

**ALEXANDRE BERALDO ORDONES**

**Sonoendoscopia durante sono natural comparada  
com sonoendoscopia durante sono induzido com  
propofol**

Versão Corrigida

(Resolução CoPGr 6018/11 de 01 de novembro de 2011. A versão original  
está disponível na Biblioteca da FMUSP)

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

Programa de Otorrinolaringologia

Orientador: Prof. Dr. Luiz Ubirajara Sennes

Coorientador: Dr. Pedro Rodrigues Genta

**São Paulo**

**2018**

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

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

©reprodução autorizada pelo autor

Ordones, Alexandre Beraldo  
Sonoendoscopia durante sono natural comparada  
com sonoendoscopia durante sono induzido com  
propofol / Alexandre Beraldo Ordones. -- São Paulo,  
2018.  
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.  
Programa de Otorrinolaringologia.  
Orientador: Luiz Ubirajara Sennes.  
Coorientador: Pedro Rodrigues Genta.

Descritores: 1.Apneia obstrutiva do sono  
2.Endoscopia 3.Sono 4.Propofol 5.Obstrução das vias  
respiratórias

USP/FM/DBD-117/18

Responsável: Kátia Maria Bruno Ferreira - CRB-8/6008

## DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Kleber e Angela, pelo suporte incondicional. Minha admiração pelo caráter, amor e trabalho de vocês, exemplo diário e minha fonte de inspiração

À minha querida esposa, Melina, pelo amor, companheirismo e compreensão nessa jornada. Seu apoio e incentivo foram fundamentais para a realização de meus sonhos.

Ao meu filho, Leonardo, que eu possa ser um exemplo para sua vida.

À minha irmã Monique, sempre presente, pelo carinho e alegria

À minha nova família, Gilson, Mariangela, Henrique e Gabriela, pela amizade e agradável convivência

Aos meus queridos avós Elgin (*in memoriam*), Nilda (*in memoriam*) e Ana (*in memoriam*) e José (*in memoriam*) pelo exemplo de vida

A todos meus familiares, que sempre torceram por mim

À Deus, pela presença incessante

## **AGRADECIMENTOS**

Ao Prof. Dr. Luiz Ubirajara Sennes, orientador desta tese, agradeço pelos sábios conselhos, valiosas sugestões e amplo apoio.

Ao Prof. Dr. Pedro Rodrigues Genta, coorientador desta tese, pela dedicação intensa a este trabalho. Exemplo de pesquisador, com competência ímpar me orientou na realização deste trabalho.

Ao Dr. Gustavo Freitas Grad, pelo apoio e ajuda essencial para a realização desta pesquisa.

Ao Prof. Dr. Michel Cahali, um grande incentivador dessa tese.

Ao Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho, por ter apoiado e disponibilizado o Laboratório do Sono do INCOR para a realização deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Gilberto Formigoni, responsável pelo ambulatório de apneia do sono do HC-FMUSP, ao qual tenho enorme admiração pela competência e caráter, agradeço por todos os ensinamentos durante minha residência, preceptoria e pós-graduação.

Aos fellows João Paulo, Luiz Herculano, Danielle e Carolina, pela ajuda indispensável à realização dessa pesquisa.

Ao Prof. Dr. Ricardo Ferreira Bento, professor titular da disciplina de otorrinolaringologia do HC-FMUSP, pela amizade e apoio durante minha residência e preceptoria.

Ao Prof. Dr. Rui Imamura, pelas sugestões e críticas pertinentes no exame de qualificação.



Às secretárias da Pós-Graduação do Departamento de Otorrinolaringologia, Marileide e Luci, pela ajuda e orientações.

À toda equipe do Laboratório de Sono do INCOR, especialmente aos técnicos Paulo e Fabiana, pela ajuda durante a realização dos exames.

Aos médicos residentes que me ajudaram durante esta tese.

À equipe do centro cirúrgico do HC-FMUSP, em especial à enfermeira Solange, por sempre me ajudar durante minha residência, preceptoria e pós-graduação.

Aos Prof. Dr. Paulo Camargos e prof. Dra. Laura Lasmar, do departamento de pediatria da UFMG, despertar em mim o interesse pela pesquisa durante minha iniciação científica.

Aos pacientes que, voluntariamente, participaram deste estudo.

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), pela bolsa oferecida.

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. Serviço 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 Documentações; 2011.

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

## SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO .....	1
2 OBJETIVOS .....	5
2.1 Objetivo Primário.....	6
2.2 Objetivos Secundários .....	6
3 REVISÃO DA LITERATURA.....	7
3.1 Apneia Obstrutiva do Sono .....	8
3.1.1 Fisiopatologia.....	12
3.2 Sonoendoscopia.....	15
3.3 Sedação .....	20
3.3.1 Monitorização da sedação .....	20
3.3.2 Sedação com propofol .....	22
3.4 Uso de Zolpidem para Indução do Sono.....	26
4 MÉTODOS .....	28
4.1 Amostra .....	29
4.1.1 Critérios de inclusão.....	30
4.1.2 Critérios de exclusão.....	30
4.2 Descrição do Estudo .....	31
4.2.1 Avaliação clínica e questionários .....	33
4.2.2 Polissonografia.....	35
4.2.3 Sonoendoscopia .....	36
4.2.4 Sedação .....	39
4.3 Desfechos .....	40
4.3.1 Classificação de VOTE modificada.....	40
4.3.2 Pico de Fluxo Inspiratório, Dependência do Esforço Negativo e <i>Driving Pressure</i> .....	42
4.3.3 Duração do exame.....	46
4.4 Análise Estatística .....	46
4.4.1 Cálculo amostral .....	47
5 RESULTADOS.....	48
6 DISCUSSÃO .....	55
6.1 Resultados endoscópicos .....	56
6.2 Pico de Fluxo Inspiratório, Dependência de Esforço Negativo e <i>Driving Pressure</i> .....	60

6.3	Protocolo do Exame .....	61
6.4	Sedação .....	64
7	CONCLUSÕES .....	67
8	ANEXOS .....	69
9	REFERÊNCIAS.....	81

## LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ASA	- Sociedade Americana de Anestesiologistas
BIS	- Índice bispectral
CAAE	- Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
CC	- Circunferência cervical
CEP	- Comitê de Ética em Pesquisa
CPAP	- Pressão positiva contínua na via aérea
DEN	- Dependência ao esforço negativo
DP	- <i>Driving pressure</i>
EEG	- Eletroencefalograma
EMG	- Eletromiografia
FMUSP	- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
HC-FMUSP	- Hospital das Clínicas da FMUSP
IAC	- Infusão alvo-controlada
IAH	- Índice de apneia/hipopneia
IMC	- Índice de massa corporal
InCor	- Instituto do Coração
L/s	- Litros/segundo
PCrit	- Pressão crítica de fechamento
PFI	- Fluxo inspiratório
SAOS	- Síndrome da apneia obstrutiva do sono
Sat O <sub>2</sub>	- Saturação periférica de oxigênio
VAS	- Via aérea superior

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Anatomia da VAS .....	12
Figura 2 - Fluxograma com o desenho experimental.....	32
Figura 3 - Realização da sonoendoscopia durante sono natural.....	37
Figura 4 - Realização da sonoendoscopia durante sono induzido por propofol.....	38
Figura 5 - Passagem do broncoscópio e do cateter faríngeo pela máscara nasal vedada.....	38
Figura 6 - Classificação de VOTE – visão endoscópica supra- palatal .....	41
Figura 7- Classificação de VOTE – visão endoscópica infra-palatal .....	41
Figura 8 - Registro do fluxo aéreo através de pneumotacógrafo, pressão faríngea e pressão da máscara de CPAP .....	44
Figura 9 - Limitação de fluxo inspiratório, DEN e DP.....	45
Figura 10 - Diagrama de Venn com os sítios de obstrução conforme o tipo de sonoendoscopia.....	52

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Classificação de VOTE modificada .....	41
Tabela 2 - Características clínicas.....	50
Tabela 3 - Polissonografia basal.....	50
Tabela 4 - Características das sonoendoscopias .....	51
Tabela 5 - Número de sítios de colapso completo.....	51
Tabela 6 - Sítio de obstrução completa à sonoendoscopia .....	53
Tabela 7 - Configuração da obstrução palatal completa à sonoendoscopia.....	53
Tabela 8 - Dados do PFI, DEN E DP durante as sonoendoscopias.....	54

## RESUMO

Ordones AB. *Sonoendoscopia durante sono natural comparada com sonoendoscopia durante sono induzido com propofol* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2018.

**INTRODUÇÃO:** A sonoendoscopia é um método propedêutico útil para identificação do sítio de colapso da via aérea superior (VAS) nos pacientes que apresentam Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS). Atualmente tem sido realizada durante sono induzido por drogas, principalmente pelo propofol, sedativo que pode interferir na colapsabilidade das VAS. Nós formulamos a hipótese de que o propofol pode aumentar a colapsabilidade da VAS durante a realização da sonoendoscopia. Os objetivos desse estudo foram avaliar se o uso do propofol para a realização de sonoendoscopia aumenta o número de estruturas envolvidas no colapso da via aérea superior e avaliar seu efeito na colapsabilidade da faringe e no drive respiratório durante o exame. **MÉTODOS:** Vinte e um pacientes apneicos foram submetidos a polissonografia e a duas sonoendoscopias durante sono natural e durante sono induzido por propofol na mesma semana. Durante sono natural o paciente estava monitorado com polissonografia em tempo real e foi administrado hemitartrato de zolpidem 10mg para indução do sono e melhor tolerância ao exame. O propofol foi administrado segundo infusão alvo controlada, com concentração alvo inicial de 1,5µg/ml e aumentos de 0,1-0,2 µg/mL até sedação adequada (nível do monitor BIS 50-70 e escala de sedação de Ramsay nível 5). Os dados endoscópicos foram classificados segundo a classificação de VOTE modificada. Os pacientes foram monitorados com sensores de fluxo e de pressão faríngea e os dados de Pico de Fluxo Inspiratório (PFI), Dependência de Esforço Negativo (DEN) e Driving Pressure (DP) foram analisados. **RESULTADOS:** O índice de Apneia-hipopneia médio de nossa amostra foi de 43,7 eventos/hora. A presença do colapso das VAS e de sua configuração durante sono natural e durante sono induzido por propofol foram semelhantes em todos os sítios da VAS: palato ( $p=0,13$ ), orofaringe ( $p=1,00$ ), língua ( $p=1,00$ ) e epiglote ( $p=0,25$ ). O uso do propofol não aumentou a quantidade de estruturas faríngeas colapsadas ( $p=0,45$ ). Observou-se forte concordância entre o colapso da região de base de língua nos dois métodos ( $\kappa=0,829$ ); concordância substancial para as regiões do palato e epiglote ( $\kappa=0,685$  e  $0,640$  respectivamente), e uma concordância moderada para a região da orofaringe ( $\kappa=0,417$ ). A colapsabilidade da faringe avaliada pelo PFI e pela DEN foi semelhante nos dois exames ( $p=0,65$  e  $p=0,22$  respectivamente). O propofol não alterou o drive respiratório avaliado pelo DP ( $p=0,37$ ). **CONCLUSÃO:** O uso do propofol não



alterou a colapsabilidade da VAS durante a realização da sonoendoscopia quando comparado com o exame durante sono natural.

Descritores: apneia obstrutiva do sono; endoscopia; sono; propofol; obstrução das vias respiratórias

## ABSTRACT

Ordones AB. *Sleep endoscopy during natural sleep versus propofol induced sleep endoscopy* [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2018.

**INTRODUCTION:** sleep endoscopy is a useful method for identifying the obstruction sites in the upper airways in patients with obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Currently it has been performed using sedatives (drug-induced sleep endoscopy - DISE), mainly with propofol. This sedative increases the collapsibility of the upper airway. Here we tested the hypothesis that propofol may increase the upper airway collapsibility during DISE. **METHODS:** twenty-one apneic patients underwent polysomnography and sleep endoscopy during natural sleep and during DISE with propofol. Real time polysomnography was performed during natural sleep. Each patient was given 10 mg of Zolpidem hemitartrate prior to the examination to help sleep induction and to allow better tolerance. During DISE we used a propofol target-controlled infusion and the initial target effect site concentration was set at 1,5 µg/mL. This was adjusted by 0,1-0,2 µg/mL titrated up to adequate sedation (Bispectral index – BIS – monitor level between 50-70 and Ramsay sedation scale level 5). The endoscopic results were classified according to the modified VOTE classification. Patients were monitored with an airflow and a pharyngeal pressure sensors. The airway collapsibility was also assessed by the peakflow and the negative effort Dependence (NED). The respiratory drive was evaluated by the driving pressure (DP). **RESULTS:** diagnostic sleep studies demonstrated a mean apnea-hypopnea index of 43,7 events/hour. The number of collapsed UA structures observed during natural sleep were similar to those observed during DISE with propofol ( $p=0,45$ ). Also, the frequencies and the configuration of the airway collapse observed during natural sleep and during DISE were similar in all sites of obstruction: palate ( $p=0,13$ ), oropharynx ( $p=1,00$ ), tongue ( $p=1,00$ ) and epiglottis ( $p=0,25$ ). The correlation of the endoscopic results was strong for the tongue ( $\kappa$  value 0,829), substantial for the velum and epiglottis ( $\kappa$  values 0,68 and 0,64 respectively) and moderate for the oropharynx ( $\kappa$  value 0,42). The peakflow and the NED evaluations ( $p=0,65$  and  $p=0,22$  respectively) revealed a similar collapsibility in both situations. Propofol didn't impair the respiratory drive, assessed by the DP values ( $p=0,37$ ). **CONCLUSION:** The use of propofol during DISE had no effect on the upper airway collapsibility when compared to sleep endoscopy during natural sleep.

Descriptors: sleep apnea, obstructive; endoscopy; sleep; propofol; airway obstruction

# **1 INTRODUÇÃO**

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é uma doença caracterizada pelo colapso recorrente da via aérea superior (VAS) durante o sono (Young *et al.*, 1993). É considerada um fator de risco independente para o desenvolvimento de doenças cardiovasculares como hipertensão arterial sistêmica, arritmias, acidente vascular cerebral, infarto agudo do miocárdio e morte súbita. Além disso, a SAOS está associada a presença de doenças metabólicas, risco aumentado de acidentes automobilísticos e pior qualidade de vida (Yaggi *et al.*, 2005).

A patogênese da SAOS está relacionada com o tamanho reduzido e com maior colapsabilidade da VAS. As alterações anatômicas dos pacientes apneicos podem ser divididas em: alterações das estruturas moles, principalmente língua, palato mole, parede lateral da faringe e epiglote (Schwab *et al.*, 2003; Ravesloot e de Vries, 2011), e alterações da estrutura craniofacial (retrognatia e deslocamento pósterio-inferior do osso hioide) (Chi *et al.*, 2011).

O tratamento padrão-ouro para a SAOS é a aplicação de pressão positiva contínua na via aérea [*continuous positive airway pressure* (CPAP)]. Entretanto, muitos pacientes tem dificuldade em usar o dispositivo a longo prazo (Kribbs *et al.*, 1993b). Pelo contrário, o tratamento cirúrgico para SAOS, embora com resultados variáveis em pacientes não selecionados

(Sundaram *et al.*, 2005; Caples *et al.*, 2010), tem efeito persistente, o que ratifica sua importância. Diferentes níveis da VAS podem ser abordados cirurgicamente, desde o nariz e parede lateral da faringe até a hipofaringe e a laringe. Assim, a identificação da estrutura anatômica responsável pelo colapso e pela obstrução da VAS é essencial para determinar o procedimento mais adequado (Ravesloot e de Vries, 2011).

Vários recursos propedêuticos podem ser utilizados para se avaliar as VAS nos casos de SAOS. A avaliação endoscópica da VAS de pacientes apneicos acordados tem valor limitado, uma vez que os locais e padrões de colapso durante o sono podem ser significativamente diferentes daqueles observados durante a vigília devido a mudanças do tônus muscular (Trudo *et al.*, 1998; Fernández-Julián *et al.*, 2014). Vários outros métodos para avaliação clínica, incluindo tomografia computadorizada, ressonância nuclear magnética e cefalometria, têm sido utilizados (Sforza *et al.*, 2000; Ko e Su, 2008; Kavcic *et al.*, 2015; Sakat *et al.*, 2016). Entretanto, esses métodos também apresentam limitações importantes, como a exposição à radiação, a impossibilidade de se obter imagens em tempo real e o desconhecimento do estágio do sono durante a aquisição do exame.

Nesse contexto, a sonoendoscopia surgiu como um método diagnóstico promissor. Consiste na visualização endoscópica da VAS durante o sono e permite avaliar em tempo real os locais e os padrões de colapso de uma maneira tridimensional e dinâmica, sugerindo o tratamento sítioespecífico em pacientes apneicos (Eichler *et al.*, 2013; Gillespie *et al.*, 2013; Fernández-Julián *et al.*, 2014).

Para melhor logística do exame e melhor tolerabilidade do paciente, a sonoendoscopia tem sido realizada sob sono induzido por drogas sedativas (Croft e Pringle, 1991; de Vito *et al.*, 2014; Shteamer e Dedhia, 2017). Atualmente os fármacos mais utilizados para a realização do exame são o midazolam e, principalmente, o propofol (de Vito *et al.*, 2014).

De fato, o propofol pode influenciar na arquitetura do sono, no tônus muscular da VAS e no *drive* respiratório do paciente (Rabelo *et al.*, 2010; Murphy *et al.*, 2011; Eastwood *et al.*, 2005; Hillman *et al.*, 2009). Assim, sua utilização para indução do sono pode contribuir para erros de interpretação, e, conseqüentemente, para a ocorrência de baixas taxas de sucesso cirúrgico.

Não há estudos que compararam sistematicamente a sonoendoscopia durante o sono natural e durante o sono induzido por propofol. Formulou-se a hipótese que a sedação com propofol pode modificar o padrão de colapso da faringe (intensidades e estruturas envolvidas) quando comparado ao padrão de colapso durante o sono natural. Para testar esta hipótese, pacientes com SAOS foram submetidos a dois exames de sonoendoscopia, um durante o sono natural e outro durante sono induzido por sedação com propofol, e seus resultados foram comparados.

## **2 OBJETIVOS**

### **2.1 Objetivo Primário**

Avaliar se o uso do propofol para indução do sono aumenta o número de estruturas envolvidas no colapso da via aérea superior durante a sonoendoscopia em relação ao exame realizado durante o sono natural.

### **2.2 Objetivos Secundários**

Avaliar o efeito da sedação com propofol na colapsabilidade da faringe medida pelo pico de fluxo inspiratório (PFI) e pela dependência do esforço negativo (DEN) durante limitação de fluxo aéreo

Avaliar o efeito do propofol no *drive* respiratório através da medida do *driving pressure* (DP) durante limitação ao fluxo inspiratório



### **3 REVISÃO DA LITERATURA**

### 3.1 Apneia Obstrutiva do Sono

A SAOS é uma doença caracterizada por colapso faríngeo repetitivo durante o sono, com estreitamento da VAS e consequente redução (hipopneia) ou cessação (apneia) do fluxo de ar e redução dos níveis sanguíneos de oxigênio. Os eventos respiratórios obstrutivos levam a fragmentação do sono e hipóxia intermitente (Sundaram *et al.*, 2005; Patil *et al.*, 2007).

Para seu diagnóstico, é necessária a realização de polissonografia, que, dentre outros parâmetros, avalia o índice de apneia/hipopneia (IAH). A SAOS é caracterizada pela evidência de pelo menos cinco eventos respiratórios/hora (IAH maior que 5) a sintomas clínicos ou de mais de 15 eventos/hora (IAH maior que 15), independente da presença de sintomas (Epstein *et al.*, 2009). A gravidade da SAOS é definida pelo IAH: leve, se entre 5 e 15; moderada, se entre 15 e 30; e grave, se maior que 30 (Epstein *et al.*, 2009).

A SAOS é considerada um problema de saúde pública, por apresentar alta prevalência e graves consequências. Estudo epidemiológico realizado na cidade de São Paulo com mais de 1000 pacientes e encontrou prevalência de 32,9% de SAOS nessa população (IAH > 5), sendo de 40,6% em homens e de 26,1% em mulheres (Tufik *et al.*, 2010).

Os principais fatores de risco para o desenvolvimento da SAOS são sexo masculino, obesidade e idade. A prevalência entre indivíduos do sexo masculino é maior que do sexo feminino. A diferença permanece até a menopausa, quando há aumento da SAOS no sexo feminino (Tufik *et al.*, 2010). A faringe dos homens é mais colapsável, principalmente por ser mais longa quando comparada a das mulheres (Malhotra *et al.*, 2002; Jordan *et al.*, 2012). A obesidade é o principal fator de risco para SAOS. O aumento do peso em 10% aumenta seis vezes o risco de SAOS moderada/grave; a perda de 10% do peso reduz 26% o número de eventos respiratórios (Peppard *et al.*, 2000). A obesidade aumenta a colapsabilidade da faringe pela maior deposição de gordura em duas principais localizações. A primeira, na região da faringe, com o aumento do volume de partes moles para uma determinada estrutura esquelética. A segunda, na região toraco-abdominal, o que reduz o volume pulmonar, diminuindo assim a força de tração traqueal e a tensão da parede faríngea, e, conseqüentemente, aumentando a colapsabilidade da VAS (Isono, 2012). A prevalência de SAOS aumenta com a idade. O estudo epidemiológico realizado em São Paulo mostrou que o aumento da prevalência ocorre progressivamente até os 80 anos de idade, chegando a 87% nessa faixa etária (Young *et al.*, 1993; Tufik *et al.*, 2010).

Os principais sintomas da SAOS são: apneias presenciadas, roncos altos, engasgos ou sensação de sufocamento durante o sono, sono não reparador, sonolência diurna não explicada por outros fatores, sono fragmentado, noctúria, cefaleia matinal, diminuição da concentração, perda de memória, irritabilidade e perda de libido (Epstein *et al.*, 2009).

O uso de CPAP é considerado o padrão ouro para o tratamento da SAOS (Epstein *et al.*, 2009; Ravesloot e de Vries, 2011). Nos pacientes com SAOS, o uso do CPAP reduz a sonolência diurna, melhora função cognitiva e qualidade de vida (Jenkinson *et al.*, 1999; Giles *et al.*, 2006), e reduz o risco de morbimortalidade cardiovascular (Doherty *et al.*, 2005).

Entretanto, a adesão ao CPAP varia somente entre 30-60% e, por isso, permanece um desafio (Kribbs *et al.*, 1993b; Reeves-Hoche *et al.*, 1994; Weaver e Sawyer, 2010). A volta dos sintomas e de outras manifestações da SAOS com o não-uso do CPAP por uma única noite endossa a importância da adesão total ao tratamento para reduzir os riscos da doença (Kribbs *et al.*, 1993a). Entre 5% a 50% dos pacientes apneicos ou rejeitam ou interrompem o uso do CPAP após 1 semana. Dos remanescentes, 12% a 25% abandonam o tratamento após 3 anos (Engleman e Wild, 2003). As principais dificuldades relatadas com o uso do CPAP são: problemas relacionados à máscara (desconforto, vazamentos de ar, lesões de pele), obstrução nasal, sensação de garganta seca, despertares frequentes, claustrofobia, ruído e reclamações do cônjuge (Engleman e Wild, 2003).

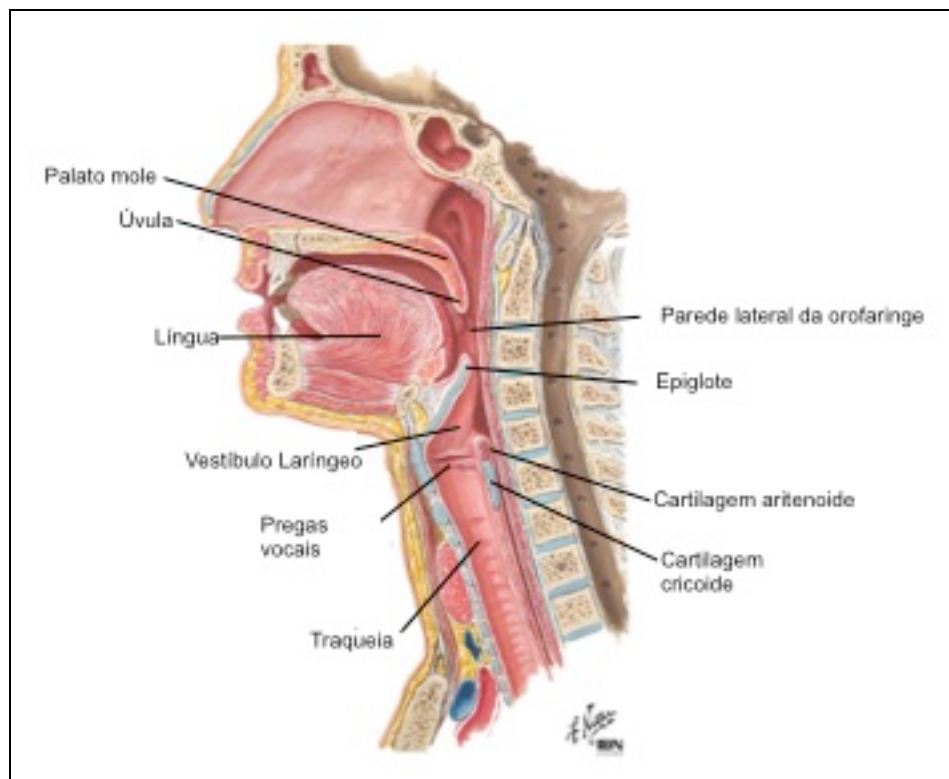
Os tratamentos alternativos ao uso de CPAP são os tratamentos cirúrgicos, o uso de aparelhos intraorais, terapia posicional, fonoterapia e uso de estimuladores de nervo hipoglosso (Cahali *et al.*, 2004; Guimarães *et al.*, 2009; de Vries *et al.*, 2015; Serra-Torres *et al.*, 2016; Van de Heyning *et al.*, 2012; Vanderveken *et al.*; Caples *et al.*, 2010; Gillespie *et al.*, 2013).

As escolhas terapêuticas cirúrgicas para AOS podem abordar diferentes níveis da VAS, desde o nariz, até a hipofaringe e a laringe. Os procedimentos nasais incluem a septoplastia, a turbinectomia e o tratamento da válvula nasal. Os procedimentos faríngeos incluem a adenoidectomia, a amigdalectomia, a uvulopalatofaringoplastia, a faringoplastia lateral, a faringoplastia expansora, a uvulectomia e a aplicação de radiofrequência no palato. Os procedimentos de hipofaringe incluem a tonsilectomia lingual, a aplicação de radiofrequência na base de língua, a suspensão do osso hioide, o avanço genioglosso e a glossectomia mediana. O principal procedimento da laringe é a epiglotectomia, seja parcial ou total (Caples *et al.*, 2010; Gillespie *et al.*, 2013).

Em 2010, a Academia Americana de Medicina do Sono publicou em uma revisão com várias opções cirúrgicas para o tratamento da SAOS, porém com taxas de sucesso heterogêneas entre os procedimentos. Observaram que seleção criteriosa do procedimento cirúrgico no período pré-operatório é essencial para sua eficácia (Caples *et al.*, 2010). Nesse sentido, a sonoendoscopia é um método propedêutico que permite a identificação durante o sono dos locais de colapso da VAS responsável pela origem da SAOS. Assim, é uma ferramenta que útil na escolha da melhor opção cirúrgica para o tratamento sítio específico da SAOS.

### 3.1.1 Fisiopatologia

A faringe humana é uma estrutura complexa e participa de diferentes processos fisiológicos, com respiração, deglutição e fala. A faringe é composta por mais de 20 músculos e é dividida em três seções, que inclui a nasofaringe (entre o fim das conchas nasais e o início do palato mole), orofaringe (entre o palato mole e a base da língua) e hipofaringe (entre a extremidade da epiglote e o nível das cordas vocais) (D'Antoni, 2014) (Figura 1). A faringe humana é considerada um tubo colapsável, e sua colapsabilidade é secundária ao osso hioide flutuante, ao comprimento maior da VAS e a um trajeto de ar relativamente tortuoso, quando comparado a outros mamíferos (Patil *et al.*, 2007).



Note que a faringe não possui sustentação óssea ou cartilaginosa, apresentando uma região colapsável situada entre o início do palato mole até a epiglote

**Figura 1 - Anatomia da VAS [Fonte: Jones (2006)]**

A interação entre os tecidos moles e os ossos da estrutura craniofacial é importante na gênese da SAOS. O aumento das partes moles (hipertrofia das tonsilas faríngeas, palatinas ou linguais e obesidade) e o arcabouço ósseo estreito (retrognatia) aumentam as pressões extraluminais ao redor da VAS e, conseqüentemente, predisõem ao colapso da faringe (Watanabe *et al.*, 2002). Em contrapartida, as ações da musculatura dilatadora da faringe mantêm a patência da VAS por interação sistema nervoso central e da faringe. A presença dessas forças opostas sugerem que a colapsabilidade aumentada da faringe é secundária a alterações anatômicas da faringe e/ou a alterações de sua dinâmica neuromuscular (Patil *et al.*, 2007).

Para o fluxo aéreo ocorrer pela faringe, deve haver expansão do tórax pela contração da musculatura torácica inspiratória com a conseqüente redução da pressão supraglótica. A diferença entre a mínima pressão supraglótica em um ciclo respiratório e a pressão no início da respiração é denominada *driving pressure*, e sua medida reflete o esforço inspiratório e o *drive* respiratório. À medida em que o fluxo aéreo aumenta, a pressão luminal faríngea diminui. Se a faringe é hipotônica e complacente, a diminuição da pressão luminal pode causar seu estreitamento progressivo, até causar uma obstrução ao fluxo aéreo (Isono *et al.*, 1997). A SAOS é caracterizada por estreitamento e por obstrução da VAS durante o sono.

O fluxo aéreo na VAS pode ser descrito através do modelo resistor de Starling. Este modelo consiste em dois tubos rígidos (nariz e traqueia) interligados por um tubo colapsável (faringe) dentro de uma caixa selada. Nesse modelo, a pressão crítica de fechamento (PCrit) é a pressão nasal em

que ocorre o colapso da faringe (Gold e Schwartz, 1996; Wellman et al., 2014). A pressão dentro da caixa e fora do tubo colapsável (estruturas ósseas e tecidos moles ao redor da faringe) é constante e consiste na pressão tecidual (desde que não haja atividade da musculatura dilatadora da faringe). O colapso ocorre quando a pressão da faringe é menor que a pressão tecidual. Assim a medida da PCrit avalia as propriedades mecânicas da VAS e de seus tecidos circunjacentes e reflete o componente anatômico que predispõe ao seu colapso (Genta *et al.*, 2011). Por fim, a limitação do fluxo inspiratório caracteriza as hipopneias obstrutivas, e pode ser descrita como a ausência do aumento do fluxo aéreo apesar de aumento do esforço respiratório (Genta *et al.*, 2016).

Entretanto, o fluxo inspiratório pode diminuir após alcançar pico inicial durante sua limitação. Esse fenômeno é descrito como dependência do esforço negativo e é definido como o percentual da redução do fluxo do pico até o meio da respiração (Genta *et al.*, 2014). A DEN apresenta grande variabilidade entre diferentes indivíduos (Owens *et al.*, 2012; Wellman et al., 2014) e essa variação resulta da interação entre as mudanças de pressão intrafaríngeas e a dinâmica da(s) estrutura(s) faríngea(s) envolvida(s) em seu colapso (Genta *et al.*, 2017). A obstrução da VAS causada pela língua apresentam valores pequenos da DEN, aquela causada pelo palato ou parede lateral da faringe, valores médios, e aquela causada pela epiglote apresenta o maior valor da DEN (Genta *et al.*, 2017). Assim, a DEN é considerada uma amostra da complacência da estrutura responsável pelo colapso das VAS.



O pico de fluxo inspiratório consiste no volume máximo de ar inspirado por segundo e é medido em litros/segundo (L/s). Estudos recentes mostraram que a quantificação do PFI durante limitação do fluxo inspiratório é uma boa medida para o tamanho da VAS e de sua colapsabilidade (Isono *et al.*, 1997; Azarbarzin *et al.*, 2017). Isono *et al.* (1997) avaliaram a interdependência entre as medidas do PFI e da área transversal da faringe em pacientes com SAOS e mostrou que há uma relação direta entre as duas variáveis, ou seja, quanto menor o PFI, menor a área da faringe e, conseqüentemente, maior a sua colapsabilidade. Azarbarzin *et al.* (2017) correlacionaram as medidas da PCrit, que é o padrão ouro para avaliar a colapsabilidade faríngea, e do PFI e evidenciaram que a colapsabilidade faríngea pode ser estimada por medidas do PFI durante sono não REM.

### **3.2 Sonoendoscopia**

Em 1978, Borowiecki *et al.* foram os pioneiros na utilização da endoscopia de vias aéreas durante o sono natural – a sonoendoscopia - de pacientes com SAOS. É utilizada para avaliar a localização e o padrão da obstrução da via aérea que colapsa levando ao evento respiratório (de Vito *et al.*, 2014). No entanto, a sonoendoscopia durante sono natural apresenta características que dificultam sua realização rotineira, pois é feita no período noturno. Além disso, durante o exame, o paciente pode apresentar dificuldade para dormir e para manter o sono. Diante da dificuldade da realização da sonoendoscopia em sono natural, em 1991, Croft e Pringle descreveram o uso de sedação medicamentosa durante o exame, o que facilitou sua realização e permitiu a melhor tolerabilidade pelo paciente.

Steinhart *et al.* (2000) submeteram 322 pacientes roncadores à sedação com propofol e observaram presença de ronco em 95% dos casos. Berry *et al.* (2005) submeteram pacientes com e sem suspeita clínica de SAOS à sedação com propofol. Aqueles que tinham sintomas de SAOS apresentaram ronco ou obstrução da VAS durante a sedação e os que não tinham sintomas, permaneceram assintomáticos. Kezirian *et al.* (2010) demonstraram concordância interobservador de, respectivamente, 94% e 97% ao analisar a presença do colapso de palato e hipofaringe nos vídeos das sonoendoscopias. Rodriguez-Bruno *et al.* (2009) encontraram boa confiabilidade teste-reteste ao avaliar pacientes apneicos submetidos a duas sonoendoscopias em diferentes ocasiões, com coeficiente de correlação intraclasse de 0,89 e 0,84 para a presença da obstrução no nível do palato e da hipofaringe respectivamente. Esses dados demonstram sua validade, confiabilidade e reprodutibilidade da sonoendoscopia com propofol.

Segundo Hohenhorst *et al.* (2012) e de Vito *et al.* (2014), a sonoendoscopia pode ser indicada para pacientes apneicos quando o tratamento cirúrgico ou o uso do aparelho intraoral ou implante de estimuladores do nervo hipoglosso são indicados, não sendo necessária se o tratamento com CPAP, terapia posicional ou com perda de peso são considerados. As contraindicações absolutas para o exame são escore de risco pré-operatório pela Sociedade Americana de Anestesiologistas (ASA) maior ou igual a 4, gravidez e alergia ao fármaco sedativo (Hohenhorst *et al.*, 2012; de Vito *et al.*, 2014).

O local recomendado para a realização da sonoendoscopia é a sala de cirurgia ou outra sala semelhante, com equipamento anestésico padrão (monitorização básica e kits de ressuscitação em casos de emergência). Devem estar disponíveis monitor de saturação de oxigênio, eletrocardiograma e monitor de pressão arterial. São desejáveis bomba de infusão, principalmente aquelas com infusão alvo-controlada (de Vito *et al.*, 2014; Lo *et al.*, 2015).

A equipe necessária para realização deve ser composta pelo menos de três pessoas: o médico que realizará a sonoendoscopia, o médico anestesista, e uma terceira pessoa capacitada para casos de emergência.

O uso de anestésico tópico – lidocaína – e vasoconstritor tópico – oximetazolina – otimizam tolerabilidade do exame. Devem ser administrados em uma ou ambas narinas, pelo menos 20 minutos antes de iniciar o procedimento. A posição inicial do paciente deve ser o decúbito dorsal, com o uso de travesseiro confortável e semelhante à posição em que dorme habitualmente. A posição a ser adotada deve ser a que o paciente apresenta o pior quadro obstrutivo, segundo sua polissonografia (Hohenhorst *et al.*, 2012; de Vito *et al.*, 2014).

Deve ser utilizado endoscópio flexível de espessura menor possível para melhor tolerabilidade do paciente. Endoscópios com canal de trabalho são úteis, porque permitem a aspiração de secreção da VAS durante o exame. Devem estar conectados a sistemas de vídeo e de gravação, assim como a fonte luminosa adequada.

O endoscópio deve ser introduzido pela fossa nasal. Devem ser observadas a anatomia nasal, a nasofaringe, o palato, a base de língua, a orofaringe, a epiglote e a laringe. Os níveis, graus e padrões de vibração e obstrução são avaliados (Hohenhorst *et al.*, 2012; de Vito *et al.*, 2014).

Segundo Sundaram *et al.* (2005) e Georgalas *et al.* (2010), após identificação do local exato de colapso da VAS é intuitivo que, se os procedimentos cirúrgicos forem direcionados para abordar o local de colapso da via aérea superior, obter-se-á melhores resultados. Entretanto, ainda não há consenso na literatura sobre sua capacidade de melhorar os resultados cirúrgicos.

Aktas *et al.* (2014) realizaram sonoendoscopia com propofol em apneicos com indicação de tratamento com amigdalectomia e uvulopalatofaringoplastia. A sonoendoscopia não foi levada em consideração na escolha do procedimento cirúrgico. A taxa geral de sucesso terapêutico foi de 70%. Análise retrospectiva evidenciou que, naqueles que apresentavam obstrução na região palatal e de orofaringe à sonoendoscopia, estruturas abordadas nesses procedimentos cirúrgicos, obteve-se sucesso em 82% dos casos. Nos casos de insucesso, 83% dos pacientes apresentavam obstrução de hipofaringe.

Van de Heyning *et al.* (2012) estudaram pacientes submetidos a estimuladores do nervo hipoglosso e verificaram maiores taxas de sucesso naqueles que apresentavam IAH menor que 50 eventos/hora, IMC menor que 32kg/m<sup>2</sup> e ausência de colapso palatal concêntrico à sonoendoscopia. Posteriormente, Vanderveken *et al.* (2013) encontraram dado semelhante,

com melhores resultados da cirurgia para estimulador do nervo hipoglosso naqueles que não apresentavam colapso palatal concêntrico à sonoendoscopia. Diante desses resultados, a presença de colapso palatal concêntrico à sonoendoscopia se tornou um critério de exclusão para a indicação cirúrgica do estimulador do nervo hipoglosso (Strollo *et al.*, 2014; Steffen *et al.*, 2015).

Entretanto, Blumen *et al.* (2015) realizaram a sonoendoscopia induzida por propofol em pacientes apneicos que seriam submetidos a tratamento cirúrgico. A sonoendoscopia não foi considerada na escolha da técnica a ser utilizada. A taxa de sucesso geral foi de 58%. Ao se compararem retrospectivamente os resultados das cirurgias e das sonoendoscopias, somente 43% dos casos de sucesso tiveram todos os locais de obstrução tratados. Além disso, dentre os casos de falha terapêutica, 60% tiveram todos os locais de obstrução tratados. Koutsourelakis *et al.* (2012) basearam-se na sonoendoscopia induzida por propofol para escolha da cirurgia em 49 pacientes apneicos. Obteve-se sucesso apenas 47% dos casos. Taxas de sucesso semelhante (56%) foram encontradas por Soares *et al.* (2012), que rotineiramente realizam sonoendoscopia induzida por propofol para realização de tratamento cirúrgico sítio-específico. Nos estudos de Koutsourelakis *et al.* (2012); Soares *et al.* (2012) e Blumen *et al.* (2015), pode-se observar que a sonoendoscopia com sono induzido por propofol não foi capaz de melhorar o sucesso cirúrgico. Isso pode ser justificado pela sua realização com o uso do propofol, que pode alterar os padrões de obstrução visualizados no exame, conforme será descrito adiante.

### 3.3 Sedação

O sedativo ideal durante a sonoendoscopia deve induzir o paciente ao sono mais fisiológico possível, enquanto respira espontaneamente em ar ambiente, com quedas da saturação periférica de oxigênio (Sat O<sub>2</sub>) semelhantes às que ocorrem durante sono natural. Além disso, a droga não deve induzir alterações significativas na colapsabilidade da faringe e nem no *drive* respiratório (Kandil *et al.*, 2016). No entanto, não há na literatura estudo comparativo entre a sonoendoscopia durante sono natural e durante sono induzido por drogas.

Atualmente, as drogas mais utilizadas na sedação durante a realização da sonoendoscopia são propofol, midazolam e dexmedetomidina, sendo a primeira a mais comumente utilizada (Rabelo *et al.*, 2013; de Vito *et al.*, 2014; Cho *et al.*, 2015; Kuyruklyildiz *et al.*, 2015; Capasso *et al.*, 2016; Kandil *et al.*, 2016; Shteamer e Dedhia, 2017; Yoon *et al.*, 2016).

#### 3.3.1 Monitorização da sedação

O índice bispectral (BIS) é um parâmetro multifatorial do eletroencefalograma (EEG) que permite a monitorização da anestesia (Liu *et al.*, 1997). Informa sinais eletroencefalográficos do paciente em uma escala que varia entre 0 (silêncio no EEG) a 100 (totalmente acordado), e reflete a profundidade da sedação e da consciência (Sigl e Chamoun, 1994). O BIS tem sido usado amplamente durante anestesia geral e em procedimentos a fim de evitar sedação excessiva, de reduzir efeitos colaterais e de evitar despertares durante a anestesia (Myles *et al.*, 2004). Revisão sistemática

realizada pela organização *Cochrane Library* encontrou que a anestesia monitorizada pelo BIS pode diminuir o risco de despertar intraoperatório, além de reduzir a dose de propofol utilizada, o tempo de recuperação de consciência e a duração da permanência no setor de recuperação pós-anestésica (Punjasawadwong *et al.*, 2014).

Giménez *et al.* (2017) correlacionaram dados polissonográficos com resultados obtidos pela monitorização com BIS em pacientes não apneicos. Primeiramente, mostraram que os valores de BIS diminuía a medida em que o sono aprofundava e que eram capazes de diferenciar entre sono leve (N1 e N2) e sono profundo (N3). Além disso, os valores de BIS entre 55 a 80, entre 80 e 90 e menores que 40 correlacionaram, respectivamente, com sono leve (N1 e N2), REM e sono de ondas lentas. Abdullah *et al.* (2013) correlacionaram o valor de BIS e a fase do sono em que o paciente se encontrava durante sono natural e encontraram que, durante os estágios N1, N2 e N3, apresentava o valor médio de BIS de 79, 73 e 53.

Em 2012, Babar-Craig *et al.* realizaram a monitorização pelo BIS em polissonografia durante sono natural e, posteriormente, em sonoendoscopia durante sono induzido por drogas e evidenciaram valores de BIS semelhantes nos dois momentos. Desde então, tem sido utilizado para monitorização da profundidade da sedação (Abdullah *et al.*, 2013; de Vito *et al.*, 2014; Lo *et al.*, 2015).

Baseando nisso, o Consenso Europeu de Sonoendoscopia recomendou que valores de BIS entre 50 e 70 como o nível de sedação indicado para a realização do exame (de Vito *et al.*, 2014).

### 3.3.2 Sedação com propofol

Embora o mecanismo exato de ação para sedação do propofol seja desconhecido, algumas de suas ações foram elucidadas. Trata-se de um depressivo global do sistema nervoso central que ativa receptores GABA-A diretamente, inibe o receptor N-metil-D-aspartato e modula canais de cálcio. O propofol induz sedação rapidamente e sua metabolização também é feita em curto período, características importantes para a sua utilização na realização da sonoendoscopia (Kotani *et al.*, 2008). O início de ação é quase imediato após injeção endovenosa. Sua meia-vida é curta (45-55 minutos) e sua duração de ação, ainda menor. É metabolizado no fígado em um metabólito inativo e é excretado na urina. Assim, não há efeito de acúmulo da droga (Blumen *et al.*, 2017). Os efeitos sedativos do propofol são provenientes de sua ativação de receptores GABA-A em regiões hipotalâmicas que são responsáveis pelo início do sono, notadamente o núcleo túbero-mamilar e o núcleo pré-óptico (Nelson *et al.*, 2002; Zecharia *et al.*, 2009; Yanovsky *et al.*, 2012), embora outros estudos sugerem que o propofol pode exercer seus efeitos inicialmente no tálamo (Baker *et al.*, 2014).

O início da sedação com propofol induz sono de ondas lentas semelhante àsquelas encontrados no sono natural em estágio não-REM. As ondas lentas no sono induzido pelo propofol são originadas em áreas do sistema nervoso central semelhantes àsquelas originadas no sono natural e também se propagam pelas mesmas vias no córtex cerebral. Entretanto, o sono de ondas lentas induzido pelo propofol não apresentou fibras do fuso, em contraste ao sono de ondas lentas durante sono natural (Murphy *et al.*, 2011).



Rabelo *et al.* (2013) avaliaram os efeitos do propofol no sono e não encontraram diferenças no IAH e nem na Sat O<sub>2</sub> média, embora houvesse uma diminuição estatisticamente significativa da Sat O<sub>2</sub> mínima (91,1 vs. 87,6%). Em relação à macroarquitetura do sono, houve aumento do sono N3 com a abolição do sono REM durante sedação. Não houve indução de ronco no grupo controle com o uso do propofol.

A maioria dos autores não descreve efeitos colaterais importantes com o uso do propofol durante a sonoendoscopia (Rabelo *et al.*, 2010; Ravesloot e de Vries, 2011). Apneia central e quedas da saturação periférica de oxigênio foram descritas. Nesses casos, suplementação de oxigênio, adaptação temporária de CPAP ou tração anterior da mandíbula são úteis (Salamanca *et al.*, 2013; Blumen *et al.*, 2017).

A influência do propofol na colapsabilidade da via aérea foi investigada por Eastwood *et al.* (2005) que avaliou a pressão crítica de colapso faríngeo, o pico de fluxo inspiratório durante a restrição ao fluxo aéreo e a atividade do músculo genioglosso por eletromiografia (EMG). Os autores demonstraram que, à medida que se aumenta a dose de propofol, a colapsabilidade da VAS aumentou, o PFI diminuiu e a atividade fásica do músculo genioglosso diminuiu. Hillman *et al.* (2009) também avaliaram PCrit e EMG de músculo genioglosso durante sedação com propofol e encontraram resultados equivalentes. Também verificaram que, no momento da perda de consciência durante a sedação com propofol, houve diminuição súbita acentuada nos valores de BIS, e esses valores continuavam a diminuir a medida em que a concentração do propofol aumentava.

A redução da atividade eletromiográfica do músculo genioglosso pode ser explicado pela supressão de sua atividade pelo propofol via receptores GABA presentes no núcleo motor do nervo hipoglosso (O'Brien e Berger, 1999). Além disso, o propofol inibe mecanorreceptores sensíveis a pressão localizados na VAS, que ativam a contração do músculo genioglosso a medida em que a pressão intraluminal se torna mais negativa (Mathew *et al.*, 1982; Eastwood *et al.*, 2005). Dessa forma, o propofol pode aumentar a colapsabilidade da faringe, sendo este efeito dose-dependente.

De fato, Hong *et al.* (2013) realizaram sonoendoscopia com midazolam e propofol em apneicos e compararam os resultados endoscópicos entre sedação leve (quando o paciente iniciava o sono) e sedação mais profunda (BIS menor que 70) e encontraram maior colapsabilidade nas regiões retropalatal e retrolingual na segunda situação. Kellner *et al.* (2016) mostraram que há um estreitamento da VAS à sonoendoscopia com propofol à medida em que a sedação se torna mais profunda. Borek *et al.* (2012) também evidenciaram redução da permeabilidade da via aérea com sedação profunda, ao avaliar as dimensões das regiões retropalatal, retrolingual e epiglótica durante sonoendoscopia com propofol. Apesar de demonstrarem estreitamento da VAS à sonoendoscopia com propofol, nenhum desses três estudos avaliou o impacto de tal estreitamento no fluxo aéreo e na ocorrência de eventos respiratórios obstrutivos (apneia e hipopneia).

Diante disso, para se obter sedação adequada para a realização do exame com poucas interferências na VAS, deve-se utilizar a menor dose possível do propofol. Em 2001, Roblin *et al.* introduziram o uso da infusão alvo-controlada (IAC) do propofol durante a sonoendoscopia. Para isso, deve ser utilizado o Diprifusor<sup>®</sup> (de Vito *et al.*, 2011). Esse dispositivo calcula a quantidade e velocidade de infusão do propofol através de parâmetros conhecidos do paciente (peso, altura e idade) e de um algoritmo baseado nas características farmacocinéticas que influenciam na distribuição e na eliminação da droga. O modelo opera em tempo real para alcançar e manter uma concentração sanguínea predita e selecionada pelo anestesiológista, o que é chamada de IAC. Ela permite atingir sedação mais estável e com menos eventos respiratórios em relação à infusão com *bolus* de propofol, sendo, portanto, mais segura.

O Consenso Europeu de Sonoendoscopia recomenda o uso do propofol utilizando a IAC com dose inicial de 1,5-3 µg/mL, com aumentos da taxa de 0,2 a 0,5 µg/mL até sedação adequada, isto é, níveis de BIS entre 50-70 (de Vito *et al.*, 2014).

### 3.4 Uso de Zolpidem para Indução do Sono

O zolpidem é um hipnótico de segunda geração com alto perfil de segurança. Age como agonista do receptor gaba-A  $\alpha 1$  seletivo (Sukys-Claudino *et al.*, 2010). Tem alta especificidade por receptores diazepínicos, entretanto, comparado com os benzodiazepínicos, não tem efeito relaxante muscular (Cirignotta *et al.*, 1988). A duração de seu efeito é curta, e apresenta meia vida de entre 1,5 a 2,4 horas e não tem metabólitos ativos (Salva e Costa, 1995). Estudo realizado em camundongos evidenciou que o zolpidem em altas doses não diminui nem a atividade eletromiográfica do músculo genioglosso, nem a estimulação diafragmática (Park *et al.*, 2008). Outro estudo com zopiclone, droga da mesma classe farmacológica e que age de maneira semelhante ao zolpidem (Sukys-Claudino *et al.*, 2010), mostrou que seu uso não altera a atividade eletromiográfica do músculo genioglosso em pacientes com SAOS (Carter *et al.*, 2016). Além disso, o zolpidem não aumenta o IAH e não altera a saturação periférica de oxigênio mínima à polissonografia (Berry e Patel, 2006). Em relação à arquitetura do sono, reduz a latência, com aumento de sua eficiência, sem alterações significativas dos estágios do sono (Cirignotta *et al.*, 1988; Feinberg *et al.*, 2000; Berry e Patel, 2006). Atualmente, seu uso tem sido recomendado quando necessário para melhorar a eficácia da polissonografia, com diminuição da necessidade de repetição do exame por sono insuficiente, sem impacto negativo na caracterização da SAOS (Lettieri *et al.*, 2005).

Diante do exposto, formulou-se a hipótese de que o propofol aumenta a colapsabilidade da faringe e diminui o *drive* respiratório durante a realização do exame de sonoendoscopia. Para testar as hipóteses expostas, pacientes apneicos foram submetidos a exame de sonoendoscopia durante sono natural e a sonoendoscopia durante sono induzido por propofol.

## **4 MÉTODOS**

A comparação dos resultados da sonoendoscopia nos pacientes com sono natural e sob sedação foi dada por um estudo transversal e paciente controlado. A pesquisa foi realizada no Laboratório de Sono do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e no Serviço de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP (HC-FMUSP). O estudo teve aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da instituição - Certificado de Apresentação para Apreciação Ética (CAAE) número 48685515.1.0000.0068 e parecer número 1.232.563 (Anexo A). O estudo foi registrado na base de dados *Clinical Trials*, número NCT03004014.

#### **4.1 Amostra**

Foram incluídos pacientes adultos portadores de SAOS com indicação de tratamento cirúrgico (faringoplastia lateral). A escolha do procedimento cirúrgico foi realizada em consulta ambulatorial pré-operatória, baseado no exame físico otorrinolaringológico e nasofibroscopia. Os resultados das sonoendoscopias não foram levados em consideração na decisão do procedimento cirúrgico adotado.

#### **4.1.1 Critérios de inclusão**

- Pacientes maiores que 18 anos
- Pacientes que realizaram polissonografia com IAH maior que cinco eventos/hora associado a sintomas de SAOS ou IAH maior que 15 eventos/hora.
- Pacientes com indicação clínica de tratamento cirúrgico com faringoplastia lateral para SAOS. Os pacientes optaram pelo tratamento cirúrgico após orientação adequada quanto aos benefícios e aos riscos de todos tratamentos disponíveis (cirúrgicos e não cirúrgicos).
- Pacientes que aceitaram e assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido sobre a pesquisa proposta (Anexo B).

#### **4.1.2 Critérios de exclusão**

- Pacientes portadores de doenças respiratórias, cardíacas ou renais graves ou descompensadas.
- Pacientes com obstrução nasal ou alterações anatômicas nasais, como desvios septais obstrutivos, polipose nasal e hipertrofia de cornetos inferiores.
- Pacientes portadores de doenças neuromusculares.
- Pacientes que apresentam outros distúrbios do sono, tais como parassonias, insônia primária ou narcolepsia.



- Pacientes em uso de medicações com ação no Sistema Nervoso Central, tais como os opioides, benzodiazepínicos e relaxantes musculares.
- Pacientes portadores de diabetes ou hipertireoidismo não controlados.

#### **4.2 Descrição do Estudo**

Os pacientes do Ambulatório de Apneia Obstrutiva do Sono do Serviço de Bucofaringolaringologia da Divisão de Clínica Otorrinolaringológica do HC-FMUSP com indicação clínica de tratamento cirúrgico da SAOS foram convidados a participar da presente pesquisa. Os pacientes que se recusaram a participar tiveram seu tratamento garantido e da mesma maneira, pela mesma equipe médica, com o mesmo seguimento ambulatorial.

Após assinar o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo B), foi avaliado se o paciente apresentava os critérios de inclusão para participar do estudo.

O estudo foi realizado em quatro etapas (Figura 2):

- 1<sup>a</sup>. Avaliação clínica e nasofibroscopia.
- 2<sup>a</sup>. Polissonografia de noite inteira tipo 1: foi realizada em todos os pacientes anteriormente às sonoendoscopias. Os exames de polissonografia foram realizados no Laboratório do Sono do Instituto do Coração (INCOR).

- 3ª. Sonoendoscopia durante o sono natural realizado durante a noite, também no Laboratório de Sono do INCOR, 1 dia após a polissonografia da segunda etapa.
- 4ª. Sonoendoscopia durante sono induzido por propofol imediatamente antes do procedimento operatório, realizada no Centro Cirúrgico do Instituto Central do HC-FMUSP, 2 dias após a primeira sonoendoscopia.



Figura 2 - Fluxograma com o desenho experimental

#### 4.2.1 Avaliação clínica e questionários

Todos os pacientes foram avaliados através de anamnese e exame físico detalhados, sendo coletados os seguintes dados: altura, peso, circunferência cervical (CC), nasofibroscopia, avaliação da cavidade oral, presença de comorbidades e medicações em uso. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado através da equação  $\text{peso(kg)}/\text{altura(m)}^2$ . A CC foi obtida pela medida em cm da circunferência horizontal que passa pela borda superior da membrana cricotireoidea com o paciente em ortostatismo (Hoffstein e Mateika, 1992). A orofaringe foi avaliada de acordo com a classificação de Mallampati modificado, e os pacientes foram classificados de acordo com Sistema de Estadiamento de Friedman (Friedman *et al.*, 2005). Os pacientes foram orientados a evitar consumo de álcool, exercícios físicos extenuantes e privação de sono nas 24 horas que antecediam os exames.

Os pacientes também foram avaliados através do questionário de Berlin (Netzer *et al.*, 1999), que avalia o risco para SAOS, e da escala de sonolência de Epworth (Johns, 1991) (Anexo C). O questionário de Berlin é autoaplicável, com nove perguntas diretas, divididas em três categorias

A primeira categoria avalia a presença e a intensidade do ronco, com as seguintes perguntas:

- Você ronca?
- Qual a intensidade do ronco?
- Qual a frequência do seu ronco?
- Seu ronco incomoda outras pessoas?
- Com qual frequência suas paradas respiratórias foram percebidas?

A segunda avalia o provável impacto da apneia com três perguntas:

- Você se sente cansado ao acordar?
- Você se sente cansado durante o dia?
- Você alguma vez dormiu enquanto dirigia?

A terceira categoria avalia a presença de Hipertensão Arterial Sistêmica.

A constatação de duas ou mais categorias positivas indica alto risco para a presença de SAOS.

A escala de sonolência de Epworth é um questionário simples, auto-aplicável, e avalia a chance de cochilar (pontuada como 0 – nenhuma chance, 1 – pequena chance, 2 – moderada chance e 3 alta chance) em situações específicas:

- Sentado e lendo;
- Assistindo televisão;
- Sentado em lugar público (cinema, igreja, sala de espera);
- Como passageiro de trem, carro ou ônibus andando uma hora sem parar;
- Deitado para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem;
- Sentado calmamente após o almoço (sem álcool);
- Sentado e conversando com alguém;
- Dirigindo um carro enquanto para alguns minutos ao pegar trânsito intenso.

A pontuação final é obtida somando-se as 8 notas assinaladas pelo indivíduo e o resultado varia entre 0 a 24 pontos: até 10 é considerada normal, acima de 10 pontos é considerado sonolência diurna excessiva.

#### **4.2.2 Polissonografia**

Os pacientes dormiram no laboratório do sono para realizar uma polissonografia tipo 1 de noite inteira (Embla System Inc., USA), com objetivo de determinar a gravidade da apneia e as características do sono. Foram monitorizados os seguintes parâmetros eletrofisiológicos: EEG (6 canais), eletro-oculograma (2 canais), eletromiograma submentoniano e tibial anterior, sensor de ronco, fluxo aéreo por cânula de pressão e termistor, cinta torácica e abdominal, eletrocardiograma, sensor de posição e oxímetro de pulso. A polissonografia foi interpretada por um investigador capacitado segundo os critérios da Academia Americana de Sono 2015 (Berry *et al.*, 2015). A apneia foi definida pela cessação do fluxo (termistor) por pelo menos 10 segundos e a hipopneia por uma redução do fluxo maior que 30% (cânula de pressão) por pelo menos 10 segundos, associado a uma queda da saturação periférica de oxigênio de pelo menos 3% ou a um despertar. O Índice de Apneia Hipopneia (IAH) foi calculado pela soma dos eventos de apneia e de hipopneia dividido pelo tempo total de sono, obtendo o resultado em eventos/hora.

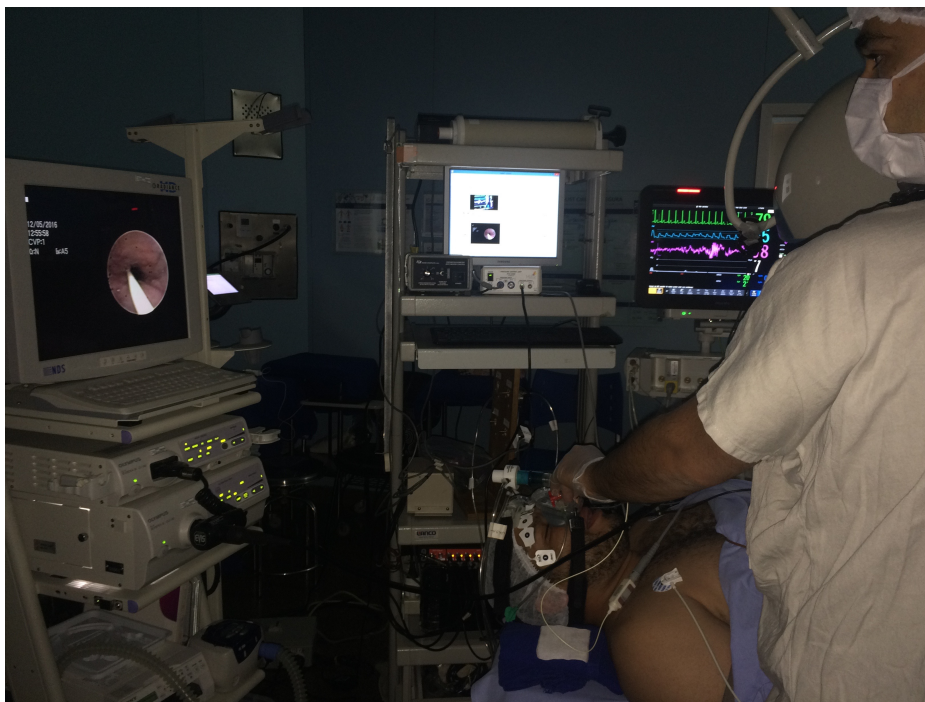
### 4.2.3 Sonoendoscopia

Todos os exames de sonoendoscopia foram realizados em ambiente escuro e silencioso pela mesma equipe médica (Figuras 3 e 4). Foram aplicados descongestionante nasal (oximetazolina 0,025%, 3 gotas em cada narina) e anestesia tópica com lidocaína spray (1 jato ou 10 mg) em cada narina, evitando anestesia da faringe. Os indivíduos permaneceram todo o tempo em posição supina, com travesseiro confortável, e utilizaram uma máscara nasal conectada a um pneumotacógrafo aquecido (modelo 3700A, Hans Rudolf, Kansas City, MO) e a um transdutor de pressão diferencial (Validyne, Northridge, CA) para medição do fluxo aéreo. A pressão da máscara foi medida continuamente e foi simultaneamente gravada em um canal separado do equipamento de polissonografia. A faringe foi visualizada com um broncoscópio pediátrico de 2,8 mm de diâmetro com canal de trabalho (Olympus, Japão). O endoscópio foi passado por um orifício selado na máscara nasal e introduzido pela narina direita. A pressão intraluminal da faringe foi monitorizada através de um cateter de 1,9 mm de diâmetro (Millar, Houston, TX, USA). O cateter também foi passado por orifício selado na máscara nasal, introduzido pela fossa nasal esquerda e posicionado 1 cm abaixo da base da língua sob visualização endoscópica. Os sinais amostrados foram registrados em um sistema de aquisição de dados Spike2 (Cambridge, UK) (Figura 5).



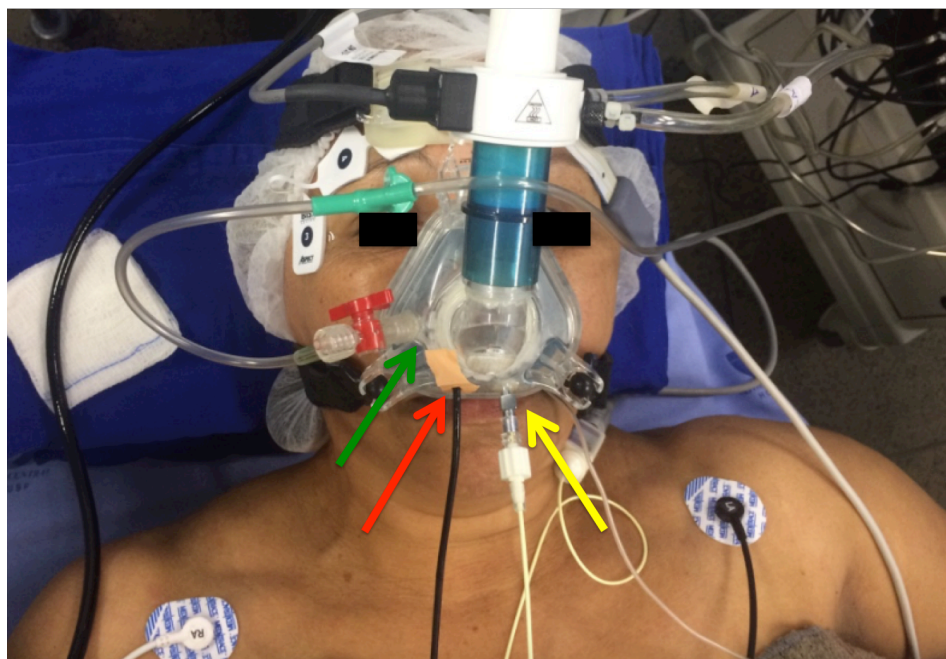
A Sonoendoscopia durante sono natural foi realizada no Laboratório de Sono do INCOR-HCFMUSP. A paciente está monitorizada com polissonografia em tempo real.

**Figura 3 - Realização da sonoendoscopia durante sono natural**



A sonoendoscopia durante sono induzido foi realizada no Centro Cirúrgico do Instituto Central do HC-FMUSP. O paciente está monitorizado com BIS.

**Figura 4 - Realização da sonoendoscopia durante sono induzido por propofol**



Paciente em uso de máscara nasal durante o exame. A seta amarela identifica o local de passagem do cateter faríngeo, conectado hermeticamente à máscara. A seta vermelha identifica a passagem do broncoscópio por máscara selada. A seta verde identifica a conexão de sensor de pressão da máscara para medida da pressão do CPAP.

**Figura 5 - Passagem do broncoscópio e do cateter faríngeo pela máscara nasal vedada**



Durante o exame, o endoscópio foi posicionado em dois locais da faringe: um nível acima do palato e outro nível abaixo do palato para avaliação da parede lateral da faringe, da língua e da epiglote. As imagens foram adquiridas a 30 quadros por segundo, enviadas para um computador pessoal após conversão analógico-digital (510, Pinnacle Systems, USA) e sincronizadas com os demais sinais biológicos através de um sistema de aquisição de dados (Power 1401, Cambridge Eletronic Design).

Nos exames de sonoendoscopia durante sono natural, os pacientes receberam hemitartarato de zolpidem 10 mg via oral 30 minutos antes do início do exame para facilitar a indução do sono no paciente monitorizado.

#### 4.2.4 Sedação

A sedação durante a sonoendoscopia sob sedação com propofol foi realizada por médico anesthesiologista no Centro Cirúrgico do Instituto Central do HC-FMUSP. Foi utilizado um monitor de sedação para avaliar a profundidade de sedação - *Bispectral Index* (BIS, Covidien, USA). O alvo de sedação foi um valor do BIS entre 50 a 70 (de Vito *et al.*, 2014). A sedação com propofol foi realizada com o bomba de infusão contínua (Diprifusor) (de Vito *et al.*, 2014). A medicação foi administrada de acordo com infusão alvo-controlada (IAC):

- Inicialmente foi administrada dose para IAC de 1,5 µg/mL.
- A cada 1 minuto foi avaliado o grau de sedação do paciente de acordo com a escala de Ramsay (Ramsay *et al.*, 1974):

- Nível 1 – Paciente está ansioso, agitado.
  - Nível 2 – Paciente está orientado, tranquilo, cooperativo.
  - Nível 3 – Paciente somente responde a comando.
  - Nível 4 – Paciente responde rapidamente ao toque glabellar leve ou estímulo sonoro.
  - Nível 5 – Paciente responde lentamente ao toque glabellar ou estímulo sonoro.
  - Nível 6 – Paciente não responsivo.
- A dose foi aumentada de 0,1-0,2 $\mu$ g/mL até que houvesse sedação adequada, i.e., escala de sedação de Ramsay nível 5 (Rodríguez-Bruno *et al.*, 2009; Kezirian *et al.*, 2010) e BIS entre 50-70 (de Vito *et al.*, 2014).

### **4.3 Desfechos**

#### **4.3.1 Classificação de VOTE modificada**

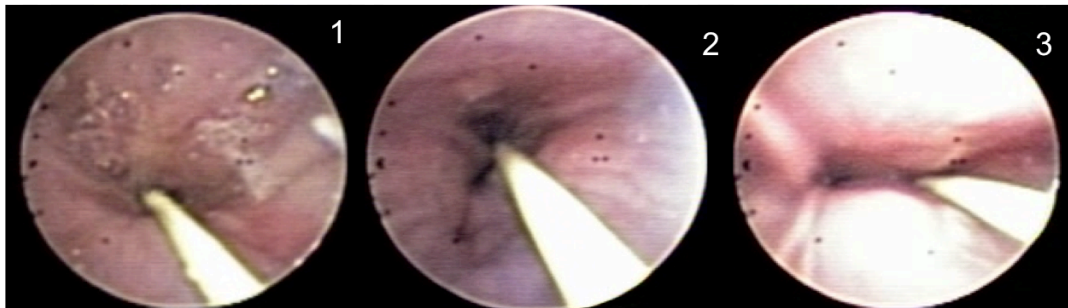
As estruturas que causam obstrução da VAS e suas configurações foram classificadas pelo sistema VOTE, descrito por Kezirian *et al.* (2011) (Tabela 1 e Figuras 6 e 7). Somente a classificação “obstrução completa” foi levada em consideração, visto que obstrução parcial não impactou em alterações significativas do fluxo aéreo, que era monitorado durante as sonoendoscopias. Foram gravados vídeos dos exames de sonoendoscopia realizados em sono natural e em sono induzido. Os vídeos foram randomizados e identificados por números aleatórios para não identificar nem o paciente ao qual ele pertence e nem se o exame foi realizado durante

sono natural ou durante sono induzido por propofol. Posteriormente, foram analisados por dois examinadores cegados, competentes para classificá-los. Em caso de discordância, um terceiro examinador desempatou.

**Tabela 1 - Classificação de VOTE modificada**

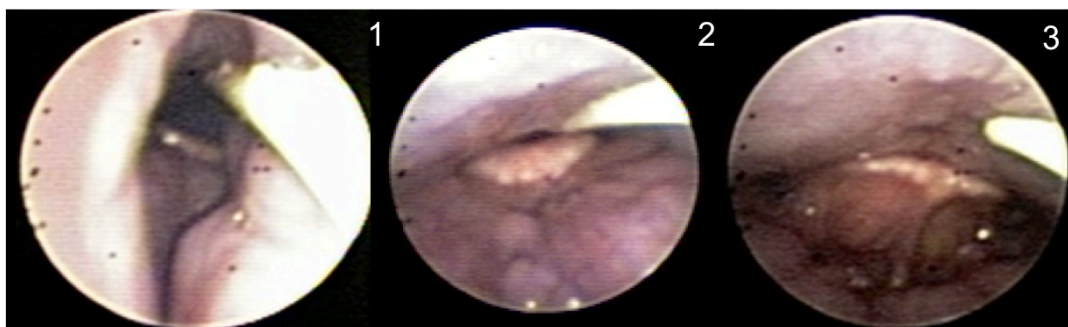
Sítio de obstrução	Configuração do colapso		
	Ântero-posterior	Látero-lateral	Concêntrico
Palato			
Orofaringe	■		■
Língua		■	
Epiglote			■

Fonte: Kezirian *et al.* (2011)



Endoscópio localizado acima do palato. A figura mostra os padrões de colapso completos do palato (*velum*) 1 – concêntrico, 2 – látero-lateral, 3 – anteroposterior

**Figura 6 - Classificação de VOTE – visão endoscópica supra-palatal**



Endoscópio localizado imediatamente abaixo do palato. 1 – Colapso látero-lateral de orofaringe, 2 – Colapso anteroposterior de língua, 3 – Colapso anteroposterior de epiglote

**Figura 7- Classificação de VOTE – visão endoscópica infra-palatal**

As classificações da sonoendoscopia foram realizadas durante sono N2 e N3 na sonoendoscopia no sono natural e durante monitorização de BIS entre 50-70 durante sono induzido por propofol. Além disso, foram realizadas durante a respiração sem CPAP.

A quantidade de estruturas colapsadas na sonoendoscopia foi dada pela somatória da presença de colapso faríngeo dos quatro sítios (palato, orofaringe, base de língua e epiglote), sendo que para cada sítio colapsado atribuímos 1 ponto. Por exemplo, a quantidade de estruturas faríngeas colapsadas era 0 quando não se identificou colapso, e, quando o colapso era presente nos quatro sítios, era 4.

Considerou-se o sítio de obstrução e a configuração do colapso somente quando houve obstrução completa do segmento. As células negras refletem o fato de que a configuração do sítio correspondente não é possível de ocorrer.

#### **4.3.2 Pico de Fluxo Inspiratório, Dependência do Esforço Negativo e *Driving Pressure***

A limitação inspiratória ao fluxo aéreo é definida pela ausência de aumento do fluxo inspiratório a despeito da redução da pressão faríngea. Durante as sonoendoscopias foi utilizado CPAP para indução de limitação de fluxo aéreo estável (Figuras 6 e 7). Foram utilizados diversos níveis pressóricos com o CPAP nas duas situações para possibilitar a comparação

dos dados de PFI, da DEN e do DP em uma mesma pressão. Em alguns casos, a comparação foi feita em pressão atmosférica, sem o uso do CPAP.

Como o propofol pode levar à hipotonia muscular aumento da colapsabilidade da faringe (Eastwood *et al.*, 2005; Hillman *et al.*, 2009), foram determinados o PFI e a DEN como medidas da colapsabilidade da faringe durante limitação do fluxo inspiratório. Como o propofol pode também reduzir o *drive* respiratório, foi determinado o *driving pressure* como medida do *drive* respiratório.

O PFI se associa com as dimensões da VAS e com a colapsabilidade da faringe durante limitação do fluxo aéreo foi avaliado durante a limitação de fluxo aéreo (Isono *et al.*, 1997; Azarbarzin *et al.*, 2017). A DEN é definida pela variação do fluxo inspiratório durante a limitação de fluxo, medida entre o PFI e o fluxo verificado no pico de pressão negativa da faringe.

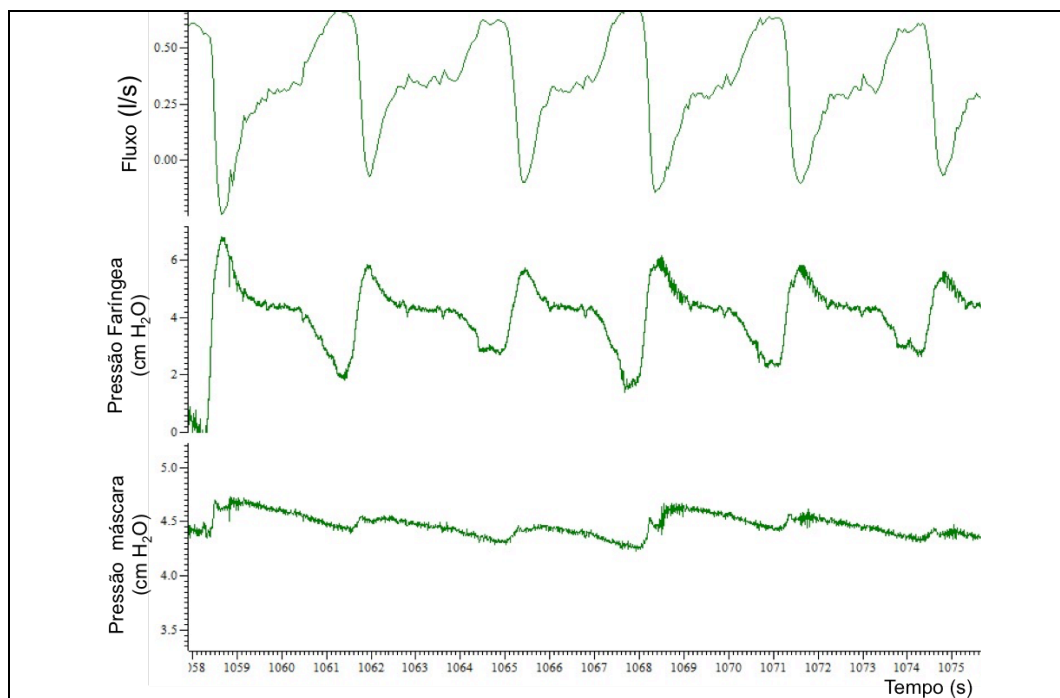
A DEN pode ser considerada uma medida de complacência da estrutura faríngea envolvida. A DEN foi calculada dividindo-se a medida do PFI menos a medida do fluxo respiratório durante a pressão faríngea mínima pelo pico de fluxo multiplicado por 100 (Figura 8) (Genta *et al.*, 2014).

$$DEN = \frac{\text{Pico de fluxo inspiratório} - \text{Fluxo na mínima pressão faríngea}}{\text{Pico de fluxo inspiratório}} \times 100$$

A DP reflete o *drive* respiratório através da geração de pressão inspiratória durante a limitação do fluxo aéreo, e foi calculado pela diferença entre as medidas da pressão faríngea mínima e a pressão faríngea no início da inspiração em um mesmo ciclo respiratório (Figura 8).

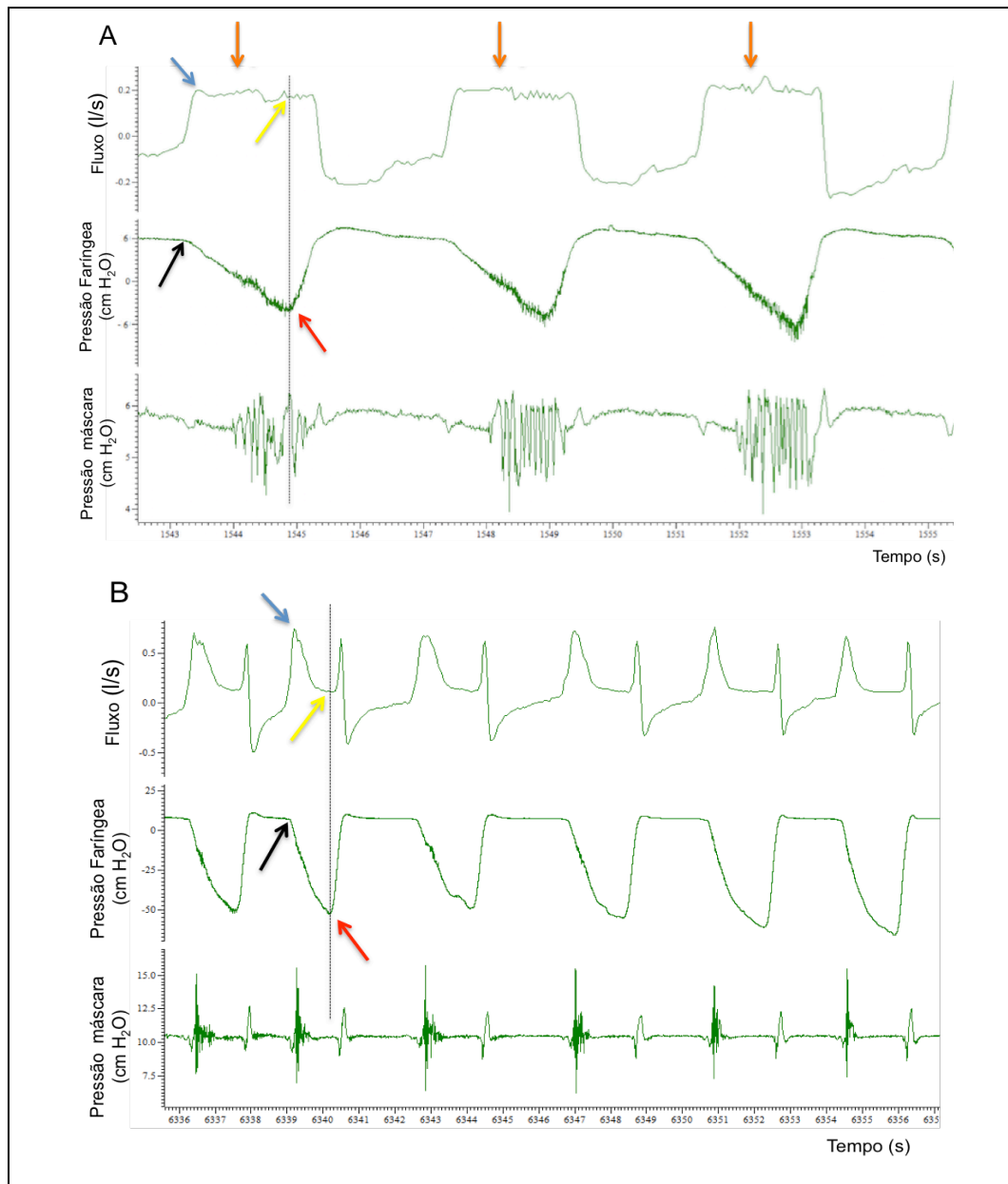
DP = Pressão faríngea no início da inspiração – Pressão Faríngea Mínima

O PFI, a DEN e o DP foram comparados entre os exames de cada paciente durante sono natural não-REM e com sono induzido por propofol com sedação adequada (5 pontos na escala de sedação de Ramsay e pontuação de BIS entre 50 e 70). Os valores de PFI, da DEN e do DP para cada paciente nas duas situações foram obtidos durante uma mesma pressão na máscara nasal (pressão atmosférica ou pressão oferecida por CPAP). Os dados foram coletados durante respiração regular e estável, de pelo menos cinco ciclos respiratórios consecutivos sob limitação do fluxo inspiratório, em diferentes momentos do exame.



Os canais do gráfico acima, de superior para inferior, correspondem ao fluxo aéreo, pressão faríngea e pressão na máscara. Nota-se que não houve restrição ao fluxo aéreo neste trecho, sem achatamento da curva de fluxo. Nesse paciente, a pressão na máscara oferecida pelo CPAP está em 4,5 cm H<sub>2</sub>O.

**Figura 8 - Registro do fluxo aéreo através de pneumotacógrafo, pressão faríngea e pressão da máscara de CPAP**



A - . Exemplo de limitação ao fluxo inspiratório com DEN pequeno. As setas laranja marcam momentos em que houve limitação do fluxo aéreo, com achatamento da curva de fluxo inspiratório. Nota-se que há diminuição progressiva da pressão faríngea setas vermelhas, sem que haja aumento do fluxo inspiratório. A DEN pode ser avaliada na curva de fluxo pela diferença relativa do pico de fluxo inspiratório (setas azuis) e do fluxo durante a pressão faríngea mínima (setas amarelas). A DP pode ser avaliada pela diferença entre a pressão faríngea mínima (setas vermelhas) e a pressão no início da inspiração (setas pretas) B - Exemplo de limitação ao fluxo inspiratório com DEN acentuada. Note que o fluxo aéreo reduz significativamente à medida em que a pressão faríngea reduz.

**Figura 9 - Limitação de fluxo inspiratório, DEN e DP**

### 4.3.3 Duração do exame

Foram comparados os tempos para a realização da classificação de VOTE modificada nas sonoendoscopias durante sono natural e durante sono induzido por propofol. O momento inicial do exame foi considerado quando o paciente estava posicionado e monitorizado, em ambiente escuro e silencioso, aproximadamente 30 minutos após a ingestão de hemitartrato de zolpidem 10 mg nos exames durante sono natural e imediatamente antes do início da infusão do sedativo naqueles com sono induzido por propofol.

### 4.4 Análise Estatística

As características dos pacientes foram apresentadas como frequências e porcentagens para as variáveis categóricas e, para as variáveis contínuas, pelos valores da média  $\pm$  desvio padrão (valores mínimo e máximo) ou mediana [intervalo interquartil] quando necessário (distribuição não normal).

Utilizou-se o teste de McNemar para comparar a quantidade de estruturas colapsadas entre as sonoendoscopias, além de mudanças da classificação endoscópica (VOTE). Além disso, o coeficiente Kappa ( $\kappa$ ) permitiu obter a estimativa da concordância entre os exames. Landis e Koch (1977) propuseram uma escala de concordância para os valores do coeficiente  $\kappa$ : se  $\leq 0$  a concordância é pobre, entre 0,01-0,20 = leve, entre 0,21-0,40 = razoável, entre 0,41-0,60 = moderada, entre 0,61-0,80 = boa, entre 0,81-1 = quase perfeita.



Para a comparação das variáveis contínuas – dentre elas PFI, DEN, DP, Sat O<sub>2</sub> mínima, duração do exame, número de ciclos respiratórios avaliados e pressão faríngea durante a avaliação da DEN – foram utilizados o teste t pareado ou seu correspondente não paramétrico, teste de Wilcoxon. A avaliação de normalidade foi feita com o teste de Kolmogorov Smirnov.

Um valor de p inferior a 0,05 foi considerado estatisticamente significativo. As análises estatísticas foram realizadas no software estatístico SPSS v.18 for Windows e Stata/SE 11.0 for Windows.

#### **4.4.1 Cálculo amostral**

O cálculo amostral foi feito a partir da expectativa de que a sonoendoscopia sob sedação com propofol possa provocar o colapso de mais estruturas das VAS do que ocorre no exame durante sono natural. Por exemplo, indivíduos com colapso do palato isolado durante o sono natural poderiam apresentar colapso combinado do palato e outro sítio das VAS durante o exame sob sedação. Steinhart *et al.* (2000) avaliaram 323 pacientes submetidos a sonoendoscopia durante sedação com propofol e encontrou colapso de palato associado com outra estrutura da VAS em 35% dos casos. Assim, considerando o teste de McNemar, nível de significância de 0,05, poder de 80%, e a expectativa de que 35% dos pacientes com colapso isolado do palato durante o sono natural terão colapso combinado do palato de outro sítio da VAS durante sedação e 0% dos pacientes com colapso combinado durante o sono natural passarão a ter colapso isolado de palato, obteve-se o cálculo amostral de 20 pacientes (Benner, 1999).

## **5 RESULTADOS**

Foram estudados 23 pacientes, dois foram excluídos por dados insuficientes (problemas técnicos na gravação das imagens obtidas durante as sonoendoscopias). A amostra final incluiu 21 pacientes. As Tabelas 2 e 3 representam as características antropométricas, clínicas e polissonográficas dos sujeitos incluídos.

Dos 21 pacientes estudados, 14 eram homens e 13 eram obesos. Cerca de 43% apresentavam ao exame clínico a classificação de estágio III de Friedman, 52% eram hipertensos e 24% eram tabagistas. De acordo com a Escala de Sonolência de Epworth, 71% apresentavam sonolência excessiva diurna. A amostra foi constituída em sua maioria por pacientes com SAOS grave (57%), que apresentavam piora do IAH durante posição supina (média do IAH supino = 64 eventos/hora versus média do IAH = 43 eventos/hora), com baixos índices de Sat O<sub>2</sub> durante a polissonografia (Média de Sat O<sub>2</sub> mínima = 74%).

**Tabela 2 - Características clínicas**

<b>Características</b>	<b>Média ± DP (mínimo-máximo)</b>
Homens	14
Mulheres	7
Idade	43,9 ± 9,5 (26-62)
IMC, kg/m <sup>2</sup>	31,2 ± 3,95 (24-39,5)
Circunferência Cervical	41,5 ± 2,5 (36-46)
Tamanho das Amígdalas	
Grau 1	53%
Grau 2	33%
Grau 3	14%
Grau 4	0
Classificação de Mallampati	
I	10%
II	33%
III	57%
IV	0
Classificação de Friedman	
I	0
II	43%
III	57%
IV	0
Hipertensão Arterial	52%
Tabagismo	24%
Escala de Sonolência de Epworth	14 ± 6,9 (3-24)
Questionário de Berlin - alto risco	76%

DP = desvio padrão, IMC = índice de massa corporal

**Tabela 3 - Polissonografia basal**

<b>Parâmetros</b>	<b>Média ± DP (mínimo-máximo)</b>
Tempo total de sono, min	321,4 ± 59,6 (190-417)
Latência para sono, min	14,5 ± 18,9 (1- 78)
Eficiência do sono, %	82 ± 12 (50,9- 95,9)
N1, %	10,2 ± 5,6 (4- 25,9)
N2, %	57,6 ± 9,8 (42,9- 86,3)
N3, %	17,1 ± 8,5 (0- 30,8)
REM, %	14,9 ± 7,5 (0- 28,2)
Índice de despertares, /h	22,4 ± 20,0 (7,8- 93,1)
IAH, eventos/h	43,7 ± 29,9 (7,4- 108,7)
IAH supino, eventos/h	65,6 ± 35,0 (13,3-121,9)
Sat O <sub>2</sub> mínima, %	74,7 ± 7,3 (63-90)
Sat O <sub>2</sub> média, %	92,3 ± 2,3 (87,4-95,4)
Sat O <sub>2</sub> <90%, %	19,3 ± 23 (0,1-83,42)

Resultados: Média ± Desvio padrão, (máximo-mínimo). DP = Desvio padrão, REM = *rapid eyes movements*, IAH = índice de apneia/hipopneia, Sat O<sub>2</sub> = saturação periférica de oxigênio.

As características dos exames de sonoendoscopia estão descritas na Tabela 4. A duração média dos exames realizados durante sono natural foi maior (30,8 min versus 78,3 minutos -  $p < 0,001$ ). A concentração-alvo média de propofol para se atingir o nível de sedação adequada foi de 1,8  $\mu\text{g}/\text{mL}$ . Não houve diferença estatisticamente significativa entre as medidas de Sat  $\text{O}_2$  mínima nas duas situações ( $p = 0,09$ ).

**Tabela 4 - Características das sonoendoscopias**

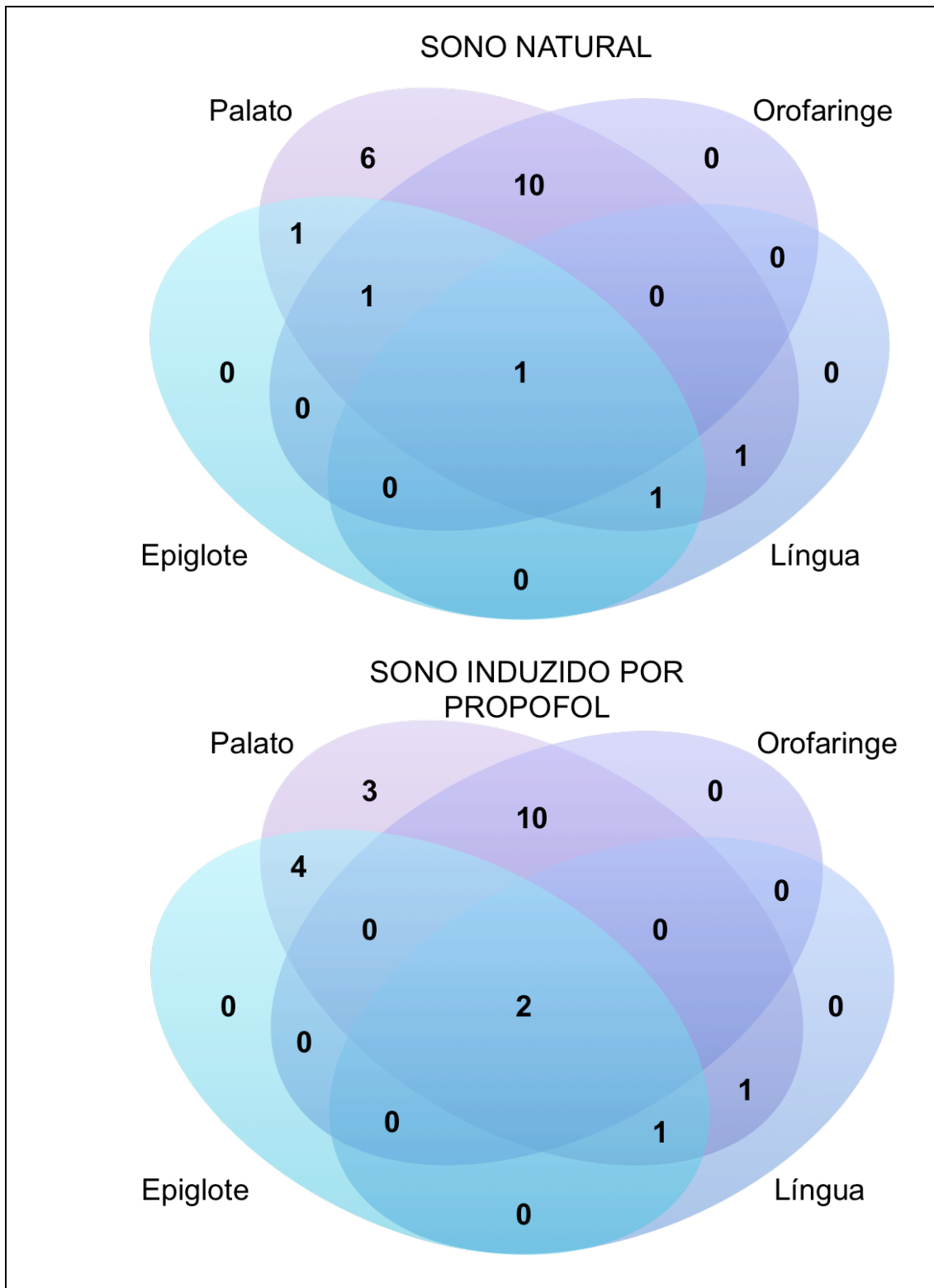
Característica	Sono Natural	Sono induzido por propofol
Duração total (min)	65 [51 - 108,5]	31 [28,5-34,5] *
Concentração-alvo de propofol atingida ( $\mu\text{g}/\text{mL}$ )	-	1,8 $\pm$ 0,3 (1,5-2,5)
Quantidade de propofol (mg)	-	337,5 $\pm$ 98,4 (190-530)
Sat $\text{O}_2$ mínima (%)	74,8 $\pm$ 7,3 (63-90)	77,7 $\pm$ 5,8 (70-92)

Resultados: Média  $\pm$  Desvio padrão, (máximo-mínimo) ou Mediana [intervalo interquartil]  
\*valor  $p < 0,001$ . Sat  $\text{O}_2$  = Saturação periférica de oxigênio.

Ao se avaliar a quantidade de sítios de colapso durante sono natural e sono induzido por propofol, não se encontrou diferença estatisticamente significativa ( $p = 0,453$ ) (Tabela 5). Os resultados da classificação dos sítios de colapso da faringe segundo a classificação de VOTE modificada estão descritos na Figura 10, nas Tabelas 6 e 7 e no Anexo D.

**Tabela 5 - Número de sítios de colapso completo**

Quantidade	Sono natural	Sono induzido por propofol	p
0	0	0	
1	6 (29%)	3 (14%)	0,453
2 ou mais	15 (71%)	18 (86%)	



Sítios de obstrução visualizados durante à sonoendoscopia durante sono natural e durante sono induzido por propofol

**Figura 10 - Diagrama de Venn com os sítios de obstrução conforme o tipo de sonoendoscopia**

**Tabela 6 - Sítio de obstrução completa à sonoendoscopia**

Sítio anatômico	Sono natural (%)	Sono induzido por propofol (%)	p	Kappa
Palato	21 (100)	21 (100)	-	1,000
Orofaringe	12 (57)	12 (57)	1,000	0,417
Língua	3 (14)	4(19)	1,000	0,829
Epiglote	4 (19)	7 (33)	0,250	0,640

Presença da obstrução completa encontrada em diferentes sítios da VAS.

**Tabela 7 - Configuração da obstrução palatal completa à sonoendoscopia**

Configuração do colapso	Sono natural (%)	Sono induzido por propofol (%)	p	Kappa
Anteroposterior	3 (14)	2 (10)		
Concêntrico	10 (48)	8 (38)	0,135	0,685
Látero-lateral	8 (38)	11 (52)		

Configuração da obstrução palatal completa encontrado durante os exames.

Houve colapso palatal em 100% dos pacientes nas duas situações estudadas ( $\kappa=1,000$ ). Foram calculados os índices de concordância de Kappa ( $\kappa$ ), observando-se forte concordância entre as medidas da região da língua entre os dois métodos ( $\kappa=0,829$ ); concordância substancial para as regiões do velum e epiglote ( $\kappa=0,685$  e  $640$  respectivamente), e uma concordância moderada para a região da orofaringe ( $\kappa=0,417$ ). Encontrou-se somente colapso anteroposterior de epiglote. Não houve diferença estatisticamente significativa entre os padrões de colapso do palato, da orofaringe, da língua e da epiglote nos exames realizados durante sono natural e sono induzido por propofol.

As avaliações do PFI, da DEN e do DP foram realizadas em 17 pacientes, visto que quatro apresentaram falhas técnicas durante a coleta dos dados. Seus resultados são ilustrados na Tabela 8. Em média, avaliou-

se 21 ( $\pm 12$ ) ciclos respiratórios durante sono natural e 18 ( $\pm 6$ ) durante sono induzido por propofol ( $p=0,368$ ). Não houve diferenças estatisticamente significantes entre os dados nas duas situações. A avaliação dos dados do PFI, da DEN e do DP foram realizados em uma mesma pressão na máscara nos dois exames para cada paciente, com valor médio de  $3,4 \pm 2,7$  cmH<sub>2</sub>O. As pressões faríngeas durante a avaliação da DEN foram semelhantes nos 2 exames ( $p=0,554$ ).

**Tabela 8 - Dados do PFI, DEN E DP durante as sonoendoscopias**

Medida	Sono natural	Sono Induzido por propofol	p
PFI (l/s)	0,288 [0,233-0,360]	0,289 [0,262-0,356]	0,655
DEN (%)	39,7 $\pm$ 21,3	43,4 $\pm$ 18,8	0,228
DP (cmH <sub>2</sub> O)	12,9 [8,2-23,3]	14,5 [9,9-22,1]	0,379
Ciclos respiratórios avaliados	19 [8-32]	15 [11-24]	0,368
Pressão da máscara (mmHg)	3,4 $\pm$ 2,7	3,4 $\pm$ 2,7	-
Pressão faríngea durante avaliação da DEN (cmH <sub>2</sub> O)	-9,8 [-13,2- -7,8]	-11,5 [-22,1- -6,6]	0,554

Pressão da máscara na qual se analisou o PFI, DEN e DP. Resultados: Média  $\pm$  Desvio padrão ou Mediana [intervalo interquartil], PFI = Pico de Fluxo Inspiratório, DEN = Dependência do Esforço Negativo, DP = *Driving Pressure*



## **6 DISCUSSÃO**

O presente estudo teve como objetivo principal avaliar se o uso do propofol interfere na colapsabilidade da faringe durante o exame de sonoendoscopia. Observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa no número de estruturas envolvidas no colapso da via aérea superior nos exames de sonoendoscopia realizadas durante sono natural e durante sono induzido por propofol. Além disso, como não foram encontradas diferenças nas medidas do PFI e da DEN, a colapsabilidade da faringe também foi semelhante nas duas situações. Por fim, o *drive* respiratório medido pelo *driving* pressure não foi alterado pelo uso do propofol durante o exame de sonoendoscopia.

### **6.1 Resultados endoscópicos**

A classificação de VOTE descrita por Kezirian e De Vries (2011) é a mais comumente utilizada na interpretação dos resultados endoscópicos da sonoendoscopia (Dijemeni *et al.*, 2017). Durante a análise dos vídeos das sonoendoscopias, percebeu-se que a classificação do grau de colapso definida como “parcial”, isto é, obstrução de 50% a 75% da via aérea, nunca apresentava limitação do fluxo aéreo e, conseqüentemente, não causava hipopneia ou apneia. Por isso, decidiu-se não considerá-la na análise dos

dados. A monitorização do fluxo aéreo pode ser útil para avaliar se o fenómeno anatómico obstrutivo observado durante a sonoendoscopia realmente tem impacto na ventilação do paciente, causando a limitação do fluxo ou a apneia. Além disso, a subjetividade do exame diminui ao se basear nas alterações quantitativas do fluxo aéreo.

O grupo estudado apresentou à sonoendoscopia durante sono natural obstrução palatal, de orofaringe, da língua e da epiglote em 100%, 57%, 14% e 19% dos casos respectivamente. Durante sono induzido por propofol, verificou-se presença de colapso em proporções semelhantes ao sono natural em relação ao palato, à orofaringe ( $p=1$ ), à região de base de língua( $p=1$ ) e à epiglote ( $p=0,250$ ).

Marais *et al.* (1998) avaliaram 168 pacientes durante sonoendoscopia com propofol e observaram obstrução palatal em 60% dos pacientes, associado a obstrução retrolingual em 31% e de epiglote em 1%. Ravesloot e de Vries (2011) também encontraram predomínio de obstrução palatal (83%) em 100 casos estudados durante sedação com propofol ou midazolam. Encontraram obstrução de orofaringe somente em 3% dos casos, a de região retrolingual em 29% e de epiglote em 24%. Da mesma maneira, Salamanca *et al.* (2013) encontraram obstrução palatal em 92% de 614 pacientes estudados durante sedação com propofol. Observaram obstrução de região retrolingual em 42% dos casos. Do mesmo modo, os presentes dados evidenciam predomínio da obstrução palatal em pacientes apneicos. Entretanto, encontrou-se maior incidência de obstrução da orofaringe em relação aos estudos descritos, provavelmente porque a

amostra deste trabalho foi constituída por pacientes selecionados para tratamento com faringoplastia lateral, cuja indicação clínica envolve a presença de músculo palatofaríngeo espesso visualizado à oroscopia.

Em relação à configuração da obstrução palatal, encontrou-se predomínio de padrão concêntrico durante sono natural e de padrão látero-lateral durante sedação com propofol ( $p=0,135$ ). No estudo de Ravesloot e de Vries (2011) a maioria era anteroposterior, seguido por concêntrico e látero-lateral. Já no trabalho de Salamanca *et al.* (2013), 55% apresentaram configuração de obstrução palatal concêntrico, 39% padrão anteroposterior e 6% látero-lateral.

Atualmente, a sonoendoscopia é essencial na indicação da cirurgia para implantação do estimulador do nervo hipoglosso. A presença de colapso palatal concêntrico à sonoendoscopia é um de seus critérios de exclusão (Van de Heyning *et al.*, 2012; Vanderveken *et al.*, 2013; Strollo *et al.*, 2014). Ao avaliar os presentes resultados, encontrou-se boa correlação entre os padrões de obstrução palatal nos exames de sonoendoscopia durante sono natural e induzido por propofol ( $\kappa=0,685$ ), o que confere maior embasamento científico ao seu uso rotineiro.

Verificamos no presente estudo pelo menos um local de colapso da VAS em todos exames realizados. Não houve aumento estatisticamente significativo ( $p=0,453$ ) do número de locais de colapso durante sono induzido por propofol em relação ao sono natural. O colapso foi multinível semelhante nos dois exames e ocorreu em 71% dos pacientes. Steinhart *et al.* (2000) encontraram colapso multinível em 34% dos casos. Já Salamanca *et al.* (2013) encontraram em 45% dos exames e Ravesloot *et al.* (2011), em 75%.

As taxas de concordância entre os resultados da sonoendoscopia durante sono natural e sono induzido por propofol verificadas no presente estudo foram boas para palato e epiglote, quase perfeita para região de língua e moderada para orofaringe, sendo os valores  $\kappa$  para concordância de palato, orofaringe, língua e epiglote de 0,68, 0,41, 0,83 e 0,64 respectivamente. Ao avaliar a concordância interobservador das sonoendoscopias, Kezirian *et al.* (2010) encontraram valores  $\kappa$  para concordância de palato, orofaringe, língua e epiglote de 0,69, 0,47, 0,64 e 0,71 respectivamente. Já Carrasco-Llatas *et al.* (2017) compararam a concordância da interpretação da sonoendoscopia por investigador em treinamento e outro investigador experiente e obtiveram valores  $\kappa$  para concordância de palato, orofaringe, língua e epiglote de, respectivamente, 0,16, 0,77, 0,55 e 0,47. Diante dessas informações, percebeu-se que a concordância entre a sonoendoscopia durante sono natural e aquela durante sono induzido por propofol é semelhante ou melhor que a concordância interobservador em estudos prévios.

## **6.2 Pico de Fluxo Inspiratório, Dependência de Esforço Negativo e *Driving Pressure***

As medidas do PFI durante sono natural e sono induzido por propofol foram semelhantes ( $p=0,655$ ). O PFI tem relação direta com a área da VAS durante a limitação de fluxo (Isono *et al.*, 1997). Além disso, o PFI tem correlação direta com a profundidade da sedação alcançada (Eastwood *et al.*, 2005) e com a colapsabilidade da faringe (Azarbarzin *et al.*, 2017). A similaridade do PFI nos dois exames no presente trabalho sugere que o tamanho funcional da VAS foram semelhantes nas duas situações e que o propofol não interferiu na colapsabilidade da faringe.

A DEN reflete a relação da complacência da estrutura envolvida no colapso da faringe e o esforço respiratório (Genta *et al.*, 2017). A ausência de diferença na DEN entre os exames do presente estudo sugere que o propofol não alterou a colapsabilidade da faringe.

O esforço inspiratório, avaliado pelo DP, foi semelhante na sonoendoscopia durante sono natural e durante sono induzido por propofol. Este achado é importante pois sugere que o *drive* respiratório não foi inibido durante a sedação com propofol.

### 6.3 Protocolo do Exame

O sono natural pode ser considerado a situação padrão-ouro para a realização da sonoendoscopia. Certamente, é a situação que mais se aproxima do sono cotidiano do paciente. Inicialmente, a ideia da realização da sonoendoscopia durante sono natural soava como impraticável. De fato, estudos com sonoendoscopia durante sono natural foram realizados em 1978 e 1982 (Borowiecki *et al.*, 1978; Rojewski *et al.*, 1982) e somente em 1991, após quase uma década, trabalhos com sonoendoscopia durante sono induzido foram publicados (Croft e Pringle, 1991). Entretanto, após a realização de exame piloto (não incluído nesta análise) percebeu-se que sua realização durante sono natural após o uso de hemitartrato de zolpidem é factível e viável. Utilizamo-lo para facilitar a indução do sono do paciente que estava sendo monitorado não só pelos incômodos sensores da polissonografia, mas também com um endoscópio pela narina direita e por um cateter pela narina esquerda, além de uma máscara nasal fixada. Sabidamente, o zolpidem não altera o tônus muscular faríngeo (Cirignotta *et al.*, 1988; Park *et al.*, 2008) e nem parâmetros polissonográficos (Feinberg *et al.*, 2000; Berry e Patel, 2006). Ademais, a maioria dos indivíduos estudados apresentava sonolência excessiva (pontuação média na escala de sonolência de Epworth de 14), o que também facilitou a tolerância e a adaptação do paciente ao exame.

A sonoendoscopia durante sono natural foi realizada no período noturno, já o durante sono induzido por propofol, no diurno. Procurou-se

manter essa logística porque são as situações mais condizentes com o sono habitual do paciente e com a rotina da realização da sonoendoscopia durante sono induzido. Conforme demonstrado por estudos prévios, não há diferença de resultados de polissonografias realizadas durante o dia e durante a noite (Mizuma *et al.*, 1996; Sergi *et al.*, 1998).

A presente amostra foi constituída por pacientes apneicos graves (IAH médio de 43,7 eventos/hora), obesos (IMC médio de 31kg/m<sup>2</sup>), com piora do quadro em posição supina (IAH supino médio de 65,6 eventos/hora). A realização dos exames de sonoendoscopia na posição supina permitiu avaliar os pacientes na sua pior condição ventilatória durante o sono, o que poderia ter induzido aumento da incidência de colapso da VAS. De fato, Marques *et al.* (2017) compararam o PFI em pacientes apneicos durante posição supina e decúbito lateral e encontraram na segunda situação aumento substancial do PFI nos pacientes que apresentavam colapso de epiglote, e aumento moderado nos que não apresentavam colapso lingual e, curiosamente, não evidenciaram aumento do PFI naqueles que apresentavam colapso de língua.

Com relação ao uso da lidocaína tópica, sabe-se que tem rápido início de ação (1 a 5 minutos) e a duração média de seu efeito é de 10 a 15 minutos, sendo segura durante endoscopia da VAS, com potencial mínimo para toxicidade sistêmica (Whittet *et al.*, 1988). Deegan *et al.* (1995) avaliaram o impacto da lidocaína tópica em pacientes com AOS e



não notaram alterações do IAH e da frequência de dessaturações (Deegan *et al.*, 1995). Genta *et al.* (2014) utilizaram 3,5 mL de lidocaína 4% (140 mg de lidocaína) através das fossas nasais e da boca até abolição do reflexo de vômito e encontrou efeito mínimo na DEN avaliada (Genta *et al.*, 2014). Como quantidade mínima de lidocaína foi usada (0,25 mL ou 10 mg em cada narina) para anestesia da cavidade nasal nas duas situações, acredita-se que seu uso não interferiu nos resultados encontrados.

O tempo ideal para avaliação das VAS durante a sonoendoscopia não está bem definido e tem grande variabilidade na literatura. A duração média do exame durante sono induzido por propofol no trabalho de Yoon *et al.* (2016) foi de 20 minutos e no de Gillespie *et al.* (2013) foi de somente 8,7 minutos. Entretanto, Heo *et al.* (2014) evidenciaram aumento do número de sítios colapsados da VAS após 15 min, sugerindo que exames demasiadamente curtos podem apresentar resultados inadequados. No presente estudo, as durações médias das sonoendoscopias durante sono natural e durante sono induzido por propofol foram de 78 e 30 minutos respectivamente e, assim, considera-se que houve com tempo suficiente para a correta avaliação do colapso da VAS.

#### 6.4 Sedação

Estudo prévio correlacionou os níveis de BIS durante sedação com aqueles durante sono natural e encontraram valores médios de BIS de 79, 73 e 53 para as fases do sono N1, N2 e N3, respectivamente (Babar Craig *et al.* 2012). O Consenso Europeu de Sonoendoscopia considera que a profundidade ideal da sedação durante sonoendoscopia é entre os valores de BIS entre 50 e 70 (de Vito *et al.* 2014). Portanto, utilizou-se esse parâmetro durante a sonoendoscopia com propofol para comparar os seus dados com aqueles obtidos durante sono N2-N3 no sono natural.

No presente estudo, a concentração alvo média de propofol foi de  $1,8\mu\text{g/mL} \pm 0,3$  (1,5-2,5) para se atingir níveis adequados de BIS (50-70) e escala de sedação de Ramsay nota 5. Rabelo *et al.* (2013) usaram a concentração alvo média de propofol de  $2,3\mu\text{g/mL}$  para sedação, entretanto, após detecção de sedação adequada (ausência de resposta a comandos verbais, exceto a estímulos dolorosos) aumentavam a dose em  $0,5\text{mcg/ml}$  para inibir estímulos táteis pela passagem do nasofibroscópio. Assim, a sedação adequada foi atingida com concentração alvo média de  $1,8\text{mcg/mL}$ , semelhante à que foi utilizada no presente estudo. De Vito *et al.* (2011) realizaram sonoendoscopia com propofol em 17 pacientes e objetivaram atingir sedação mais profunda que a deste estudo, sendo o BIS entre 40 a 60, e precisaram de concentração alvo média maior, de  $2,71\mu\text{g/mL}$ . Já Borek *et al.* (2012) necessitaram de concentração alvo maior, de  $2,94\mu\text{g/mL}$ . Possivelmente isso ocorreu porque não usaram BIS para

monitorizar a profundidade da sedação, que era avaliada pela perda do tônus da VAS, situação indesejável para a realização da sonoendoscopia.

Lo *et al.* (2015) compararam os resultados de sonoendoscopias com propofol durante sedação leve (BIS entre 65-75) e sedação profunda (BIS entre 50-60) e evidenciaram maior grau de colapso das estruturas da faringe na segunda situação. Contudo, em seu estudo, o propofol não foi administrado com infusão alvo-controlada. Além disso, o tempo de avaliação em cada situação foi extremamente curto (somente 90 segundos).

O uso do BIS para monitorização da sedação tem limitações. Primeiramente, o BIS tem variabilidade individual considerável, especialmente em relação ao nível que ocorre a perda de consciência, o que dificulta sua capacidade de prever a profundidade de sedação (Ibrahim *et al.*, 2001). Além disso, a monitorização do BIS não avalia parâmetros fisiológicos, mas sim um algoritmo que integra múltiplos traçados eletroencefalográficos (Sigl e Chamoun, 1994). Por outro lado, o nível do BIS correlaciona com a colapsabilidade da via aérea e é um melhor preditor do efeito hipnótico do propofol quando comparado com a sua dosagem administrada (Glass *et al.*, 1997; Eastwood *et al.*, 2005). Embora apresente limitações, o uso do BIS é o melhor parâmetro que avalia a profundidade de sedação até o momento (Myles *et al.*, 2004; Punjasawadwong *et al.*, 2014; Benissa *et al.*, 2016; Park *et al.*, 2016).

O presente estudo apresenta algumas limitações. Primeiramente, as medições de fluxo poderiam ser alteradas pelos instrumentos utilizados, tais como o cateter faríngeo e o broncoscópio. Entretanto, estudo prévio mostrou

que a VAS não é alterada pela presença de cateter (Maddison *et al.*, 2015), o que minimiza tal limitação. Segundo os dados obtidos durante sono N2 e N3 durante sono natural foram comparados com aqueles obtidos durante monitorização com BIS entre 50-70. Por motivos técnicos, não se disponibilizava de aparelho de polissonografia no centro cirúrgico. Porém, é consenso o uso do BIS nos valores de 50-70 durante sono induzido, refletindo a prática atual (Babar-Craig *et al.*, 2012; de Vito *et al.*, 2014; Giménez *et al.*, 2017). Outra limitação deste estudo é que a amostra foi composta por pacientes com indicação de cirurgia faríngea para SAOS, com pior IAHI em posição supina, o que pode selecionar indivíduos com características semelhantes da VAS. Por fim, não se mediu a concordância interobservador durante a presente análise. No entanto, houve consenso entre os três investigadores cegados na totalidade dos casos.

## **7 CONCLUSÕES**

Após se comparar a sonoendoscopia durante sono natural e durante sono induzido por propofol em pacientes com SAOS, concluiu-se que:

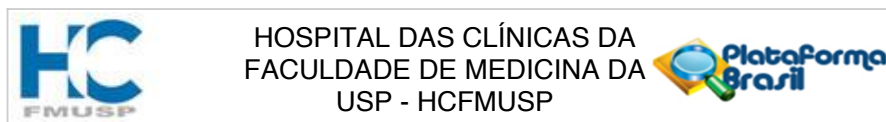
1) Não houve diferença estatisticamente significativa entre o número de estruturas envolvidas no colapso da faringe durante sono natural e durante sono induzido por propofol.

2) A colapsabilidade da faringe medida pelo pico de fluxo inspiratório e pela dependência de esforço negativo foi semelhante nas duas situações.

3) O *drive* inspiratório avaliado pelo *driving pressure* foi semelhante na sonoendoscopia durante sono natural e durante sono induzido por propofol.

## **8 ANEXOS**

## Anexo A - Parecer consubstanciado do CEP



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** Sonoendoscopia e colapsabilidade da faringe em portadores de apneia obstrutiva do sono candidatos a tratamento cirúrgico

**Pesquisador:** Pedro Rodrigues Genta

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 48685515.1.0000.0068

**Instituição Proponente:** HOSPITAL DAS CLINICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA U S P

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 1.232.563

#### Apresentação do Projeto:

Trata-se de projeto de doutorado , que visa a comparar os resultados da sonoendoscopia nos pacientes com sono natural, com os resultados obtidos sob sedação. Será um estudo transversal, paciente controlado, a ser realizado no Laboratório de Sono do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) e no Serviço de Clínica Otorrinolaringológica do Hospital das Clínicas da FMUSP.

A comparação dos achados da sonoendoscopia e do PCrit dos pacientes com apnéia do sono nos períodos pré e pós operatório será um estudo de coorte, paciente controlado.

A amostra será constituída por 28 pacientes adultos portadores de AOS com indicação de tratamento cirúrgico, maiores de 18 anos.

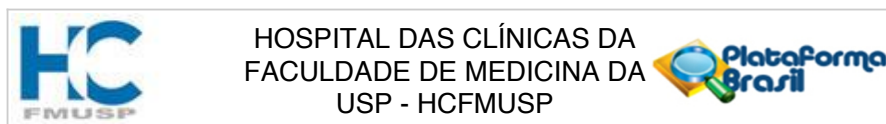
#### Objetivo da Pesquisa:

Comparação entre sonoendoscopia durante sono natural ( sem sedação) e com sedação no período pré-operatório de cirurgia de faringoplastia lateral.

Comparação entre os resultados da sonoendoscopia e da PCrit de pacientes com Apnéia Obstrutiva do Sono (AOS) pré e pós 04 meses da realização da cirurgia de faringoplastia lateral.

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br





Continuação do Parecer: 1.232.563

**Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Baixo risco associado aos procedimentos da pesquisa.

**Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

Os resultados poderão contribuir para o avanço no tratamento de pacientes com apnéia obstrutiva do sono.

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

Termos apresentados de forma adequada.

**Recomendações:**

Sem recomendações adicionais.

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

Sem pendências.

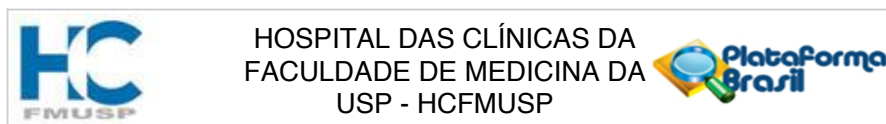
**Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

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

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Comissao_Cientifica_Parecer.pdf	18/08/2015 14:29:24	Pedro Rodrigues Genta	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	PROJETO_SONOENDOSCOPIA.pdf	18/08/2015 14:31:31	Pedro Rodrigues Genta	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Declaracao_de_Anuencia.pdf	18/08/2015 14:34:51	Pedro Rodrigues Genta	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	18/08/2015 14:35:08	Pedro Rodrigues Genta	Aceito
Outros	Registro_de_Projeto_Anexo_A.pdf	21/08/2015	Elaine Lagonegro	Aceito

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br



Continuação do Parecer: 1.232.563

Outros	Registro_de_Projeto_Anexo_A.pdf	08:44:21	Santana Martinho	Aceito
Outros	Declaracao_Pesquisador_Custo.pdf	21/08/2015 08:46:31	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	ON_LINE_ASSINADO.pdf	27/08/2015 14:36:37	Fabiana Panham da Conceição	Aceito
Folha de Rosto	FR_ASSINADA.pdf	27/08/2015 14:34:48	Fabiana Panham da Conceição	Aceito
Outros	Analise_Orcamentaria_SDC_4253_15_080.pdf	27/08/2015 14:54:29	Fabiana Panham da Conceição	Aceito
Outros	PARECER_SCOC_SDC_4253_15_080_ANONIMIZADO.pdf	27/08/2015 14:55:21	Fabiana Panham da Conceição	Aceito
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_571476.pdf	27/08/2015 14:56:30		Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não

SAO PAULO, 17 de Setembro de 2015

Assinado por:  
**ALFREDO JOSE MANSUR**  
(Coordenador)

**Endereço:** Rua Ovídio Pires de Campos, 225 5º andar  
**Bairro:** Cerqueira Cesar      **CEP:** 05.403-010  
**UF:** SP      **Município:** SAO PAULO  
**Telefone:** (11)2661-7585      **Fax:** (11)2661-7585      **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

## Anexo B - Termo de Consentimento Livre Esclarecido

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

#### TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

##### DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME: .....  
 DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO : M  F   
 DATA NASCIMENTO: ...../...../.....  
 ENDEREÇO ..... Nº ..... APTO: .....  
 BAIRRO: ..... CIDADE .....  
 CEP:..... TELEFONE: DDD (.....) .....

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

##### DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA:  
**Sonoendoscopia e colapsabilidade da faringe em portadores de apneia obstrutiva do sono candidatos a tratamento cirúrgico**
2. PESQUISADOR: Dr. Pedro Rodrigues Genta  
 CARGO/FUNÇÃO: Médico assistente INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº. 87176  
 UNIDADE DO HCFMUSP: Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, USP
3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:  
 RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO   
 RISCO BAIXO  RISCO MAIOR
4. DURAÇÃO DA PESQUISA : .24 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

## HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Você está sendo convidado a participar de um estudo de pesquisa clínica. Os detalhes do estudo são fornecidos a seguir para que você possa decidir sobre sua participação, que é voluntária. A apneia obstrutiva do sono ocorre devido ao fechamento repetido da garganta durante o sono. A garganta pode fechar em diferentes locais. Um dos motivos pelo qual a garganta fecha durante o sono é devido à diminuição da pressão na garganta durante a respiração. Durante este estudo, definiremos o local de obstrução da garganta e mediremos a facilidade com que a garganta fecha no período pré-operatório. Mediremos também o efeito da cirurgia para a apneia do sono no local de obstrução da faringe e na facilidade com que a garganta fecha.

Serão convidados para participar deste estudo 28 pacientes com diagnóstico de apneia obstrutiva do sono. Este estudo no futuro nos permitirá melhorar a escolha dos pacientes que mais se beneficiarão do tratamento cirúrgico para apneia do sono.

Caso concorde em participar do estudo, serão 5 etapas:

### 1) Pré-operatório

- a. **Avaliação do sono por polissonografia:** durante a noite do exame serão colocados fios no seu couro cabeludo, na pele próximo aos olhos e embaixo do queixo para sabermos se você está dormindo e em que estágio do sono. Serão também colocados sensores próximo ao nariz, cintas ao redor do tórax e abdome e um clip no dedo. Estes sensores servirão para avaliar a sua respiração durante o exame. A colocação dos fios e demais sensores não causa desconforto. Este exame durará a noite inteira
- b. **Avaliação do local de fechamento e medida da tendência ao fechamento da garganta:** em uma outra noite, serão utilizados os mesmos sensores para a polissonografia, exceto os sensores do nariz. Também será utilizado um endoscópio fino para a visualização da garganta, um cateter para medir a pressão da garganta, uma máscara para medir sua respiração e um dispositivo de pressão positiva modificado. O exame começará pela colocação da máscara e passagem do endoscópio por uma das narinas. Depois de ter dormido por alguns minutos, será conectado um aparelho que produz pressão positiva (aparelho de CPAP) à máscara. A pressão do aparelho será ajustada para permitir observar a garganta sem que haja fechamento completo. Durante o exame, observaremos o local em que a garganta fecha. Após o exame de endoscopia, o endoscópio será retirado e o exame prosseguirá com a medida da tendência ao fechamento da garganta. Os dispositivos são descritos abaixo. Este estudo durará a noite inteira.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

## HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

- a. **Avaliação do local de fechamento da garganta sob sedação:** este exame será realizado no mês anterior à sua cirurgia ou durante o início da anestesia para a cirurgia da garganta. Os mesmos procedimentos descritos acima (item b.), com a diferença que você receberá uma medicação para dormir. O exame será feito no laboratório do sono durante o dia ou no centro cirúrgico durante o início da anestesia para a cirurgia. Se o exame for feito no laboratório, será utilizada uma medicação chamada midazolam para ajudá-lo a dormir. Esta medicação é a mesma usada para a realização de exames de endoscopia, por exemplo. No caso do exame ser feito no centro cirúrgico, o anestesista iniciará a anestesia para sua cirurgia com uma medicação endovenosa chamada propofol. O propofol é uma medicação comumente usada durante a anestesia. O exame durará cerca de 30 minutos.

### 2) Pós operatório:

- a. Avaliação do sono por polissonografia (pós-operatório): o mesmo exame descrito no item 1a. será repetido após 4 meses do procedimento cirúrgico.
- b. Avaliação do local de fechamento e medida da tendência ao fechamento da garganta (pós-operatório): os mesmos procedimentos descritos no item 1b serão repetidos após 4 meses do procedimento cirúrgico.

Encontram-se a seguir a descrição dos procedimentos que serão feitos durante as etapas em que serão feitas a endoscopia da garganta e a medida de fechamento da garganta (etapas 1b, 1c e 2b):

- 1) **Máscara nasal:** você usará uma máscara ao redor do seu nariz. Esta máscara servirá para medirmos a quantidade de ar que entra e sai de seus pulmões. Através da máscara serão passados o cateter de pressão e o endoscópio.
- 2) **Medida da pressão da garganta:** um cateter será passado por uma das narinas após a aplicação de descongestionante (oximetazolina) e de anestésico (lidocaína) tópico nasal para medir a pressão na garganta. A colocação do cateter pode causar desconforto local no nariz e garganta e eventualmente náuseas e vômito. Para minimizar qualquer risco, pedimos que você venha em jejum de 2 horas e aguardaremos mais 2 horas após você chegar ao laboratório antes de colocar o cateter. O uso deste cateter para medir a pressão da garganta é específico para este estudo, e portanto experimental.
- 3) **Dispositivo de pressão positiva (CPAP) modificado:** será acoplado à máscara nasal um aparelho que é capaz de modificar a pressão no seu nariz e garganta. Este aparelho é similar ao aparelho para tratar a apneia obstrutiva do sono. Porém, ele foi modificado para que se possa reduzir a pressão na garganta (além de poder aumentar). Portanto, este aparelho é específico para este estudo e experimental. Durante o exame, a pressão do aparelho será modificada, o que poderá fazer você acordar. Não há maiores riscos associados a este equipamento.
- 4) **Endoscopia da garganta:** após a aplicação de descongestionante (oximetazolina) e anestésico (lidocaína) tópico nasal, será passado pela outra narina um endoscópio que permitirá filmar a sua garganta. O endoscópio tem 2,8mm de diâmetro e é similar a um cateter. Este exame é específico para este estudo, sendo assim experimental. Pode haver pequeno desconforto na narina e garganta, principalmente durante a passagem do aparelho. O aparelho pode provocar náuseas e vômito, o que é raro. Para minimizar o risco, pedimos que venha ao laboratório com pelo menos 2 horas de jejum e aguardaremos mais 2 horas após você chegar ao laboratório antes de utilizar o endoscópio.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_

## HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Será ainda realizado um terceiro estudo 4 meses após a sua cirurgia para avaliar as mudanças que a cirurgia ocasionaram na sua garganta. Para isso, você dormirá novamente no Caso concorde em participar do estudo, você dormirá novamente no Laboratório do Sono quando serão realizados os seguintes procedimentos:

**Avaliação do sono por polissonografia:** durante a noite do exame serão colocados fios no seu couro cabeludo, na pele próximo aos olhos e embaixo do queixo para sabermos se você está dormindo e em que estágio do sono. A colocação dos fios não causa desconforto.

- 1) **Máscara nasal:** você usará uma máscara ao redor do seu nariz. Esta máscara servirá para medirmos a quantidade de ar que entra e sai de seus pulmões. Através da máscara serão passados o cateter de pressão e o endoscópio.
- 2) **Medida da pressão da garganta:** um cateter será passado por uma das narinas após a aplicação de descongestionante (oximetazolina) e de anestésico (lidocaína) tópico nasal para medir a pressão na garganta. A colocação do cateter pode causar desconforto local no nariz e garganta e eventualmente náuseas e vômito. Para minimizar qualquer risco, pedimos que você venha em jejum de 2 horas e aguardaremos mais 2 horas após você chegar ao laboratório antes de colocar o cateter. O uso deste cateter para medir a pressão da garganta é específico para este estudo, e portanto experimental.
- 3) **Dispositivo de pressão positiva (CPAP) modificado:** será acoplado à máscara nasal um aparelho que é capaz de modificar a pressão no seu nariz e garganta. Este aparelho é similar ao aparelho para tratar a apneia obstrutiva do sono. Porém, ele foi modificado para que se possa reduzir a pressão na garganta (além de poder aumentar). Portanto, este aparelho é específico para este estudo e experimental. Durante o exame, a pressão do aparelho será modificada, o que poderá fazer você acordar. Não há maiores riscos associados a este equipamento.
- 4) **Endoscopia da garganta:** após a aplicação de descongestionante (oximetazolina) e anestésico (lidocaína) tópico nasal, será passado pela outra narina um endoscópio que permitirá filmar a sua garganta. O endoscópio tem 2,8mm de diâmetro e é similar a um cateter. Este exame é específico para este estudo, sendo assim experimental. Pode haver pequeno desconforto na narina e garganta, principalmente durante a passagem do aparelho. O aparelho pode provocar náuseas e vômito, o que é raro. Para minimizar o risco, pedimos que venha ao laboratório com pelo menos 2 horas de jejum e aguardaremos mais 2 horas após você chegar ao laboratório antes de utilizar o endoscópio.

Após a instalação dos equipamentos descritos acima, você será convidado a dormir de barriga para cima. Após atingir sono estável, a pressão do CPAP será modificada para que possamos observar o estreitamento das diversas estruturas da garganta. O endoscópio será movido para cima ou para baixo por cerca de 5 cm algumas vezes durante o exame para que possamos estudar as várias estruturas da garganta. O exame terminará após a avaliação das diversas estruturas da faringe ou a qualquer momento se você quiser

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_



**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE  
SÃO PAULO-HCFMUSP**

*(Somente para o responsável do projeto)*

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

-----

Assinatura do responsável pelo estudo    Data \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável \_\_\_\_\_

Rubrica do pesquisador \_\_\_\_\_



## Anexo C - Questionários de Berlin (**Netzer et al.**, 1999) e Escala de Sonolência de Epworth (**Johns**, 1991)



LABORATÓRIO DO SONO  
Disciplinas de Pneumologia e Cardiologia



### Questionário de Berlin

- 1-Seu peso mudou nos últimos tempos?  
 Aumentou  Diminuiu  
 Não mudou
- 2-Você ronca?  
 Sim  Não  Não sabe
- 3- Intensidade do ronco:  
 Tão alto quanto a respiração  
 Tão alto quanto falar  
 Mais alto que falar  
 Muito alto, ouve-se do outro quarto?
- 4-Freqüência do ronco:  
 Quase todo dia  
 3-4 vezes por semana  
 1-2 vezes por semana  
 1-2 vezes por mês  
 Nunca ou quase nunca
- 5-O seu ronco incomoda outras pessoas?  
 Sim  Não
- 6-Com que freqüência suas paradas respiratórias foram percebidas?  
 Quase todo dia  
 3-4 vezes por semana  
 1-2 vezes por semana  
 1-2 vezes por mês  
 Nunca ou quase nunca  
 Não aplicável - o paciente dorme sozinho
- 7-Você se sente cansado ao acordar?  
 Quase todo dia  
 3-4 vezes por semana  
 1-2 vezes por semana  
 1-2 vezes por mês  
 Nunca ou quase nunca
- 8- Você se sente cansado durante o dia?  
 Quase todo dia  
 3-4 vezes por semana  
 1-2 vezes por semana  
 1-2 vezes por mês  
 Nunca ou quase nunca
- 9- Você alguma vez dormiu enquanto dirigia?  
 Sim  Não  Não aplicável
- 10-Você tem pressão alta?  
 Sim  Não  Não sabe

**BERLIN**  
**BAIXO RISCO**

**BERLIN**  
**ALTO RISCO**

### ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

A sua chance de cochilar nas seguintes situações é:  
*Nenhuma (0), pequena (1), média (2) ou grande (3) chance de cochilar?*

SITUAÇÃO	CHANCE DE COCHILAR			
	Nenhuma	Pequena	Média	Grande
Sentado e lendo	Nenhuma	Pequena	Média	Grande
Assistindo TV	Nenhuma	Pequena	Média	Grande
Sentado em um lugar público (Ex: sala de espera, cinema, igreja, etc)	Nenhuma	Pequena	Média	Grande
Como passageiro de trem, carro ou ônibus, andando 1 hora sem parar	Nenhuma	Pequena	Média	Grande
Deitando-se para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem	Nenhuma	Pequena	Média	Grande
Sentado e conversando com alguém	Nenhuma	Pequena	Média	Grande
Sentado calmamente após o almoço (sem álcool)	Nenhuma	Pequena	Média	Grande
Dentro de um carro, enquanto pára por alguns minutos ao pegar trânsito intenso	Nenhuma	Pequena	Média	Grande
<b>EPWORTH</b>				

### Anexo D - Resultados individuais da sonoendoscopia

Paciente	Sono natural				Sono induzido por propofol			
	Palato	Orofaringe	Língua	Epiglote	Palato	Orofaringe	Língua	Epiglote
1	X				X	X	X	X
2	X	X			X			
3	X	X			X	X		
4	X	X			X	X		X
5	X			X	X			
6	X	X			X	X		
7	X	X			X	X		X
8	X				X	X		
9	X	X	X	X	X	X	X	
10	X	X			X	X		
11	X		X		X		X	
12	X	X			X	X		
13	X				X	X		
14	X				X			
15	X	X			X	X		
16	X	X			X			
17	X				X			X
18	X		X	X	X		X	X
19	X				X			X
20	X	X		X	X			X
21	X	X			X	X		

X = colapso completo (>75% de estreitamento da VAS) presente

## **9 REFERÊNCIAS**

Abdullah VJ, Lee DLY, Ha SCN, van Hasselt CA. Sleep endoscopy with midazolam: sedation level evaluation with bispectral analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2013;148:33177.

Aktas O, Erdur O, Cirik AA, Kayhan FT. The role of drug-induced sleep endoscopy in surgical planning for obstructive sleep apnea syndrome. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2014;272(8):2039-43.

Azarbarzin A, Sands SA, Taranto-Montemurro L, Marques MDO, Genta PR, Edwards BA, Butler J, White DP, Wellman A. Estimation of pharyngeal collapsibility during sleep by peak inspiratory airflow. *Sleep.* 2017;40(1).

Babar-Craig H, Rajani NK, Bailey P, Kotecha BT. Validation of sleep nasendoscopy for assessment of snoring with bispectral index monitoring. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngology.* 2012;269:1277-9.

Baker R, Gent TC, Yang Q, Parker S, Vyssotski AL, Wisden W, Brickley SG, Franks NP. Altered activity in the central medial thalamus precedes changes in the neocortex during transitions into both sleep and propofol anesthesia. *J Neurosci.* 2014;34(40):13326-35.

Benissa MR, Khirani S, Hartley S, Adala A, Ramirez A, Fernandez-Bolanos M, Quera-Salva MA, Fauroux B. Utility of the bispectral index for assessing natural physiological sleep stages in children and young adults. *J Clin Monit Comput.* 2016;30(6):957-963.

Benner A. Sample size tables for clinical studies. (2nd edn). David Machin, Michael J. Campbell, Peter M. Fayers and Alain P. Y. Pinol, Blackwell Science Ltd., Oxford, 1997. No. of pages: x+315. Price: £45. ISBN 0-86542-870-0. *Stat Med.* 1999;18(4):494-5.

Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2. *Am Acad Sleep Med.* 2015;177.

Berry RB, Patel PB. Effect of zolpidem on the efficacy of continuous positive airway pressure as treatment for obstructive sleep apnea. *Sleep.* 2006;29:1052-6.

Berry S, Roblin G, Williams A, Watkins A, Whittet HB. Validity of sleep nasendoscopy in the investigation of sleep related breathing disorders. *Laryngoscope.* 2005;115(3):538-40.

Blumen M, Bequignon E, Chabolle F. Drug-induced sleep endoscopy: a new gold standard for evaluating OSAS? Part II: Results. *Eur Ann Otorhinolaryngol Head Neck Dis.* 2017;134(2):109-15.

Blumen MB, Latournerie V, Bequignon E, Guillere L, Chabolle F. Are the obstruction sites visualized on drug-induced sleep endoscopy reliable? *Sleep Breath*. 2015;19:1021-6.

Borek RC, Thaler ER, Kim C, Jackson N, Mandel JE, Schwab RJ. Quantitative airway analysis during drug-induced sleep endoscopy for evaluation of sleep apnea. *Laryngoscope*. 2012;122(11):2592-9.

Borowiecki B, Pollak CP, Weitzman ED, Rakoff S, Imperato J. Fibro-optic study of pharyngeal airway during sleep in patients with hypersomnia obstructive sleep-apnea syndrome. *Laryngoscope*. 1978;88(8 Pt 1):1310-3.

Cahali MB, Formigoni GGS, Gebrim EMMS, Miziara ID. Lateral pharyngoplasty versus uvulopalatopharyngoplasty: a clinical, polysomnographic and computed tomography measurement comparison. *Sleep*. 2004;27(5):942-50.

Capasso R, Rosa T, Tsou DYA, Nekhendzy V, Drover D, Collins J, Zaghi S, Camacho M. Variable findings for drug-induced sleep endoscopy in obstructive sleep apnea with propofol versus dexmedetomidine. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2016;154(4):765-70.

Caples SM, Rowley JA, Prinsell JR, Pallanch JF, Elamin MB, Katz SG, Harwick JD. Surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults: a systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010;33:1396-407.

Carrasco-Llatas M, Zerpa-Zerpa V, Dalmau-Galofre J. Reliability of drug-induced sedation endoscopy: interobserver agreement. *Sleep Breath*. 2017;21(1):173-9.

Carter SG, Berger MS, Carberry JC, Bilston LE, Butler JE, Tong BKY, Martins RT, Fisher LP, McKenzie DK, Grunstein RR, Eckert DJ. Zopiclone increases the arousal threshold without impairing genioglossus activity in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2016;39(4):757-66.

Chi L, Comyn FL, Mitra N, Reilly MP, Wan F, Maislin G, Chmiewski L, Thorne-FitzGerald MD, Victor UN, Pack AI, Schwab RJ. Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *Eur Respir J*. 2011;38(2):348-58.

Cho JS, Soh S, Kim EJ, Cho HJ, Shin S, Kim HJ, Koo BN. Comparison of three sedation regimens for drug-induced sleep endoscopy. *Sleep Breath*. 2015;19(2):711-7.

Cirignotta F, Mondini S, Zucconi M, Gerardi R, Farolfi A, Lugaresi E. Zolpidem-polysomnographic study of the effect of a new hypnotic drug in sleep apnea syndrome. *Pharmacol Biochem Behav*. 1988;29(4):807-9.

Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci*. 1991;16(5):504-9.

D'Antoni AV. Clinically oriented anatomy, 7th Edition, by Keith L. Moore, Arthur F. Dalley II, and Anne M. R. Agur, Baltimore, MD: Lippincott Williams & Wilkins, 2014, 1134 pages, Paperback, ISBN 978-1-4511-1945-9. Price: \$92.99. *Clin Anat.* 2014;27(2):274.

de Vito A, Agnoletti V, Berrettini S, Piraccini E, Criscuolo A, Corso R, Campanini A, Gambale G, Vicini C. Drug-induced sleep endoscopy: conventional versus target controlled infusion techniques--a randomized controlled study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2011;268(3):457-62.

de Vito A, Carrasco Llatas M, Vanni A, Bosi M, Braghiroli A, Campanini A, de Vries N, Hamans E, Hohenhorst W, Kotecha BT, Maurer J, Montevecchi F, Piccin O, Sorrenti G, Vanderveken OM, Vicini C. European position paper on drug-induced sedation endoscopy (DISE). *Sleep Breath.* 2014;18(3):453-65.

de Vries GE, Hoekema A, Doff MHJ, Kerstjens H a M, Meijer PM, Van Der Hoeven JH, Wijkstra PJ. Usage of positional therapy in adults with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2015;11(2):131-7.

Deegan PC, Mulloy E, McNicholas WT. Topical oropharyngeal anesthesia in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151(4):1108-12.

Dijemeni E, D'Amone G, Gbati I. uDISE model: a universal drug-induced sedation endoscopy classification system-part 1. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2017;274(10):3795-3801.



Doherty LS, Kiely JL, Swan V, McNicholas WT. Long-term effects of nasal continuous positive airway pressure therapy on cardiovascular outcomes in sleep apnea syndrome. *Chest*. 2005;127(6):2076-84.

Eastwood PR, Platt PR, Shepherd K, Maddison K, Hillman DR. Collapsibility of the upper airway at different concentrations of propofol anesthesia. *Anesthesiology*. 2005;103(3):470-7.

Eichler C, Sommer JU, Stuck BA, Hörmann K, Maurer JT. Does drug-induced sleep endoscopy change the treatment concept of patients with snoring and obstructive sleep apnea? *Sleep Breath*. 2013;17(1):63-8.

Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev*. 2003;7(1):81-99.

Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD; Adult Obstructive SleepApnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.

Feinberg I, Maloney T, Campbell IG. Effects of hypnotics on the sleep EEG of healthy young adults: New data and psychopharmacologic implications. *J Psychiatr Res*. 2000;34(2000):423-38.

Fernández-Julián E, García-Pérez MÁ, García-Callejo J, Ferrer F, Martí F, Marco J. Surgical planning after sleep versus awake techniques in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2014;124(8):1970-4.

Friedman M, Vidyasagar R, Bliznikas D, Joseph N. Does severity of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome predict uvulopalatopharyngoplasty outcome? *Laryngoscope*. 2005;115(12):2109-13.

Genta PR, Eckert DJ, Gregorio MG, Danzi NJ, Moriya HT, Malhotra A, Lorenzi-Filho G. Critical closing pressure during midazolam-induced sleep. *J Appl Physiol (1985)*. 2011;111(5):1315-22.

Genta PR, Edwards BA, Sands SA, Owens RL, Butler JP, Loring SH, White DP, Wellman A. tube law of the pharyngeal airway in sleeping patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2016;39(2):337-43.

Genta PR, Owens RL, Edwards BA, Sands SA, Eckert DJ, Butler JP, Loring SH, Malhotra A, Jackson AC, White DP, Wellman A. Influence of pharyngeal muscle activity on inspiratory negative effort dependence in the human upper airway. *Respir Physiol Neurobiol*. 2014;201(2):55-9.

Genta PR, Sands SA, Butler JP, Loring SH, Katz ES, Demko BG, et al. Airflow shape is associated with the pharyngeal structure causing OSA. *Chest*. 2017;152(3):537-46.

Georgalas C, Garas G, Hadjihannas E, Oostra A. Assessment of obstruction level and selection of patients for obstructive sleep apnoea surgery: an evidence-based approach. *J Laryngol Otol*. 2010;124(1):1-9.

Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults (Review). *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001106.

Gillespie MB, Reddy RP, White DR, Discolo CM, Overdyk FJ, Nguyen SA. A trial of drug-induced sleep endoscopy in the surgical management of sleep-disordered breathing. *Laryngoscope*. 2013;123(1):277-82.

Giménez S, Romero S, Alonso JF, Mañanas MÁ, Pujol A, Baxarias P, Antonijoan RM. Monitoring sleep depth: analysis of bispectral index (BIS) based on polysomnographic recordings and sleep deprivation. *J Clin Monit Comput*. 2017;31(1):103-10.

Glass PS, Bloom M, Kearse L, Rosow C, Sebel P, Manberg P. Bispectral analysis measures sedation and memory effects of propofol, midazolam, isoflurane, and alfentanil in healthy volunteers. *Anesthesiology*. 1997;86(4):836-47.

Gold AR, Schwartz AR. The pharyngeal critical pressure: the whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. *Chest*. 1996;110(4):1077-88.

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;179:962-6.

Heo SJ, Park CM, Kim JS. Time-dependent changes in the obstruction pattern during drug-induced sleep endoscopy. *Am J Otolaryngol*. 2014;35(1):42-7.

Hillman DR, Walsh JH, Maddison KJ, Platt PR, Kirkness JP, Noffsinger WJ, Eastwood PR. Evolution of changes in upper airway collapsibility during slow induction of anesthesia with propofol. *Anesthesiology*. 2009;111(1):63-71.

Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1992;5(4):377-81.

Hohenhorst W, Ravesloot MJL, Kezirian EJ, De Vries N. Drug-induced sleep endoscopy in adults with sleep-disordered breathing: Technique and the VOTE Classification system. *Oper Tech Otolaryngol*. 2012;23(1):11-8.

Hong SD, Dhong HJ, Kim HY, Sohn JH, Jung YG, Chung SK, Park JY, Kim JK. Change of obstruction level during drug-induced sleep endoscopy according to sedation depth in obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2013;123(11):2896-9.

Ibrahim AE, Taraday JK, Kharasch ED. Bispectral index monitoring during sedation with sevoflurane, midazolam, and propofol. *Anesthesiology*. 2001;95(5):1151-9.

Isono S, Feroah TR, Hajduk EA, Brant R, Whitelaw WA, Remmers JE. Interaction of cross-sectional area, driving pressure, and airflow of passive velopharynx. *J Appl Physiol (1985)*. 1997;83(3):851-9.

Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: Mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway. *Respirology*. 2012;17(1):32-42.

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;353:2100-5.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14(6):540-5.

Jones B. Review: Part 1 - oral cavity, pharynx and esophagus. Radiographic evaluation of motility of mouth and pharynx. *GI Motility Online*. 16 May 2006.

Jordan AS, Wellman A, Edwards JK, Schory K, Dover L, Patel SR, Fogel RB, Malhotra A, White DP. Respiratory control stability and upper airway collapsibility in men and women with obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol (1985)*. 2012;99(5):2020-7.

Kandil A, Subramanyam R, Hossain MM, Ishman S, Shott S, Tewari A, Mahmoud M. Comparison of the combination of dexmedetomidine and ketamine to propofol or propofol/sevoflurane for drug-induced sleep endoscopy in children. *Paediatr Anaesth*. 2016;26(7):742-51.

Kavcic P, Koren A, Koritnik B, Fajdiga I, Groselj LD. Sleep magnetic resonance imaging with electroencephalogram in obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2015;125:1485-90.

Kellner P, Herzog B, Plöchl S, Rohrmeier C, Kühnel T, Wanzek R, Plontke S, Herzog M. Depth-dependent changes of obstruction patterns under increasing sedation during drug-induced sedation endoscopy: results of a German monocentric clinical trial. *Sleep Breath*. 2016;20(3):1035-43.

Kezirian EJ, Hohenhorst W, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy: the VOTE classification. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2011;268(8):1233-6.

Kezirian EJ, White DP, Malhotra A, Ma W, McCulloch CE, Goldberg AN. Interrater reliability of drug-induced sleep endoscopy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136(4):393-7.

Ko MT, Su CY. Computer-assisted quantitative evaluation of obstructive sleep apnea using digitalized endoscopic imaging with Muller maneuver. *Laryngoscope*. 2008;118(5):909-14.

Kotani Y, Shimazawa M, Yoshimura S, Iwama T, Hara H. The experimental and clinical pharmacology of propofol, an anesthetic agent with neuroprotective properties. *CNS Neurosci Ther*. 2008;14:95-106.

Koutsourelakis I, Safiruddin F, Ravesloot M, Zakyntinos S, De Vries N. Surgery for obstructive sleep apnea: sleep endoscopy determinants of outcome. *Laryngoscope*. 2012;122(11):2587-91.

Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Getsy JE, Schuett JS, Henry JN, Maislin G, Dinges DF. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993a;147(21):1162-8.

Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993b;147(4):887-95.

KuyrukluYıldız U, Binici O, Onk D, Ayhan Celik S, Torun MT, Unver E, Ozcicek A, Alagol A. Comparison of dexmedetomidine and propofol used for drug-induced sleep endoscopy in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Clin Exp Med*. 2015;8(4):5691-8.

Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*. 1977;33(1):159.

Lettieri CJ, Eliasson AH, Andrada T, Khramtsov A, Kristo DA. Does zolpidem enhance the yield of polysomnography? *J Clin Sleep Med*. 2005;1:129-31.

Liu J, Singh H, White PF. Electroencephalographic bispectral index correlates with intraoperative recall and depth of propofol-induced sedation. *Anesth Analg*. 1997;84(1):185-9.

Lo YL, Ni YL, Wang TY, Lin TY, Li HY, White DP, Lin JR, Kuo HP. Bispectral index in evaluating effects of sedation depth on drug-induced sleep endoscopy. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(9):1011–20.

Maddison KJ, Shepherd KL, Baker VA, Lawther B, Platt P, Hillman DR, Eastwood PR, Walsh JH. Effects on upper airway collapsibility of presence of a pharyngeal catheter. *J Sleep Res*. 2015;24(1):92-9.

Malhotra A, Huang Y, Fogel RB, Pillar G, Edwards JK, Kikinis R, Loring SH, White DP. The male predisposition to pharyngeal collapse: Importance of airway length. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(10):1388-95.

Marais J. The value of sedation nasendoscopy: A comparison between snoring and non-snoring patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1998;23:74-6.

Marques M, Genta PR, Sands SA, Azarbazin A, De Melo C, Taranto-Montemurro L, White DP, Wellman A. Effect of sleeping position on upper airway patency in obstructive sleep apnea is determined by the pharyngeal structure causing collapse. *Sleep.* 2017;40(3):4-11.

Mathew OP, Abu-Osba YK, Thach BT. Influence of upper airway pressure changes on respiratory frequency. *Respir Physiol.* 1982;49(2):223-33.

Mizuma H, Sonnenschein W, Meier-Ewert K. Diagnostic use of daytime polysomnography versus nocturnal polysomnography in sleep apnea syndrome. *Psychiatry Clin Neurosci.* 1996;50(4):211-6.

Murphy M, Bruno MA, Riedner BA, Boveroux P, Noirhomme Q, Landsness EC, Brichant JF, Phillips C, Massimini M, Laureys S, Tononi G, Boly M. Propofol anesthesia and sleep: a high-density EEG study. *Sleep.* 2011;34(3):283-91.

Myles PS, Leslie K, McNeil J, Forbes A, Chan MT V. Bispectral index monitoring to prevent awareness during anaesthesia: the B-Aware randomised controlled trial. *Lancet.* 2004;363:1757-63.

Nelson LE, Guo TZ, Lu J, Saper CB, Franks NP, Maze M. The sedative component of anesthesia is mediated by GABA(A) receptors in an endogenous sleep pathway. *Nat Neurosci.* 2002;5:979-84.



Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131(7):485-91.

O'Brien JA, Berger AJ. Cotransmission of GABA and glycine to brain stem motoneurons. *J Neurophysiol.* 1999;82(3):1638-41.

Owens RL, Edwards BA, Sands SA, Butler JP, Eckert DJ, White DP, Malhotra A, Wellman A. Upper airway collapsibility and patterns of flow limitation at constant end-expiratory lung volume. *J Appl Physiol.* 2012;113(5):691-9.

Park E, Younes M, Liu H, Liu X, Horner RL. Systemic vs. central administration of common hypnotics reveals opposing effects on genioglossus muscle activity in rats. *Sleep.* 2008;31(3):355-65.

Park SW, Lee H, Ahn H. Bispectral index versus standard monitoring in sedation for endoscopic procedures: a systematic review and meta-analysis. *Dig Dis Sci.* 2016;61(3):814-24.

Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult obstructive sleep apnea. *Chest.* 2007;132(1):325-37.

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.

Punjasawadwong Y, Phongchiewboon A, Bunchungmongkol N. Bispectral index for improving anaesthetic delivery and postoperative recovery. *Cochrane database Syst Rev*. 2014;(6):CD003843.

Rabelo FA, Braga A, Küpper DS, De Oliveira JA, Lopes FM, de Lima Mattos PL, Barreto SG, Sander HH, Fernandes RM, Valera FC. Propofol-induced sleep: polysomnographic evaluation of patients with obstructive sleep apnea and controls. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;142(2):218-24.

Rabelo FA, Küpper DS, Sander HH, Fernandes RM, Valera FC. Polysomnographic evaluation of propofol-induced sleep in patients with respiratory sleep disorders and controls. *Laryngoscope*. 2013;123(9):2300-5.

Ramsay MAE, Savege TM, Simpson BRJ, Goodwin R. Controlled sedation with alphaxalone-alphadolone. *Br Med J*. 1974;2(5920):656-9.

Ravesloot MJL, de Vries N. One hundred consecutive patients undergoing drug-induced sleep endoscopy: results and evaluation. *Laryngoscope*. 2011;121(12):2710-6.

Reeves-Hoche MK, Meck R, Zwillich CW. Nasal CPAP: and objective evaluation of patient compliance. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;149(1):149-54.

Roblin G, Williams AR, Whittet H. Target-controlled infusion in sleep endoscopy. *Laryngoscope*. 2001;111(1):175-6.

Rodriguez-Bruno K, Goldberg AN, McCulloch CE, Kezirian EJ. Test-retest reliability of drug-induced sleep endoscopy. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140(5):646-51.

Rojewski TE, Schuller DE, Clark RW, Schmidt HS, Potts RE. Synchronous video recording of the pharyngeal airway and polysomnograph in patients with obstructive sleep apnea. *Laryngoscope.* 1982;92(3):246-50.

Sakat MS, Sütbeyaz Y, Yüceler Z, Kantarci M, Kilic K, Kurt S. Cephalometric measurements with multislice computed tomography in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *J Craniofac Surg.* 2016;27(1):82-6.

Salamanca F, Costantini F, Bianchi A, Amaina T, Colombo E, Zibordi F. Identification of obstructive sites and patterns in obstructive sleep apnoea syndrome by sleep endoscopy in 614 patients. *Acta Otorhinolaryngol Ital.* 2013;33(4):261-6.

Salva P, Costa J. Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of zolpidem therapeutic implications. *J Clin Pharmacokinet.* 1995;29(3):142-53.

Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadorian R, Arens R, Maislin G, Pack AI 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.

Sergi M, Rizzi M, Greco M, Andreoli A, Bamberg M, Castronovo C, Ferini-Strambi L. Validity of diurnal sleep recording performed by an ambulatory device in the diagnosis of obstructive sleep apnoea. *Respir Med.* 1998;92(2):216-20.

Serra-Torres S, Bellot-Arcís C, Montiel-Company JM, Marco-Algarra J, Almerich-Silla JM. Effectiveness of mandibular advancement appliances in treating obstructive sleep apnea syndrome: A systematic review. *Laryngoscope*. 2016;126(2):507-14.

Sforza E, Bacon W, Weiss T, Thibault A, Petiau C, Krieger J. Upper airway collapsibility and cephalometric variables in patients with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;161(2 Pt 1):347-52

Shteamer JW, Dedhia RC. Sedative choice in drug-induced sleep endoscopy: A neuropharmacology-based review. *Laryngoscope*. 2017; 127(1):273-9.

Sigl JC, Chamoun NG. An introduction to bispectral analysis for the electroencephalogram. *J Clin Monit*. 1994;10:392-404.

Soares D, Sinawe H, Folbe AJ, Yoo G, Badr S, Rowley JA, Lin HS. Lateral oropharyngeal wall and supraglottic airway collapse associated with failure in sleep apnea surgery. *Laryngoscope*. 2012;122(2):473-9.

Steffen A, Frenzel H, Wollenberg B, König IR. Patient selection for upper airway stimulation: is concentric collapse in sleep endoscopy predictable? *Sleep Breath*. 2015;19(4):1373-6.

Steinhart H, Kuhn-lohmann J, Gewalt K, Constantinidis J, Mertzlufft F, Iro H. Upper airway collapsibility in habitual snorers and sleep apneics: evaluation with drug-induced sleep endoscopy. *Acta Otolaryngol*. 2000;120(8):990-4

Strollo PJ, 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;370(2):139-49.

Sukys-Claudino L, André W, Tufik S, Poyares D. The newer sedative-hypnotics. *Rev Bras Psiquiatr*. 2010;32(3):288-93.

Sundaram S, Lim J, Tj L, Sundaram S, Lim J, Lasserson TJ. Surgery for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;19(4):CD001004.

Trudo FJ, Geffter WB, Welch KC, Gupta KB, Maislin G, Schwab RJ. State-related changes in upper airway caliber and surrounding soft-tissue structures in normal subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;158(4):1259-70.

Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441-6.

Van De Heyning PH, Badr MS, Baskin JZ, Cramer Bornemann MA, De Backer WA, Dotan Y, Hohenhorst W, Knaack L, Lin HS, Maurer JT, Netzer A, Odland RM, Oliven A, Strohl KP, Vanderveken OM, Verbraecken J, Woodson BT. Implanted upper airway stimulation device for obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2012;122(7):1626-33.

Vanderveken OM, Maurer JT, Hohenhorst W, Hamans E, Lin HS, Vroegop AV, Anders C, de Vries N, Van de Heyning PH. Evaluation of drug-induced sleep endoscopy as a patient selection tool for implanted upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(5):433-8.

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

Weaver TE, Sawyer AM. Adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea: implications for future interventions. *Indian J Med Res*. 2010;131:245-58.

Wellman A, Genta PR, Owens RL, Edwards BA, Sands SA, Loring SH, White DP, Jackson AC, Pedersen OF, Butler JP. Test of the Starling resistor model in the human upper airway during sleep. *J Appl Physiol*. 2014;117(12):1478-85.

Whittet HB, Hayward AW, Battersby E. Plasma lignocaine levels during paediatric endoscopy of the upper respiratory tract. Relationship with mucosal moistness. *Anaesthesia*. 1988;43(6):439-42.

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.

Yanovsky Y, Schubring S, Fleischer W, Gisselmann G, Zhu XR, Lübbert H, Hatt H, Rudolph U, Haas HL, Sergeeva OA. GABA A receptors involved in

sleep and anaesthesia:  $\beta$ 1- versus  $\beta$ 3-containing assemblies. *Pflugers Arch.* 2012;463:187-99.

Yoon BW, Hong JM, Hong SL, Koo SK, Roh HJ, Cho KS. A comparison of dexmedetomidine versus propofol during drug-induced sleep endoscopy in sleep apnea patients. *Laryngoscope.* 2016;126(3):763-7.

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.

Zecharia AY, Nelson LE, Gent TC, Schumacher M, Jurd R, Rudolph U, Brickley SG, Maze M, Franks NP. The involvement of hypothalamic sleep pathways in general anesthesia: testing the hypothesis using the GABAA receptor beta3N265M knock-in mouse. *J Neurosci.* 2009;29(7):2177-87.