



## Uma análise dos aspectos clínicos da Apneia Obstrutiva do Sono

An analysis of the clinical aspects of Obstructive Sleep Apnea

Un análisis de los aspectos clínicos de la Apnea Obstructiva del Sueño

Raniellen Carvalho de Medeiros<sup>1</sup>, Natália Barreto e Sousa<sup>1</sup>.

### RESUMO

**Objetivo:** Explorar as características clínicas da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS). **Revisão bibliográfica:** A AOS é uma condição definida pelo bloqueio das vias aéreas durante o sono, levando a episódios de apneia ou hipopneia, que precisam ter a duração de pelo menos 10 segundos. Essas pausas respiratórias causam uma hipóxia intermitente (HI) que geram diversas consequências no organismo e corroboram com o aparecimento de doenças cardiovasculares e diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Os principais sintomas são ronco persistente e sonolência diurna excessiva (SDE), que afetam diretamente a qualidade de vida do paciente acometido. Os principais fatores de risco são obesidade e anormalidades anatômicas craniofaciais. O diagnóstico é feito por dados clínicos e realização de polissonografia (PSG). O tratamento padrão-ouro é o uso de um dispositivo de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), mas sua eficácia depende da adesão. **Considerações finais:** Pode se considerar que diagnóstico e o tratamento multidisciplinar são essenciais para o manejo adequado da AOS com o objetivo de aprimorar o bem-estar e a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa patologia.

**Palavras-chave:** Apneia obstrutiva do sono, Sonolência, Doenças cardiovasculares.

### ABSTRACT

**Objective:** Explore the clinical features of Obstructive Sleep Apnea (OSA). **Bibliographic review:** OSA is a condition defined by the blockage of the airways during sleep, leading to episodes of apnea or hypopnea, which must last at least 10 seconds. These respiratory pauses cause intermittent hypoxia (IH) that generates several consequences in the body and corroborates the appearance of cardiovascular diseases and type 2 diabetes mellitus (T2DM). The main symptoms are persistent snoring and excessive daytime sleepiness (EDS), which directly affect the quality of life of the affected patient. The main risk factors are obesity and craniofacial anatomical abnormalities. Diagnosis is made by clinical data and polysomnography (PSG). The gold standard treatment is the use of a continuous positive airway pressure (CPAP) device, but its effectiveness depends on adherence. **Final considerations:** It can be considered that diagnosis and multidisciplinary treatment are essential for the adequate management of OSA with the aim of improving the well-being and quality of life of patients affected by this pathology.

**Keywords:** Obstructive sleep apnea, Sleepiness, Cardiovascular diseases.

### RESUMEN

**Objetivo:** Explore las características clínicas de la apnea obstructiva del sueño (AOS). **Revisión bibliográfica:** La AOS es una afección definida por la obstrucción de las vías respiratorias durante el sueño, lo que provoca episodios de apnea o hipopnea, que deben durar al menos 10 segundos. Estas pausas respiratorias provocan hipoxia intermitente (HI) que generan diversas consecuencias en el organismo y corroboran la aparición de enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus tipo 2 (DM 2). Los principales síntomas son los ronquidos persistentes y la somnolencia diurna excesiva (SED), que afectan directamente a

<sup>1</sup> Universidade de Vassouras (UNIVASSOURAS), Vassouras - RJ.

la calidad de vida del paciente afectado. Los principales factores de riesgo son la obesidad y las anomalías anatómicas craneofaciales. El diagnóstico se realiza mediante datos clínicos y polisomnografía (PSG). El tratamiento estándar de oro es el uso de un dispositivo de presión positiva continua en las vías respiratorias (CPAP), pero su eficacia depende del cumplimiento. **Consideraciones finales:** Se puede considerar que el diagnóstico y el tratamiento multidisciplinar son fundamentales para el adecuado manejo del AOS con el objetivo de mejorar el bienestar y la calidad de vida de los pacientes afectados por esta patología.

**Palabras clave:** Apnea obstructiva del sueño, Somnolencia, Enfermedades cardiovasculares.

## INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) foi descrita pela primeira vez em 1965. Atualmente, é o distúrbio do sono mais comum. Cerca de 1 bilhão de pessoas em todo o mundo, com idade entre 30 e 69 anos, sofrem dessa condição. Por isso, representa em grande problema de saúde pública, principalmente nos países mais desenvolvidos (PLATON AL, et al., 2023). A AOS é definida pela ocorrência de obstruções totais ou parciais das vias aéreas durante o sono, o que provoca uma diminuição (hipopneia) ou interrupção completa (apneia) do fluxo aéreo para os pulmões por, no mínimo, 10 segundos. Isso causa ciclos de dessaturação e saturação de oxigênio e conseqüentemente o despertar noturno do indivíduo. Dessa forma, o paciente acometido tem fragmentação do seu sono, hipóxia intermitente (HI) e hipercapnia.

A carência do sono profundo adequado causa sonolência diurna, declínio cognitivo e diminuição da qualidade de vida. A condição é representada por uma série de sintomas como roncos altos, pausas respiratórias, sendo que o principal sintoma é a sonolência diurna excessiva, que pode reduzir a produtividade no trabalho e causar acidentes automobilísticos, caso o condutor seja portador de AOS. Outras manifestações como roncos altos e pausas respiratórias são características da condição (LV R, et al., 2023; PLATON AL, et al., 2023). A AOS tem alta prevalência em pacientes que possuem doenças cardiovasculares como hipertensão, insuficiência cardíaca, doença arterial coronariana, fibrilação atrial e acidente vascular encefálico. Ademais, também está relacionado com distúrbios endócrino-metabólicos como obesidade e diabetes mellitus tipo 2 (DM 2).

Sexo masculino, idade avançada, aumento da circunferência abdominal e anormalidades craniofaciais que provocam redução do diâmetro das vias aéreas são fatores predisponentes bem estabelecidos para a apneia obstrutiva do sono. O diagnóstico é feito por meio de dados clínicos obtidos pela anamnese e por um teste de sono denominado polissonografia (PSG) (PLATON AL, et al., 2023; YEGHIAZARIANS Y, et al., 2021). A AOS é uma patologia muito comum e pouco reconhecida. Além disso, é um fator de risco para doenças cardiovasculares graves. Portanto, são essenciais a compreensão a respeito da patologia e a oferta de um tratamento adequado com o intuito de evitar as conseqüências cardiovasculares e melhorar a qualidade de vida dos pacientes. Este estudo teve como objetivo explorar as características clínicas e sociais acerca da apneia obstrutiva do sono.

## REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

### Endótipos e fenótipos

Estudos recentes sugeriram que a AOS é uma condição heterogênea tanto do ponto de vista dos mecanismos fisiopatológicos quanto em sua expressão clínica. Na AOS, o fenótipo consiste nas características clínicas que podem ser observadas ou expressadas na anamnese como o ronco, a sonolência diurna e padrões respiratórios interrompidos. Já os endótipos se referem aos mecanismos que causam esses sintomas. Esses endótipos ajudam a incrementar o tratamento, levando em consideração causas biológicas específicas, além da sintomatologia que pode ser observada (SANCHEZ-AZOFRA, et al., 2023). A fisiopatologia da AOS é complexa e variável.

Os endótipos englobam irregularidades anatômicas craniofaciais, atividade inadequada do músculo dilatador faríngeo, controle ventilatório instável (ganho de alça elevado) e baixo limiar de excitação (predisposição a acordar com distúrbios respiratórios). O volume pulmonar expiratório final, intensidade de

excitação e redistribuição de fluido corporal, também são fatores significantes (MALHOTRA, et al., 2020). Os pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS) podem ser classificados em três fenótipos clínicos distintos: aqueles com sonolência e risco cardiovascular, os que apresentam sintomas como sono interrompido e insônia, e os assintomáticos. Identificar essa diversidade é essencial, pois permite que o tratamento seja ajustado de acordo com as características específicas de cada paciente, tornando-o mais eficaz e direcionado. (MALHOTRA, et al., 2020; ZINCHUK AV, et al., 2017).

### **Epidemiologia**

O aumento da expectativa de vida provoca um envelhecimento populacional que, aliado à epidemia da obesidade, explica o crescimento da incidência de apneia obstrutiva do sono. A prevalência global da AOS é variável, mas calcula-se que 2 a 5% dos adultos. Cerca de 30 a 40% de pacientes com AOS apresentam algum tipo de doença cardiovascular. A associação dessas doenças com o diabetes significa um pior desfecho clínico (BUSHI G, et al., 2023; PALOMO JM, et al., 2023). Sabe-se que a AOS e a obesidade caminham juntas e representam um grande desafio para a saúde pública.

A AOS está relacionada com graves sequelas cardiovasculares e a obesidade, agora reconhecida como patologia, tem uma prevalência atual de cerca de 40% da população mundial e esses números tendem a crescer (MESSINEO L, et al., 2024). Apesar de subdiagnosticada, a AOS tem uma alta prevalência. A literatura mostra que a doença é mais comum em faixas etárias avançadas, entre 50 e 70 anos. A AOS é mais frequente em homens, porém, a diferença na incidência entre os sexos diminui com o avanço da idade e a chegada da menopausa. O índice de morbidade da AOS varia entre 9 e 38% e atualmente, é mais significativa entre homens, idosos e pessoas com sobrepeso ou obesidade (GEER JH e HILBERT J, 2021; PALOMO JM, et al., 2023).

### **Fatores de risco**

O risco para desenvolver a AOS pode ser determinado por diversos motivos. Dentre os fatores de risco não modificáveis estão sexo masculino, idade avançada e etnia. Além do mais, um histórico familiar de AOS, tal qual a anatomia facial resultando em vias aéreas de pequeno calibre podem aumentar as chances de desenvolver a patologia. Já os fatores predisponentes modificáveis incluem obesidade, utilização regular de medicamentos que causam relaxamento muscular (opíáceos e benzodiazepínico), distúrbios endócrinos como hipotireoidismo e síndrome dos ovários policísticos, tabagismo e congestão nasal (RUNDO JV, 2019).

Condições como hipertensão, diabetes tipo 2 e doenças cardiovasculares são comumente associadas à AOS. Esses fatores de risco contribuem para o aumento do risco cardiovascular relacionado à Apneia Obstrutiva do Sono. Isso está parcialmente ligado à ativação e agregação plaquetária, que promovem complicações vasculares e podem resultar em eventos tromboembólicos como Síndrome Coronariana Aguda e Acidente Vascular Cerebral (KOVASYUK Z, et al., 2024).

### **Fisiopatologia**

Embora a fisiopatologia detalhada da AOS seja complexa e multifatorial, existem mecanismos que estão intimamente relacionados com essa patologia. No decorrer do sono, principalmente durante a fase REM, os músculos expansores das vias aéreas superiores relaxam. Em indivíduos com AOS, esse afrouxamento pode provocar uma obstrução total ou incompleta do fluxo de ar, que resulta em episódios de apneia ou hipopneia (MCNICHOLAS WT e PEVERNAGIE D, 2022). Um dos principais mecanismos para a obstrução das vias aéreas durante o sono é o estreitamento do calibre faríngeo, que está intimamente relacionado ao acúmulo de tecido adiposo devido a obesidade.

Em pacientes não obesos, o colapso é provocado por anormalidades anatômicas como irregularidades ósseas craniofaciais, hipertrofia de amígdalas e posicionamentos anômalos da língua e mandíbula (ANTONAGLIA C e PASSUTI G, 2022; MCNICHOLAS WT e PEVERNAGIE D, 2022). Os ciclos de apneia e hipopneia geram uma hipóxia intermitente, que aliada ao sono fragmentado observado na AOS, é responsável por liberar fatores estressantes que causam inflamação sistêmica e estresse oxidativo que contribuem com o aparecimento das doenças cardiovasculares e outras condições. Ademais, a hipoxemia frequente produz uma disfunção endotelial que está relacionada com o surgimento de hipertensão arterial sistêmica (LV R, et al., 2023).

## Quadro clínico

Os sintomas noturnos típicos são ronco persistente, apneias observadas e despertares associados à sensação de dispneia. Além disso, sudorese noturna, noctúria, agitação, sonilóquios e refluxo gastroesofágico são manifestações adicionais relacionadas a Apneia Obstrutiva do Sono. O ronco é a manifestação noturna mais precoce e comum, ocorrendo em cerca de 70% a 95% dos indivíduos acometidos pela AOS (CHIANG JK, et al., 2022; LV R, et al., 2023). Dentre os sintomas diurnos o principal é a sonolência diurna excessiva, que pode originar um declínio na concentração e provocar acidentes.

Ademais, dor de cabeça, apatia, depressão, irritabilidade, alterações no afeto, perda de memória, problemas sociais e disfunções sexuais são outras ocorrências observadas em pessoas com AOS (LV R, et al., 2023). A Sonolência Diurna Excessiva na AOS resulta da combinação de hipóxia intermitente crônica e fragmentação do sono, que impactam negativamente na vigilância e em funções cognitivas. Ademais, a hipóxia e a fragmentação do sono podem causar lesões oxidativas e degeneração neuronal em áreas cerebrais envolvidas na promoção da vigília. Essa neurodegeneração prejudica a capacidade de manter o estado de alerta e pode persistir, mesmo após períodos prolongados de recuperação ou tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas (LAL C, et al., 2021).

## Diagnóstico

A investigação da AOS, num paciente com suspeita da doença, se baseia numa anamnese detalhada, num exame físico adequado, no uso de questionários e no estudo do sono registrado na PSG, que atualmente, é o padrão ouro para o diagnóstico (PLATON AL, et al., 2023). A PSG é um estudo de sono monitorado de 8 horas conduzido em um laboratório com um critério de pontuação estabelecido para eventos respiratórios relacionados. Este teste monitora funções como atividade elétrica cerebral, por meio do eletroencefalograma, movimentos oculares, pela eletro-oculografia, atividade muscular, por eletromiografia, fluxo de ar e respiração, oxigenação do sangue e movimentos das pernas. O Índice de Apneia-Hipopneia (IAH) é um parâmetro obtido por meio da PSG e que é utilizado para classificar a gravidade da AOS.

Sensores identificam declínios no fluxo respiratório que são classificados como apneia (interrupção quase total por 10 segundos ou mais), hipopneias (redução parcial por pelo menos 10 segundos) ou despertares referentes ao esforço respiratório (pequenas variações na ventilação que acordam o paciente). O IAH é calculado utilizando o número total de apneias e hipopneias dividido pelo total de horas de sono. A AOS é classificada como leve se o IAH estiver entre 5/h e 14/h (5 a 14 eventos por hora), moderada se o IAH estiver entre 15/h e 29/h (15 a 29 eventos por hora) ou grave se o IAH encontrado igual ou maior que 30/h (30 ou mais eventos por hora) (PLATON AL, et al., 2023; RUNDO JV, 2019). A Escala de Sonolência de Epworth (ESE) é comumente utilizada para identificar a AOS.

A ESE é um instrumento simples composto por perguntas relacionadas à sonolência diurna, com pontuação que varia de 0 a 24 pontos. Ela é útil para avaliar a sonolência excessiva e auxiliar no diagnóstico de AOS e outros distúrbios do sono. Quando o paciente obtém uma pontuação superior a 10, é recomendado buscar orientação médica especializada. Ademais, em pacientes já diagnosticados com AOS, a escala é importante para monitorar a eficácia do tratamento e ajustar abordagens terapêuticas (MESSINEO L, et al., 2024). O Questionário STOP-Bang auxilia na detecção da AOS e contém quatro perguntas “sim ou não” com base em sua sigla em inglês: S (ronco), T (cansaço), O (pausas observadas na respiração), P (pressão alta), B (IMC > 35 kg/m<sup>2</sup>), A (idade > 50 anos), N (circunferência do pescoço ≥ 16 polegadas em mulheres ou ≥ 17 polegadas em homens) e G (gênero masculino) É um recurso preciso e de fácil utilização (PLATON AL, et al., 2023).

## Apneia Obstrutiva do sono, doenças cardiovasculares e diabetes

Como mencionado anteriormente, a AOS está bem estabelecida como um fator de risco para eventos cardiovasculares. Pacientes acometidos pela AOS são expostos a hipóxia intermitente (HI) durante o sono, que ocasiona ciclos de dessaturação seguidos de saturação de oxigênio. Esse é o mecanismo mais importante responsável pelas complicações associadas à AOS (ARNAUD C, et al., 2020). Mecanismos pró-arritmogênicos foram identificados em pacientes com AOS, como ativação simpática e alterações na repolarização ventricular, o que favorece o surgimento de fibrilação atrial ou arritmias ventriculares.



Ademais, a AOS está associada a um maior risco de progressão dos sintomas da Insuficiência Cardíaca (IC), hospitalização e mortalidade. Isso se deve a ativação neuro-hormonal, aumento do estresse oxidativo, inflamação crônica, aumentos agudos na pré-carga e pós-carga relacionados a grandes oscilações de pressão intratorácica e exacerbação da hipertensão sistêmica, causados pelos ciclos de apneia característicos da doença (ARNAUD C, et al., 2020; YEGHIAZARIANS Y, et al., 2021). A exposição à HI causa remodelação vascular, levando a uma disfunção endotelial e comprometimento do relaxamento do endotélio. Isso favorece o desenvolvimento da hipertensão arterial crônica. Além disso, a HI aumenta o estresse oxidativo, que induz uma inflamação crônica no organismo.

Dessa maneira, acelera-se o progresso da aterosclerose e o aparecimento de distúrbios metabólicos e diabetes mellitus tipo 2 (ARNAUD C, et al., 2020). A obesidade é um fator de risco comum tanto para a AOS quanto para a DM 2, no entanto existem conexões entre as duas doenças, independentemente da obesidade. Estudos recentes expõem evidências concretas de que pacientes com AOS são mais suscetíveis a desenvolverem AOS, independentemente da idade e do índice de massa corporal (IMC). A associação entre AOS e diabetes ainda não está bem estabelecida, no entanto, a literatura sugere que o diabetes afeta o controle respiratório central e, portanto, acredita-se que promova a AOS. Além disso, os mecanismos envolvidos na fisiopatologia da AOS corroboram com a resistência à insulina, que aumenta os níveis de glicose no sangue (ARNAUD C, et al., 2020; KURNOOL S, et al., 2023).

### **Aspectos sociais relacionados a Apneia Obstrutiva do Sono**

Um dos sinais clínicos mais comuns e prejudiciais da AOS é a sonolência diurna excessiva (SDE). Estima-se que 40,5-58% dos indivíduos com AOS sejam afetados pela SDE. Embora o tratamento com CPAP tenha sua eficácia comprovada, uma sonolência diurna residual ainda pode ser observada em uma pequena parcela dos pacientes, principalmente aqueles que são diabéticos, acometidos por doenças cardiovasculares e que não utilizaram a pressão positiva por pelo menos 6 horas por noite (LAL C, et al. 2021). Pesquisas demonstram que a SDE aumenta a quantidade de acidentes automobilísticos quando os condutores possuem AOS. Um estudo sueco constatou que o risco relativo de ter um acidente no trânsito em pessoas que apresentam a SDE na AOS foi 2,2 vezes maior do que o de pessoas sem distúrbios do sono e 1,4 vezes maior do que o de pessoas com AOS assintomática.

Além disso, altos níveis de sonolência estão associados a uma menor produtividade no trabalho, visto que pacientes com AOS e SDE apresentam maiores dificuldades na gestão de tempo e falta de concentração nas suas atividades (LÉGER D e STEPNOWSKY C, 2020). A SDE interfere diretamente no humor daqueles que a possuem e estão relacionados com transtornos psiquiátricos como a depressão e a ansiedade. Os estigmas referentes a patologia e à utilização de dispositivos como o CPAP podem gerar constrangimento e diminuir a autoestima dos indivíduos, o que prejudica a sua vida social. Além disso, a irritabilidade e a falta de atenção causadas pela sonolência são capazes de provocar conflitos entre familiares, amigos e colegas de trabalho (GHARSALLI H, et al., 2022).

### **Tratamento**

A abordagem terapêutica da AOS deve englobar profissionais como médicos otorrinolaringologistas, pneumologistas e psiquiatras, psicólogos e nutricionistas. A prática de exercícios físicos e adesão de uma dieta balanceada objetivando a perda de peso são altamente recomendadas, visto que a obesidade é uma das principais causas de AOS. A doença também está relacionada com maiores casos de transtornos psiquiátricos como ansiedade e depressão.

É de extrema importância que haja uma abordagem multidisciplinar para reduzir a estigmatização da doença e promover bem-estar aos pacientes (GAMBINO F, et al., 2022; GHARSALLI H, et al., 2022). Na atualidade, o dispositivo de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) é a terapia de escolha e tem maior evidência de eficácia na redução do IAH, alívio dos sintomas e diminuição do risco de comorbidades. A pressão positiva diminui a obstrução nas vias aéreas superiores, mediante ao aumento da pressão luminal, mantendo-as pérvias.

Pacientes sintomáticos com AOS moderada a grave normalmente apresentam boa aceitação ao tratamento com CPAP, enquanto aqueles com AOS leve e pouco sintomáticos não aderem o tratamento com CPAP, principalmente a longo prazo. Dispositivos de avanço mandibular (MAD), terapia posicional (PT) e estimulação do nervo hipoglosso (HSN) são recursos terapêuticos recentes e promissores, porém ainda carecem de estudos que comprovem sua efetividade. Testes de sono devem ser realizados para analisar a eficiência do tratamento (GAMBINO F, et al., 2022; YEGHIAZARIANS Y, et al., 2021). A AOS é uma patologia que apresenta fenótipos distintos.

Uma das manifestações que mais trazem impacto social e interferem na qualidade de vida dos indivíduos com AOS é a sonolência diurna. A literatura mostra que pacientes assintomáticos não apresentam melhora significativa com a utilização do CPAP, enquanto os pacientes sintomáticos que foram submetidos à terapia com CPAP se tornaram menos sonolentos (MALHOTRA, et al., 2020). O tratamento cirúrgico está indicado para pacientes com AOS grave ou resistentes ao tratamento conservador. A técnica cirúrgica tradicional é a uvulopalatofaringoplastia (UPFP). Contudo, uma nova abordagem, denominada faringoplastia de expansão lateral têm apresentado resultados satisfatórios, além de ser menos invasiva que a UPFP (PINTO JA, et al., 2020).

## CONSIDERAÇÕES FINAIS

A apneia obstrutiva do sono é uma patologia multifatorial que afeta de maneira significativa a qualidade de vida e pode corroborar com o aparecimento de outras doenças, como hipertensão e diabetes mellitus tipo 2. Um dos principais sintomas relatados é a sonolência diurna excessiva que causa falta de concentração, irritabilidade, depressão e ansiedade. A SDE gera sérios danos ao dia a dia como redução da produtividade no trabalho e aumento dos acidentes de trânsito por condutores acometidos pela AOS. Outra manifestação comum e extremamente incômoda é o ronco persistente. O diagnóstico minucioso, aliado ao manejo terapêutico apropriado, é essencial para o alívio dos sintomas e redução das complicações acerca da AOS. O tratamento deve ser individualizado, levando em consideração os fenótipos de cada paciente. Todas essas estratégias são importantes para a administração do cuidado ofertado a AOS, oferecendo bem-estar e uma melhor qualidade de vida para as pessoas que vivem com esta condição.

## REFERÊNCIAS

1. ANTONAGLIA C, PASSUTI G. Obstructive sleep apnea syndrome in non-obese patients. *Sleep Breath*, 2022; 26(2): 513-518.
2. ARNAUD C, et al. Obstructive sleep apnoea and cardiovascular consequences: Pathophysiological mechanisms. *Arch Cardiovasc Dis*. 2020; 113(5): 350-358.
3. BUSHI G, et al. Cardiovascular Disease Outcomes Associated with Obstructive Sleep Apnea in Diabetics: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Diseases*. 2023; 11(3): 103.
4. CHIANG JK, et al. Correlation between snoring sounds and obstructive sleep apnea in adults: a meta-regression analysis. *Sleep Sci*. 2022; 15(4): 463-470.
5. GAMBINO F, et al. Treatment options in obstructive sleep apnea. *Intern Emerg Med*. 2022; 17(4): 971-978.
6. GEER JH, HILBERT J. Gender Issues in Obstructive Sleep Apnea. *Yale J Biol Med*, 2021; 94(3): 487-496.
7. GHARSALLI H, et al. Prevalence of depression and anxiety in obstructive sleep apnea. *Tunis Med* 2022; 100(7): 525-533.
8. KOVBASYUK Z, et al. Obstructive Sleep Apnea, Platelet Aggregation, and Cardiovascular Risk. *J Am Heart Assoc*. 2024; 13(15): 34079.
9. KURNOOL S, et al. Sleep Apnea, Obesity, and Diabetes - an Intertwined Trio. *Curr Diab Rep*. 2023; 23(7): 165-171.
10. LAL C, et al. Excessive Daytime Sleepiness in Obstructive Sleep Apnea. Mechanisms and Clinical Management. *Ann Am Thorac Soc*. 2021; 18(5): 757-768.
11. LÉGER D, STEPNOWSKY C. The economic and societal burden of excessive daytime sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2020; 51: 101275.
12. LV R, et al. Pathophysiological mechanisms and therapeutic approaches in obstructive sleep apnea syndrome. *Signal Transduct Target Ther* 2023; 8(1): 218.
13. MALHOTRA A, et al. Endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med*, 2020; 26(6): 609-614.

14. MCNICHOLAS WT, PEVERNAGIE D. Obstructive sleep apnea: transition from pathophysiology to an integrative disease model. *J Sleep Res.* 2022; 31(4): 13616.
15. MESSINEO L, et al. Obstructive sleep apnea and obesity: A review of epidemiology, pathophysiology and the effect of weight-loss treatments. *Sleep Med Rev.* 2024; 78: 101996.
16. PALOMO JM, et al. Obstructive sleep apnea: a review for the orthodontist. *Dental Press J Orthod.* 2023; 28(1): 23-1.
17. PINTO JA, et al. Lateral-Expansion Pharyngoplasty: Combined Technique for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Int Arch Otorhinolaryngol.* 2020; 24(1): 107111.
18. PLATON AL, et al. An Update on Obstructive Sleep Apnea Syndrome-A Literature Review. *Medicina (Kaunas)* 2023; 59(8); 1459.
19. RUNDO JV. Obstructive sleep apnea basics. *Cleve Clin J Med.* 2019; 86(1): 2-9.
20. SANCHEZ-AZOFRA A, et al. Obstructive Sleep Apnea: Pathophysiology and Endotypes. *ATS Sch.* 2023; 4(4): 567-568.
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.
22. ZINCHUK AV, et al. Phenotypes in obstructive sleep apnea: A definition, examples and evolution of approaches. *Sleep Med Rev.* 2017; 35: 113-123.