



Análise da Apneia Obstrutiva do Sono: uma revisão de literatura

Obstructive Sleep Apnea Analysis: a literature review

Análisis de la Apnea Obstrutiva del Sueño: una revisión de la literatura

Willian Faustino da Conceição¹, Gabriel de Lima Machado da Fonseca¹, André Bastos Medina¹, Thalia Braga Aguiar¹, Felipe Santana Vital¹, Fernando Fernandes Figueira¹, Raquel Mendes Moreira¹, Luiza Saldanha de Mello Ramos¹, Lara Pereira de Brito¹, Emílio Conceição de Siqueira¹.

RESUMO

Objetivo: Analisar as características da Apnéia Obstrutiva do Sono (AOS). **Revisão bibliográfica:** A AOS se caracteriza pela interrupção parcial ou completa da respiração durante o sono noturno, o que resulta em repetidos despertares do sono, dessaturação da oxiemoglobina e sonolência diurna. A apneia é definida como a cessação completa do fluxo de ar por mais de 10 segundos. Essas interrupções na respiração durante o sono resultam em hipóxia, fragmentação do sono e falta de sono reparador. Entre os fatores de risco para a AOS estão a obesidade, idade avançada, sexo masculino, aumento da circunferência cervical e anormalidades craniofaciais. **Considerações finais:** A AOS afeta quase um bilhão de pessoas no mundo e representa um fardo significativo para os indivíduos e a sociedade. Sonolência diurna excessiva, falta de concentração e ronco são sintomas comuns da AOS. É um grave problema de saúde pública em decorrência de sua associação com hipertensão arterial, doenças metabólicas, cardiovasculares e cerebrovasculares. Devido a isso, é essencial o conhecimento acerca da AOS propiciando diagnóstico precoce e tratamento com mudança do estilo de vida e uso de positiva contínua nas vias aéreas.

Palavras-chave: Apneia obstrutiva do sono, Pneumologia, Doença cardiovascular.

ABSTRACT

Objective: To analyze the characteristics of Obstructive Sleep Apnea (OSA). **Bibliographic review:** OSA is characterized by partial or complete interruption of breathing during nocturnal sleep, which results in repeated awakenings from sleep, oxyhemoglobin desaturation and daytime sleepiness. Apnea is defined as complete cessation of airflow for more than 10 seconds. These interruptions in breathing during sleep result in hypoxia, sleep fragmentation, and lack of restful sleep. Among the risk factors for OSA are obesity, advanced age, male gender, increased neck circumference and craniofacial abnormalities. **Final considerations:** OSA affects nearly one billion people worldwide and represents a significant burden for individuals and the society. Excessive daytime sleepiness, poor concentration, and snoring are common symptoms of OSA. It is a serious

¹ Universidade de Vassouras (UV), Vassouras – RJ.

public health problem due to its association with arterial hypertension, metabolic, cardiovascular and cerebrovascular diseases. Because of this, knowledge about OSA is essential, providing early diagnosis and treatment with lifestyle changes and the use of continuous positive airways.

Keywords: Obstructive sleep apnea, Pulmonology, Cardiovascular disease.

RESUMEN

Objetivo: Analizar las características de la Apnea Obstruktiva del Sueño (AOS). **Revisión bibliográfica:** La AOS se caracteriza por la interrupción parcial o total de la respiración durante el sueño nocturno, lo que resulta en despertares repetidos del sueño, desaturación de oxihemoglobina y somnolencia diurna. La apnea se define como el cese completo del flujo de aire durante más de 10 segundos. Estas interrupciones en la respiración durante el sueño dan como resultado hipoxia, fragmentación del sueño y falta de sueño reparador. Entre los factores de riesgo para la AOS se encuentran la obesidad, la edad avanzada, el sexo masculino, el aumento de la circunferencia del cuello y las anomalías craneofaciales. **Consideraciones finales:** La AOS afecta a casi mil millones de personas en todo el mundo y representa una carga importante para los individuos y la sociedad. La somnolencia diurna excesiva, la falta de concentración y los ronquidos son síntomas comunes de la AOS. Es un grave problema de salud pública por su asociación con hipertensión arterial, enfermedades metabólicas, cardiovasculares y cerebrovasculares. Debido a esto, el conocimiento sobre la AOS es fundamental, proporcionando un diagnóstico y tratamiento tempranos con cambios en el estilo de vida y el uso de vías aéreas positivas continuas.

Palabras clave: Apnea obstructiva del sueño, Neumología, Enfermedad cardiovascular.

INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma doença respiratória relacionada ao sono, sendo definida por colapso parcial ou completo da via aérea que interrompe a ventilação. Essas interrupções na respiração durante o sono podem resultar em hipóxia, fragmentação do sono e falta de sono reparador (SINGHG P e BONITATI A, 2021). Ou seja, a doença é caracterizada por colapso repetitivo da via aérea faríngea durante o sono, produzindo hipoxemia e hipercapnia repetitivas com picos de catecolaminas associados (LIGHT M, et al., 2019).

A AOS é uma das doenças crônicas mais comuns, afetando quase um bilhão de pessoas em todo o mundo além de representar um fardo significativo para os indivíduos e a sociedade (ARNAUD C, et al., 2020). É um importante desafio de saúde pública devido à sua associação com sonolência diurna excessiva, acidentes automobilísticos e diversas manifestações de doenças metabólicas, cardiovasculares e cerebrovasculares (DISSANAYAKE HU, et al., 2021).

A AOS está independentemente associada à prevalência e incidência de hipertensão, acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca e fibrilação atrial. A AOS também se relaciona a distúrbios metabólicos, como obesidade, resistência à insulina, diabetes tipo 2, doença hepática gordurosa não alcoólica e síndrome metabólica (ARNAUD C, et al., 2020). Atualmente, supõe-se que a maior parte do efeito negativo dos distúrbios respiratórios do sono e sua associação independente com muitas dessas comorbidades são secundárias à hipóxia intermitente e à fragmentação do sono que caracterizam esse distúrbio (MASHAQI S e GOZAL D, 2019).

Os critérios diagnósticos de AOS são baseados no número de episódios de apnéia ou hipopnéia por hora de sono, denominado índice de apnéia-hipopnéia (IAH) registrado durante o teste do sono. O diagnóstico de AOS é garantido se o IAH for 15 ou mais por hora ou se o IAH for 5 ou mais por hora com 1 ou mais das seguintes características: sonolência; sono não reparador; fadiga ou insônia; acordar com crises de apneia, respiração ofegante ou asfixia; ronco ou interrupções respiratórias; ou um diagnóstico coexistente de hipertensão, distúrbio do humor, disfunção cognitiva, doença da artéria coronária, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial ou diabetes tipo II (WALIA HK, 2019).

Devido a alta prevalência e morbidade, é essencial o estudo da AOS a fim de propiciar diagnóstico precoce e tratamento adequado de modo a reduzir os seus efeitos negativos como comorbidades cardiovasculares e síndrome metabólica. O objetivo do estudo foi analisar as características da Apnéia Obstrutiva do Sono.

REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

Definição e epidemiologia

A AOS é caracterizada pela interrupção parcial ou completa da respiração durante o sono noturno, resultando em repetidos despertares do sono, dessaturação da oxiemoglobina e sonolência diurna. A apneia é definida como a cessação completa do fluxo de ar por mais de 10 segundos (KHATTAK HK, et al., 2018; LEMBO D, et al., 2021).

Nos últimos anos, a prevalência da AOS tem aumentado devido à epidemia de obesidade e ao envelhecimento populacional. Estima-se que até 36% da população geral e 40% a 80% dos pacientes com doença cardiovascular tenham AOS moderada a grave (índice de apneia-hipopneia ≥ 15 eventos/h) (DISSANAYAKE HU, et al., 2021).

Embora a AOS tenda a afetar mais os homens do que as mulheres, sua prevalência é alta em ambos os sexos e aumenta com a idade. A taxa de morbidade da AOS na população comum está entre 9 a 38%. A AOS é altamente subdiagnosticada e estima-se que 82% dos homens e 93% das mulheres nos Estados Unidos com a doença não sejam diagnosticados (GEER JH e HILBERT J, 2021; DISSANAYAKE HU, et al., 2021; CHARCIUANAITÊ K, et al., 2021; RUNDO JV, 2019).

Fisiopatologia

A fisiopatologia da AOS permanece complexa: os fatores anatômicos de predisposição estão presentes em todos os pacientes (em 30% dos pacientes sem outro fator). Em 70% dos casos há um ou mais fatores fisiopatológicos não anatômicos associados (GEER JH e HILBERT J, 2021; ANTONAGLIA C e PASSUTI G, 2020).

Existem quatro fatores fisiopatológicos envolvidos na patogênese: fator anatômico (obesidade, conformações craniofaciais de dimensões reduzidas, frouxidão do palato mole ou macroglossia, que podem levar a um maior colapso das vias aéreas superiores em pacientes não obesos, entre outros); instabilidade do controle ventilatório, também conhecido como alto ganho de malha; ineficiência neuromuscular dos músculos dilatadores das vias aéreas superiores; aumento da propensão para despertares noturnos devido a estímulos respiratórios, ou um limiar de despertar reduzido (ANTONAGLIA C e PASSUTI G, 2020).

Fatores de risco

Entre os fatores de risco para a AOS estão a obesidade, idade avançada, sexo masculino, aumento da circunferência cervical, anormalidades craniofaciais, medicamentos que causam relaxamento muscular e estreitamento das vias aéreas (opiáceos, benzodiazepínicos, álcool), distúrbios endócrinos (hipotireoidismo, síndrome do ovário policístico), tabagismo e congestão ou obstrução nasal (ALVES JC, et al., 2020).

Achados no exame físico podem sugerir a presença de AOS: circunferência do pescoço superior a 17 polegadas para homens ou superior a 16 polegadas para mulheres; IMC maior que 30; Classe Friedman classe posição da língua 3 ou superior; características da boca (amígdalas presentes/aumentadas, macroglossia, desalinhamento da mandíbula); anormalidades nasais (hipertrofia de turbinados, desvio de septo) (RUNDO JV, 2019).

Na atualidade, o tabagismo, fator predisponente para doenças cardiopulmonares, está sendo cada vez mais associado a apnéia obstrutiva do sono. Existe um sinergismo entre o fumo e AOS, no qual ambos aumentam o risco do desenvolvimento de doença cardiovascular. Ademais, AOS pode ser independentemente responsável pela dependência da nicotina em pacientes fumantes) (ALVES JC, et al., 2020; RUNDO JV, 2019).

Quadro Clínico

As consequências diretas do colapso das vias aéreas são o ronco; aumento dos esforços respiratórios; hipercapnia; e, mais importante, hipóxia intermitente crônica. Essa hipoxemia é percebida pelos receptores do corpo carotídeo, levando à ativação simpática; excitação; desobstrução das vias aéreas; e, eventualmente, reoxigenação. O ciclo de desoxigenação e reoxigenação se repete várias vezes todas as noites, resultando em aumento da liberação de catecolaminas, geração de espécies reativas de oxigênio (ROS), estresse oxidativo e um estado de inflamação sistêmica. A falta de uma noite de sono reparadora ocasiona sonolência diurna excessiva; cefaléias matinais; dificuldades de concentração; ansiedade; depressão; acidentes de trânsito; e, em geral, uma má qualidade de vida (PARIKH MP, et al., 2019).

Mais de 25% dos pacientes com AOS relatam sonolência diurna, sono não reparador ou fadiga. Outros sintomas incluem despertares noturnos frequentes devido a asfixia ou respiração ofegante, noctúria, dificuldades de concentração, irritabilidade e disfunção erétil. As mulheres, no entanto, tendem a apresentar-se de forma atípica, com relatos menos frequentes de ronco ou apneias testemunhadas. Os sintomas atípicos incluem insônia, memória prejudicada, distúrbios do humor, pesadelos, refluxo e enurese noturna (LARATTA CR, et al., 2017; GEER JH e HILBERT J, 2021).

Além disso, embora a prevalência de AOS aumente significativamente após a menopausa, os sintomas inespecíficos de AOS comumente experimentados pelas mulheres são frequentemente atribuídos a sintomas da menopausa, atrasando ainda mais o diagnóstico de AOS (GEER JH e HILBERT J, 2021).

Diagnóstico

A presença e a gravidade da AOS são geralmente determinadas por polissonografia (PSG), exame padrão-ouro, a qual consiste em uma análise multimodal que mede parâmetros neurológicos (eletroencefalograma) e cardiorrespiratórios durante o sono. Os sensores respiratórios detectam decréscimos na ventilação que são classificados como apnéias (perda quase completa do fluxo de ar por 10 segundos), hipopnéias (diminuição parcial do fluxo de ar por 10 segundos) ou despertares relacionados ao esforço respiratório (alterações sutis no fluxo de ar devido ao aumento da resistência das vias aéreas superiores que resultam em despertares). O índice de apneia-hipopneia (IAH), que é uma métrica padrão de distúrbios respiratórios do sono, é definido como o número de apneias ou hipopneias que ocorrem durante o sono dividido pelo tempo de sono em horas. A Academia Americana de Medicina do Sono (AASM) classifica a gravidade da AOS de acordo com o IAH como leve (5-15 eventos por hora), moderado (> 15-30 eventos por hora) ou grave (> 30 eventos por hora) (CHANG HP, et al., 2020; PARIKH MP, et al., 2019).

O diagnóstico requer que o paciente tenha (1) relato de distúrbios respiratórios noturnos (ronco, bufar, respiração ofegante ou pausas respiratórias durante o sono) ou sintomas de sonolência diurna ou fadiga ocorrendo apesar da oportunidade suficiente para dormir e inexplicáveis por outras condições médicas e (2) um IAH ou Índice de Eventos Respiratórios ≥ 5 . A AOS pode ser diagnosticada na ausência de sintomas se o IAH ou Índice de Eventos Respiratórios for ≥ 15 episódios por hora (YEGHIAZARIANS Y, et al., 2021).

Complicações da Apneia Obstrutiva do Sono

Embora a AOS seja muitas vezes assintomática e indignamente subestimada, está associada a um risco maior de desenvolver hipertensão arterial secundária, fibrilação atrial, acidente vascular cerebral, doença arterial coronariana, insuficiência cardíaca, diabetes, acidentes de trânsito, deterioração da função cognitiva e menor qualidade de vida geral. Além dos riscos cardiovasculares comumente mencionados, a AOS pode estar relacionada a outras comorbidades. Estudos recentes mostraram que pacientes com AOS apresentam maior prevalência de psoríase em comparação com o público em geral. Outro estudo encontrou uma alta coexistência de AOS em pacientes com asma brônquica e uma prevalência de até 95% em asma grave, exacerbando os sintomas e piorando os resultados da asma. Também foi encontrada associação entre AOS e hipotireoidismo (CHARCIUANAITÈ K, et al., 2021).

Pacientes com AOS concomitante e doença pulmonar obstrutiva crônica têm um risco aumentado de exacerbação grave, levando à internação hospitalar e aumento da mortalidade. Pacientes com AOS apresentam risco duas a três vezes maior de complicações cardiopulmonares pós-operatórias em

comparação com pacientes sem AOS. As complicações maternas e fetais aumentam na presença de AOS (como pré-eclâmpsia, hipertensão gestacional, parto prematuro, baixo peso ao nascer). A apneia obstrutiva do sono também está associada a um risco duas vezes maior de acidente automobilístico, uma complicação com alto custo financeiro e de saúde (LARATTA CR, et al., 2017).

A redução da qualidade de vida é o resultado mais fundamental da AOS relatado pelo paciente. A AOS está associada a sonolência diurna excessiva, desatenção e fadiga, que aumentam o risco de acidentes e incapacidade médica. Essas deficiências na qualidade de vida são muitas vezes a principal razão pela qual os pacientes procuram atendimento médico para distúrbios do sono. A melhoria da qualidade de vida é um objetivo central do tratamento da AOS e é o melhor indicador da eficácia do tratamento (WALIA HK, 2019).

A depressão pode ocorrer como consequência da AOS. As estimativas da prevalência de depressão em pacientes com AOS variam de 5% a 63%. Um aumento de um nível na gravidade da AOS (ou seja, de mínimo a leve) está associado a um aumento de quase duas vezes nas chances ajustadas de depressão. Vários mecanismos potenciais foram propostos para explicar a ligação entre depressão e AOS. Sono de má qualidade, despertar frequente e fragmentação do sono na AOS podem levar a alterações na modulação emocional do lobo frontal. A hipóxia intermitente na AOS pode resultar em lesão neuronal e interrupção das vias nor-adrenérgicas e dopaminérgicas. Substâncias pró-inflamatórias como a interleucina 6 e a interleucina 1 estão aumentadas na AOS e na depressão e são mediadoras entre ambas as condições. Os neurotransmissores podem ser afetados por um ciclo de sono-vigília interrompido. E a serotonina, que pode ser impedida na depressão, pode influenciar os neurônios motores dilatadores das vias aéreas superiores (MALHOTRA A, et al., 2020; WALIA HK, 2019).

Apneia Obstrutiva e Risco Cardiovascular

A prevalência de AOS aumentou consideravelmente nos últimos 30 anos com taxas superiores a 40% em algumas populações e aumenta significativamente o risco cardiovascular. A doença cardiovascular (DCV) possui fatores de risco modificáveis bem definidos, como hipertensão, e é a principal causa de mortalidade em pacientes com AOS. Um estudo demonstrou que pacientes com hipertensão cujo índice de IAH foi de 5,0-14,9 tiveram duas vezes mais chances de desenvolver hipertensão dentro de quatro anos, enquanto aqueles com AOS grave (IAH>15) tiveram um aumento de quase três vezes no risco em relação aos indivíduos sem AOS (BOCK JM, et al., 2021; MALHOTRA A, et al., 2020).

A AOS é uma doença complexa e heterogênea caracterizada por múltiplos mecanismos subjacentes (endótipos). Os efeitos imediatos da tentativa de inspirar contra uma via aérea superior obstruída incluem uma queda na pressão intratorácica, despertar cortical do sono, hipóxia e ativação simpática (DISSANAYAKE HU, et al., 2021; ARNAUD C, et al., 2020).

A redução da pressão intratorácica resulta em diminuição do enchimento ventricular esquerdo e aumento da pós-carga, reduzindo o volume sistólico. Além disso, a AOS causa elevação acentuada e repetida da pressão arterial e taquicardia secundária à hiperatividade do nervo simpático. O sistema nervoso simpático é aumentado ainda mais pela diminuição do volume sistólico e pela supressão dos efeitos inibitórios simpáticos dos receptores de estiramento pulmonar durante a apnéia. O efeito final do aumento da pós-carga ventricular esquerda, taquicardia e elevação da PA leva a uma incompatibilidade entre oferta e demanda de oxigênio miocárdico, resultando em: predisposição aguda para isquemia e arritmias cardíacas e; predisposição crônica para aumento do átrio esquerdo, hipertrofia e aumento (BOCK JM, et al., 2021; BOUZERDA A, 2018; DISSANAYAKE HU, et al., 2021).

Além disso, o colapso recorrente das vias aéreas superiores resulta em aumento do estresse oxidativo e redução da produção de substâncias vasodilatadoras dependentes do endotélio como o óxido nítrico, que contribuem para a disfunção vascular e inflamação sistêmica. Esses processos acabam levando à fibrose miocárdica e à disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. O despertar do sono e os eventos respiratórios durante a AOS aumentam a atividade simpática e a vasoconstrição periférica e reduzem a modulação parassimpática do coração, resultando em elevação da PA durante a noite (BOCK JM, et al., 2021; DISSANAYAKE HU, et al., 2021).

Apneia Obstrutiva do Sono: o fígado e a Síndrome Metabólica

A gravidade da apneia do sono e, particularmente, sua manifestação, HIC, é o gatilho mais importante para o aumento do estresse oxidativo, geração de espécies oxidativas de oxigênio e liberação de citocinas inflamatórias, resultando em inflamação sistêmica que leva à exacerbação da doença hepática gordurosa não alcoólica (DHGNA) e progressão para fibrose hepática. A hipóxia intermitente crônica causa redução da tensão de oxigênio no fígado, particularmente nos hepatócitos que circundam a veia central (zona 3) e resulta na expressão de fatores induzíveis de hipóxia (HIFs), que são os principais sensores de oxigênio que medeiam a capacidade da célula de responder para um ambiente hipóxico. Os HIFs estão implicados no desenvolvimento de dislipidemia, esteatose hepática, resistência à insulina e fibrose hepática, e são um elo chave na associação de AOS e DHGNA (PARIKH MP, et al., 2019).

Os mecanismos implicados na alteração da regulação metabólica na AOS incluem hipóxia intermitente, fragmentação do sono e homeostase da glicose e obesidade. A hipóxia intermitente da AOS resulta na ativação do sistema nervoso simpático que afeta o pâncreas, o músculo esquelético, o fígado e as células adiposas, resultando em secreção alterada de insulina, síntese lipídica-bile, metabolismo da glicose e metabolismo das lipoproteínas (WALIA HK, 2019).

Tratamento

Os objetivos do tratamento constituem reduzir os sintomas, melhorar a qualidade do sono e potencialmente frustrar os indesejáveis efeitos cardiovasculares associados à AOS (GEER JH e HILBERT J, 2021). O tratamento é indicado em indivíduos com IAH ≥ 5 e < 15 mais sintomas ou comorbidades causadas ou exacerbadas pela AOS ou naqueles com IAH ≥ 15 , independentemente dos sintomas ou comorbidades (GEER JH e HILBERT J, 2021).

Os manejos para AOS incluem modificação comportamental, perda de peso, medicação, pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), terapia com aparelhos orais (por exemplo, uso de dispositivos de retenção da língua ou uso de aparelhos ortodônticos ou de avanço mandibular) e procedimentos cirúrgicos (por exemplo, traqueostomia, uvulopalatofaringoplastia, laser), uvulopalatoplastia assistida, expansão rápida da maxila assistida cirurgicamente, avanço maxilomandibular e estimulação do nervo hipoglosso (CHANG HP, et al., 2020).

A terapia com CPAP é o tratamento mais frequentemente prescrito para AOS devido à sua alta eficácia e segurança. O CPAP fornece pressão positiva contínua para as vias aéreas através do nariz ou da boca para melhorar a colapsabilidade das vias aéreas e diminuir os distúrbios respiratórios obstrutivos. Os dados de adesão e eficácia podem ser monitorados objetivamente para otimizar a terapia. Uma meta-análise recente mostrou que pacientes com AOS tratados com terapia CPAP tiveram redução significativa na gravidade da AOS, sonolência, pressão arterial, acidentes automobilísticos e melhora da qualidade de vida relacionada ao sono (GEER JH e HILBERT J, 2021).

Apesar desses benefícios, a adesão ao CPAP, definida como o uso do dispositivo por pelo menos 4 horas por noite por pelo menos 70% das noites, continua sendo uma barreira significativa. As estimativas de adesão na literatura variam de 25 a 50%, mas vários estudos demonstraram melhora na adesão ao CPAP com o uso de intervenções educacionais, comportamentais, de solução de problemas e de telemonitoramento (MEHRA R, 2019).

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A AOS é uma das doenças crônicas mais comuns, afetando quase um bilhão de pessoas em todo o mundo e representa um fardo significativo para os indivíduos e a sociedade. Sonolência diurna excessiva, falta de concentração e ronco são sintomas comuns da AOS. Consiste em um grave problema de saúde pública em decorrência de sua associação com hipertensão arterial e diversas manifestações de doenças metabólicas, cardiovasculares e cerebrovasculares. Devido a isso, torna-se essencial o conhecimento acerca das características da AOS propiciando diagnóstico precoce e tratamento com mudança do estilo de vida e uso de pressão positiva contínua nas vias aéreas, o qual reduz a sintomatologia da AOS.

REFERÊNCIAS

1. ALVES JC, et al. Apneia obstrutiva do sono e tabagismo: uma revisão de literatura. *Revista De Medicina*, 2020; 99(2): 164-169.
2. ANTONAGLIA C e PASSUTI G. Obstructive sleep apnea syndrome in non-obese patients. *Sleep Breath*, 2022; 26(2): 513-518.
3. ARNAUD C, et al. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis*, 2020; 113(5): 350-358.
4. BOCK JM, et al. Obstructive Sleep Apnea as a Cardiovascular Risk Factor-Beyond CPAP. *Can J Cardiol*, 2021; 37(5): 756-765.
5. BOUZERDA A. Cardiovascular risk and obstructive sleep apnea. *Pan Afr Med J*, 2018; 29: 47.
6. CHANG HP, et al. Obstructive sleep apnea treatment in adults. *Kaohsiung J Med Sci*, 2020; 36(1): 7-12.
7. CHARCIUANAITÈ K, et al. Evaluation of Obstructive Sleep Apnea Phenotypes Treatment Effectiveness. *Medicina (Kaunas)*, 2021; 57(4): 335.
8. DISSANAYAKE HU, et al. Obstructive sleep apnea therapy for cardiovascular risk reduction-Time for a rethink? *Clin Cardiol*, 2021; 44(12): 1729-1738.
9. GEER JH e HILBERT J. Gender Issues in Obstructive Sleep Apnea. *Yale J Biol Med*, 2021; 94(3): 487-496.
10. KHATTAK HK, et al. Obstructive Sleep Apnea in Heart Failure: Review of Prevalence, Treatment with Continuous Positive Airway Pressure, and Prognosis. *Tex Heart Inst J*, 2018; 45(3): 151-161.
11. LARATTA CR, et al. Diagnosis and treatment of obstructive sleep apnea in adults. *CMAJ*, 2017; 189(48): 1481-1488.
12. LEMBO D, et al. Obstructive Sleep Apnea and Periodontal Disease: A Systematic Review. *Medicina (Kaunas)*, 2021; 57(6): 640.
13. LIGHT M, et al. Precision Medicine for Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin*, 2019; 14(3): 391-398.
14. MALHOTRA A, et al. Endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*, 2020; 26(6): 609-614.
15. MASHAQI S e GOZAL D. Obstructive Sleep Apnea and Systemic Hypertension: Gut Dysbiosis as the Mediator? *J Clin Sleep Med*, 2019; 15(10): 1517-1527.
16. MEHRA R. Sleep apnea and the heart. *Cleve Clin J Med*, 2019; 86(9):10-18.
17. PARIKH MP, et al. Obstructive Sleep Apnea and the Liver. *Clin Liver Dis*, 2019; 23(2): 363-382.
18. RUNDO JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med*, 2019; 86(1): 2-9.
19. SINGHG P e BONITATI A. Obstructive Sleep Apnea Syndrome - A Review for Primary Care Physicians and Pulmonologists. *R I Med J*, 2021; 104(7): 10-13.
20. WALIA HK. Beyond heart health: Consequences of obstructive sleep apnea. *Cleve Clin J Med*, 2019; 86(9): 19-25.
21. YEGHIAZARIANS Y, et al. Obstructive Sleep Apnea and Cardiovascular Disease: A Scientific Statement From the American Heart Association. *Circulation*, 2021; 144(3): 56-67.