAH3% vs MDO-IDO3% e entre PSG-IAH4% vs MDO-IDO4% (9,7, 5,0 e 2,9/h, respectivamente; p<0,001). Os limites de concordância (2±DP, derivados do gráfico de Bland-Altman) da variabilidade da pontuação AASM (PSG-IAH3% vs PSG-IAH4%) foram semelhantes ao intervalo da variabilidade PSG vs MDO (PSG-IAH3% vs MDO-IDO3% e PSG-IAH4% vs MDO-IDO4%): 18,9/h comparado com 21,6/h e 16,5/h, respectivamente). A correlação intraclass/AUC para variabilidade de pontuação AASM (PSG-IAH3% vs PSG-IAH4%) comparado com PSG vs variabilidade MDO (PSG-IAH3% vs MDO-IDO3% e PSG-IAH4% vs MDO-IDO4%) estavam na mesma faixa (0,944/0,977 comparado com 0,953/0,955 e 0,971/0,964, respectivamente).

CONCLUSÃO: A MDO é um método simples e preciso para o diagnóstico de AOS em pacientes sem comorbidades significativas encaminhados ao laboratório do sono.

Descritores: Diagnóstico, Apneia obstrutiva do sono, Oximetria, Polissonografia

Pinheiro, GL. *Validation of an Overnight Wireless High-Resolution Oximeter Plus Cloud-Based Algorithm for Obstructive Sleep Apnea Diagnosis [thesis]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.

BACKGROUND: Obstructive sleep apnea (OSA) is common and largely underdiagnosed. The aim of this study was to test the hypothesis that the oxygen desaturation index (ODI) obtained by a wireless high-resolution oximeter with a built-in accelerometer linked to a smartphone plus automated cloud analysis is a reliable method for OSA diagnosis. **METHODS:** Consecutive patients referred to the sleep laboratory with suspected OSA and no heart failure or pulmonary diseases underwent in-laboratory polysomnography (PSG) and simultaneous ODM. PSG apnea-hypopnea index (AHI) was analyzed using the American Academy of Sleep Medicine (AASM) recommended and acceptable criteria for hypopnea definition: arousal or $\geq 3\%$ O₂ desaturation (PSG-AHI_{3%}) and $\geq 4\%$ O₂ desaturation (PSG-AHI_{4%}), respectively. Comparison between PSG and ODM was performed by matching PSG-AHI_{3%} and PSG-AHI_{4%} with ODM-ODI_{3%} and ODM-ODI_{4%}, respectively. Agreement and biases between the methods were determined by Bland-Altman plots and intra-class correlation. Receiver operating characteristics (ROC) and area under the curve (AUC) analyses were conducted. **RESULTS:** A total of 304 participants (males: 55%; age: 55 \pm 14 years; body-mass index: 30.9 \pm 5.7 kg/m²; PSG-AHI_{3%}: 35.3 \pm 30.1/h, ODM-ODI_{3%}: 30.3 \pm 25.9/h) were studied. The bias (mean difference) derived from AASM scoring variability (PSG-AHI_{3%} vs PSG-AHI_{4%}) was significantly higher than the bias between PSG-AHI_{3%} vs ODM-ODI_{3%} and between PSG-AHI_{4%} vs ODM-ODI_{4%} (9.7, 5.0 and 2.9/h, respectively; $p < 0.001$). The limits of agreement (2 \pm SD, derived from Bland-Altman plot) of AASM scoring variability (PSG-AHI_{3%} vs PSG-AHI_{4%}) was on the same range of the PSG vs ODM variability (PSG-

AHI_{3%} vs ODM-ODI_{3%} or PSG-AHI_{4%} vs ODM-ODI_{4%}): 18.9 and 21.6 or 16.5/h, respectively). The intraclass correlation/AUC for AASM scoring variability (PSG-AHI_{3%} vs PSG-AHI_{4%}) and PSG vs ODM variability (PSG-AHI_{3%} vs ODM-ODI_{3%} or PSG-AHI_{4%} vs ODM-ODI_{4%}) were on the same range (0.944/0.977 and 0.953/0.955 or 0.971/0.964, respectively). **CONCLUSION:** A mobile overnight oximeter with a built-in accelerometer and cloud computing is a simple and accurate method for OSA diagnosis among patients with no significant co-morbidities referred to the sleep laboratory.

Descriptors: Diagnosis, Obstructive sleep apnea, Oximetry, Polysomnography

1 Introdução

1 Introdução

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução completa (apneia) ou parcial (hipopneia) das vias aéreas superiores, levando a hipóxia intermitente e fragmentação do sono¹. Frequentemente provoca sintomas e consequências, incluindo não somente sono fragmentado e não reparador², sonolência excessiva diurna, queda na atenção³ e qualidade de vida⁴, mas também aumento do risco cardiovascular. Outros sinais podem ser observados como a noctúria (em aproximadamente 30% dos pacientes com AOS)⁵, cefaleia crônica matinal (duas vezes mais comum em pacientes com AOS)⁶ e o refluxo gastroesofágico noturno.

Fatores anatômicos associados a uma faringe estreita, que se obstrui durante o sono quando existe um relaxamento fisiológico da musculatura⁷, exercem um fator central na gênese da AOS. Os fatores de risco para a AOS incluem sexo masculino, obesidade, sedentarismo e idade avançada. Devido a associação de fatores de risco, e ao fato da AOS contribuir para doenças cardiovasculares e metabólicas, incluindo hipertensão arterial sistêmica, aterosclerose, doença arterial coronária, diabetes, arritmias cardíacas e risco aumentado de acidente vascular cerebral e morte por doença cardiovascular, a AOS é particularmente comum em pacientes com doença cardiovascular já estabelecida⁸. No entanto, a AOS segue pouco reconhecida em nosso meio e no mundo. Isso pode ser explicado por vários fatores, incluindo o baixo conhecimento da AOS entre médicos não especialistas na área e em particular pelas dificuldades de acesso ao diagnóstico.

Dentre as consequências fisiopatológicas da AOS, a hipóxia intermitente tem um papel de destaque nos desfechos clínicos. Quando a oxigenação diminui a partir de um valor da linha de base de forma intermitente, é possível identificar uma dessaturação de oxigênio e com isso calcular o índice de dessaturações de oxigênio (IDO) como o número desses eventos por hora de sono. As quedas repetidas na saturação de oxigênio durante a noite têm sido sugeridas como um importante biomarcador de distúrbios respiratórios do sono. A hipóxia noturna repetitiva em pacientes com AOS pode subsequentemente levar ao estresse oxidativo, o que contribui para a patogênese da morbidade cardiovascular⁹.

É importante destacar que a dessaturação durante o sono típica do paciente com AOS tem um comportamento de padrão cíclico curto, recorrente e de alta frequência, seguido de reoxigenação, caracterizando a hipóxia intermitente. Durante o sono também pode ocorrer um outro fenômeno chamado de hipóxia ou hipoxemia sustentada, de baixa frequência que se manifesta como episódios de dessaturação de oxigênio que duram no mínimo alguns minutos que ocorre principalmente em pacientes com doença pulmonar durante o sono¹⁰.

A AOS deve ser reconhecida, pois existem vários tipos de tratamento, desde medidas comportamentais como dormir em posição lateral¹¹, perda de peso¹², a intervenções como terapia miofuncional orofacial^{13,14}, cirurgias como a faringoplastia lateral¹⁵, a estimulação do nervo hipoglosso¹⁶, bem como o aparelho de avanço mandibular¹⁷. O tratamento considerado padrão ouro para AOS moderada e grave é o uso de aparelho de pressão positiva contínua (CPAP)¹⁸ conectado de forma não invasiva através de máscara, sendo utilizado durante o sono. Esse equipamento funciona como uma tala pneumática que pressuriza a região posterior da faringe, reduzindo ou eliminando a AOS. O

tratamento com CPAP é capaz de melhorar os sintomas associados a AOS e existe evidência crescente de que também pode atenuar os efeitos cardiovasculares prejudiciais¹⁹⁻²¹.

1.1 Epidemiologia da AOS

A AOS é extremamente comum em geral, com prevalência variando de 10% a 40%, dependendo das características da população e dos critérios diagnósticos²²⁻²⁵. Young e colaboradores²⁶ demonstraram, em 1993, que a prevalência da AOS moderada a grave, em indivíduos americanos com idade entre 30-60 anos, era de 9% em homens e 4% em mulheres, a partir dos dados do *Wisconsin Sleep Cohort Study*. Posteriormente, um estudo realizado em amostra representativa da população da cidade de São Paulo (n= 1042) estimou que cerca de um terço dos adultos são acometidos pela síndrome da AOS, sendo que 46,5% dos homens e 30,5% das mulheres apresentavam IAH maior ou igual a 5 eventos/hora de sono²².

Recentemente, uma estimativa apresentou uma prevalência global de cerca de 1 bilhão de pessoas com AOS, quando considerado o IAH maior ou igual a 5 eventos/hora de sono. Destes, 425 milhões apresentam a forma moderada a grave da doença e o Brasil ocupa lugar de destaque entre os países com maior número absoluto de portadores da doença, com aproximadamente 49 milhões de indivíduos portadores de AOS²⁷. Outra pesquisa realizada com 500 pacientes representativos da população atendida no Instituto do Coração (InCor)

da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), apontou que a prevalência estimada de AOS foi de 52% entre pacientes com doença cardiovascular diagnosticada⁸.

A progressiva elevação da prevalência da AOS nos últimos anos pode ser atribuída a fatores como aumento da idade na população mundial e o crescente número de indivíduos com sobrepeso ou obesidade. Vale destacar, também, que o conhecimento mais aprofundado da doença permitiu atualizar critérios e métodos diagnósticos, o que colaborou sensivelmente para essa tendência^{28,29}.

1.2 Diagnóstico da AOS

De acordo com a *AASM*³⁰, a avaliação da AOS pode ser realizada através de quatro tipos exames:

- a) Tipo I: polissonografia completa (≥ 07 canais), assistida por um técnico e realizada no ambiente do laboratório do sono;
- b) Tipo II: polissonografia completa (≥ 07 canais), não assistida por um técnico e fora do laboratório do sono;
- c) Tipo III: dispositivo com número de 4 a 7 canais para avaliação cardiorrespiratória;
- d) Tipo IV: exame realizado com 1 a 2 canais, sendo um deles a oximetria.

A polissonografia tipo I é considerada o método padrão-ouro para o diagnóstico da AOS composta pelo registro simultâneo do eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma do mento para estagiamento do sono e de variáveis respiratórias como movimentação torácica e abdominal, oximetria de pulso, cânula de pressão e termistor (para o registro de fluxo de ar) para avaliação dos eventos respiratórios. É realizado também o registro de eletrocardiograma, ronco, movimentação de perna e posição corporal.

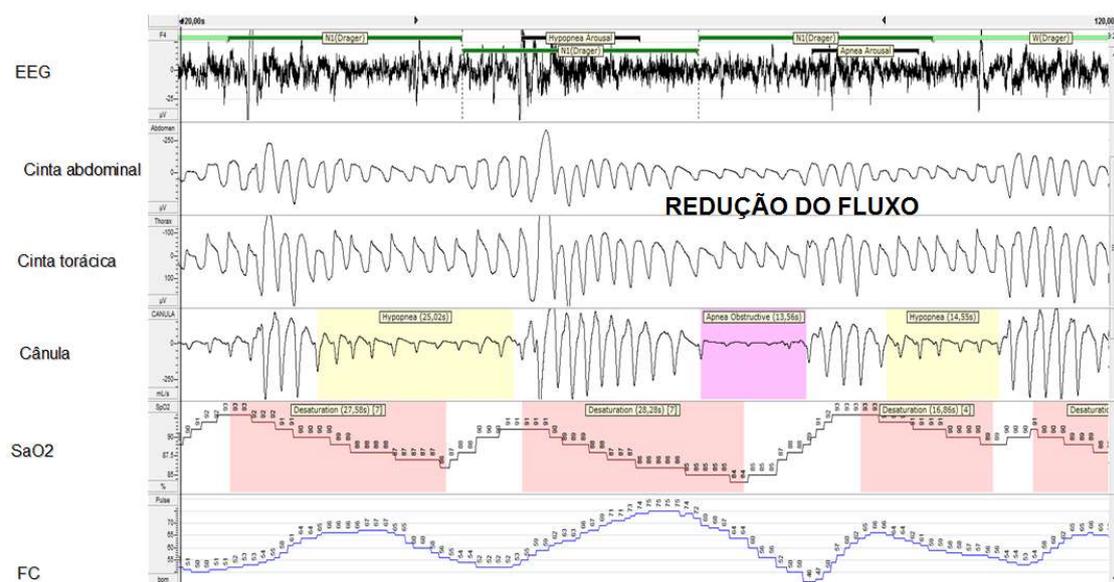


Figura 1 – Exemplo de sinais fisiológicos registrados no exame de polissonografia em laboratório. Tela de 2 minutos. De cima para baixo: EEG, movimento respiratório detectado pela cinta abdominal e torácica, fluxo aéreo detectado por cânula de pressão colocada no nariz, saturação de oxigênio e frequência cardíaca detectados por oxímetro de pulso. Observe que o paciente apresenta episódio de hipopneia (marcado em amarelo no canal da cânula nasal) apneia (em rosa) e novamente hipopneia. Os eventos respiratórios de apneia e hipopneia causam oscilações cíclicas da saturação de oxihemoglobina.

Fonte: Laboratório do Sono do Instituto do Coração (InCor)

No entanto, a PSG tipo 1 tem várias limitações que podem restringir sua realização: custo alto, pode ser inconveniente para alguns pacientes e não estar prontamente disponível em determinados locais^{31,32} e longas listas de espera também impactam no acesso ao diagnóstico de AOS.

Além dos fatores citados, algumas limitações intrínsecas ao método merecem destaque:

a) o efeito da primeira noite, caracterizado pela dificuldade do paciente em se adaptar ao ambiente laboratorial do sono refletindo em alterações de variáveis analisadas no exame, como aumento da latência do início do sono e do sono REM e redução da eficiência do sono;

b) variabilidade inerente de noite para noite;

c) super ou subestimação de eventos dependendo dos canais de monitoramento específicos utilizados (por exemplo, uso de termistor em comparação com cânulas nasais)¹⁰.

De acordo com a *AASM*, cerca de 80% dos indivíduos com AOS não são diagnosticados e 20% dos que buscam avaliação médica podem levar 4 meses ou mais entre a primeira consulta e o diagnóstico, realidade dos Estados Unidos da América (EUA). As razões que justificam esse cenário passam pela baixa conscientização da população sobre a doença, educação dos profissionais da atenção primária sobre sinais e sintomas relacionados aos distúrbios do sono e o custo do diagnóstico e do tratamento. Essas dificuldades, certamente, contribuem para a observação de que a grande maioria dos pacientes com AOS

não é diagnosticada e, portanto, permanece sem tratamento na população geral³³.

É conhecido que o subdiagnóstico da AOS tem impactos graves na saúde coletiva, com repercussão negativa na qualidade de vida e aumento da morbimortalidade por doenças cardiovasculares e metabólicas. Mas vale destacar, também, o prejuízo financeiro resultante da falta de acesso ao diagnóstico e ao tratamento. Foi estimado, nos EUA, um custo anual de aproximadamente 150 bilhões relacionado às consequências de não tratar uma doença tão prevalente, conforme tabela a seguir:

Tabela 1 – Custos em bilhões de dólares do subdiagnóstico da AOS nos EUA

Consequências do subdiagnóstico	Bilhões de dólares
Comorbidades e saúde mental	\$30.0
Acidentes com veículos motorizados	\$26.2
Acidentes de trabalho	\$6.5
Redução na produtividade	\$86.9
Custo total	\$149.6

Fonte: AASM, 2016³³

Em contrapartida, diagnosticar e tratar a AOS teve um custo consideravelmente menor, cerca de \$12.4 bilhões de dólares, com os benefícios de melhorar a saúde e aumentar a expectativa de vida dos indivíduos portadores da doença. A longo prazo, reduz custos com cuidados relativos à saúde, aumenta a produtividade laboral e reduz os gastos com acidentes de trabalhos e indenizações a eles relacionadas³³.

O conceito de que a PSG é o método padrão-ouro para o diagnóstico de AOS foi recentemente questionado³⁴. O método tradicional para descrever a AOS usando a métrica do número de apneias e hipopneias por hora de sono (IAH) pode não englobar todos os aspectos da carga hipóxica da AOS, que podem ser melhor descritos, por exemplo, pela análise do sinal da saturação da oxi-hemoglobina^{35,36}. Além disso, o reconhecimento de eventos respiratórios pela PSG é altamente dependente do sinal da cânula nasal, que fornece uma medida semiquantitativa do fluxo de ar. Portanto, não surpreende que, ao contrário da apneia facilmente reconhecida, a definição de hipopneia ainda seja debatida e não padronizada.

As paradas respiratórias durante o sono podem ocorrer devido a obstrução da via aérea (apneia obstrutiva), perda de esforço respiratório (apneia central) ou uma combinação de ambas (apneia mistas). A apneia central é convencionalmente definida como a ausência de fluxo respiratório por um período de ao menos 10 segundos, sem sinais de esforço respiratório, durante o sono. Esta definição difere da apneia obstrutiva ou mista pela ausência de obstrução de vias aéreas e subseqüentes tentativas ventilatórias a fim de vencer uma via aérea obstruída. O fluxo aéreo medido com cânulas nasais e o esforço respiratório medidos com cintas abdominais e/ou torácicas são essenciais para diferenciar as apneias obstrutivas, mistas e centrais.

Devido à limitação de medir o fluxo de forma objetiva, a definição de hipopneia depende de variáveis mais robustas, como presença de despertar ou nível de dessaturação de oxigênio associado. A *AASM* recomenda que a hipopneia seja definida sempre que uma queda de 30% no fluxo estiver associada a um despertar ou a uma dessaturação de oxigênio de pelo menos

3%. É também aceita uma definição de hipopneia mais rigorosa que requer uma diminuição de 4% ou mais na saturação de oxigênio e ignora o despertar. Embora a escolha da definição de hipopneia tenha um efeito substancial no IAH e no número de pacientes diagnosticados com AOS, não há um valor-limite de adaptação padrão do IAH³⁷. Apesar dos critérios recomendados pela AASM, vários financiadores de serviços de saúde continuam a exigir uma definição de hipopneia mais rigorosa, necessitando de uma redução de 4% ou mais no oxigênio.

Tabela 2 - Critérios para definição de hipopneias

Fonte	Ano	Critério
<i>Task Force AASM</i>	1999	Redução de 50% no fluxo ou redução menor associada a $\geq 3\%$ de dessaturação ou despertar
Manual de Estagiamento do Sono AASM	2007	Recomendado: redução $\geq 30\%$ no fluxo com $\geq 4\%$ de dessaturação Alternativo: redução $\geq 50\%$ no fluxo com $\geq 3\%$ de dessaturação
Manual de Estagiamento do Sono AASM	2012	Recomendado: redução $\geq 30\%$ no fluxo com $\geq 3\%$ de dessaturação ou despertar Aceitável: redução $\geq 30\%$ no fluxo com $\geq 4\%$ de dessaturação

Fonte: AASM, 2016³⁷⁻³⁹

Em 2001, o órgão norte-americano *Centers for Medicare & Medicaid Services* (CMS) aceitou o uso do IAH baseado em hipopneia definida por queda $\geq 30\%$ no fluxo aéreo associada a uma queda $\geq 4\%$ na saturação de oxigênio. Porém, em 2007, o manual de estagiamento do sono da AASM publicou uma

definição recomendada de hipopneia baseada em 4% de dessaturação e uma outra chamada alternativa definida por uma redução $\geq 50\%$ no fluxo de ar por no mínimo 10 segundos associada a uma dessaturação de $\geq 3\%$ ou um despertar. Uma nova mudança nos critérios conceituais de hipopneia foi publicada em 2012, em que uma força-tarefa da AASM recomendou uma definição de hipopneia baseada em uma queda $\geq 30\%$ no fluxo de ar por ≥ 10 segundos associada a uma redução $\geq 3\%$ na saturação de oxigênio ou um despertar, com a justificativa de que isso permitiria que um espectro mais amplo de pacientes sintomáticos se qualificasse para o tratamento. Posteriormente, o manual de estagiamento do sono da AASM incluiu uma definição de hipopneia chamada “recomendada” baseada em 3% de dessaturação e uma outra “aceitável” com registro de 4%³⁸.

Observa-se, então, que a utilização dos critérios recomendado ou aceitável para caracterizar a hipopneia na PSG pode modificar substancialmente a prevalência da AOS. Por exemplo, utilizando dados do *Sleep Heart Health Study* (SHHS), a prevalência de AOS (IAH > 5 eventos/h) na população estudada foi de 52,1% com a definição do IAH com 4% e de 83,17% usando 3% de dessaturação³⁸. Em 2019, Mansukhani *et al*³⁹ publicaram uma revisão sistemática em que avaliaram como diferentes definições de hipopneias podem influenciar a determinação da ocorrência desse evento na polissonografia e a gravidade dos distúrbios respiratórios do sono, assim como a associação com desfechos clínicos importantes. Os autores demonstraram que, comparando os critérios de dessaturação da oxi-hemoglobina de 4% de 2007 com os de 3% mais recentes, usando um limiar diagnóstico de IAH ≥ 5 eventos/h, a sensibilidade foi de 83% e a especificidade de 93%. Esses achados sugerem que essas

mudanças nos critérios podem levar a uma diferença de 20% ou mais no número de diagnósticos de AOS.

Em outro estudo transversal de Won *et al* (2018), em que foram avaliados 1.400 indivíduos com PSG em laboratório comparando o uso dos pontos de corte da dessaturação de 3% e 4%, foi demonstrado que usar o menor valor de dessaturação identifica um grupo com maior sonolência, mas que não apresenta risco cardiovascular aumentado⁴⁰. Entretanto, não é fácil caracterizar resultados clínicos a partir de uma única variável. A hipopneia é um evento multivariado e complexo que envolve alterações simultâneas em vários parâmetros fisiológicos, como ventilação, oxigenação e/ou despertar, todos os quais provavelmente contribuem de forma diferente para sintomas ou desenvolvimento de doença cardiovascular. Outras características polissonográficas não capturadas por um resumo do IAHS também podem ser importantes na estratificação de risco, como estabilidade da respiração central, doença posicional ou dependente do estágio do sono, carga hipóxica e autonômica relacionada ao evento¹⁰.

A consciência de que a AOS é extremamente comum levou à popularização dos testes domiciliares para avaliar o sono, que registram um número limitado de sinais respiratórios, oferecendo uma opção de exame mais confortável para o paciente a um custo menor. Essa modalidade diagnóstica tem boa correlação com a PSG entre os indivíduos com suspeita de AOS⁴¹. Apesar do aumento da utilização dos testes domiciliares para o diagnóstico de AOS, com o objetivo de melhorar a acessibilidade, ainda existe um nível inaceitável de subdiagnóstico de AOS.

Em matéria de custos, os testes domiciliares, sem dúvidas, apresentam menor valor empregado em sua realização, comparados aos exames em laboratórios, titulação de CPAP e outras despesas como consultas com profissionais (Tabela 3). Dessa forma, métodos diagnósticos de custo reduzido podem favorecer a realização de um maior número de exames e modificar positivamente o cenário mundial do grande número de indivíduos com AOS que não são diagnosticados.

Tabela 3 - Custos do diagnóstico da AOS

Tipo de exame	Custo (bilhões de dólares)
Polissonografia em laboratório	\$ 212.3
Testes domiciliares	\$ 16.7
Titulação de CPAP	\$ 102.7
Consultas com profissionais	\$ 486.2

Fonte: AASM, 2016³³

1.3 Estratificação da gravidade da AOS

A AOS tem sido historicamente estratificada através do IAH, que é uma variável que expressa a frequência de ocorrência de apneias e hipopneias por hora de sono ou registro. Dessa forma, quando o IAH < 5 eventos/h é considerado normal, IAH de 5 a 14, 15 a 29, ≥ 30 eventos/h classifica a AOS em graus leve, moderado e grave, respectivamente⁴². Entretanto, há a crescente

compreensão de que essa métrica apresenta limitações em prever os efeitos adversos e a capacidade de resposta ao tratamento⁴³.

Seguindo a linha de simplificação do diagnóstico de AOS, o índice de dessaturação de oxigênio (IDO), fornecido pelo isolamento do canal de oximetria da PSG completa, surge com uma medida fidedigna dos eventos de dessaturação da oxi-hemoglobina e apresenta alta sensibilidade e especificidade para detecção de AOS em crianças e adultos^{44,45}. No entanto, uma recente revisão sistemática mostrou que o IDO dos oxímetros de pulso apresentou grande discrepância em termos de sensibilidades e especificidades quando comparados ao IAH de referência⁴⁶. Essas limitações ajudam a explicar por que a oximetria de pulso é amplamente vista ainda como uma ferramenta de triagem⁴⁷. Por outro lado, também está claro que o desempenho dos oxímetros é variável. Portanto, novas tecnologias podem permitir melhor desempenho no diagnóstico da AOS.

Diante da potencialidade da monitorização de oxigenação sanguínea na detecção de AOS, uma breve revisão sobre os detalhes dessa técnica será apresentada a seguir.

1.4 Oximetria de pulso

Os oxímetros de pulso são extremamente populares e disponíveis no mercado. São utilizados para medir, de maneira não-invasiva, a saturação de oxigênio no sangue (SpO₂) a partir de um *led* (do inglês, *light-emitting diode*) na

cor vermelha e outro na cor infravermelha. As luzes dos *leds* entram pela parte superior do dedo (unha) e um sensor é colocado na parte oposta do dedo (impressão digital), de modo a captar a luz que passa através dele⁴⁸. Um exemplo de intensidade de luz transmitida recebida pelo sensor está na Figura 2 que apresenta como os sinais são influenciados pela frequência cardíaca, que neste exemplo equivale a aproximadamente 60 batimentos por minuto (bpm). Essa é a origem do nome oxímetro de pulso, pois, o sinal medido possui como característica o pulso cardíaco.

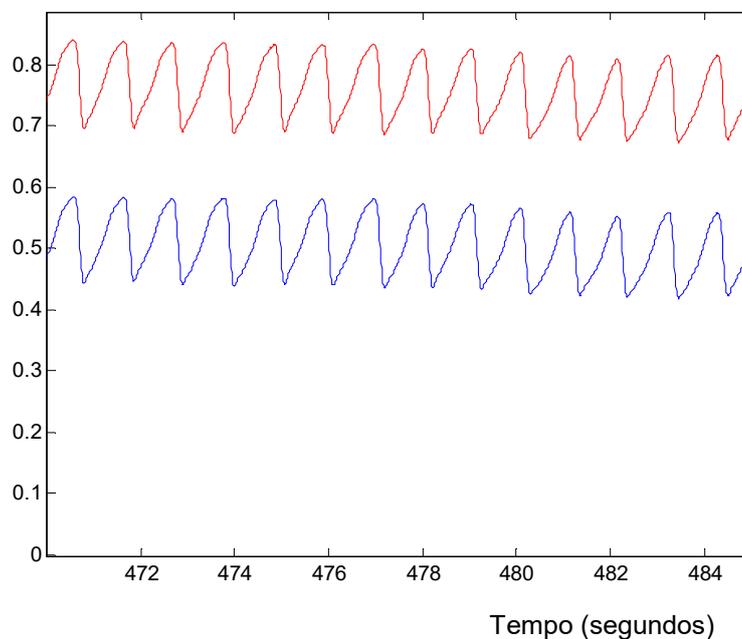


Figura 2 – Exemplo de sinal vermelho (em vermelho) e infravermelho (em azul) recebidos pelo sensor do oxímetro contendo uma frequência cardíaca de aproximadamente 60 bpm.

Fonte: Biologix Sistemas Ltda.

Por este motivo, com os sinais disponibilizados por um oxímetro de pulso, é possível, além de estimar a SpO₂, inferir também sobre a frequência cardíaca do indivíduo. Na Figura 3, temos um detalhamento do sinal de intensidade de luz

transmitida, de onde a componente alternada (AC), a componente contínua (DC) e a frequência cardíaca (FC) são obtidas.

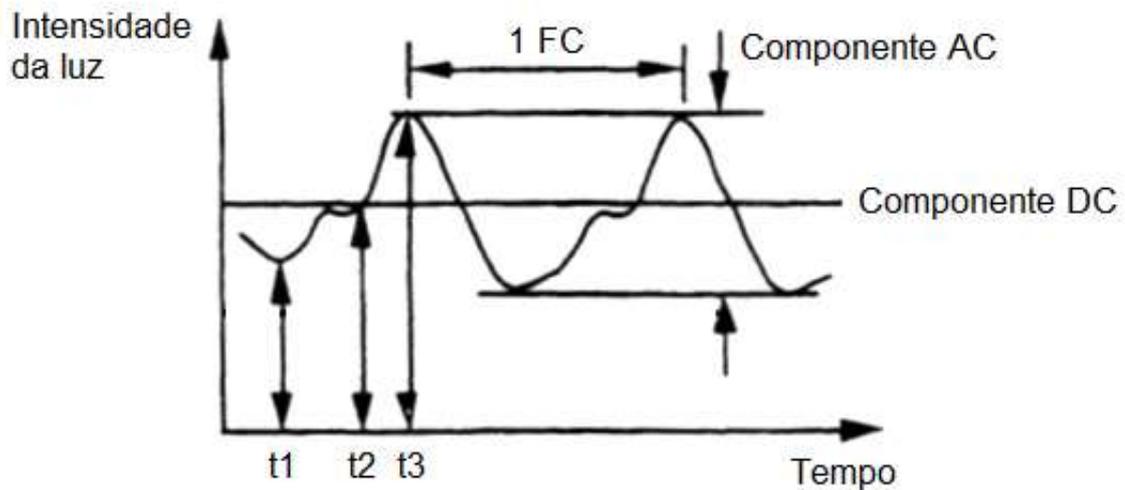


Figura 3 – Exemplo de intensidade de luz transmitida recebida pelo sensor do oxímetro através de um dedo, mostrando as componentes alternada (AC) e contínua (DC). FC: frequência cardíaca; t1, t2 e t3: tempos utilizados para calcular a FC.

Adaptado de Feiner JR *et al*⁴⁸.

A partir de uma relação entre os valores de luz vermelha e infravermelha recebidos pelo sensor estima-se um parâmetro que chamamos de “valor R”, calculado pela equação

$$R = \frac{AC_{red}/DC_{red}}{AC_{ir}/DC_{ir}}$$

onde AC_{red} é a magnitude da componente alternada no tempo no sinal de comprimento de onda vermelho; AC_{ir} é a magnitude da componente alternada no tempo no sinal de comprimento de onda infravermelho; DC_{red} é a magnitude da componente contínua no sinal de comprimento de onda vermelho; DC_{ir} é a magnitude da componente contínua no sinal de comprimento de onda infravermelho.

Isto é, o “valor R” é a relação das divisões entre as componentes alternada (AC) e contínua (DC) dos sinais de cada um dos leds (red = vermelho, ir = infravermelho) recebidos pelo sensor. Portanto, com base no sinal de intensidade luminosa qualquer oxímetro consegue calcular seus valores R's, porém, associar um valor R a uma SpO2 só é possível após o processo chamado de calibração, onde pares de valor de R e de uma SpO2 de referência (SpO2_R) são adquiridos. Com estes pares, uma curva de calibração é obtida por meio de um ajuste lineares ou polinomiais aos dados, resultando numa equação com o valor R sendo a variável independente e a SpO2 a variável dependente. Deste modo, após a calibração, qualquer valor de SpO2 pode ser encontrado a partir de um valor R contido numa curva de calibração.

Geralmente, cada fabricante de oxímetro possui uma curva de calibração diferente por conta das variações das especificações técnicas e algoritmos utilizados. A maior parte dos fabricantes aproximam essa curva de calibração pela equação de uma reta. Porém, um exemplo de curvas de calibração não lineares é apresentado na Figura 4.

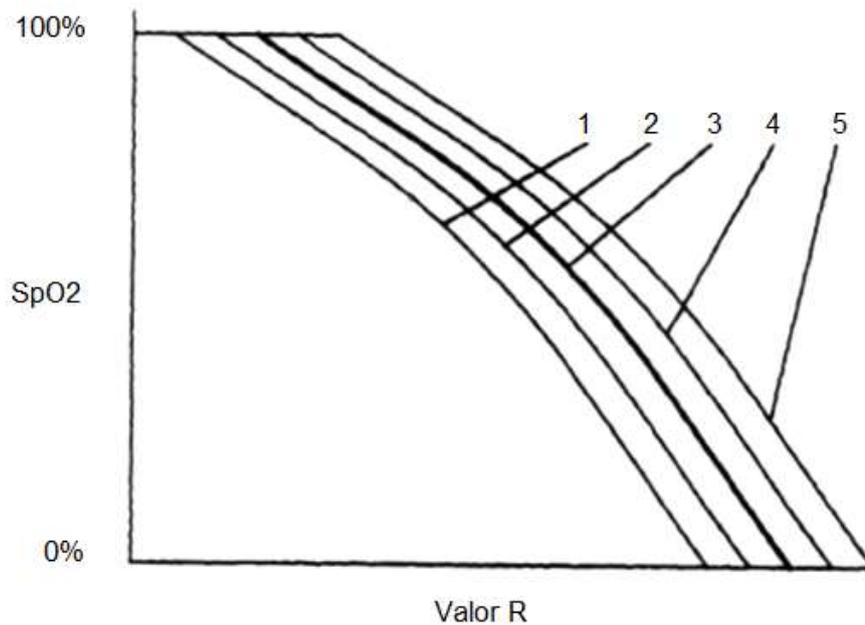


Figura 4 – Exemplo das curvas de calibração não lineares 1, 2, 3, 4 e 5 entre R-SpO2. Adaptado de Feiner JR *et al*⁴⁸.

1.5 O sistema de monitorização digital por oximetria da AOS

O sistema para monitorização digital da apneia do sono (MDO) desenvolvido pela empresa Biologix Sistemas *Ltda*, conforme apresenta a Figura 5, consiste em um aplicativo de celular chamado Biologix que envia dados para análise automatizada em nuvem e um sensor chamado “Oxistar”. Este dispositivo não apresenta cabos ou fios e possui dimensão reduzida, tornando a sua utilização durante a noite de sono muito mais confortável. Além disso, ele possui bateria interna recarregável e se comunica com a nuvem por *Bluetooth*.

Aplicativo Biologix de *Smartphone*

Oxímetro Oxistar®

Figura 5 – Sistema de Monitorização Digital por Oximetria (MDO) composto pelo aplicativo de *smartphone* Biologix e sensor “Oxistar”.

Fonte: Biologix Sistemas Ltda.

No sensor Oxistar®, os parâmetros fisiológicos da SpO₂, frequência cardíaca e actimetria são monitorados. O processo de medição da SpO₂ e da frequência cardíaca já foram abordados no item 1.4. No caso da actimetria, ela é medida com um acelerômetro localizado internamente e responsável por medir a aceleração nos eixos x, y e z.

No aplicativo Biologix, os dados provenientes do Oxistar são armazenados e processados. Após o processamento, os valores da SpO₂, FC, actimetria, tempos, IDO, além de estatísticas destes e de outros valores podem ser visualizados no aplicativo, que também disponibiliza o resultado do exame em *pdf* (do inglês, *portable document file*).

Este estudo foi concebido para validar um novo dispositivo, composto por um oxímetro sem fio de alta resolução com um acelerômetro embutido vinculado a um aplicativo de *smartphone* e algoritmo de nuvem automatizado para detecção de dessaturação de oxigênio, aqui descrito como Monitorização Digital por Oximetria. Para tanto, pacientes consecutivos encaminhados ao laboratório do sono do InCor com suspeita de AOS e sem comorbidades clinicamente significativas realizaram PSG e MDO na mesma noite. Para validar a MDO como uma ferramenta diagnóstica, raciocinou-se que a variabilidade do IAH derivada do uso dos critérios recomendado e aceitável determinados pela AASM para definir hipopneia determina a métrica de uma variabilidade adequadamente aceita na prática clínica. Portanto, levantou-se a hipótese de que a variabilidade entre o critério recomendado pela AASM para determinar o IAH da PSG *versus* o critério aceitável não é diferente da variabilidade PSG-IAH *versus* MDO-IDO.

2 Objetivos

2 Objetivos

- 2.1** Validação clínica de um sistema de monitorização digital por oximetria composto por um oxímetro sem fio de alta resolução baseado em algoritmo automatizado em nuvem para diagnóstico da apneia do sono;
- 2.2** Avaliação da variabilidade entre o IAH da polissonografia vs o IDO do oxímetro está em acordo com a variabilidade dos critérios recomendados e os aceitos pela AASM do IAH (polissonografia) com 3% e 4%.

3 Métodos

3 Métodos

3.1 Pacientes

Foram recrutados para a pesquisa pacientes adultos com suspeita clínica de AOS encaminhados para realização de PSG tipo I no Laboratório do Sono do Instituto do Coração (InCor) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HC/FMUSP) no período de julho de 2017 a julho de 2018. Foram excluídos indivíduos com diagnóstico de insuficiência cardíaca, quadro clínico instável, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) descompensada, insuficiência renal, doença hepática, em uso de oxigenioterapia suplementar, PSG para titulação de aparelho de pressão positiva contínua (CPAP), pacientes que participam de outros estudos e aqueles que apresentaram menos de 4 horas de sono na noite do exame. O Comitê de Ética local aprovou o protocolo (SDC 4515/17/015) e o consentimento informado foi obtido de cada participante através da assinatura do termo (Anexo A).

3.2 Avaliação das variáveis relacionadas ao sono

Todos os pacientes foram submetidos à polissonografia (PSG) laboratorial durante a noite usando montagem padrão que incluiu eletroencefalograma (EEG) (C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1), eletrooculograma (EOG), eletromiograma submentoniano (EMG), EMG do tibial anterior direito, eletrocardiograma (ECG),

esforço tóraco-abdominal, fluxo de ar oronasal (medição de fluxo baseada em termistor e pressão nasal), SpO2 com oximetria de pulso e posição corporal (EMBLA S7000, Embla Systems, EUA e Alice 5, Respiromics Inc., EUA).

Os participantes usaram um oxímetro sem fio (Oxistar, Biologix Sistemas Ltda., Brasil) com um acelerômetro embutido em outro dedo da mesma mão que o oxímetro da PSG. Este dispositivo adquire 100 amostras por segundo, gerando dados brutos batimento a batimento de SpO2 com resolução de 0,1%. Foi aplicada uma média de tempo de movimento de 4 batimentos cardíacos. Os dados do Oxistar™ foram transferidos por meio do aplicativo do smartphone para a nuvem, onde foram analisados automaticamente usando algoritmo próprio. Os resultados foram expressos através do número de dessaturações de oxigênio por hora de registro.



Figura 6 – Sistema de Monitorização Digital por Oximetria (MDO) composto por sensor “Oxistar”, aplicativo de smartphone Biologix e algoritmo automatizado em nuvem.

Fonte: Biologix Sistemas Ltda.

Biologix Painel Exames Sensores Centro Faturamento Educa Apoio

Exames do sono

FILTROS + NOVA AUTORIZAÇÃO 1 de 20

Paciente	Unidade	Idade	Gênero	IMC	Início	Fim	IDO	Visualização
✓	Principal	75	♂	41	02/06/2023 00:31	02/06/2023 08:08	46	
🔗	Principal	75	♂					Autorização emitida em 01/06/2023
✓	Principal	75	♂	41	31/05/2023 22:19	01/06/2023 05:19	73	
✓	Principal	75	♂	41	30/05/2023 23:41	31/05/2023 07:12	65	
✓	Principal	21	♂	23	23/05/2023 23:25	24/05/2023 06:51	1,5	
✓	Principal	24	♀	23	23/05/2023 23:10	24/05/2023 05:18	1,7	
✓	Principal	35	♂	20	23/05/2023 22:42	24/05/2023 04:51	0,3	
✓	Principal	28	♀	21	19/05/2023 00:18	19/05/2023 06:15	0,5	
🔗	Principal	76	♂		21/04/2023 20:57			Exame cancelado pelo paciente
📅	Principal	76	♂	30	20/04/2023 21:38	21/04/2023 07:44	9,2	
📅	Principal	76	♂	30	18/04/2023 19:47	19/04/2023 07:26	8,8	
✓	Principal	47	♂	35	18/04/2023 01:24	18/04/2023 06:48	4,7	
✓	Principal	47	♂	35	17/04/2023 00:00	17/04/2023 07:14	4,0	
✓	Principal	47	♂	35	16/04/2023 03:36	16/04/2023 07:52	10	
✗	Principal	24	♂	27	15/04/2023 17:35	15/04/2023 18:35		Sensor saiu do dedo
📅	Principal	62	♂	22	14/04/2023 22:12	15/04/2023 05:22	8,7	
✓	Principal	76	♂	30	13/04/2023 21:35	14/04/2023 08:07	18	
✓	Principal	76	♂	30	12/04/2023 19:52	13/04/2023 06:18	11	

Figura 7 – Interface da plataforma do sistema de monitorização digital por oximetria (Biologix®)

Fonte: Biologix Sistemas Ltda.



Figura 8 – Modelo de representação de polissonogramas do sistema de monitorização digital por oximetria (Biologix®) em indivíduo com IDO compatível com ausência de AOS.

Fonte: Biologix Sistemas Ltda.

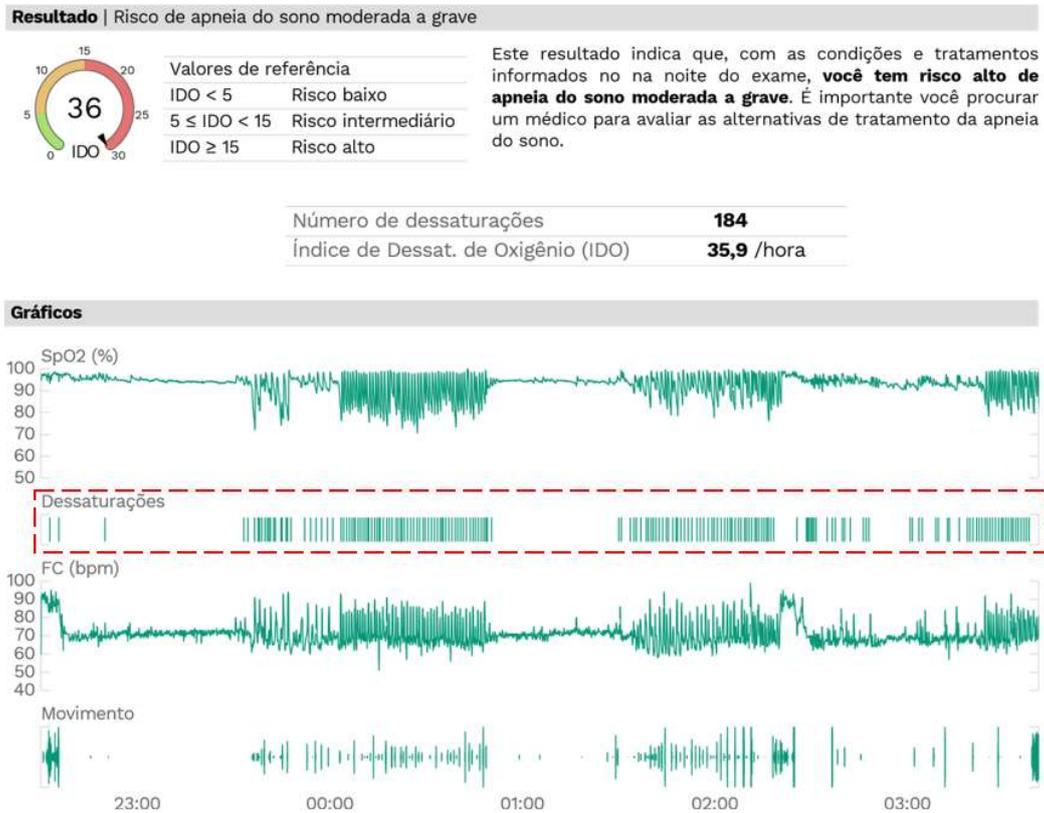


Figura 9 – Modelo de representação de polissonogramas do sistema de monitorização digital por oximetria (Biologix®) em indivíduo com IDO compatível com AOS de grau acentuado

Fonte: Biologix Sistemas Ltda.

3.3 Análise estatística

Os dados foram expressos como média \pm desvio padrão ou mediana (interquartil 25-75%) quando apropriado. O coeficiente de correlação intraclassa (ICC) e o gráfico de Bland-Altman foram utilizados para avaliar a concordância entre a variabilidade PSG-IAH e MDO-IDO, usando critérios de 3% e 4% de dessaturação da oxi-hemoglobina. O viés (diferença média) entre os critérios de

hipopneia recomendados e aceitáveis pela AASM (PSG-IAH3% vs PSG-IAH4%) foi comparado com o viés entre PSG-IAH3% vs MDO-IDO3% e PSG-IAH4% vs MDO-IDO4% usando Teste de Wilcoxon. As análises das *Receiver Operating Characteristics* (ROC) e da área sob a curva (AUC) foram realizadas para determinar e comparar a concordância geral entre os 3 pares de comparações (PSG-IAH3% vs PSG-IAH4%, PSG-IAH3% vs MDO- IDO3% e PSG-IAH4% vs MDO-IDO4%). O método também foi usado para determinar o melhor limiar ou ponto de corte da MDO para diagnosticar AOS moderada a grave (IAH > 15/h) por meio de sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN), razão de verossimilhança positiva (RV+), razão de verossimilhança negativa (RV-), com precisão. As frequências foram comparadas por meio do teste de McNemar. As análises estatísticas foram realizadas com o software SPSS Statistics 24 (IBM Corp., EUA). O nível de significância global de 5% foi adotado.

4 Resultados

4 Resultados

O fluxograma dos pacientes recrutados no Laboratório do Sono do Instituto do Coração do HCFMUSP para a pesquisa está na Figura 10. Foram selecionados 408 indivíduos, dos quais 104 foram excluídos por motivos relacionados a seguir.

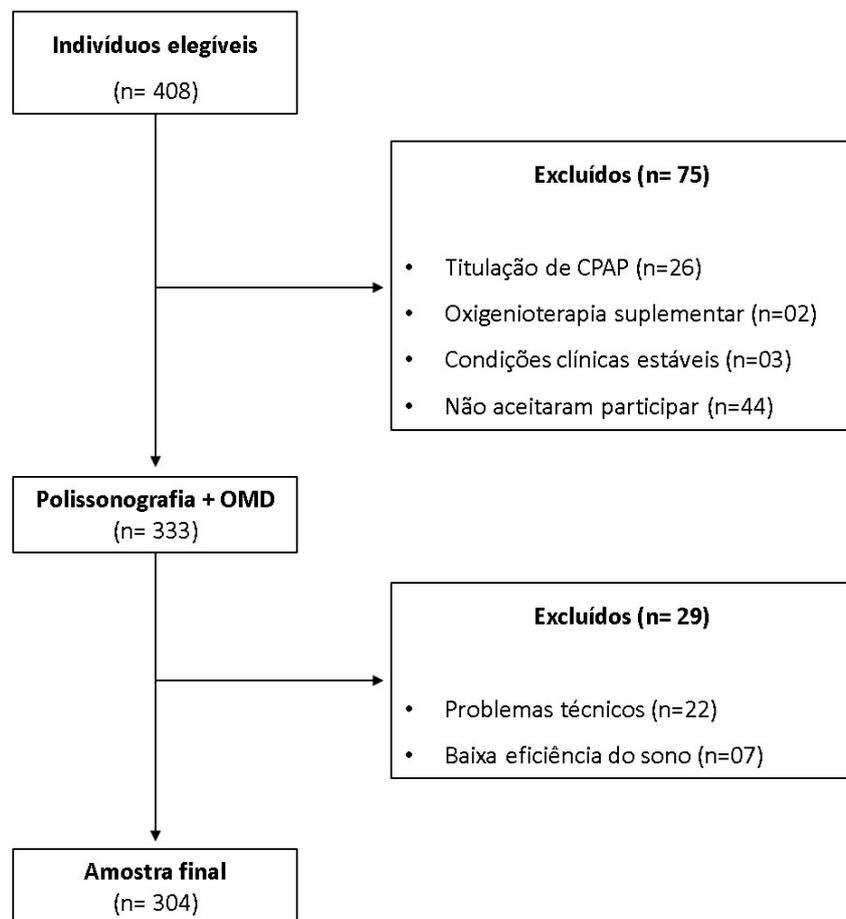


Figura 10 - Fluxograma dos pacientes elegíveis, excluídos e que finalizaram o protocolo do estudo.

Este estudo consistiu na validação de um sistema composto por oxímetro de alta resolução e aplicativo de smartphone para diagnóstico da apneia obstrutiva do sono. Inicialmente, 333 pacientes aceitaram participar da pesquisa e preenchiam critérios de inclusão determinados na metodologia do estudo. Porém, 29 indivíduos foram excluídos num segundo momento por razões técnicas na realização da PSG e/ou da MDO, a exemplo de artefatos de sinais fisiológicos que comprometeram a análise, carga de bateria insuficiente do oxímetro ou tempo de sono inferior a 4h. A amostra final foi composta por 304 pacientes, com predomínio do gênero masculino, com sobrepeso ou obesos e faixa etária média de 55,3 anos. Houve aumento discreto na pontuação média da Escala de Sonolência de Epworth na população estudada (11 pontos). No que se refere às comorbidades, destacam-se a hipertensão arterial sistêmica e a dislipidemia, que foram observadas em 49,7% e 28,6% dos indivíduos, respectivamente.

Quanto aos dados avaliados no exame de polissonografia, 66,8% dos pacientes incluídos no estudo foram categorizados como grau moderado ou severo de AOS, se considerado o critério recomendado. Entretanto, essa porcentagem reduziu para 49,7%, quando se utilizou o critério aceitável da AASM (PSG-IAH3% vs PSG-IAH4%) ($p < 0,0001$). O IDO médio da MDO foi semelhante ao valor encontrado na PSG, respectivamente, $30,3 \pm 25,9$ eventos/h e $32,4 \pm 28,2$ eventos/h, para valor de dessaturação a partir de 3%, e $23,2 \pm 25,5$ eventos/h e $22,8 \pm 24,1$ eventos/h para limiar de 4% (Tabela 4).

Tabela 4 - Características demográficas, clínicas e de sono dos pacientes do estudo.

	n= 304	Mínimo - máximo
Masculino (%)	169 (55,6)	
Idade (anos)	55,3 ± 13,8	18 - 90
IMC, kg/m ²	30,9 ± 5,7	15,0 – 52,2
Escala de Sonolência de Epworth	11 ± 6	0 - 24
Comorbidades		
Hipertensão arterial (%)	151 (49,7)	
Dislipidemia (%)	87 (28,6)	
<i>Diabetes mellitus</i> (%)	64 (21,1)	
Depressão (%)	26 (8,6)	
Doença arterial coronariana (%)	20 (6,6)	
Asma/ DPOC (%)	15 (4,9)	
PSG		
Tempo total de registro (min)	453,3 ± 36,7	341,0 – 543,0
Tempo total de sono (min)	359,5 ± 62,5	166,0 – 499,0
Latência do sono (min)	18,1 ± 24,0	0,0 – 188,0
Tempo acordado após início do sono (min)	75,1 ± 49,9	5,0 – 285,0
Eficiência do sono (%)	79,6 ± 12,6	40,0 – 98,0
IAH _{3%} , eventos/h	35,3 ± 30,1	0,0 – 139,7
IAH _{3%} moderado a severo (%)	203 (66,8)	
PSG-IDO _{3%} , eventos/h	32,4 ± 28,2	0,3 – 129,3
IAH _{4%} , eventos/h	25,6 ± 27,7	0,0 – 133,6
IAH _{4%} moderado a severo (%)	151 (49,7)	
PSG-IDO _{4%} , eventos/h	23,2 ± 25,5	0,0 – 119,1
MDO		
Tempo total de registro (min)	470,7 ± 45,4	241,6 – 662,8
Tempo válido (min)	462,6 ± 46,2	238,5 – 548,3
IDO _{3%} , eventos/h	30,3 ± 25,9	0,3 – 130,7
IDO _{4%} , eventos/h	22,8 ± 24,1	0,0 – 124,9

Dados apresentados como média ± desvio padrão ou números e porcentagem (%)
 Abreviaturas: IMC = índice de massa corpórea; DPOC: doença pulmonar obstrutiva crônica; PSG = polissonografia; IAH: índice de apneia e hipopneia; IDO: índice de dessaturação da oxi-hemoglobina; MDO: monitorização digital por oximetria

A figura 11 mostra que o viés da diferença média entre PSG-IAH3% vs PSG-IAH4% foi significativamente maior do que o observado entre PSG-IAH3% vs MDO-IDO3% e entre PSG-IAH4% vs MDO-IDO4% com valores de 9,7, 5,0 e 2,9, respectivamente ($p < 0,001$). Os limites de concordância ($\pm 2DP$) originados pelo gráfico de Bland Altman comparando PSG-IAH3% vs PSG-IAH4% estavam na mesma faixa dos limites de concordância encontrados entre PSG-IAH3% vs MDO-IDO3% e PSG-IAH4% vs MDO-IDO4% (18,9, 21,6 e 16,5; Figura 9A, 9B e 9C, respectivamente).

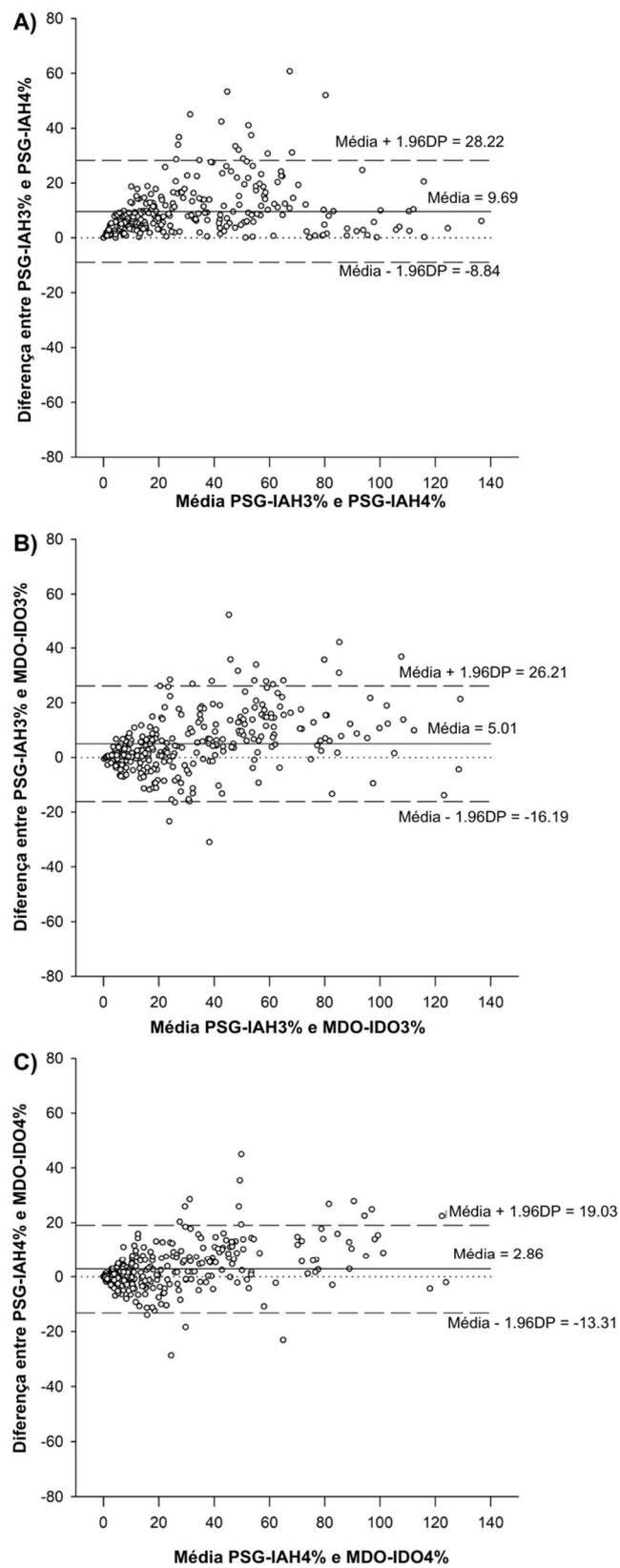


Figura 11 - Gráficos de Bland-Altman comparando: A) PSG-IAH₃% vs PSG-IAH₄%, B) PSG-IAH₃% vs MDO-IDO₃% e C) PSG-IAH₄% vs MDO-IDO₄%

A Figura 12 apresenta os gráficos de dispersão e correlação de Spearman, em que se observa uma correlação positiva muito forte entre a PSG-IAH_{3%} vs PSG-IAH_{4%} ($\rho = 0,957$), conforme Figura 10A. Quando aplicado o mesmo teste estatístico entre a PSG e a MDO, utilizando tanto o critério recomendado quanto o aceitável, houve valores de $\rho = 0,927$ e $\rho = 0,942$, respectivamente, demonstrando também uma correlação muito forte entre os métodos diagnósticos (Figuras 10B e 10C).

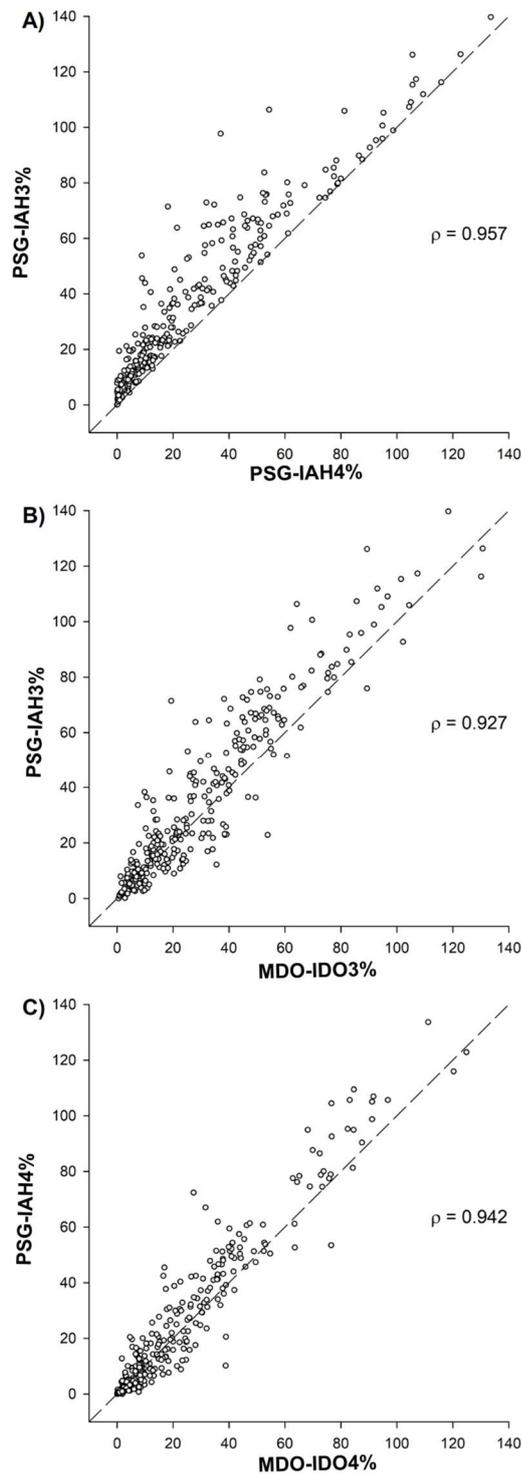


Figure 12 - Gráficos de dispersão e correlação de Spearman (ρ) comparando: A) PSG-IAH_{3%} vs PSG-IAH_{4%}, B) PSG-IAH_{3%} vs MDO-IDO_{3%} e C) PSG-IAH_{4%} vs MDO-IDO_{4%}

Na Figura 13, há a representação da AUC para diagnosticar AOS moderada a grave determinada por PSG-IAH_{3%} vs PSG-IAH_{4%}, PSG-IAH_{3%} vs MDO-IDO_{3%} e PSG-IAH_{4%} vs MDO-IDO_{4%} com valores de 0,977, 0,955 e 0,964, respectivamente, demonstrando alta acurácia para utilizar a MDO como método diagnóstico. O melhor limiar para detecção de AOS moderada a grave usando PSG-AHI_{3%} e PSG-AHI_{4%} como padrão-ouro foi 12 e 14 eventos/h para MDO-IDO_{3%} e MDO-IDO_{4%}, respectivamente. Dessa forma, a frequência de diagnóstico de AOS moderada a grave foi de 62,2% para a MDO-IDO_{3%}, e de 51,3% para a MDO-IDO_{4%}, usando o melhor ponto de corte.

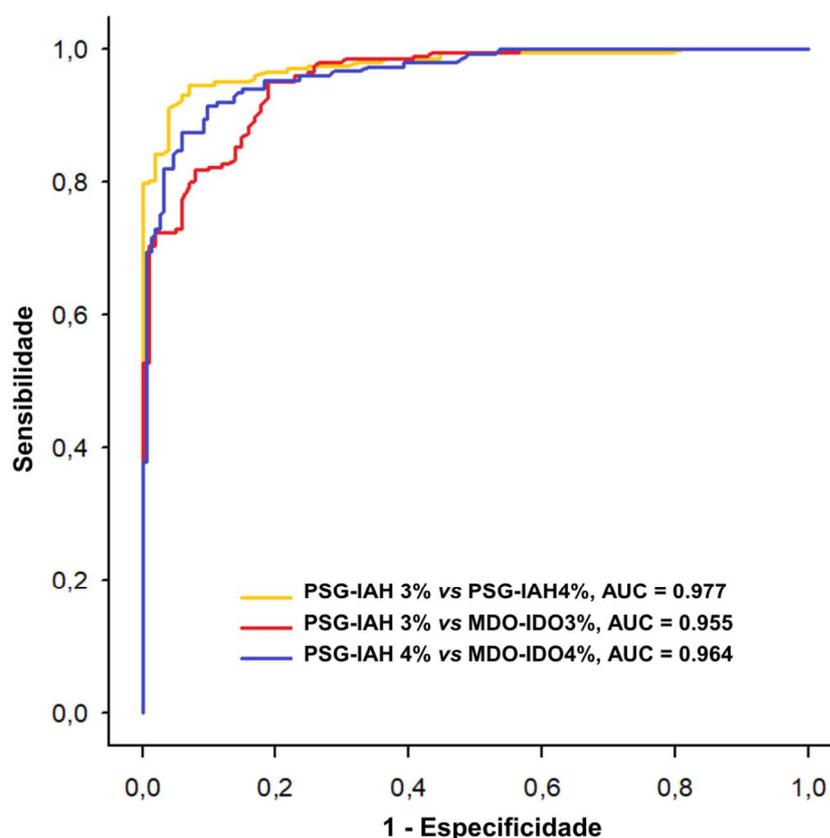


Figura 13 - Características das curvas ROC de PSG-IAH_{3%} vs PSG-IAH_{4%}, PSG-IAH_{3%} vs MDO-IDO_{3%} e PSG-IAH_{4%} vs MDO-IDO_{4%}

A Tabela 5 apresenta a matriz de confusão de quatro classes comparando a classificação da AOS derivada dos três pares PSG-IAH_{3%} vs PSG-IAH_{4%}, PSG-IAH_{3%} vs MDO-IDO_{3%} e PSG-IAH_{4%} vs MDO-IDO_{4%}, respectivamente.

Tabela 5. Matrix de confusão de quatro classes mostrando concordância de classificação entre pares avaliados: A) PSG-IAH_{3%} vs PSG-IAH_{4%}, B) PSG-IAH_{3%} vs MDO-IDO_{3%} e C) PSG-IAH_{4%} vs MDO-IDO_{4%}

A)		PSG-IAH _{3%}			
		IAH<5	5≤IAH<15	15≤IAH<30	IAH≥30
PSG-IAH _{4%}	IAH<5	31	45	5	0
	5≤IAH<15	0	25	42	5
	15≤IAH<30	0	0	23	27
	IAH≥30	0	0	0	101
B)		PSG-IAH _{3%}			
		IAH<5	5≤IAH <15	15≤ IAH<30	IAH ≥30
MDO- IDO 3%	IDO<4	18	7	0	0
	4≤IDO<12	13	43	7	3
	12≤ IDO <25	0	19	46	6
	IDO ≥25	0	1	17	124
C)		PSG-AHI _{4%}			
		AHI<5	5≤AHI<15	15≤ IAH<30	IAH≥30
MDO- IDO _{4%}	IDO<5	68	9	1	0
	5≤ IDO<14	13	46	11	0
	14≤ IDO<26	0	16	31	9
	IDO≥26	0	1	7	92

Abreviaturas: PSG = polissonografia; IAH: índice de apneia e hipopneia; IDO: índice de dessaturação da oxi-hemoglobina; MDO: monitorização digital por oximetria.

É possível verificar na Tabela 6 os dados referentes a sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo, acurácia e razão de verossimilhança positiva e negativa. As métricas estatísticas analisadas para diagnóstico de AOS moderada a grave usando MDO-IDO3% e MDO-IDO4% demonstraram bom desempenho. O coeficiente de correlação intra-classe (ICC) para PSG-IAH_{3%} vs PSG-IAH_{4%}, PSG-IAH_{3%} vs MDO-IDO_{3%} e PSG-IAH_{4%} vs MDO-IDO_{4%}, foi de 0,944, 0,953 e 0,971, respectivamente.

Tabela 6 - Desempenho diagnóstico utilizando o melhor limiar de estratificação de categorias: PSG-IAH_{3%} e PSG-IAH_{4%}, PSG-IAH_{3%} e MDO-IDO_{3%} e PSG-IAH_{4%} e MDO-IDO_{4%}

	Limiar		
	PSG-IAH _{4%} ≥ 15 eventos/h	MDO-IDO _{3%} ≥ 12 eventos/h	MDO-IDO _{4%} ≥ 14 eventos/h
Sensibilidade	74.4%	95.1%	92.1%
Especificidade	100.0%	80.2%	88.9%
Acurácia	82.9%	90.1%	90.5%
VPP	100.0%	90.6%	89.1%
VPN	66.0%	89.0%	91.9%
RV+	Infinite	9.7	8.2
RV-	0.5	0.1	0.1

Abreviaturas: PSG = polissonografia; IAH: índice de apneia e hipopneia; IDO: índice de dessaturação da oxi-hemoglobina; MDO: monitorização digital por oximetria; VPP: valor preditivo positivo; VPN: valor preditivo negativo; RV+: razão de verossimilhança positivo; RV-: razão de verossimilhança negativo.

5 Discussão

5 Discussão

Este estudo mostrou que o sistema MDO composto por um oxímetro sem fio de alta resolução baseado em algoritmo automatizado em nuvem para detecção de dessaturações da oxi-hemoglobina é um método confiável para diagnóstico de AOS e determinação de sua gravidade em pacientes com suspeita da doença. Essa conclusão baseia-se na observação de que a variabilidade do resultado principal derivado da MDO em comparação com a PSG (IDO e IAH, respectivamente) é semelhante à variabilidade do IAH admitida na prática clínica pela AASM derivada do uso dos critérios recomendado ou aceitável para definição de hipopneia (PSG-IAH3% e PSG-IAH4%, respectivamente).

Em primeiro lugar, mostrou-se que a diferença média entre PSG-IAH3% vs PSG-IAH4% foi significativamente maior do que a entre PSG-IAH3% vs MDO-IDO3% e PSG-IAH4% vs MDO-IDO4% (9,7, 5,0 e 2,9 eventos/h, respectivamente; $p < 0,001$).

Em segundo lugar, a variação ($2 \pm DP$) entre PSG-IAH e MDO-IDO foi semelhante à variação de PSG admitida pelo AASM derivada de diferentes critérios para definição de hipopneia (recomendado vs aceitável), conforme mostrado pelos gráficos de Bland-Altman (Figura 9). Por fim, a curva ROC, a área sob a curva, a sensibilidade, especificidade, acurácia, VPP, VPN, RV+ e RV- da MDO para detectar AOS moderada a grave foi alta para utilização como teste diagnóstico (Tabela 6).

A PSG rastreia o fluxo respiratório por um método semiquantitativo derivado do sinal da cânula nasal. Embora a PSG seja precisa para medir

apneias e dependa apenas dos canais respiratórios, a definição de hipopneia tem variado ao longo do tempo (a excursão do sinal de pico de pressão nasal cai $\geq 50\%$ ⁴⁹ e, mais recentemente, $\geq 30\%$ da linha de base pré-evento⁵⁰. Devido à limitação para determinar a ventilação, a hipopneia também é definida por canais indiretos, associada ao despertar no EEG e ao nível de dessaturação de oxigênio. A oximetria rastreia uma consequência fundamental dos eventos respiratórios e é a principal fonte de variabilidade da definição de hipopneia (3% vs 4% dessaturação). Vários estudos mostraram consistentemente que o uso de critérios recomendado *versus* aceitável AASM para definição de hipopneia leva a divergências significativas nas determinações do IAH que foram aceitos pela comunidade da medicina do sono^{39,51,52}. Apresentar uma concordância semelhante com o IAH derivado de PSG fornece fortes evidências de que a MDO é um método confiável para o diagnóstico de AOS entre pacientes com alta probabilidade para a doença.

A AOS é frequente, particularmente entre pacientes com doença cardiovascular estabelecida⁸. As dificuldades associadas ao acesso à PSG contribuem para o baixo conhecimento sobre esse distúrbio do sono e, conseqüentemente, seu subdiagnóstico. Somado a isso, a ausência de tratamento da AOS resulta em um custo estimado de aproximadamente 150 bilhões de dólares por ano nos Estados Unidos devido ao aumento do número de acidentes, diminuição da produtividade e comorbidades associadas³³. A maior utilização dos testes domiciliares tem tentado suprir a demanda por exames e representa uma mudança significativa neste cenário por oferecer menor custo e pela possibilidade de realizar o estudo em casa. Os resultados desta pesquisa estão de acordo com vários estudos que mostraram que métodos

simplificados para diagnóstico de AOS por oximetria em pacientes com alta probabilidade pré-teste tem bom desempenho^{41,44}. Um grande estudo randomizado entre pacientes com suspeita de AOS referiu resultados piores quando apenas a oximetria foi oferecida aos médicos⁵³. No entanto, os autores reconheceram que resultados insatisfatórios com dados de oximetria podem ser parcialmente explicados devido à redução da confiança no método por parte do profissional. Outro estudo recente mostrou que a carga hipóxica é um importante preditor de mortalidade relacionada à doença cardiovascular, sugerindo que os sintomas clínicos e os dados de oximetria sozinhos podem desempenhar um papel importante no manejo de pacientes com suspeita de AOS³⁵.

Com base em estudos epidemiológicos que mostraram uma boa correlação de dados isolados da oximetria e PSG completa⁴⁶, especula-se que a MDO tenha um benefício potencial para o diagnóstico maciço da AOS. Isso pode ser explicado principalmente porque o método simplificado não requer infraestrutura complexa, assistência profissional para configurar o dispositivo no paciente e tempo consumido com análise de dados. Dessa forma, é possível prever grandes reduções no custo do diagnóstico da AOS, bem como a possibilidade de acesso ao diagnóstico em áreas mal atendidas onde PSG e teste domiciliares não estão prontamente acessíveis. O sistema opera com *Wi-Fi* ou rede de internet móvel, que está amplamente disponível em grandes países, como Brasil e Índia. Esta solução também pode ser útil em países desenvolvidos. Por exemplo, estima-se que 23,4 milhões de indivíduos (representando 80% da população de AOS dos EUA) permaneçam sem diagnóstico⁴⁴. Portanto, um sistema simples para diagnóstico de AOS pode ser útil em todo o mundo. Outra importante vantagem da MDO sobre a maioria dos testes domiciliares é o fato de o resultado do estudo

poder ser facilmente acessado na nuvem e, além do mais, o exame pode ser repetido quantas vezes for necessário ou clinicamente indicado, sem a necessidade de devolução do equipamento para download. A partir desses fatores, especula-se que a MDO pode, portanto, ser uma opção de baixo custo e prática para avaliar a limitação da variabilidade do IAH noite a noite derivada da PSG⁵⁴, que é frequentemente negligenciada na prática clínica devido às restrições impostas pelos métodos atuais para o diagnóstico de AOS. Além disso, a MDO é um método simples e confiável que pode ser particularmente útil para monitorar pacientes sob uma variedade de modalidades de tratamento para a AOS, como dispositivo avançado mandibular, exercícios orofaríngeos, terapia posicional e perda de peso. Em pacientes que usam CPAP com adesão abaixo do ideal, a MDO também pode ajudá-los através da realização de exames de oximetria fazendo uso ou não da terapia com pressão positiva⁵⁵.

Entretanto, esta pesquisa apresenta algumas limitações. Em primeiro lugar, o estudo foi feito no laboratório do sono, em ambiente controlado. Sendo assim, é possível que o desempenho da MDO seja menor em outros cenários. Porém, o número de falhas técnicas relacionadas à bateria e falha de comunicação foi relativamente baixo (6,6%) e na mesma faixa descrita na literatura para os testes domiciliares (aproximadamente 8%)⁵⁶. Além disso, os problemas técnicos foram relativamente simples (mau funcionamento do abastecimento da bateria) e facilmente resolvidos. Em segundo lugar, os testes domiciliares típicos determinam os índices de distúrbios respiratórios a partir do tempo total de registro, enquanto o IAH da PSG é derivado do tempo total de sono. Portanto, a diferença entre os métodos é diretamente influenciada pela eficiência do sono. O oxímetro de alta resolução da MDO possui um acelerômetro embutido que é

capaz de excluir períodos de movimento intenso. No entanto, estudos futuros são necessários para validar um algoritmo que possa estimar com maior acurácia a eficiência do sono. Em terceiro lugar, a análise das variáveis foi feita por um algoritmo próprio que não permite revisão e edição dos dados. Por outro lado, a marcação de eventos na PSG é dependente da análise humana, fato que induz a uma variabilidade entre avaliadores⁵⁷, o que não acontece no algoritmo automático. Finalmente, a MDO não distingue eventos centrais de obstrutivos e não foi validada entre pacientes com comorbidades clinicamente significativas, como insuficiência cardíaca e doenças pulmonares graves.

6 Conclusão

6 Conclusão

O desempenho do sistema de monitorização digital por oximetria para avaliação da apneia obstrutiva do sono é comparável com o diagnóstico realizado pela polissonografia em laboratório, com menor custo e permitindo a coleta de dados através de várias noites, se necessário.

A variabilidade entre o IAH da polissonografia tipo I e o IDO do sistema de MDO é semelhante à variabilidade admitida na prática clínica pela AASM ao adotar os critérios recomendado e aceitável para definição de hipopneia.

7 Anexos

7 Anexos

Anexo A – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

TÍTULO DA PESQUISA:	Calibração e validação clínica de um polígrafo
PESQUISADOR PRINCIPAL:	Geraldo Lorenzi Filho
UNIDADE DO HCFMUSP:	Laboratório do Sono da Disciplina de Pneumologia - Incor

Estamos convidando você para participar da **etapa de validação clínica** de um polígrafo, a seguir, informações mais detalhadas serão fornecidas para que você compreenda melhor o estudo.

É importante que você saiba que a participação nesse estudo é voluntária. Este documento é chamado termo de consentimento livre e esclarecido e contém uma explicação, completa do estudo para o qual você está sendo convidado a participar. Esse é o único documento que estabelece as relações entre você (sujeito da pesquisa), o investigador (médico da pesquisa) e a instituição onde o estudo será conduzido.

Por favor, leia atentamente estas informações antes de fazer a sua decisão. Ninguém pode forçar você a participar do estudo e você poderá sair a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou penalidade a você. Antes de fazer a sua decisão, gaste o tempo que for necessário para tirar suas dúvidas com a equipe do estudo, com seus familiares e amigos, ou com seu médico pessoal ou outros profissionais da área da saúde. A equipe do estudo irá tirar todas as suas dúvidas antes de você tomar a sua decisão.

Justificativa e objetivos do estudo

O exame de polissonografia precisa que você venha ao Laboratório do Sono e passe uma noite inteira onde você será monitorado com múltiplos sensores ligados a

cabos e fios. Um exame alternativo denominado poligrafia, com o equipamento chamado polígrafo, que monitora na residência do paciente apenas alguns sinais fisiológicos têm sido utilizados. O nosso objetivo é testar um novo polígrafo, e esperamos que esse polígrafo possa ajudar no diagnóstico de apneia do sono em pessoas que não tem acesso ao exame de polissonografia.

Descrição dos procedimentos que serão realizados

O seu médico indicou para você fazer o exame chamado polissonografia que avaliará seu sono. Você vai dormir num laboratório de sono com alguns adesivos na sua cabeça, esses adesivos serão ligados a fios que não causarão desconforto excessivo. Alguns adesivos também serão colados nas suas pernas e ligados a fios para avaliar seus movimentos. Um pequeno tubo por fora do nariz medirá o fluxo da sua respiração e duas cintas, uma no tórax e outra no abdômen medirá os movimentos da sua respiração. Um oxímetro de pulso será colocado no seu dedo para medir o nível de oxigênio. O oxímetro faz parte do exame normal de polissonografia. Queremos testar um novo polígrafo, que não precisa ser ligado a toda a aparelhagem do exame de polissonografia. O polígrafo a ser testado tem um oxímetro que será colocado em outro dedo da sua mão e duas cintas que serão posicionadas próximas das cintas do equipamento de polissonografia. Os oxímetros serão cobertos por fita adesiva para não soltar e também para evitar a interferência da luz do ambiente.

Possíveis desconfortos e riscos esperados nos procedimentos

A utilização do oxímetro no dedo da mão e das cintas não causarão nenhuma dor ou risco. Os itens em teste não possuem fios nem cabos, portanto, o desconforto deve ser menor se comparado com os itens do equipamento da polissonografia.

Benefícios para o participante

Não há benefício direto para o participante, mas no futuro os resultados dessa pesquisa poderão beneficiar pessoas que necessitem de diagnóstico de apneia do sono e não tem acesso ao exame de polissonografia que você irá realizar.

Despesas e compensações

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

Direito de confidencialidade

Todas as informações obtidas serão analisadas em conjunto com as de outros participantes, e não serão divulgados nome ou outros dados que permitam a identificação de nenhum participante.

Desistência ou cancelamento

É garantida sua liberdade de cancelar este termo de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo no atendimento ou tratamento na Instituição.

Se você mudar de idéia depois de assinar esse documento e não quiser mais participar do estudo, basta comunicar os pesquisadores, e não faremos o estudo com você. Não haverá nenhum prejuízo para você caso você decida não participar do estudo. Sua participação deve ser voluntária.

Eventuais danos que possam ocorrer durante sua participação no estudo

Se você sofrer algum dano devido a sua participação no estudo, você receberá cuidados médicos e tratamento (incluindo medicamentos necessários, assistência médica e de enfermagem) sem custos para você. Os custos para estas despesas médicas e não médicas serão de responsabilidade do investigador principal da Instituição de Pesquisa. Assinando este termo de consentimento livre e esclarecido, você não perderá nenhum direito, incluindo o direito de obter indenização para danos relacionados ao estudo.

Garantia de acesso ao estudo

Em qualquer momento do estudo, você terá acesso aos profissionais envolvidos na pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O investigador principal é o Dr. Geraldo Lorenzi Filho que pode ser encontrado no endereço: Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 8º andar, bloco I - CEP 05403-000 - São Paulo/SP - Telefone: (11) 2661-5486. Horário de atendimento: segunda a sexta das 8 às 14 horas. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) - Rua Ovídio Pires de Campos, 225, 5º andar - Telefones: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br.

Consentimento

Acredito ter sido suficientemente esclarecido(a) a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, a respeito do estudo “Calibração e validação clínica de um polígrafo”. Eu discuti com o Dr. Geraldo Lorenzi Filho sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos desta etapa do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Concordo voluntariamente em participar desta etapa do estudo, **assino este termo de consentimento em duas vias de igual teor e recebo uma via rubricada pelo pesquisador.**

Assinatura do participante/representante legal

Data:...../...../.....

Assinatura do investigador principal do estudo

Data:...../...../.....

Anexo B – Dados de Identificação do Participante da Pesquisa ou Responsável Legal**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO PARTICIPANTE DA PESQUISA****OU RESPONSÁVEL LEGAL****1. NOME:**

.....
DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M..... F.....

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO:..... CIDADE:.....

CEP:..... TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº : SEXO: M..... F.....

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

Anexo C – Questionário de Sonolência

Escala de Sonolência de Epworth

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir nas seguintes situações?

Situação	Pontuação			
Sentado e Lendo	0	1	2	3
Assistindo Televisão	0	1	2	3
Sentado em um lugar público (cinema, igreja, sala de espera)	0	1	2	3
Como passageiro de trem, carro ou ônibus, andando uma hora sem parar	0	1	2	3
Deitando-se para descansar a tarde, quando as circunstâncias permitem	0	1	2	3
Sentado e conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado calmamente após o almoço (sem ter bebido álcool)	0	1	2	3
Dirigindo um carro, enquanto para por alguns minutos ao pegar um trânsito intenso	0	1	2	3

Resultado: até 10 = normal; > 10 = sonolência excessiva diurna.

8 Referências

1. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea: Pathophysiology and diagnosis. *Chest*. 2007;132(1):325–37.
2. Maspero C, Giannini L, Galbiati G, Rosso G, Farronato G. Obstructive sleep apnea syndrome: a literature review. *Minerva Stomatol*. 2015 Apr;64(2):97–109.
3. Omachi TA, Claman DM, Blanc PD, Eisner MD. Obstructive sleep apnea: a risk factor for work disability. *Sleep*. 2009 Jun;32(6):791–8.
4. Edwards C, Mukherjee S, Simpson L, Palmer LJ, Almeida OP, Hillman DR. Depressive Symptoms before and after Treatment of Obstructive Sleep Apnea in Men and Women. *J Clin Sleep Med*. 2015 Sep;11(9):1029–38.
5. Gottlieb DJ, Punjabi NM. Diagnosis and Management of Obstructive Sleep Apnea: A Review. *JAMA*. 2020;323(14):1389-400.
6. Russell MB, Kristiansen HA, Kvaerner KJ. Headache in sleep apnea syndrome: epidemiology and pathophysiology. *Cephalalgia*. 2014;34(10):752-5.
7. Edwards BA, White DP. Control of the pharyngeal musculature during wakefulness and sleep: Implications in normal controls and sleep apnea. *Head Neck*. 2011 Oct;33(S1):S37–45.
8. Costa LE, Uchôa CHG, Harmon RR, Bortolotto LA, Lorenzi-Filho G, Drager LF. Potential underdiagnosis of obstructive sleep apnoea in the cardiology outpatient setting. *Heart*. 2015 Aug;101(16):1288–92.
9. Dyugovskaya L, Lavie P, Lavie L. Increased adhesion molecules expression and production of reactive oxygen species in leukocytes of sleep apnea patients. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Apr 1;165(7):934-9. doi: 10.1164/ajrccm.165.7.2104126. PMID: 11934717
10. Rashid NH, Zaghi S, Scapuccin M, Camacho M, Certal V, Capasso R. The Value of Oxygen Desaturation Index for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. *Laryngoscope*. 2021 Feb;131(2):440-447. doi: 10.1002/lary.28663. Epub 2020 Apr 25. PMID: 32333683.
11. Ravesloot MJL, White D, Heinzer R, Oksenberg A, Pepin JL. Efficacy of the New Generation of Devices for Positional Therapy for Patients With Positional Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature and Meta-Analysis. *Journal of clinical sleep medicine : JCSM : official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2017;13(6):813-24.
12. Dobrosielski DA, Papandreou C, Patil SP, Salas-Salvado J. Diet and exercise in the management of obstructive sleep apnoea and cardiovascular

disease risk. *European respiratory review* : an official journal of the European Respiratory Society. 2017;26(144).

13. Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009;179(10):962-966. doi:10.1164/rccm.200806-981OC

14. Ieto V, Kayamori F, Montes MI, Hirata RP, Gregório MG, Alencar AM, Drager LF, Genta PR, Lorenzi-Filho G. Effects of Oropharyngeal Exercises on Snoring: A Randomized Trial. *Chest*. 2015 Sep;148(3):683-691. doi: 10.1378/chest.14-2953. PMID: 25950418

15. Cahali MB. Lateral pharyngoplasty: a new treatment for obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Laryngoscope*. 2003 Nov;113(11):1961-8. doi: 10.1097/00005537-200311000-00020. PMID: 14603056.

16. Strollo PJ Jr, Soose RJ, Maurer JT, de Vries N, Cornelius J, Froymovich O, Hanson RD, Padhya TA, Steward DL, Gillespie MB, Woodson BT, Van de Heyning PH, Goetting MG, Vanderveken OM, Feldman N, Knaack L, Strohl KP; STAR Trial Group. Upper-airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014 Jan 9;370(2):139-49. doi: 10.1056/NEJMoa1308659. PMID: 24401051.

17. Cuccia AM, Caradonna C. Mandibular advancement devices: indications and predictors of treatment outcome. A review. *Minerva Stomatol*. 2007 Sep;56(9):427-43. English, Italian. PMID: 17938623

18. Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, Parthasarathy S, Quan SF, Rowley JA; Positive Airway Pressure Titration Task Force; American Academy of Sleep Medicine. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008 Apr 15;4(2):157-71. PMID: 18468315; PMCID: PMC2335396.

19. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomised prospective parallel trial. *Lancet*. 1999 Jun 19;353(9170):2100-5. doi: 10.1016/S0140-6736(98)10532-9. PMID: 10382693.

20. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiraivan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2011 Dec 15;365(24):2277-86. doi: 10.1056/NEJMoa1103944. Retraction in: Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadhiraivan T, Lakshmy R, Jagia P, Kumar A. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1770. PMID: 22168642.

21. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2006 Jan 25;(1):CD001106. doi: 10.1002/14651858.CD001106.pub2. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;(3):CD001106. PMID: 16437429.
22. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010 May;11(5):441–6.
23. 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.
24. 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.
25. Drager LF, McEvoy RD, Barbe F, Lorenzi-Filho G, Redline S. Sleep apnea and cardiovascular disease: Lessons from recent trials and need for team science. *Circulation.* 2017;136(19):1840–50.
26. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993;328(17):1230-5.
27. Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *Lancet Respir Med.* 2019;7(8):687-98
28. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157(1):144-8.
29. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol (1985).* 2005;99(4):1592-9.
30. Kapur VK, Auckley DH, Chowdhuri S, et al. Clinical Practice Guideline for Diagnostic Testing for Adult Obstructive Sleep Apnea: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med.* 2017;13(3):479-504. Published 2017 Mar 15. doi:10.5664/jcsm.6506
31. Ling IT, James AL, Hillman DR. Interrelationships between Body Mass, Oxygen Desaturation, and Apnea-Hypopnea Indices in a Sleep Clinic Population. *Sleep.* 2012;35(1):89–96.
32. Romem A, Romem A, Koldobskiy D, Scharf SM. Diagnosis of obstructive sleep apnea using pulse oximeter derived photoplethysmographic signals. *J Clin*

Sleep Med. 2014;10(3):285–90.

33. Frost & Sullivan. Hidden Health Crisis Costing America Billions. Am Acad Sleep Med [Internet]. 2016;1–25. Available from: <https://aasm.org/resources/pdf/sleep-apnea-economic-crisis.pdf>

34. Pevernagie DA, Gnidovec-Strazisar B, Grote L, Heinzer R, McNicholas WT, Penzel T, et al. On the rise and fall of the apnea–hypopnea index: A historical review and critical appraisal. *Journal of Sleep Research*. 2020

35. Azarbarzin A, Sands SA, Stone KL, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Terrill PI, et al. The hypoxic burden of sleep apnoea predicts cardiovascular disease-related mortality: The Osteoporotic Fractures in Men Study and the Sleep Heart Health Study. *Eur Heart J*. 2019;40(14):1149-1157a.

36. Linz D, Loffler KA, Sanders P, Catcheside P, Anderson CS, Zheng D, et al. Low prognostic value of novel nocturnal oxygen saturation metrics in patients with obstructive sleep apnea and high cardiovascular event risk: post-hoc analyses of the SAVE study. *Chest*. 2020;

37. Ho V, Crainiceanu CM, Punjabi NM, Redline S, Gottlieb DJ. Calibration Model for Apnea-Hypopnea Indices: Impact of Alternative Criteria for Hypopneas. *Sleep*. 2015;38(12):1887–92.

38. Berry, R. B., Abreu, A. R., Krishnan, V., Quan, S. F., Strollo, P. J., & Malhotra, R. K. (2022). A transition to the American Academy of Sleep Medicine-recommended hypopnea definition in adults: initiatives of the Hypopnea Scoring Rule Task Force. *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 18(5), 1419–1425.

39. Mansukhani MP, Kolla BP, Wang Z, Morgenthaler TI. Effect of varying definitions of hypopnea on the diagnosis and clinical outcomes of sleep-disordered breathing: A systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(5):687–96.

40. Won CHJ, Qin L, Selim B, Yaggi HK. Varying Hypopnea Definitions Affect Obstructive Sleep Apnea Severity Classification and Association With Cardiovascular Disease. *J Clin Sleep Med*. 2018 Dec 15;14(12):1987-1994. doi: 10.5664/jcsm.7520. PMID: 30518445; PMCID: PMC6287733.

41. Corral J, Sanchez-Quiroga MA, Carmona-Bernal C, Sanchez-Armengol A, De La Torre AS, Duran-Cantolla J, et al. Conventional polysomnography is not necessary for the management of most patients with suspected obstructive sleep apnea noninferiority, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(9):1181–90.

42. Berry RB, Brooks R, Gamaldo C, Harding SM, Lloyd RM, Quan SF, et al. AASM Scoring Manual Updates for 2017 (Version 2.4). *Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine*. 2017;13(5):665-6.

43. Malhotra, A., Ayappa, I., Ayas, N., Collop, N., Kirsch, D., Mcardle, N., Mehra, R., Pack, A. I., Punjabi, N., White, D. P., & Gottlieb, D. J. (2021). Metrics of sleep apnea severity: beyond the apnea-hypopnea index. *Sleep*, *44*(7), zsab030. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsab030>
44. Behar JA, Palmius N, Li Q, Garbuio S, Rizzatti FPG, Bittencourt L, et al. Feasibility of Single Channel Oximetry for Mass Screening of Obstructive Sleep Apnea. *EClinicalMedicine*. 2019;11:81–8.
45. Hornero R, Kheirandish-Gozal L, Gutiérrez-Tobal GC, Philby MF, Alonso-Álvarez ML, Álvarez D, et al. Nocturnal Oximetry–based Evaluation of Habitually Snoring Children. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Dec;196(12):1591–8.
46. Rashid NHA, Zaghi S, Scapuccin M, Camacho M, Certal V, Capasso R. The Value of Oxygen Desaturation Index for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea: A Systematic Review. *Laryngoscope*. 2020.
47. Mashaqi S, Staebler D, Mehra R. Combined nocturnal pulse oximetry and questionnaire-based obstructive sleep apnea screening – A cohort study. *Sleep Med*. 2020;
48. Feiner JR, Rollins MD, Sall JW, Eilers H, Au P, Bickler PE. Accuracy of carboxyhemoglobin detection by pulse CO-oximetry during hypoxemia. *Anesth Analg*. 2013 Oct;117(4):847–58.
49. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specification. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007.
50. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med*. 2012;
51. Hirotsu C, Haba-Rubio J, Andries D, Tobback N, Marques-Vidal P, Vollenweider P, et al. Effect of three hypopnea scoring criteria on OSA prevalence and associated comorbidities in the general population. *J Clin Sleep Med*. 2019;15(2):183–94.
52. Duce B, Milosavljevic J, Hukins C. The 2012 AASM respiratory event criteria increase the incidence of hypopneas in an adult Sleep center population. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(12):1425–31.
53. Chai-Coetzer CL, Antic NA, Hamilton GS, McArdle N, Wong K, Yee BJ, et al. Physician decision making and clinical outcomes with laboratory polysomnography or limited-channel sleep studies for obstructive sleep apnea: A randomized trial. *Ann Intern Med*. 2017;166(5):332–40.
54. Azeredo Bittencourt LR, Suchecki D, Tufik S, Peres C, Togeiro SM, Da Cunha Bagnato M, et al. The variability of the apnoea-hypopnoea index. *J Sleep*

Res. 2001;10(3):245–51.

55. Boyd SB, Upender R, Walters AS, Goodpaster RL, Stanley JJ, Wang L, et al. Effective Apnea-Hypopnea Index (“Effective AHI”): A New Measure of Effectiveness for Positive Airway Pressure Therapy. *Sleep*. 2016;39(11):1961–72.

56. Report F. Effectiveness of Portable Monitoring Devices for Diagnosing Obstructive Sleep Apnea: Update of a Systematic Review. *Quality*. 2004;(290):C3–50.

57. Rosenberg RS, Van Hout S. The American Academy of Sleep Medicine inter-scoring reliability program: Respiratory events. *J Clin Sleep Med*. 2014;10(4):447–54.