



**FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE COIMBRA**

**TRABALHO FINAL DO 6º ANO MÉDICO COM VISTA À ATRIBUIÇÃO DO  
GRAU DE MESTRE NO ÂMBITO DO CICLO DE ESTUDOS DE Mestrado  
INTEGRADO EM MEDICINA**

**MARGARIDA BARROSO VARELA DOS SANTOS**

***ESPECIFICIDADES DA SÍNDROME DA APNEIA  
OBSTRUTIVA DO SONO NA MULHER***

**ARTIGO DE REVISÃO**

**ÁREA CIENTÍFICA DE PNEUMOLOGIA**

**TRABALHO REALIZADO SOB A ORIENTAÇÃO DE:  
MESTRE CLÁUDIA CHAVES LOUREIRO**

**MARÇO 2014**

# ÍNDICE

1. RESUMO.....	3
2. <i>ABSTRACT</i> .....	4
3. LISTA DE TABELAS.....	5
4. LISTA DE FIGURAS.....	6
5. LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
6. INTRODUÇÃO.....	9
7. MATERIAIS E MÉTODOS.....	11
8. DISCUSSÃO	
8.1 Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono.....	12
8.1.1. Definição.....	12
8.1.2. Epidemiologia.....	13
8.1.3. Fisiopatologia.....	14
8.1.4. Clínica.....	15
8.1.5. Diagnóstico.....	18
8.1.6. Factores de Risco.....	21
8.1.7. Complicações.....	25
8.1.8. Terapêutica.....	26
8.2. Especificidades da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono na Mulher.....	29
8.2.1. Prevalência.....	29
8.2.2. Clínica.....	31
8.2.3. Mecanismos Patogénicos.....	36
8.2.3.1. Anatomia e Fisiologia das Vias Aéreas Superiores.....	36
8.2.3.2. Controlo Respiratório.....	38

8.2.3.3. Obesidade.....	38
8.2.3.4. Alterações Hormonais.....	42
8.2.3.5. Gravidez.....	44
8.2.3.6. Idade Avançada.....	45
8.2.4. Alterações no Registo Poligráfico do Sono.....	46
8.2.5. Comorbilidades.....	50
9.5.1. Risco e Doença Cardiovascular.....	50
9.5.2. Função Sexual.....	51
8.2.6. Terapêutica.....	53
8.2.6.1. Tratamento com CPAP.....	53
8.2.6.2. Alternativas Terapêuticas.....	54
8.2.6.3. Recurso aos Cuidados de Saúde.....	56
9. SUMÁRIO.....	58
10. CONCLUSÕES.....	64
11. AGRADECIMENTOS.....	65
12. BIBLIOGRAFIA.....	66
13. ANEXOS.....	74

## **1. RESUMO**

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) consiste numa síndrome clínica caracterizada pela ocorrência de episódios repetitivos de apneias e/ou hipopneias de carácter obstrutivo durante o sono, secundárias à obstrução e colapso das vias aéreas superiores. A SAOS representa o mais comum dos Distúrbios Respiratórios do Sono, e a sua prevalência no sexo masculino é cerca de 2 vezes superior à verificada no sexo feminino. Estudos recentes sugerem que não só o sexo feminino possui efeito protector no desenvolvimento da SAOS, como esta é largamente negligenciada na Mulher, não sendo diagnosticada nem instituída terapêutica. O principal objectivo deste Artigo de Revisão consiste em descrever as principais especificidades da SAOS no Sexo Feminino, em virtude da necessidade premente de caracterizar este distúrbio respiratório na Mulher, explicitando diferenças entre géneros na Apresentação Clínica e Polissonográfica, possíveis Factores Predisponentes, Mecanismos Patogénicos, Comorbilidades e Adesão e Eficácia da Terapêutica da SAOS.

Mulheres com SAOS manifestam mais frequentemente sintomas atípicos, e, comparativamente com os Homens, são geralmente mais obesas, apresentam apneia obstrutiva de menor severidade, com predominância de eventos apneicos em sono REM e menor eficácia do sono. A Menopausa e o Envelhecimento representam os principais factores de risco de SAOS no género feminino, e a Hipertensão Arterial a principal comorbilidade. A implementação de tratamento com CPAP em Mulheres com SAOS está associada a uma diminuição da procura dos Cuidados de Saúde.

A presente Revisão Bibliográfica revela que a SAOS no sexo feminino se reveste de particularidades que podem estar na base no subdiagnóstico desta patologia do sono na Mulher.

### **Palavras-Chave**

SAOS, Apneia Obstrutiva do Sono, Género, Mulher, Sexo Feminino, Especificidades, Características, Diferenças entre Géneros

## **2. ABSTRACT**

*Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) consists in a clinical syndrome characterized by repetitive episodes of obstructive apneas and/or hypopneas due to upper airway narrowing and collapse. OSAS is the most common expression of Sleep Disordered Breathing and its prevalence in men is two times higher than in women. Recent studies suggest that not only the female gender represents protection for developing OSAS but this syndrome is also overly neglected in women and is not diagnosed nor any treatment is prescribed. The main purpose of this review article is to describe the main specifics of OSAS in the female gender in light of the great necessity to properly characterize this sleep disturbance in women, regarding gender differences in Clinical and Polysomnographic Presentation, possible Risk Factors and Pathogenic Mechanisms, Comorbidities and Compliance and Efficiency of OSAS Treatment.*

*Women with OSAS have a higher prevalence of atypical symptoms and when compared to men are usually more obese, have a tendency to develop less severe sleep apnea with a higher ratio of apneas during REM sleep and have higher impairment of sleep efficiency. Menopause and Aging are the main risk factors for OSAS in the female gender and Hypertension the most common of Comorbidities. Treatment with CPAP is related to a decrease of health-care utilization by women with OSAS.*

*As revealed in this current review of the literature, OSAS in women as its own specifics which may be the answer to misdiagnose this disease in the female gender.*

### **Keywords**

*OSAS, Obstructive Sleep Apnea, Gender, Women, Female Sex, Specifics, Characteristics, Gender Differences*

### **3. LISTA DE TABELAS**

**TABELA 1** – Prevalência da Apneia Obstrutiva do Sono

**TABELA 2** – Clínica da SAOS

**TABELA 3** – Sintomas identificados em população com SAHOS

**TABELA 4** – Parâmetros avaliados no Registo Poligráfico do Sono

**TABELA 5** – Classificação da Severidade da AOS

**TABELA 6** – Especificidades do Sexo Feminino no Quadro Clínico da SAOS

**TABELA 7** – Diferenças Anatômicas entre Homens e Mulheres associadas a AOS

**TABELA 8** – Obesidade nas Mulheres com SAOS

## 4. LISTA DE FIGURAS

**FIGURA 1** – Classificação da HD segundo a *American Academy of Sleep Medicine*

**FIGURA 2** - Janela temporal de 5 minutos de PSG de doente com AOS grave.

**FIGURA 3** – Principais Factores de Risco e Mecanismos Fisiopatológicos da SAOS

**FIGURA 4** – Prevalência de Risco Elevado de SAOS (%) por Grupo Etário na População  
Feminina

**FIGURA 5** – IAH Médio por Grupo Etário na População Masculina e Feminina

## **5. LISTA DE ABREVIATURAS**

**AASM** – *American Academy of Sleep Medicine*

**AOS** – Apneia Obstrutiva do Sono

**CPAP** – *Continuous Pressure Airway Pressure*

**DCV** – Doença Cardiovascular

**DRS** – Distúrbio Respiratório do Sono

**DRS-REM** – Distúrbio Respiratório do Sono associado ao Sono *Rapid Eye Movement*

**DSF** – Disfunção Sexual Feminina

**ECG** – Electrocardiograma

**EEG** – Electroencefalograma

**EMG** – Electromiograma

**EOG** – Electrooculograma

**ESS** - *Epworth Sleepiness Scale*

**EUA** – Estados Unidos da América

**FR** – Factor de Risco

**FSF** – Função Sexual Feminina

**HD** – Hipersónia Diurna

**HTA** – Hipertensão Arterial

**IAH** – Índice Apneia-Hipopneia

**IAH-NREM** – IAH em sono *Non Rapid Eye Movement*

**IAH-REM** – IAH em sono *Rapid Eye Movement*

**IC** – Intervalo de Confiança

**IL-6** – Interleucina-6

**IMC** – Índice de Massa Corporal



**LIS** – Lisozima

**MPO** – Mieloperoxidase

**NREM** – *Non Rapid Eye Movement*

**OR** – *Odds Ratio*

**PA** – Perímetro Abdominal

**PC** – Perímetro Cervical

**PSG** – Polissonografia

**RCQ** – Ratio Cintura/Quadril

**REM** – *Rapid Eye Movement*

**RMN** – Ressonância Magnética

**SAHOS** – Síndrome da Apneia-Hipopneia Obstrutiva do Sono

**SaO<sub>2</sub>** – Saturação Arterial de Oxigénio

**SAOS** – Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

**SD** – Sintomas Diurnos

**SDQ** – *Sleep Disorders Questionnaire*

**SN** – Sintomas Nocturnos

**SOP** – Síndrome do Ovário Poliquístico

**TA** – Tensão Arterial

**TAC** – Tomografia Axial Computorizada

**THS** – Terapêutica Hormonal de Substituição

**TNF- $\alpha$**  – Factor de Necrose Tumoral  $\alpha$

**VAS** – Vias Aéreas Superiores

## 6. INTRODUÇÃO

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS), com inúmeras comorbidades e mortalidade associadas, é presentemente considerada a principal causa de sonolência diurna e o mais comum dos Distúrbios Respiratórios do Sono (DRS) em todo o mundo<sup>1</sup>.

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) consiste num fenómeno fisiopatológico caracterizado pela obstrução, repetitiva e cíclica, do fluxo oronasal durante o sono, que se traduz na recorrência de episódios apneicos e/ou hipopneicos de carácter predominantemente obstrutivo. A recorrência das apneias obstrutivas resulta no surgimento de uma síndrome clínica caracterizada por um conjunto vasto de sintomas nocturnos e diurnos, dos quais se destacam a roncopatia, as apneias testemunhadas, os despertares nocturnos e a sonolência diurna excessiva, considerados sintomas “clássicos” deste DRS.

O correcto diagnóstico da SAOS reveste-se de elevada importância, já que a sua cronicidade está associada ao surgimento de diversas complicações, das quais se destacam as de natureza cardiovascular, que associadas ao quadro sintomático deste DRS resultam numa franca diminuição da qualidade de vida destes indivíduos e um aumento da mortalidade<sup>2</sup>.

Um aspecto intrigante e alvo de debate científico é o facto de a prevalência entre géneros ser discrepante, e consideravelmente menos comum no Género Feminino<sup>3-7</sup>.

Uma das explicações apresentadas para esta diferença consiste no facto de as características fenotípicas inerentes ao sexo masculino, nomeadamente na anatomia e fisiologia da via aérea, serem responsáveis por uma maior susceptibilidade para o desenvolvimento de SAOS.

No entanto, estudos recentes sugerem que esta discrepância está relacionada com um marcado subdiagnóstico da patologia no sexo feminino, estimando-se que mais de 90% das mulheres com SAOS permaneçam por diagnosticar<sup>8</sup>. As razões para este subdiagnóstico

podem relacionar-se com apresentação clínica atípica e diferenças nos mecanismos fisiopatológicos e evolução natural da doença, aliadas a uma presunção errónea de que a SAOS representa uma patologia respiratória praticamente exclusiva do sexo masculino.

Dado que se associa a elevado risco de morbidade e mortalidade em ambos os sexos<sup>9</sup>, a caracterização das particularidades deste DRS na Mulher reveste-se de vital importância, permitindo maior reconhecimento desta patologia no sexo feminino e a consciencialização das populações para a real prevalência da SAOS na mulher.

Desta forma, o principal objectivo desta Revisão Bibliográfica consiste numa descrição aprofundada das especificidades da SAOS na Mulher, nomeadamente: no Quadro Clínico e Registo Polissonográfico do Sono na mulher com SAOS, evidenciando possíveis formas de apresentação atípica; nos Factores Predisponentes e Mecanismos Fisiopatológicos implicados no desenvolvimento deste DRS, esclarecendo possíveis mecanismos protectores inerentes ao sexo feminino no desenvolvimento da SAOS; nas Comorbilidades secundárias a este distúrbio do sono no sexo feminino, que representam outras formas de apresentação clínica; na eficácia e adesão à Terapêutica preconizada, evidenciando discrepâncias no sexo feminino que possam modificar o prognóstico da doença.

## 7. MATERIAIS E MÉTODOS

Para a realização do presente artigo de revisão, foi levada a cabo uma pesquisa bibliográfica ao longo do ano de 2013, com consulta de livros e manuais sobre o tema em estudo, e com a pesquisa de artigos. Os artigos consultados foram obtidos com recurso ao *Google Scholar*, motor de busca *online* de trabalhos académicos, e *PubMed*, um repositório *online* de referência de artigos produzidos na área da Saúde, e a pesquisa dos mesmos assentou no uso das seguintes palavras-chave em diferentes combinações: *Sleep Apnea, Obstructive Sleep Apnea Syndrome, OSAS, OSAHS, Gender, Apnea-hypopnea Index, Differences, Risk Factors, Women, Clinical Presentation, Epidemiology, Sex, Pathogenic Mechanisms, Symptoms, Polysomnography, Health-Care, Pathophysiology, Sleep Disorders, Morbidity, Treatment*.

Foram incluídos como objecto de pesquisa bibliográfica os artigos que cumpriam os seguintes critérios: ano de publicação de 2003 a 2013, não excluindo contudo artigos publicados em datas anteriores a esta sempre que estes apresentassem conteúdo pertinente para a realização deste trabalho de revisão; o idioma, seleccionando apenas artigos escritos em Língua Inglesa e Portuguesa. Destes artigos foram posteriormente seleccionados aqueles cujo resumo/*abstract* evidenciasse informação relevante para a realização desta revisão bibliográfica.

Foram excluídos como objecto de pesquisa bibliográfica os artigos científicos cuja idade da amostra populacional em estudo fosse inferior a 18 anos.

Os artigos recolhidos foram então organizados por temas, sobreponíveis aos parâmetros da “Discussão”, com o recurso ao Programa *Mendeley Desktop* (versão 1.10.1.).

## **8. DISCUSSÃO**

### **8.1. Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono**

A SAOS representa uma das principais entidades patológicas descrita nos últimos 50 anos, com inúmeras comorbilidades e mortalidade associadas, sendo presentemente considerada a principal causa de sonolência diurna e o mais comum dos distúrbios respiratórios do sono em todo o mundo<sup>1</sup>.

#### **8.1.1. Definição**

Também designado por vários autores como Síndrome da Apneia-Hipopneia Obstrutiva do Sono (SAHOS), a SAOS é um distúrbio respiratório cuja caracterização assenta no conceito de uma apneia e/ou hipopneia de carácter obstrutivo observada durante o sono, em relação com uma constelação de sintomas atribuível a esta perturbação respiratória. Uma apneia consiste numa interrupção total do fluxo oro-nasal de duração igual ou superior a 10 segundos, e uma hipopneia caracteriza-se por uma redução do fluxo oro-nasal entre 30 a 50%, igualmente de duração igual ou superior a 10 segundos, que é seguida por um microdespertar do sono ou uma diminuição da saturação da oxihemoglobina em 4%<sup>10-13</sup>. Estas perturbações respiratórias do sono podem ser divididas em três tipos consoante a natureza da apneia: obstrutiva, central ou mista. Uma apneia obstrutiva, que caracteriza a SAOS, consiste numa apneia resultante do colapso ou oclusão total das Vias Aéreas Superiores (VAS) durante o sono, apesar do impulso respiratório contínuo que mantém os movimentos respiratórios toraco-abdominais, o que subentende uma manutenção do esforço respiratório mas com diminuição ou cessação da ventilação<sup>10,12</sup>. Uma apneia central define-se como uma redução ou cessação da ventilação secundária a uma diminuição do esforço respiratório, sendo menos frequentemente observada comparativamente com apneias de carácter obstrutivo, podendo

ocorrer em indivíduos com patologia cerebrovascular ou neuromuscular. Uma apneia de carácter misto consiste numa combinação de ambos os padrões, verificando-se geralmente um predomínio do padrão obstrutivo<sup>11</sup>.

### 8.1.2. Epidemiologia

A SAOS apresenta-se como uma das patologias mais importantes do século XXI, tendo reconhecimento crescente como uma importante causa de morbilidade e mortalidade a nível mundial, estimando-se que nos Estados Unidos da América (EUA) 2-5 milhões de indivíduos apresentem apneia do sono<sup>1</sup>, na sua maioria de carácter obstrutivo.

Com a noção crescente da importância e prevalência da patologia, vários estudos foram conduzidos em diferentes países recorrendo a amostras de grandes dimensões representativas da população geral, que permitiram inferir uma prevalência estimada de AOS acompanhada de hipersónia diurna de 3 a 7% nos homens e 2 a 5% nas mulheres<sup>14</sup> (TABELA 1), estimando-se que a razão homem/mulher na prevalência da SAOS varie de 2:1 a 4:1<sup>11,13-17</sup>.

TABELA 1- Prevalência da Apneia Obstrutiva do Sono

País	Referência	n	Idade (anos)	Prevalência	
				Homens	Mulheres
EUA	<i>Young et al 1993</i> <sup>3</sup>	602	30-60	4.0%	2.0%
	<i>Bixler et al 2001</i> <sup>15</sup>	1741	20-100	3.9%	1.2%
Austrália	<i>Bearpark et al 1995</i> <sup>4</sup>	294	40-65	3.1%	—
Índia	<i>Udwadia et al 2004</i> <sup>7</sup>	250	20-65	7.5%	4.5%
China	<i>Ip et al 2001</i> <sup>6</sup>	258	30-60	4.1%	—
	<i>Ip et al 2004</i> <sup>5</sup>	106	30-60	—	2.1%
Coreia	<i>Kim et al 2004</i> <sup>18</sup>	457	40-69	4.5%	2.3%

Adaptado de: *Punjabi 2008*<sup>14</sup>; *Lam et al, 2010*<sup>12</sup>; *Young et al, 2002*<sup>16</sup>

### 8.1.3. Fisiopatologia

As VAS subdividem-se em quatro segmentos anatómicos – nasofaringe, orofaringe retropalatal, orofaringe e hipofaringe –, sendo que os três últimos são colapsáveis, não sendo sustentados por estruturas ósseas ou cartilagíneas. Desta forma, a manutenção da permeabilidade das VAS depende da musculatura envolvente, que activamente permite a constrição e dilatação faríngea, e conseqüentemente o aumento e diminuição do lúmen da via aérea. Durante a inspiração, estes músculos dilatadores da faringe são activados de forma coordenada com os músculos inspiratórios, o que leva a um aumento da tensão das paredes das VAS, impedindo o seu colapso secundário à pressão negativa gerada pela contracção diafragmática e mantendo a permeabilidade da via aérea. Durante o sono ocorre uma diminuição fisiológica da actividade motora geral, que se traduz por um relaxamento de todos os músculos esqueléticos, incluindo a musculatura responsável pela dilatação faríngea, nomeadamente o músculo genioglosso. Desta forma, com a supressão parcial da função destes músculos durante o sono, existe uma maior propensão para a diminuição do diâmetro transverso da faringe durante a inspiração.

Os indivíduos com AOS apresentam um estreitamento das VAS que é compensado por um aumento da actividade dos músculos dilatadores da faringe quando estão acordados, mas que não se verifica durante o sono, resultando numa oclusão ou suboclusão da faringe e, conseqüentemente, apneia obstrutiva<sup>19,20</sup>.

As alterações que ocorrem na ventilação durante o sono são influenciadas pelas fases do Sono. Na fase *Rapid Eye Movement* (REM) há uma predisposição para a ocorrência de distúrbios respiratórios comparativamente com o sono *Non Rapid Eye Movement* (NREM), explicável pela diminuição do tónus do músculo genioglosso aliada a uma diminuição da quimiossensibilidade medular à hipóxia secundária aos episódios apneicos<sup>10,21</sup>. O predomínio de eventos apneicos ocorridos no sono REM constitui o Distúrbio Respiratório do Sono asso-

ciado ao sono REM (DRS-REM), com uma incidência estimada de 10-36% na população com SAOS, sendo considerado uma subclasse desta entidade patológica com maior prevalência no sexo feminino<sup>21-23</sup>.

Durante o sono, a sucessão de apneias e/ou hipopneias leva ao aumento da pressão inspiratória e a episódios repetidos de hipoxémia e hipercapnia, que condicionam despertares nocturnos. Estes episódios de despertar durante a noite condicionam disrupções na estrutura do sono, levando ao aparecimento de um sono fragmentado que culmina com o surgimento de sintomas como a hipersónia, sensação de sono não reparador e fadiga diurna.

A combinação de hipoxémia/hipercápnia e microdespertares nocturnos resulta numa elevação da Tensão Arterial (TA) e aumento da Frequência Cardíaca, por aumento do tónus simpático e consequente elevação das catecolaminas no sangue circulante<sup>11,24</sup>. Esta hiperactividade simpática, associada a disfunção endotelial e metabólica, está associada a um aumento do Risco Cardiovascular em doentes com SAOS, bem como ao desenvolvimento de diversas comorbilidades graves como Hipertensão Arterial (HTA), Enfarte Agudo do Miocárdio e Insuficiência Cardíaca Congestiva<sup>13</sup>.

#### **8.1.4. Clínica**

A clínica da SAOS é, geralmente, bastante típica e sugestiva do diagnóstico, mas tem muitas vezes um início insidioso, podendo estar presente há vários anos até o doente procurar ajuda médica ou ser referenciado para uma consulta. Os sintomas presentes podem ser caracterizados consoante a altura em que se manifestam – Sintomas Nocturnos (SN) e Sintomas Diurnos (SD) – ou consoante a sua frequência, como apresentado na TABELA 2.



TABELA 2 – Clínica da SAOS

	<i>Sintomas Nocturnos</i>	<i>Sintomas Diurnos</i>
<b>Típicos</b>	Roncopatia Apneias Testemunhadas	Sono Não Reparador Hipersónia Diurna
<b>Frequentes</b>	Asfixia Nocturna Nictúria Insónia /Despertares Nocturnos Sono Agitado	Fadiga Diurna Cefaleias Matinais Dificuldade de Concentração Défice Cognitivo
<b>Menos comuns</b>	Palpitações Sudação Nocturna	Diminuição da Libido Alterações do Humor e Personalidade Disfonia/Modificação da Voz Pirose Hipoacúsia Edema Maleolar

Adaptado de: Gibson 2004<sup>11</sup>, Carvalho 2008<sup>10</sup>, Douglas 2012<sup>1</sup>

Segundo a *National Sleep Foundation* existe uma distinção entre sintomas típicos e atípicos da SAOS, incluindo-se no primeiro grupo a Roncopatia, Apneias Testemunhadas, Sensação de Sono Não Reparador e a Hipersónia Diurna (HD). Esta distinção não se baseia puramente na frequência estimada destes sintomas em doentes com SAOS, mas sim no facto de sintomas atípicos serem mais frequentemente associados a outras patologias, tanto pelos doentes como pelos profissionais de saúde., podendo conduzir ao subdiagnóstico desta entidade patológica com elevados custos para os indivíduos e para a sociedade: estimativas apontam para que os custos do subdiagnóstico nos EUA atinjam os 3,4 mil milhões de dólares ao ano<sup>25</sup>.

Com a necessidade premente de caracterizar o quadro sintomático da SAOS, vários estudos foram conduzidos com o objectivo de estimar a frequência de diferentes sintomas e a

evolução do quadro clínico ao longo dos anos. *Wahner-Roedler e seus colaboradores* demonstraram, numa população de 406 indivíduos diagnosticados com AOS, que o sintoma mais frequente era a roncopatia, presente em 68,7% dos indivíduos, seguida pela fadiga diurna (57,9%), insónia (50,7%) e hipersónia diurna (50,2%), como demonstrado na TABELA 3.

TABELA 3 – Sintomas identificados em população com SAHOS

Sleep-Related Symptom	Patients						P*
	Total (N = 406)		Men (n = 267)		Women (n = 139)		
	No.	%	No.	%	No.	%	
Snoring	279	68.7	186	69.7	93	66.9	0.57
Lack of energy	235	57.9	142	53.2	93	66.9	0.01
Difficulty staying asleep	206	50.7	134	50.2	72	51.8	0.83
Daytime sleepiness	204	50.2	132	49.4	72	51.8	0.68
Restless sleep	183	45.1	116	43.4	67	48.2	0.40
Difficulty falling asleep	109	26.8	62	23.2	47	33.8	0.02
Inability to concentrate	95	23.4	59	22.1	36	25.9	0.39
Night sweats	65	16.0	33	12.4	32	23.0	0.01
Morning headaches	58	14.3	34	12.7	24	17.3	0.23

**Adaptado de:** *Wahner-Roedler et al 2007*<sup>26</sup>

Esse mesmo estudo demonstrou ainda que cerca de metade dos indivíduos (50,1%) apresentava sintomas de SAOS 6 a 10 anos antes do diagnóstico<sup>26</sup>.

### Sintomas Nocturnos

Dos SN presentes na SAOS, a Roncopatia e as Apneias Testemunhadas representam os sintomas clássicos que mais vezes condicionam a referência de um doente para Estudo do Sono, tal como descrito por *Shepertycky e seus colaboradores*<sup>27</sup>. Um conjunto de outros SN inespecíficos podem estar presentes nos indivíduos com SAOS, podendo muitas vezes preceder os sintomas clássicos ou manifestar-se na sua ausência. Entre estes incluem-se: insónia, asfixia nocturna, sono agitado, sudação nocturna, palpitações e nictúria/enurese.

### **Sintomas Diurnos**

Os SD da SAOS são geralmente perceptíveis pelo próprio doente, consistindo muitas vezes na única queixa reportada aquando a procura de ajuda médica. Destes, o mais típico deste DRS é a HD, apesar de constituir um problema bastante comum na população geral e um pobre indicativo de SAOS<sup>25</sup>. Outros problemas como Cefaleias Matinais, Perturbações Sexuais, Alterações do Humor e Personalidade, Défices Cognitivos e Dificuldade de Concentração podem estar presentes em doentes com SAOS, pelo que a sua descrição e identificação são vitais para o diagnóstico deste DRS.

#### **8.1.5. Diagnóstico**

Para o correcto diagnóstico da SAOS, é imprescindível a realização de Avaliação Clínica completa, composta por História clínica e Exame Físico, acompanhada por uma Polissonografia (PSG), o *gold-standard* para o diagnóstico da SAOS<sup>12</sup>.

A História Clínica consiste no primeiro passo, devendo preceder o Exame Físico e qualquer Exame Complementar de Diagnóstico. Após a devida identificação do doente devem ser registados os SD e SN reportados, valorizando sempre a participação activa do(a) companheiro(a) do doente no fornecimento de dados clínicos e pesquisando activamente a presença sintomas típicos e atípicos da SAOS. Existem diversos questionários que permitem a caracterização e estratificação da gravidade dos sintomas presentes na SAOS, tais como: o *Berlin Questionnaire* (ANEXO 1), que avalia o risco de AOS consoante a roncopatia, apneias testemunhadas, HD e HTA<sup>9</sup>; o *Sleep Disorders Questionnaire* (SDQ), um extenso questionário de 175 perguntas que avalia os hábitos de sono nos últimos 6 meses<sup>28</sup>; a *Epworth Sleepiness Scale* (ESS), o questionário clínico mais utilizado para avaliação da HD na SAOS<sup>11</sup> (ANEXO 2); o *Hospital Anxiety and Depression Scale*, o *Depression Anxiety Stress Scales* e o *Goldberg Depression Questionnaire*, que permitem a avaliação dos níveis de *stress*, ansiedade e depres-

são<sup>29</sup>. Hábitos tabágicos, alcoólicos, toxicológicos e medicamentosos do doente devem ser registados, bem como os antecedentes familiares de SAOS e os antecedentes patológicos, nomeadamente patologia cardiovascular, da orofaringe e respiratória, distúrbios endócrinos e patologias orgânicas multissistémicas (Síndrome de Marfan, Trissomia 21)<sup>10</sup>. Na mulher, a gravidez e menopausa devem também ser registadas.

O Exame Objectivo no âmbito da SAOS pode ser inespecífico e não demonstrar alterações, mas é importante determinar o biótipo e Índice de Massa Corporal (IMC) do doente, seguido de uma inspecção cuidada da orofaringe. O diagnóstico definitivo de SAOS assenta no Registo Poligráfico do Sono, que consiste num exame de monitorização do sono durante a noite com registo e avaliação de diversos parâmetros electrocardiográficos e cardiorespiratórios, descritos na TABELA 4.

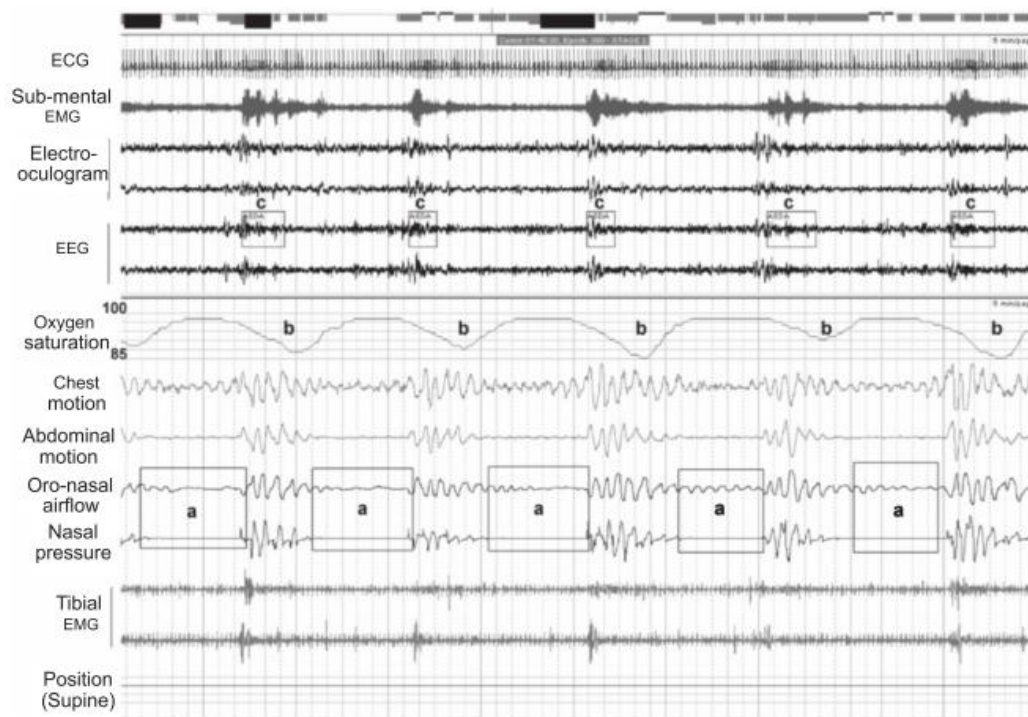
TABELA 4 – Parâmetros avaliados no Registo Poligráfico do Sono

<b>Variáveis Electrográficas</b>	<b>Electroencefalograma (EEG)</b>	Determinação das distintas fases do sono Identificação de despertares nocturnos
	<b>Electrocardiograma (ECG)</b>	Avaliar alterações da frequência e ritmo cardíaco Ex: bradicardia, taquicardia, extrassístoles
	<b>Electrooculograma (EOG)</b>	Oscilação dos movimentos oculares e o tipo de movimentos (lento, rápido) para distinção das diferentes fases do sono
	<b>Electromiograma (EMG) * submentoniano e pré-tibial</b>	<u>EMG submentoniano</u> : variação do tónus muscular para identificação das fases do sono e despertares nocturnos <u>EMG pré-tibial</u> : registo de movimentos dos membros inferiores, para identificação de despertares nocturnos, mioclonias, PMLD
<b>Variáveis Cardíacas e Respiratórias</b>	<b>Fluxo Aéreo Nasal e Oral</b>	Identificação das apneias e hipopneias
	<b>Movimentos Toracoabdominais</b>	Avaliados simultaneamente com o fluxo oro-nasal, permitem identificação das apneias/hipopneias
	<b>Ressonar</b>	Registo dos ruídos respiratórios permite avaliar a presença de roncopatia, e sua influência na estrutura do sono
	<b>Saturação Arterial de Oxigénio</b>	Identificar e quantificar as dessaturações nocturnas
	<b>Posição Corporal</b>	Identificar alterações consoante posição corporal durante o sono

Adaptado de: *American Academy of Sleep Medicine* 2001<sup>30</sup>; *Carvalho* 2008<sup>10</sup>

Este Registo Poligráfico do Sono permite determinar a presença de apneias e hipopneias, caracterizar o seu padrão, e relacionar as alterações observadas nas diferentes variáveis com os eventos apneicos de carácter obstrutivo, tal como demonstrado na FIGURA 2.

FIGURA 2 – Janela temporal de 5 minutos de PSG de doente com AOS grave



**Retirado de:** *Hukins 2006*<sup>31</sup>

**Legenda:** Verifica-se a presença de eventos apneicos/hipopneicos (*a*) que determinam diminuição da saturação de O<sub>2</sub> (*b*) e microdespertar nocturno detectado no EEG (*c*). A manutenção de movimentos torácicos durante as apneias, traduzindo esforço respiratório, indica o carácter obstrutivo destes eventos. Doente em Fase 2 do Sono (decúbito dorsal).

Na SAOS, as apneias/hipopneias observadas ocorrem mais comumente nas Fases 1 e 2 do Sono, raramente nas Fases 3 e 4, e são muito frequentes no sono REM, por vezes exclusivamente<sup>21,30</sup>. A dessaturação arterial observada, que traduz a hipóxia inerente aos eventos apneicos, acompanha a apneia/hipopneia, ocorrendo a recuperação para os valores basais após

a cessação do episódio apneico. Por vezes pode ocorrer uma dissociação entre os eventos apneicos e o padrão de dessaturação nocturna detectado pela PSG: tal deve-se a pequenos atrasos (na ordem dos segundos) na detecção dos valores de saturação de oxigénio (SaO<sub>2</sub>). Os microdespertares nocturnos são também detectados pela PSG (EEG), podendo ser contabilizados e relacionados com a gravidade da HD<sup>30</sup>.

O recurso à PSG permite ainda a contabilização dos eventos apneicos e hipopneicos durante a noite, determinando-se o Índice de Apneia-Hipopneia (IAH): frequência de apneias e hipopneias por hora de sono. O IAH permite não só o diagnóstico da SAOS, definido como um IAH  $\geq 5$  associado a um quadro clínico de sintomas atribuíveis a este DRS<sup>32</sup>, como também determinar a severidade da AOS – em Leve, Moderada ou Grave –, tal como explicitado na TABELA 5.

TABELA 5 – Classificação da Severidade da AOS

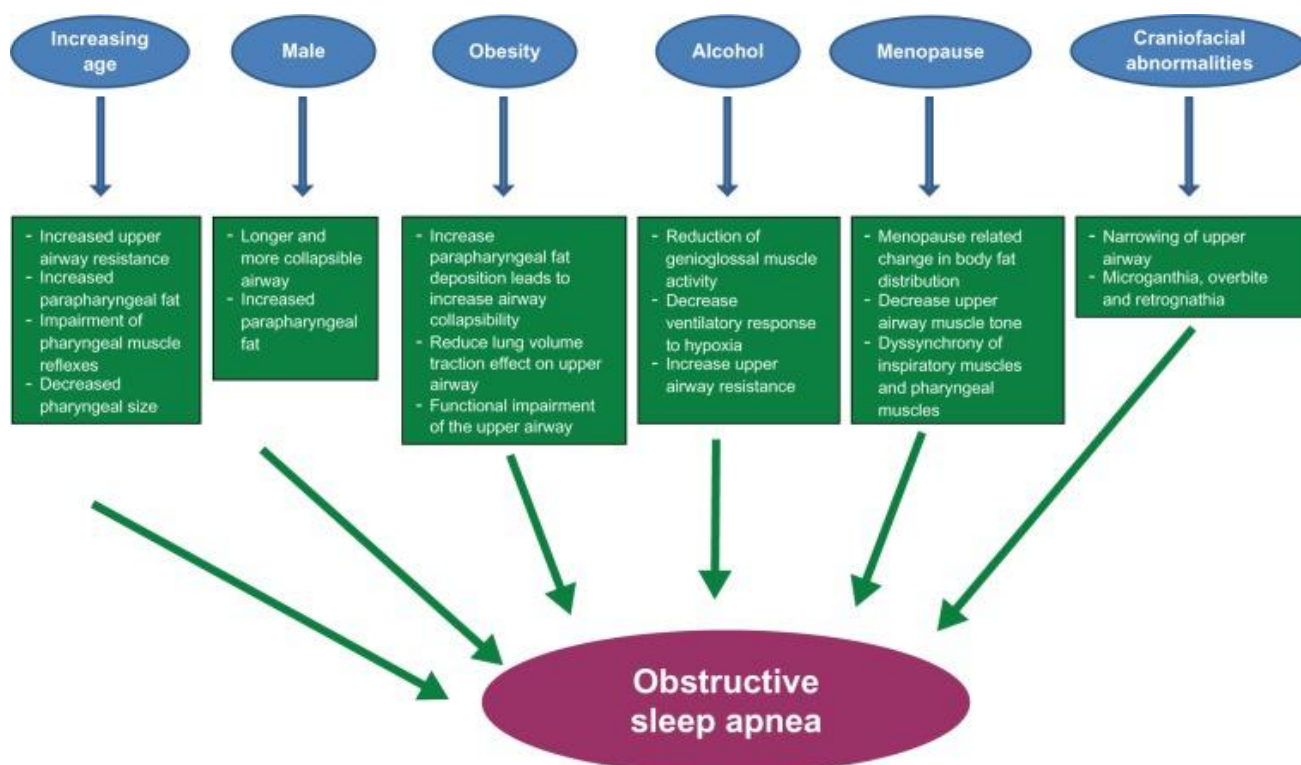
<i>Severidade</i>	<i>IAH (eventos por hora de sono)</i>
Leve	5-15
Moderada	15-30
Grave	>30

Retirado de: Gibson 2005<sup>11</sup>

### **8.1.6. Factores de Risco**

Os principais Factores de Risco (FR) associados ao desenvolvimento de AOS englobam o Sexo Masculino, Obesidade, Idade Avançada, Dismorfismos Craniofaciais, Raça, História Familiar e Predisposição Genética, Hábitos Tabágicos e Alcoólicos e Alterações Hormonais. Alguns destes FR *major* e respectivos mecanismos fisiopatológicos estão explicitados na FIGURA 3.

**FIGURA 3 – Principais Factores de Risco e Mecanismos Fisiopatológicos da SAOS**



Retirado de: Mehra et al 2010<sup>33</sup>

### **Sexo Masculino**

O sexo masculino é há várias décadas considerado um FR da SAOS, estimando-se que a prevalência de SAOS nos homens e mulheres ronde os 4% e os 2%, respectivamente<sup>3,5,6,18</sup>. As razões para esta discrepância não foram ainda totalmente esclarecidas, mas são em parte atribuídas a diferenças entre sexos nas propriedades das VAS, no controlo central da respiração, na resposta ventilatória aos despertares nocturnos e a diferenças hormonais<sup>10,12,14,34,35</sup>.

### **Obesidade**

A Obesidade, um dos mais importantes FR da SAOS, constitui a grande Epidemia do Século XXI, sendo Portugal um dos países mais afectados, com 39,4% da população com Excesso de Peso (IMC entre 25 e 29,9) e 14,2% da população com Obesidade (IMC  $\geq$  30)<sup>36</sup>.

Ainda que esteja descrita uma relação causal entre a Obesidade e a SAOS, a natureza desta relação ainda não foi totalmente esclarecida. Modificações na anatomia e função da VAS, com alteração da forma e diâmetro das vias aéreas por deposição de tecido adiposo nas áreas parafaríngeas, são uma das razões apontadas para um risco aumentado de AOS nos obesos<sup>12,37</sup>, pelo que alguns autores consideram a determinação do Perímetro Cervical (PC), ao invés do IMC, como um dos mais importantes indicadores do risco de SAOS nos obesos<sup>38</sup>. Outra das razões apontadas consiste nas alterações neuroendócrinas e metabólicas observadas na presença de elevados níveis de gordura visceral, como o aumento de produção de citocinas pró-inflamatórias como a Interleucina-6 (IL-6) e o Factor de Necrose Tumoral  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), marcadores inflamatórios que podem estar implicados na regulação do Sono<sup>39</sup>, pelo que a importância do Perímetro Abdominal (PA) e do *Ratio* Cintura/Quadril (RCQ) como indicadores do risco e severidade da SAOS pode ser semelhante ou superior à do IMC ou PC<sup>40</sup>. Uma possível explicação reside ainda nas alterações na Função Pulmonar secundárias à Obesidade<sup>41</sup>, com compromisso respiratório que pode representar um possível risco agravado para SAOS em doentes obesos.

### **Idade**

A Idade é um dos mais reconhecidos FR da SAOS<sup>9,10,14,35,37,39,42,43</sup>, estando associada a aumento da resistência ao nível das VAS, aumento dos níveis de gordura parafaríngea, diminuição da área transversa das VAS e diminuição da actividade muscular dos músculos dilatadores das VAS<sup>10,33</sup>.

A prevalência da AOS aumenta com a idade, existindo uma correlação linear positiva entre SAOS e idade até aos 65 anos<sup>44</sup>. Estudos de Prevalência com amostragem estratificada por grupo etário revelam diferenças entre géneros: *Bixler e seus colaboradores* verificaram,



numa amostra de Homens e Mulheres entre os 20 e os 100 anos, que a idade de maior prevalência de SAOS nas Mulheres era superior (acima dos 65 anos) à dos Homens (grupo etário dos 45 aos 64 anos), bem como o pico de prevalência (60-69 anos nas Mulheres vs 50-59 anos nos Homens)<sup>15</sup>. As razões para esta diferença entre géneros não estão esclarecidas, mas podem sugerir a influência de outros FR para a SAOS.

### **Dismorfismos Craniofaciais**

Alterações da Anatomia da Face e Pescoço, como a micrognatia e retrognatia, hipertrofia tonsilar, inserção inferior do osso hióide e hipertrofia da língua ou do palato mole podem implicar a ocorrência de apneias/hipopneias obstrutivas durante o sono<sup>10,14,45</sup>.

### **Raça**

A raça constitui um dos mais controversos FR para o desenvolvimento de SAOS<sup>10,14,33</sup>, e vários factores devem ser considerados na interpretação dos dados que relacionam a raça com um risco aumentado de SAOS, nomeadamente diferenças na anatomia craniofacial<sup>33,46</sup>, na resposta fisiológica aos eventos de hipóxia e hipercapnia observados no SAOS<sup>47</sup> e na prevalência de outros FR, como a Obesidade, em alguns subgrupos raciais<sup>10</sup>.

### **História Familiar e Predisposição Genética**

O *clustering* familiar da SAOS foi descrito pela 1ª vez na década de 70, e até hoje são vários os estudos que descrevem a importância da hereditariedade no desenvolvimento desta patologia<sup>48,49</sup>. Apesar dos avanços extraordinários no ramo da Genética Molecular, ainda não foram descritos quais os genes responsáveis pela hereditariedade da SAOS<sup>48</sup>. A Síndrome de

Down<sup>10</sup>, a Síndrome de Marfan<sup>48</sup> e a Síndrome de Pierre-Robin<sup>12,45</sup> constituem síndromes genéticas associadas ao desenvolvimento de SAOS.

### **Hábitos Tabágicos e Alcoólicos**

O Tabagismo e Consumo de Álcool têm sido considerados como potenciais FR para o desenvolvimento de SAOS<sup>6,7,50</sup>.

O Tabagismo tem sido associado a um aumento da prevalência de Roncopatia e AOS<sup>51</sup>, verificando-se que fumadores activos apresentam um risco 2,5 vezes superior de desenvolver SAOS<sup>52</sup>. O Tabagismo apresenta ainda um efeito sinérgico com a SAOS no aumento do Risco Cardiovascular destes doentes<sup>53</sup>.

Existe uma associação entre o Consumo de Álcool e a SAOS, verificando-se que a ingestão de álcool nas horas precedentes ao início do sono está associada a uma maior frequência de eventos apneicos/hipopneicos, a um aumento do tempo em apneia e num aumento da frequência de episódios de hipóxia, com dessaturações nocturnas mais acentuadas<sup>33</sup>.

### **Alterações Hormonais**

Alterações no *status* hormonal têm sido associadas a um aumento da prevalência e severidade da SAOS, das quais se destacam a Menopausa e a Síndrome do Ovário Poliquístico, abordados no parâmetro “Especificidades da SAOS na Mulher – Alterações Hormonais”.

#### **8.1.7. Complicações**

As alterações neuronais, humorais, vasculares e inflamatórias observadas na SAOS, em virtude da sua cronicidade, são responsáveis pelo surgimento de diversas complicações, das quais se destacam as cardiovasculares e neuropsiquiátricas pela sua frequência e importância em termos de morbimortalidade.

No conjunto das complicações cardiovasculares, a HTA representa o principal distúrbio observado na SAOS. A prevalência da HTA na SAOS está estimada entre 30 a 70%, verificando-se ainda uma elevada prevalência de AOS na HTA refractária à terapêutica com anti-hipertensores<sup>54</sup>. A hiperactividade simpática, secundária aos episódios apneicos, tem sido apontada como o principal responsável pela manutenção diurna de valores elevados de TA, mas estudos recentes sugerem que os ciclos de hipóxia/hipercápnia podem conduzir à libertação de substâncias vasoactivas e disfunção endotelial, podendo estar relacionados sinergicamente no desenvolvimento de HTA nos doentes com SAOS. Os episódios de hipoxémia e hipercápnia, associados à hiperactividade simpática, variações na TA durante a noite e, possivelmente, disfunção endotelial predispõem para o surgimento de aterosclerose, doença isquémica cardíaca e doença cerebrovascular.

As complicações neuropsiquiátricas da SAOS traduzem-se por deterioração intelectual, com défices de pensamento, percepção, memória e aprendizagem, bem como alterações da personalidade e comportamento, distúrbio de ansiedade e depressão<sup>29</sup>.

A morbidade psicológica afecta as relações sociais do doente, com introversão social, isolamento, embotamento afectivo e marcado défice funcional<sup>55</sup>.

Os mecanismos patogénicos que influenciam o surgimento de complicações neuropsiquiátricas ainda não foram esclarecidos, estudos indicam que a perturbação cognitiva pode estar relacionada com a hipoxémia nocturna e com a fragmentação do sono secundária aos microdespertares nocturnos<sup>55</sup>.

### **8.1.8. Terapêutica**

O principal objectivo do tratamento da SAOS prende-se com a diminuição da resistência das VAS, evitando o surgimento de eventos apneicos/hipopneicos de carácter obstrutivo, e, conseqüentemente, promover a eliminação do ressonar, normalização da SaO<sub>2</sub> nocturna e

melhoria da continuidade e eficácia do sono<sup>10</sup>. Previamente à definição da estratégia de tratamento, é vital determinar a gravidade da SAOS, não só pelo grau dos sintomas clínicos mas também em consonância com o nível objectivo do distúrbio respiratório nocturno e do sono, determinado com recurso à PSG.

O tratamento preconizado para a SAOS, individualizado consoante as características clínicas de cada doente, engloba medidas comportamentais e medidas específicas, nas quais se incluem intervenções clínicas e cirúrgicas.

As medidas comportamentais consistem num conjunto de intervenções com o objectivo de eliminar os FR reversíveis de SAOS e possíveis alterações associadas a um risco aumentado de eventos respiratórios durante o sono, e englobam: perda ponderal; evicção do decúbito dorsal durante a noite; desobstrução nasal ao deitar; tratamento de patologias associadas à SAOS; evicção de bebidas alcoólicas, tabaco e fármacos sedativos e hipnóticos<sup>10,31</sup>.

Dentro das medidas específicas encontram-se disponíveis a ventilação não-invasiva, as próteses orais e uma multiplicidade de procedimentos cirúrgicos<sup>11</sup>. O recurso a fármacos como acetazolamida, clonidina ou montelucaste, não está preconizado no tratamento da SAOS, e a sua utilização neste DRS permanece controversa<sup>31</sup>.

Actualmente, a ventilação não-invasiva consiste no tratamento de excelência da SAOS, sendo o *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) o método mais amplamente utilizado desde o seu surgimento em 1981<sup>31</sup>. Esta terapêutica não invasiva consiste na administração, por via nasal/oronasal, de uma pressão positiva de ar contínua, impedindo o colapso faríngeo durante o período em que é exercida a pressão positiva, eliminando eficazmente os eventos apneicos secundários à obstrução<sup>10</sup>. O tratamento efectivo e de longo curso com CPAP, quando realizado diariamente e sem interrupções nocturnas, tem efeitos benéficos na intensidade dos SN e SD de SAOS, bem como sobre o controlo da TA por atenuação da hipe-

ractividade simpática, aumento da quimiossensibilidade à hipóxia nocturna<sup>10</sup> e uma normalização da arquitectura do sono<sup>31</sup>. Os efeitos secundários decorrentes da ventilação não invasiva surgem geralmente nos primeiros meses de uso, sendo responsáveis por uma baixa adesão à terapêutica<sup>56</sup>.

As próteses mandibulares consistem em aparelhos intra-orais, usados durante o sono, que promovem a tracção da língua, elevação do palato ou avanço mandibular, diminuindo o colapso das VAS<sup>10,31</sup>. Nem todos os indivíduos com SAOS apresentam critérios para a sua utilização, e o seu efeito terapêutico não é previsível, verificando-se uma menor eficácia na diminuição do IAH comparativamente com o CPAP<sup>39</sup>.

Os métodos cirúrgicos são vantajosos por apresentarem uma resolução da AOS num curto espaço de tempo, consistindo nos únicos métodos de tratamento com efeito potencialmente curativo. No entanto, as suas desvantagens prendem-se com o risco inerente ao procedimento cirúrgico, o pós-operatório e alguma imprevisibilidade no sucesso terapêutico. Desta forma, o tratamento cirúrgico da SAOS apenas deverá ser empregue em casos muito específicos e após cuidada avaliação multidisciplinar.

## 8.2. Especificidades da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono na Mulher

### 8.2.1. Prevalência

A recente importância da AOS como um dos principais distúrbios respiratórios do sono, ao longo das últimas décadas, permitiu que diversos estudos epidemiológicos revelassem a sua elevada prevalência na população geral, estimada entre 1 a 6%<sup>57</sup>. A SAOS, caracterizada pela presença de AOS associada a um conjunto de SN e/ou SD, representa uma das síndromes mais prevalentes no Mundo Ocidental, com prevalência estimada de 4% nos homens e 2% nas mulheres.

A SAOS é considerada uma patologia de maior predominância no homem, como demonstrado em diversos estudos epidemiológicos realizados nos últimos 15 anos<sup>4-7,15,18</sup>, sendo o sexo masculino considerado factor de risco comprovado para o desenvolvimento desta patologia. Os possíveis mecanismos envolvidos nesta diferença consoante o género não foram ainda determinados, sendo possível que diferenças ao nível de estrutura e fisiologia das VAS, morfologia craniofacial, padrão de deposição de tecido adiposo a nível cervical, hormonas sexuais e padrões comportamentais possam ter um papel importante no desenvolvimento da SAOS<sup>57</sup>.

No entanto, vários estudos recentes têm demonstrado a possibilidade da prevalência de AOS no sexo feminino ser bastante superior do que até aqui se considerava. *Franklin e colaboradores*, avaliando uma amostra populacional de 400 mulheres com idades compreendidas entre os 20 e os 70 anos, constatou que 50% das mulheres (45-55%, IC 95%) apresentavam AOS, e 6% (3,7-8,3%; IC 95%) apresentavam AOS grave ( $AHI \geq 30$ )<sup>58</sup>. Num outro estudo, *Kapsimalis e seus colaboradores* demonstraram, avaliando a presença de sintomas e FR com recurso ao *Berlin Questionnaire* (ANEXO 1), que 1 em cada 4 mulheres dos EUA apresenta-

vam elevado risco de desenvolver SAOS<sup>9</sup>. Estes dados reforçam a importância de uma avaliação da epidemiologia da SAOS e sua prevalência na população feminina em estudos futuros.

A discrepância na prevalência da SAOS entre homens e mulheres varia numa razão de 2 a 3:1, em estudos epidemiológicos com amostras representativas da população geral, aumentando para uma razão de 5 a 8:1 em ensaios clínicos<sup>14,28,35,39</sup>. As razões para a discrepância observada entre estas populações não é clara, mas esta pode reflectir uma tendência para subdiagnosticar a SAOS em indivíduos do sexo feminino<sup>9,26,28</sup>.

Várias explicações têm sido apresentadas para justificar esta discrepância. Por um lado, existe a possibilidade de uma associação entre o sexo e a severidade da AOS (definida pelo IAH), sendo que os casos de AOS grave possam estar mais presentes no sexo masculino, sendo estes mais referenciados para estudo da patologia<sup>35</sup>. Por outro lado, mulheres com SAOS podem não ser diagnosticadas devidamente por: não apresentarem os sintomas mais típicos de SAOS; sofrerem de sintomas de SAOS semelhantes aos observados no sexo masculino, mas não procurarem ajuda médica; não serem referenciadas pelo médico dos Cuidados de Saúde Primários para uma consulta especializada após detecção dos sintomas; o quadro clínico de SAOS ser atribuído a outra patologia; o(a) companheiro(a) não detectar ou não valorizar os SN testemunhados<sup>9,28,35,39,42,43</sup>.

Até ao momento, não existem estudos realizados em Portugal que abordem esta temática, mas dados referentes a estudos internacionais permitem inferir a tendência para o subdiagnóstico da SAOS no sexo feminino, o que pode implicar um grave problema de Saúde Pública dadas as inúmeras comorbilidades decorrentes desta patologia.

### 8.2.2. Clínica

A Clínica da SAOS engloba um conjunto de SN e SD, sendo a roncopatia, hipersónia diurna e a presença de sono não reparador descritos como os sintomas típicos deste distúrbio respiratório do sono.

A manifestação de sintomas não típicos ou inespecíficos de SAOS tem sido apresentada por diversos estudos como uma das principais causas para o subdiagnóstico deste distúrbio respiratório no sexo feminino<sup>26,28,57,59-61</sup>.

*Wahner-Roedler e colaboradores* demonstraram, num estudo prospectivo de *cohorte*, que os sintomas menos típicos de SAOS estavam presentes em maior número nos indivíduos do sexo feminino: uma maior percentagem de mulheres apresentava cefaleias matinais (17,3% mulheres vs 12,7% homens;  $p = 0,23$ ), sudação nocturna (23% mulheres vs 12,4% homens;  $p = 0,01$ ) e insónia inicial (33,8% mulheres vs 23,2% homens;  $p = 0,02$ )<sup>26</sup>.

Num outro estudo realizado, *Valipour e colaboradores* verificaram que não só mulheres com AOS reportavam com mais frequência sintomas inespecíficos como insónia, diminuição da libido, palpitações nocturnas e nictúria, como estes sintomas inespecíficos eram mais comuns no sexo feminino independentemente do IAH determinado pelo exame polissonográfico<sup>28</sup>, evidenciando a ausência de correlação entre a severidade da AOS e a frequência destes sintomas.

O quadro sintomático da SAOS engloba uma variedade de sintomas e distúrbios psiquiátricos, estando demonstrado que o Género Feminino demonstra mais frequentemente este tipo de sintomas inespecíficos<sup>26-29,57,62</sup>. Mulheres com SAOS reportam mais frequentemente sintomas de ansiedade<sup>21,29</sup> e depressão<sup>27,29,62</sup>, e os *scores* de avaliação destas perturbações são significativamente superiores nas Mulheres, independentemente da idade e IAH<sup>63</sup>. Mulheres com SAOS possuem também mais frequentemente um diagnóstico prévio de depressão e dis-



túrbios de ansiedade<sup>64</sup>, e cerca de 25% está medicada com psicofármacos aquando o diagnóstico de SAOS<sup>27</sup>.

A Insónia secundária está presente numa multiplicidade de patologias psiquiátricas, incluindo a depressão, e a sua prevalência é mais elevada no Sexo Feminino<sup>65</sup>. A Insónia como sintoma de SAOS é mais frequente nas Mulheres<sup>29,57,62</sup>, representando por vezes a queixa principal deste DRS no Sexo Feminino<sup>27</sup>. Outros sintomas de SAOS comuns nos distúrbios psiquiátricos incluem a fadiga diurna, sensação de sono não reparador, pesadelos/terrores nocturnos, ideação suicida e ainda a HD, que a despeito de representar um sintoma clássico de SAOS, é extremamente prevalente em quadros de perturbação depressiva e distímia. Nesta linha de pensamento, um quadro sintomático de SAOS composto por sintomas sobreponíveis aos encontrados em distúrbios psiquiátricos, como ansiedade e depressão, pode conduzir ao subdiagnóstico desta patologia em Mulheres: uma prevalência elevada de depressão, ansiedade e insónia primária nas Mulheres, aliada a uma noção de menor prevalência da SAOS neste género, pode conduzir os profissionais de saúde a não valorizarem este quadro clínico como SAOS quando o indivíduo é do Sexo Feminino.

Dado que a manifestação de sintomas atípicos poderia não representar por si só a causa para o subdiagnóstico da SAOS em mulheres, vários estudos tentaram determinar a frequência de sintomas “clássicos” da SAOS na população feminina.

*Larsson e colaboradores*, numa amostra representativa da população geral, verificaram que a Roncopatia e as Apneias Testemunhadas eram distúrbios significativamente ( $p < 0,001$ ) menos frequentes nas Mulheres<sup>59</sup>, sugerindo que a frequência de sintomas clássicos de SAOS na população feminina é inferior. *Gabbay e colaboradores*, numa amostra aleatória de 400 Mulheres, verificaram que cerca de metade destas apresentava AOS sem demonstrarem Roncopatia<sup>61</sup>.

No entanto, alguns estudos clínicos recentes<sup>27,28,57</sup> sugerem que tal facto não se verifica, e que ainda que Mulheres com SAOS apresentem mais comumente sintomas inespecíficos, apresentam de igual forma sintomas clássicos de SAOS, em concordância com os resultados do *Wisconsin Sleep Cohort Study*<sup>66</sup>.

*Shepertycky e colaboradores* constataram que um menor número de mulheres com AOS reportava apneias testemunhadas pelo companheiro/a comparativamente com os homens: 55% das mulheres vs 70% dos homens (OR mulher 0,55 [IC 95%; 0,31-0,97]), mas que não existiam diferenças estatisticamente significativas na frequência de Roncopatia entre os dois géneros<sup>27</sup>. *Quintana-Gallego e colaboradores* avaliaram as diferenças consoante o género num conjunto de 1166 indivíduos com AOS, verificando-se que ainda que sintomas menos típicos como insónia e cefaleias matinais fossem cerca de duas vezes mais comuns em mulheres ( $p=0$ ), sintomatologia clássica como roncopatia e apneias testemunhadas não eram incomuns na população feminina, sendo inclusive a HD e despertares nocturnos mais frequentes nas mulheres<sup>57</sup>. Porém, um menor número de mulheres estava acompanhada pelo companheiro/a aquando o questionário realizado no âmbito deste estudo (52,6% mulheres vs. 83,1% homens;  $p = 0$ )<sup>57</sup>, podendo este facto constituir um foco de viés para os resultados apresentados. É importante constatar que as amostras dos estudos supracitados<sup>27,57</sup> consistiam em indivíduos com AOS referenciados a Centros Especializados em Estudo do Sono, não sendo amostras verdadeiramente representativas da população geral, tal facto consistindo numa indubitável limitação dos mesmos.

Ainda que a frequência de sintomas clássicos nas Mulheres com SAOS permaneça na Literatura como um tema controverso, um estudo<sup>27</sup> sugere a possibilidade de algumas Mulheres negarem deliberadamente a manifestação de alguns sintomas típicos de SAOS, tais como a Roncopatia, por os considerarem socialmente inaceitáveis e tipicamente masculinos. Outra

das possibilidades apresentadas depreende uma menor capacidade do(a) companheiro(a) de detectar sintomas típicos de SAOS durante a noite<sup>9,28,59</sup>, dado que o ressonar no sexo feminino é geralmente de menor intensidade, podendo dificultar a detecção de Roncopatia e eventos apneicos por outrém.

Na TABELA 6 encontram-se sumariados os estudos que avaliam as especificidades do género feminino no quadro sintomático da SAOS.

**TABELA 6 – Especificidades do Sexo Feminino no Quadro Clínico da SAOS**

Autores	Amostra/População	Tipo/Métodos do Estudo	Resultados
<i>Larsson et al</i> <sup>59</sup> 2003	5424 indivíduos (20-69 anos) da população de <i>Norrbotten</i> , Suécia  2991 Homens e 964 Mulheres referenciados a Clínica do Sono entre 1999 e 2001	Questionário Clínico em Amostra representativa da população geral e em indivíduos referenciados a Clínica do Sono	<b>Mulheres significativamente sub-representadas na referência</b> a Clínica de Sono para <b>estudo PSG</b> <b>Menor número de Mulheres</b> reportava o <b>Ressonar</b> como um sintoma problemático: 6,7% mulheres vs 14,6% homens ( $p < 0,001$ ) <b>Menor número de Mulheres</b> reportava preocupação do companheiro(a) com <b>Apneias Testemunhadas</b> : 2,4% mulheres vs 11% homens ( $p < 0,001$ )
<i>Shepetycky et al</i> <sup>27</sup> 2005	130 Mulheres com AOS seleccionadas de forma aleatória e emparelhadas com 1340 Homens segundo a idade, IMC, IAH e <i>Epworth score</i>	Estudo Retrospectivo  Dados provenientes de Questionário Clínico, Medidas Antropométricas avaliadas por um dos autores e PSG	<b>Mulheres com SAOS</b> reportavam <b>menos</b> frequentemente <b>Apneias Testemunhadas</b> : 55% Mulheres vs 70% Homens <b>Insónia</b> como <b>sintoma principal mais frequente nas Mulheres</b> : 17% Mulheres vs 5% Homens
<i>Baldwin et al</i> <sup>62</sup> 2004	6440 indivíduos (52% Mulheres) participantes no <i>Sleep Heart Health Study</i> <sup>44</sup> , com idade $\geq 40$ anos	Estudo Prospectivo  Dados obtidos através do ESS e <i>Sleep Habit Questionnaire</i>	<b>Mulheres</b> reportavam <b>mais frequentemente sensação de sono não reparador/insuficiente</b> e <b>insónia inicial e intermédia</b>

<i>Quintana-Gallego et al</i> <sup>57</sup> 2004	970 Homens e 160 Mulheres referenciados a Clínica do Sono (Espanha)	Estudo Retrospectivo  Dados provenientes de Questionário Clínico e PSG (AOS definida com IAH ≥10)	<b>Fadiga, cefaleias matinais, insónia e depressão mais comuns nas Mulheres</b> Frequência de Roncopatia e HD semelhante nos dois géneros
<i>Valipour et al</i> <sup>28</sup> 2007	2739 Homens e 782 Mulheres referenciados a Clínica do Sono entre 1996 e 2004 (Vienna, Áustria)	Estudo Prospectivo  Dados provenientes do SDQ e PSG	<b>Diferenças entre géneros</b> na frequência de <b>Sintomas Atípicos: Mulheres</b> apresentavam mais <b>frequentemente agitação motora, despertares nocturnos, insónia, palpitações e sintomas depressivos</b> (pesadelos/terror nocturno, ideação suicida)
<i>Wahner-Roedler et al</i> <sup>26</sup> 2007	71 Homens e 67 Mulheres referenciados para PSG na <i>Mayo Clinic</i> (Minnesota, EUA) entre 1 de Janeiro e 31 Março de 2005.	Estudo Prospectivo  Dados provenientes de Questionário Clínico e PSG	<b>Mulheres</b> reportavam <b>mais frequentemente sintomas atípicos</b> , tais como fadiga diurna ( $p=0,01$ ), insónia inicial ( $p=0,02$ ) e sudação nocturna ( $p=0,01$ ). A duração dos sintomas não era significativamente diferente entre géneros
<i>Knorst et al</i> <sup>60</sup> 2007	269 Homens e 31 Mulheres referenciados a Clínica do Sono, dos quais 300 com SAOS foram estudados ao longo de um período de 5 anos	Estudo Prospectivo  Dados obtidos a partir de História Clínica com Questionário <i>Standard</i> e PSG  Critérios de inclusão: idade ≥16 anos, IAH ≥10	<b>Score</b> médio de <b>HD</b> era significativamente <b>superior nas Mulheres</b> : $15,3 \pm 7$ nas Mulheres vs $9,9 \pm 6,9$ nos Homens ( $p=0,001$ ) Sintomas como Roncopatia ou Apneias testemunhadas não apresentavam diferenças estatisticamente significativas entre géneros
<i>Sampaio et al</i> <sup>29</sup> 2011	78 Homens e 33 Mulheres diagnosticados com AOS com indicação para tratamento com CPAP no Hospital de São João (Portugal)	Estudo Prospectivo  Dados obtidos através Estudo Polissonográfico no domicílio, Questionários de Avaliação Psicológica e o ESS	<b>Mulheres mais frequentemente ansiosas</b> ( $11,61 \pm 4,84\%$ vs $8,10 \pm 4,28\%$ ) e com <b>sintomas depressivos</b> ( $8,27 \pm 4,47\%$ vs $5,58 \pm 3,51\%$ )
<i>Franklin et al</i> <sup>58</sup> 2013	400 Mulheres seleccionadas de forma aleatória de uma população de 10.000 Mulheres com idades entre os 20-70 anos	Estudo Prospectivo  Dados obtidos a partir de Questionário <i>Standard</i> e PSG  Diagnóstico de AOS: IAH ≥5	<b>AOS mais frequentemente diagnosticado do que a presença de Roncopatia</b> : 46% das Mulheres sem Roncopatia apresentava AOS

## 8.2.3. Mecanismos Patogénicos

### 8.2.3.1. Anatomia e Fisiologia das Vias Aéreas Superiores

Desde que o sexo masculino foi considerado genericamente como um FR de SAOS, as diferenças anatómicas e fisiológicas das VAS entre Homens e Mulheres, algumas delas explicitadas na TABELA 7, foram estimadas como uma das causas para a discrepância observada na prevalência<sup>10,12,35,39,57</sup>, e segundo alguns autores, severidade da SAOS<sup>67</sup>.

TABELA 7 – Diferenças Anatômicas entre Homens e Mulheres associadas a AOS

	<i>Mulheres</i>	<i>Homens</i>
<b>Mandíbula</b>	Menor (<)	Maior (>)
<b>Descida Laríngea</b>	Menor (<)	Maior (>)
<b>Frequência/Débito Discurso</b>	Maior (>)	Menor (<)
<b>Comprimento Orofaríngeo</b>	Menor (<)	Maior (>)

**Adaptado de:** *Lin et al*, 2009<sup>39</sup>

A descida laríngea, um evento fisiológico que ocorre de forma mais acentuada no sexo masculino, tem sido descrita como um dos factores de protecção do desenvolvimento de SAOS nas mulheres. Mais acentuada no sexo masculino aquando a puberdade, condiciona uma reestruturação da anatomia das VAS, com alongamento da orofaringe. Segundo *Lin e seus colaboradores*, esta alteração fisiológica, responsável pela aquisição de um tom mais grave da voz nos homens, determina uma vulnerabilidade da parede anterior do tracto respiratório, nomeadamente a língua, para colapsar durante a noite, predispondo os homens ao desenvolvimento de SAOS comparativamente com as mulheres<sup>39</sup>.

O diâmetro e área transversa das VAS também têm sido analisados para determinar o seu papel na fisiopatologia da SAOS e as diferenças observáveis entre os géneros. O sexo Masculino, fisiologicamente, apresenta VAS maiores do que o Sexo Feminino, com uma área transversa superior a vários níveis tanto em decúbito dorsal como em ortostatismo<sup>39</sup>. Tal facto faria presumir que VAS de maiores dimensões seriam menos susceptíveis ao colapso durante o sono. No entanto tal não se verifica na SAOS, estimando-se que, apesar de um menor diâmetro transverso as VAS no sexo feminino são menos susceptíveis a colapso durante o sono. *Mohsenin* realizou dois estudos que se debruçam sobre esta temática: em 2001, demonstrou que, apesar das mulheres apresentarem uma menor área transversa ao nível da faringe apenas os homens demonstravam uma relação estatisticamente significativa entre o tamanho das VAS e a severidade da AOS<sup>67</sup>; em 2003, o autor constatou que a retracção mandibular condicionava um colapso das VAS superior nos homens mas não nas mulheres, e ainda um aumento mais significativo dos episódios apneicos nos homens em decúbito dorsal, comparativamente com as mulheres<sup>34</sup>.

Tais resultados sugerem que a anatomia e mecânica das VAS é favorável ao Sexo Feminino, verificando uma susceptibilidade e dependência da posição de decúbito (por acção da gravidade) mais intensa nos homens para o desenvolvimento e severidade da SAOS.

A actividade dos músculos dilatadores da faringe também é um determinante da colapsabilidade das VAS durante o sono, nomeadamente do músculo genioglosso.

Ainda não foi totalmente determinado se existe uma diferença entre géneros ao nível da tonicidade dos músculos dilatadores das VAS nos doentes com SAOS, mas alguns estudos sugerem uma maior actividade muscular do genioglosso em mulheres saudáveis comparativamente com homens<sup>35,39</sup>, tendo sido demonstrada por *Popovic & White* uma relação entre a actividade do genioglosso e hormonas sexuais femininas, nomeadamente a progesterona<sup>68</sup>.

Desta forma existe a possibilidade de que esta actividade muscular constitua um factor de protecção fisiológico para o desenvolvimento de AOS no Sexo Feminino.

### **8.2.3.2. Controlo Respiratório**

O Controlo Central da Respiração tem sido implicado recentemente na patogénese da SAOS, sendo que até aqui este era maioritariamente associado ao desenvolvimento de Apneia do Sono Central<sup>39</sup>. Distúrbios na resposta ventilatória aos estímulos neuroquímicos e alteração da quimiossensibilidade medular têm sido observados como contribuintes para instabilidade respiratória do sono. Diversas alterações no controlo respiratório foram estudadas na década de 80, em homens e mulheres saudáveis e diagnosticados com SAOS, observando-se resultados contraditórios entre estudos, não sendo ainda claras as diferenças entre géneros na interrupção do controlo respiratório na SAOS<sup>35,39</sup>.

No entanto, os trabalhos mais recentes de *Zhou e seus colaboradores* sugerem que as mulheres são menos susceptíveis a desenvolver instabilidade respiratória, e consequentemente apresentam uma maior protecção para o desenvolvimento de SAOS<sup>69,70</sup>.

### **8.2.3.3. Obesidade**

A nível mundial, a prevalência da Obesidade ou Excesso de Peso é superior no sexo feminino<sup>71</sup>, mas tal facto não se verifica em Portugal, em que a prevalência da Obesidade é superior no sexo masculino, tal como demonstrado por *Carmo e seus colaboradores*<sup>36</sup>.

Ainda que a Obesidade seja descrita como um dos principais FR de SAOS em ambos os sexos<sup>12,14,16,17,25,72</sup>, é provável que a sua importância na patogénese de AOS possa ser diferente em Homens e Mulheres<sup>35,39</sup>.

Estudos Clínicos recentes demonstraram que a Obesidade é mais frequente nas mulheres com SAOS comparativamente com homens<sup>26,57</sup>. *Quintana-Gallego e colaboradores* e *Koo e colaboradores* demonstraram que o IMC médio apresentado pelas Mulheres era significativamente superior ao dos Homens<sup>23,57</sup>, e *Wahner-Roedler e colaboradores* verificaram que o número de Mulheres com Obesidade Grave era cerca de 2 vezes superior ao dos Homens (52,8% vs 28,6%;  $p < 0,001$ )<sup>26</sup>, tal como referido na TABELA 8. Ainda que estes sejam estudos clínicos, os seus resultados são consistentes com dados obtidos a partir de estudos epidemiológicos com amostras representativas da população geral, em que IMC superiores estão mais presentes em indivíduos do Sexo Feminino<sup>15</sup>.

Estes dados fariam presumir que seriam identificadas um maior número de Mulheres com SAOS mais severa comparativamente com os Homens, dada a maior prevalência de Obesidade Grave no Sexo Feminino. No entanto tal não se verifica: estudos clínicos demonstram que, quando indivíduos de ambos os sexos são emparelhados consoante o seu IMC, os Homens tendencialmente apresentam SAOS mais grave do que as Mulheres<sup>43,67</sup>, e que as Mulheres são significativamente mais obesas do que os Homens com SAOS de igual grau de severidade<sup>39</sup>. Tais achados sugerem que as Mulheres “toleram” aumentos de peso superiores sem demonstrarem sinais e sintomas de SAOS, e que apenas Obesidade Grave, com valores elevadíssimos de IMC, é passível de ter efeito causal no desenvolvimento da SAOS no Sexo Feminino.

Uma das razões para este facto pode decorrer das diferenças no padrão de distribuição corporal de tecido adiposo encontradas entre Homens e Mulheres: as Mulheres apresentam geralmente um padrão de Obesidade Ginecóide, em contraste com o padrão Andróide presente nos Homens, pelo que a deposição de gordura no Sexo Feminino numa fase inicial é preferencialmente em zonas afastadas das VAS e do Tórax, concentrando-se nas nádegas,



coxas e quadris. Desta forma, os Homens são mais susceptíveis a DRS com aumentos de peso mais discretos, por uma maior deposição de gordura no hemicorpo superior. *Mohsenin* demonstrou, com recurso a RMN, que mulheres obesas com AOS apresentavam uma proporção inferior de gordura faríngea e tecidos moles ao nível do pescoço<sup>67</sup>, sugerindo que Homens obesos são mais susceptíveis de desenvolver AOS pela deposição de gordura nas áreas adjacentes às VAS.

A diferença entre padrões de distribuição corporal de gordura nos dois géneros está ainda relacionada com a Capacidade Pulmonar. O padrão de Obesidade Andróide observado no Homem está mais associado a alterações na função respiratória, podendo indirectamente contribuir para a diferença observada na prevalência da SAOS consoante o género. *Harik-Khan e seus colaboradores* estabeleceram uma relação causal entre a distribuição corporal de gordura e alterações da função pulmonar, e que estas eram mais graves nos indivíduos do Sexo Masculino<sup>73</sup>.

O padrão de Obesidade Andróide implica ainda uma maior deposição de gordura visceral, podendo esta representar aumento do risco de desenvolver SAOS ao predispor o indivíduo a um estado “pró-inflamatório”, com distúrbio da regulação do Sono e da Função Respiratória<sup>39</sup>. Desta forma, as Mulheres apresentam maior protecção para o desenvolvimento de AOS, ao apresentarem menores níveis de gordura visceral e, conseqüentemente, estarem menos expostas aos distúrbios neuroendócrinos e metabólicos que daí advêm<sup>35,39</sup>.

Desta forma, verifica-se a existência de diversos parâmetros sugestivos duma menor susceptibilidade do Sexo Feminino aos efeitos nefastos da Obesidade como factor predisponente para o desenvolvimento de SAOS, ainda que as razões para que tal aconteça não estejam totalmente esclarecidas.

Na **TABELA 8** está sumariado o conjunto de estudos que se debruçam sobre esta temática.

**TABELA 8** – Obesidade nas Mulheres com SAOS

Autores	Amostra/População	Tipo/Métodos do Estudo	Resultados
<i>Quintana-Gallego et al</i> <sup>57</sup> 2004	970 Homens e 160 Mulheres referenciados a Clínica do Sono (Espanha)	Estudo Retrospectivo  Dados provenientes de Questionário Clínico, Medidas Antropométricas e PSG	<b>Obesidade</b> significativamente <b>mais frequente nas mulheres</b> : 83,9% das mulheres vs 69% dos homens ( $p=0$ ) <b>Mulheres</b> demonstraram <b>IMC superior</b> ao verificado nos homens: 36,5±7 nas mulheres vs 32,5±5 nos homens ( $p=0$ )
<i>Koo et al</i> <sup>23</sup> 2007	146 Mulheres e 74 Homens diagnosticados com REM-DRS (Cleveland, EUA)	Estudo Retrospectivo de <i>Cohorte</i>  Dados provenientes de Questionário Clínico, Medidas Antropométricas e PSG	<b>Mulheres</b> eram significativamente <b>mais obesas</b> : IMC 39±0,8 nas mulheres vs 31,3±0,8 nos homens ( $p < 0,001$ ) <b>Mulheres</b> apresentavam <b>menor perímetro cervical</b> comparativamente com os homens (38,5±0,3 vs 41,9±0,4)
<i>Valipour et al</i> <sup>28</sup> 2007	2739 Homens e 782 Mulheres referenciados a Clínica do Sono entre 1996 e 2004 (Vienna, Áustria)	Estudo Prospectivo  Dados provenientes do SDQ, Medidas Antropométricas e PSG	<b>Mulheres</b> significativamente <b>mais obesas</b> ( $p < 0,001$ ) do que os homens, <b>independentemente da severidade da AOS</b> , determinada pelo IAH
<i>Wahner-Roedler et al</i> <sup>26</sup> 2007	71 Homens e 67 Mulheres referenciados para PSG na <i>Mayo Clinic</i> (Minnesota, EUA) entre 1 de Janeiro e 31 Março de 2005.	Estudo Prospectivo  Dados provenientes de Questionário Clínico, Medidas Antropométricas e PSG	<b>Mulheres</b> eram <b>mais frequentemente obesas</b> (IMC ≥30) do que os homens: 74,8% vs 64,5% ( $p=0,047$ ) <b>Obesidade grave (IMC&gt;35)</b> significativamente <b>mais comum nas mulheres</b> : 52,8% vs 28,6% dos homens ( $p < 0,001$ )
<i>Gabbay et al</i> <sup>61</sup> 2012	17,688 Homens e 6,118 Mulheres referenciados para PSG no <i>Techion Sleep Medicine Center</i> (Israel)	Estudo Retrospectivo  Determinação dos preditores de SAOS para idade e género (Regressão Logística Binária)	A amostra ( $n=23,806$ ) apresentava um IMC médio de 30,2±5,9 A obesidade constitui um predictor positivo de SAOS em mulheres e homens, independentemente da idade, mas nas <b>Mulheres</b> na faixa etária dos <b>21-40 anos era o único predictor positivo de doença</b> além da roncopatia

#### 8.2.3.4. Alterações Hormonais

O Padrão Fisiológico Hormonal das Mulheres, caracterizado por elevados níveis de Estrogénio e Progesterona associados a níveis inferiores de Testosterona, é considerado um factor de protecção para o desenvolvimento de SAOS, e poderá estar implicado na diferença observada na prevalência desta patologia consoante o género<sup>74</sup>.

Uma das principais razões que corrobora este achado consiste no facto de a Menopausa, evento fisiológico caracterizado por uma diminuição nos níveis de Estradiol e Progesterona, representar um ponto de ruptura na prevalência da SAOS no Sexo Feminino<sup>39</sup>.

*Bixler e colaboradores* estudaram a relação entre a Menopausa e a AOS e verificaram que, após a eliminação de diferentes variáveis de confundimento, as mulheres pós-menopáusicas apresentavam um risco 4 vezes superior de desenvolver AOS, comparativamente com mulheres pré-menopáusicas e mulheres pós-menopáusicas medicadas com Terapêutica Hormonal de Substituição (THS), que apresentavam risco semelhante de desenvolver este DRS<sup>15</sup>.

*Popovic e colaboradores* determinaram um efeito protector da Progesterona na actividade dos músculos dilatadores das VAS, verificando que Mulheres pós-menopáusicas apresentavam uma diminuição franca da actividade do músculo genioglosso<sup>68</sup>. Neste estudo verificou-se ainda que Mulheres pós-menopáusicas em THS apresentavam um aumento da actividade muscular do genioglosso, comparativamente com as Mulheres não medicadas, sugerindo um impacto substancial das Hormonas Femininas na manutenção da actividade dos músculos dilatadores das VAS<sup>68</sup>. Alguns autores alegam ainda que as Hormonas Sexuais Femininas possam ter um papel protector no Controlo Central Respiratório, afectando a regulação neuronal da função respiratória, mas tal ainda não foi demonstrado por estudos realizados até à data<sup>39</sup>.

Uma das alterações também presentes na Menopausa consiste na alteração do padrão de deposição de gordura corporal. Nas Mulheres pós-Menopáusicas, além duma maior tendência para o aumento de peso, a distribuição de gordura corporal adquire um padrão de semelhante ao padrão Andróide verificado no Sexo Masculino, podendo tal facto representar um aumento de risco para o desenvolvimento e severidade da SAOS<sup>39</sup>.

Outro dos mecanismos potencialmente implicados na Patogénese da SAOS na Mulher reside nas variações dos níveis de Testosterona, hormona androgénica cujos níveis basais no Sexo Masculino são cerca de 7 a 8 vezes superiores comparativamente com o Sexo Feminino<sup>75</sup>. Um aumento dos níveis de Testosterona está relacionado com o desenvolvimento e aumento da severidade de episódios apneicos em mulheres, tal como demonstrado por *Zhou e seus colaboradores* em 2003<sup>69</sup>. Algumas Endocrinopatias que se acompanham de aumento dos níveis de Testosterona, como a Síndrome do Ovário Poliquístico (SOP), também podem estar implicadas no desenvolvimento da SAOS em Mulheres<sup>55,76,77</sup>. *Fogel e colaboradores* verificaram, analisando uma amostra de 18 mulheres com SOP emparelhadas com 18 mulheres controlo com idade e IMC equivalente, que as Mulheres com SOP apresentavam IAH superior e maior número de sinais e sintomas de SAOS<sup>78</sup>.

Em suma, os dados presentes na Literatura sugerem que elevados níveis de Progesterona/Estrogénio e baixos níveis de Testosterona representam factores de protecção para o desenvolvimento de SAOS na Mulher. A Menopausa e Endocrinopatias com Hiperandrogenismo representam dessa forma FR específicos do Sexo Feminino para o desenvolvimento deste DRS, ainda que os mecanismos através dos quais as Hormonas Sexuais influenciam a Patogénese da SAOS não estejam totalmente esclarecidos, reforçando a necessidade de estudos futuros que abordem esta temática.

### 8.2.3.5. Gravidez

Muitas das alterações observadas na Gravidez podem estar implicadas na Patogénese da AOS, resultando num risco aumentado deste DRS neste subgrupo específico de Mulheres<sup>39</sup>. Diminuição da Capacidade Pulmonar por elevação diafragmática<sup>39</sup>, aumento de peso corporal por vezes agravado com Edema e aumento do PC<sup>39</sup>, e ainda a diminuição da patência nasal secundária à Rinite da Gravidez<sup>79</sup> são alterações que sugerem que este estado fisiológico pode precipitar ou exacerbar a AOS.

Um estudo prospectivo recente por *Pien e seus colaboradores* demonstrou que sintomas de SAOS (Roncopatia, Asfixia Nocturna, Apneias Testemunhadas) aumentavam significativamente durante a gravidez, sugerindo que as alterações presentes na Gravidez constituem um FR para o desenvolvimento da SAOS<sup>80</sup>.

*Kapsimalis* demonstrou, numa população de Mulheres Grávidas dos EUA, que 23% destas apresentavam um elevado risco de SAOS, determinado pelo *Berlin Questionnaire* (ANEXO 1). Esse estudo demonstrava ainda uma associação entre o risco para SAOS e diversas complicações obstétricas, tais como pré-eclâmpsia, contracções prematuras, diabetes gestacional e parto pré-termo<sup>9</sup>.

Desta forma, o diagnóstico de SAOS deve ser considerado em Mulheres Grávidas com sintomas deste DRS, dado que a Gravidez pode estar implicada num aumento do risco de desenvolver SAOS, estando este distúrbio respiratório associado a um conjunto de complicações obstétricas com efeitos nefastos para a grávida e o feto.

### 8.2.3.6. Idade Avançada

O Envelhecimento Fisiológico é considerado um FR de SAOS transversal a todos os subgrupos populacionais, sendo a prevalência deste DRS cerca de 2 a 3 vezes superior em indivíduos de ambos os géneros com idade superior a 65 anos<sup>15,42-44</sup>.

*Kapsimalis e colaboradores* estudaram a importância do envelhecimento para o desenvolvimento de SAOS exclusivamente na população feminina, demonstrando que o risco de SAOS, determinado com recurso ao *Berlin Questionnaire* (ANEXO 1), aumenta com a idade ( $p=0,02$ )<sup>9</sup>. Nesse estudo, um elevado risco de SAOS foi encontrado em 19% no grupo etário dos 18-29 anos, 25% no grupo etário dos 30-49 anos e 32% no grupo etário dos 50-64 anos<sup>9</sup>, tal como demonstrado na FIGURA 4.

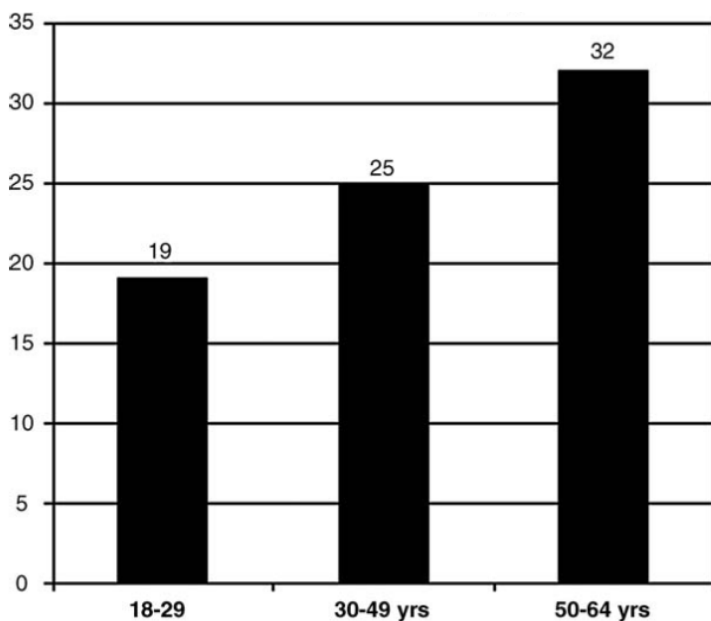


FIGURA 4 – Prevalência de Risco Elevado de SAOS (%) por Grupo Etário na População Feminina

Retirado de: *Kapsimalis et al 2009*<sup>9</sup>

*Franklin e seus colaboradores* verificaram, num estudo semelhante, que AOS grave ( $IHA \geq 30$ ) estava presente em 14% das mulheres com idade compreendida entre os 55 e os 70 anos, em 4,6% das mulheres no grupo etário dos 45-54 anos e apenas em 0,1% no grupo etário dos 20-44 anos ( $p=0,008$ )<sup>58</sup>.

Outros estudos recentes corroboram estes dados<sup>37,81,82</sup>, mas alguns destes sugerem que o papel do envelhecimento na patogénese da SAOS é diferente no Sexo Feminino<sup>37,42,83</sup>.

*Malhotra e colaboradores* estudaram a diminuição da actividade do músculo genio-glosso secundária ao aumento progressivo da idade, verificando que esta era significativa apenas no Sexo Masculino, sugerindo que efeito do envelhecimento na anatomia e fisiologia das VAS é menos significativo, isoladamente, no Sexo Feminino<sup>83</sup>.

No entanto, *Daltro e seus colaboradores* estudaram a influência da idade numa amostra de 1595 doentes com SAOS, e concluíram que a idade parece ter importância especial para as mulheres no desenvolvimento desse DRS<sup>37</sup>. Nesse estudo, após estratificação da amostra em 2 grupos definindo como ponto de corte os 55 anos de idade, verificou-se um aumento do IAH em ambos os sexos no grupo, mas nas Mulheres o valor aumentou para aproximadamente o dobro, comparativamente com um discreto aumento nos Homens<sup>37</sup>. Um dado importante reside no facto de a maioria das Mulheres serem pós-menopáusicas aos 55 anos, pelo que as alterações nas Hormonas Sexuais Femininas podem implicar este aumento, ao invés de outras alterações observadas no envelhecimento fisiológico.

Deste modo, verifica-se que o processo de envelhecimento é acompanhado de alterações fisiológicas que influenciam o desenvolvimento de SAOS, mas não é possível determinar com exactidão qual a importância destas alterações no Sexo Feminino.

#### **8.2.4. Alterações no Registo Poligráfico do Sono**

Homens e Mulheres apresentam marcadas diferenças em diversos parâmetros do Registo Poligráfico do Sono, o exame *gold-standard* para diagnóstico e caracterização da AOS, traduzindo características específicas de ambos os sexos ao nível da severidade da AOS, na arquitectura do sono e no padrão de eventos respiratórios.

A severidade da AOS determinada pelo IAH é tendencialmente menor no Sexo Feminino. Esta diferença é transversal a diversos estudos realizados na última década, com amostras de tamanho e características diferentes<sup>28,34,38,61,84</sup>.

*Dancey* e colaboradores avaliaram as diferenças entre géneros numa amostra de 2753 homens e 1189 mulheres referenciados para estudo polissonográfico, verificando que as Mulheres revelavam menor IAH global independentemente da idade, IMC e *ratio* Altura/PC:  $14,8 \pm 0,7/h$  nas mulheres vs  $24,4 \pm 0,4/h$  nos homens (Média  $\pm$ DP)<sup>38</sup>. Além dum menor IAH, as Mulheres apresentavam ainda valores de SaO<sub>2</sub> média durante o sono e de SaO<sub>2</sub> mínima atingida superiores aos verificados nos Homens<sup>38</sup>.

Num outro estudo de *cohorte* realizado no mesmo ano, *Mohsenin* demonstrou que o IAH determinado no exame polissonográfico era inferior no Sexo Feminino ( $23,7 \pm 6,7/h$  nas mulheres vs  $37,3 \pm 4,3/h$  nos homens;  $p < 0,05$ ), ainda que a SaO<sub>2</sub> mínima atingida durante o sono fosse semelhante nos dois géneros<sup>34</sup>.

*Gabbay* e colaboradores estudaram as diferenças entre géneros numa amostra estratificada por grupo etário de 23,806 doentes com SAOS, verificando que as Mulheres apresentavam menor IAH em todas as idades<sup>61</sup>, tal como demonstrado na FIGURA 5.

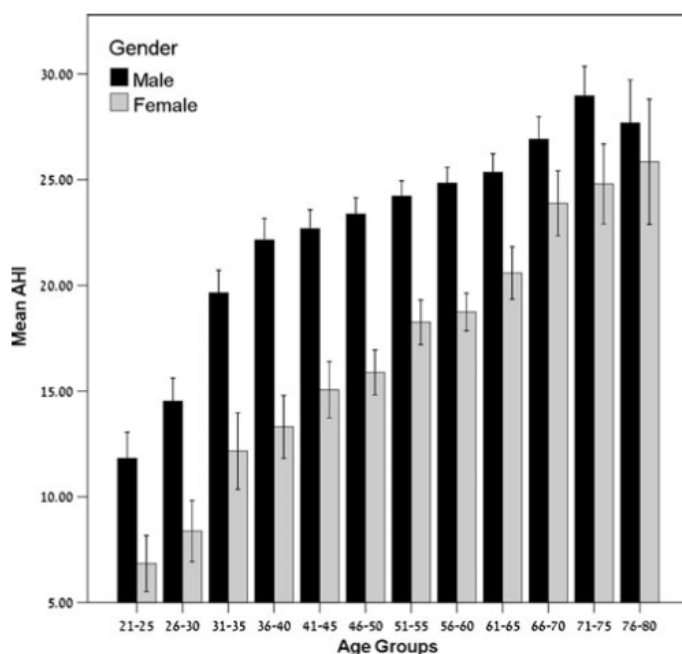


FIGURA 5

IAH Médio por Grupo Etário na População Masculina e Feminina

Retirado de: Gabbay et al (2012)<sup>61</sup>



No entanto, a diferença no IAH entre sexos, ainda que subjacente a todos os grupos etários, atenuava-se significativamente quando a idade era superior aos 65 anos. As razões para tal não são claras, mas podem sugerir uma influência do *status* hormonal dos homens nessa faixa etária, em virtude da Insuficiência Androgénia Parcial do Homem Idoso - declínio progressivo de testosterona em homens entre os 60 e 70 anos de idade, ocorrendo em cerca de 20% da população masculina<sup>85</sup> - estar implicada numa diminuição da severidade da SAOS, sugerindo a influência desta hormona androgénica na patogénese da SAOS.

Além do número de eventos apneicos/hipopneicos ocorridos durante o sono, Mulheres e Homens apresentam outras diferenças detectadas pela Avaliação Polissonográfica, nomeadamente ao nível da predominância de eventos respiratórios nas diferentes fases do sono.

O DRS-REM, define-se como predomínio de eventos apneicos/hipopneicos ocorridos em sono REM, e consiste numa subcategoria da SAOS, com incidência estimada entre 10 a 36% nesta população<sup>22,86</sup>, cuja influência pelo género já foi reconhecida na literatura.

*Koo e colaboradores* estudaram os efeitos do género e idade no DRS-REM, denotando uma tendência do Sexo Feminino para IAH em sono REM (IAH-REM) superior ( $p \leq 0,04$ ) e IAH em sono NREM (IAH-NREM) inferior relativamente ao Sexo Masculino ( $p \leq 0,01$ ). Neste estudo retrospectivo foram ainda avaliadas as diferenças nos dados polissonográficos e na arquitectura do sono dentro da população feminina, dividindo-a em 2 grupos etários após determinação do ponto de corte nos 55 anos de idade. Os resultados evidenciaram uma tendência para um aumento do IAH-NREM nas mulheres com idade > 55 anos ( $p=0,06$ ), sendo estas significativamente menos obesas e com menor probabilidade de evidenciarem depressão<sup>23</sup>, sugerindo um papel preponderante da Menopausa e Idade Avançada no DRS-REM no Sexo Feminino.

*Vagiakis e colaboradores* verificaram que o DRS-REM era significativamente mais frequente no Sexo Feminino, denotando que o IAH-REM era superior ao IAH-NREM em 60,9% das mulheres e apenas 41,8% dos homens. No entanto, contrariamente ao estudo supracitado, verificaram que as mulheres, ainda que significativamente mais idosas que os homens, apresentavam IMC semelhante, sugerindo um papel mais significativo da Menopausa e do Envelhecimento para a predominância de eventos em sono REM comparativamente com o Peso Corporal<sup>84</sup>.

A influência do *status* hormonal feminino no surgimento de eventos apneicos/hipopneicos em sono NREM também foi estudado por *Zhou e seus colaboradores*, num dos poucos estudos clínicos centrados no surgimento de eventos respiratórios nesta fase do sono. Os autores verificaram que as Mulheres pré-menopáusicas, com idades compreendidas entre os 21 e 43 anos, apresentavam menor susceptibilidade para eventos hipopneicos durante o sono NREM, comparativamente com os Homens<sup>70</sup>, sugerindo um efeito protector das Hormonas Sexuais Femininas para o desenvolvimento de eventos respiratórios em sono NREM.

As alterações decorrentes da SAOS na arquitectura do sono normal têm sido intensivamente descritas na literatura<sup>21,22,84</sup>, mas as potenciais diferenças entre géneros ainda não são claras.

Num estudo inédito realizado em Portugal, *Loureiro e seus colaboradores* avaliaram os dados polissonográficos numa amostra de 19 doentes com suspeita de SAOS referenciados ao Laboratório do Sono do Serviço de Pneumologia do Hospital de São João, verificando que a maior diferença no padrão estrutural do sono entre géneros ocorreu na latência do sono REM, sendo o valor feminino muito inferior ao valor masculino: 97,5' (DP 34,68) nas mulheres vs 147,5' (DP 47,78) nos homens, com uma latência global de 115,9' (DP 47,78)<sup>21</sup>. Estes dados são contraditórios aos descritos noutro estudo clínico, em que o valor médio da latência

do sono REM é significativamente superior nas mulheres com SAOS<sup>84</sup>. As razões para esta disparidade entre estudos não são claras, mas podem resultar de diferenças no tamanho e características da amostra populacional, nomeadamente a idade, IMC e grau de HD. No entanto, é transversal a todos os estudos clínicos o facto de a eficácia do sono ser inferior nas mulheres com SAOS<sup>21,84</sup>.

## **8.2.5. Comorbilidades**

### **8.2.5.1. Risco e Doença Cardiovascular**

A SAOS representa um FR para o desenvolvimento de DCV, sendo a HTA a complicação cardiovascular mais comumente observada em doentes de ambos os sexos.

Estudos populacionais não apresentaram evidências consistentes de diferenças entre géneros na prevalência da HTA em doentes com SAOS: alguns demonstram não existir diferenças estatisticamente significativas consoante o género<sup>87,88</sup>, havendo um estudo que demonstra que homens com SAOS são mais susceptíveis de desenvolver HTA do que mulheres com este DRS<sup>89</sup>. Por outro lado, estudos clínicos com amostras de menores dimensões demonstram que as mulheres são mais susceptíveis a disfunção endotelial<sup>90</sup> e HTA<sup>91</sup> do que homens com SAOS. Os dados aparentemente contraditórios obtidos destes diferentes estudos podem dever-se a diferenças na metodologia aplicada e características das amostras, nomeadamente no tamanho e *ratio* homem/mulher da amostragem, definição de HTA, severidade de AOS e coexistência de FR cardiovasculares como a obesidade, dislipidémia, tabagismo e diabetes.

Ainda que os estudos de prevalência não permitam inferir uma diferença entre géneros na HTA nos doentes com SAOS, está descrito que este DRS representa um factor predispo-

nente para HTA no sexo feminino, e que a sua prevalência aumenta com a idade e severidade da AOS, determinada pelo IAH<sup>42,92</sup>.

Outra das possíveis explicações para um aumento do risco cardiovascular observado nos doentes com SAOS consiste no *stress* oxidativo secundário a respostas inflamatórias e imunológicas aos eventos apneicos e hipóxia nocturna intermitente, com elevação dos níveis de marcadores inflamatórios como a Proteína C-reactiva (PCr), TNF- $\alpha$ , IL-6, Mieloperoxidase (MPO) e Lisozima (LIS)<sup>62,93</sup>.

*Svensson e seus colaboradores* estudaram a associação entre SAOS e inflamação sistémica em Mulheres, avaliando as variações dos níveis de PCr, TNF- $\alpha$ , IL-6, MPO e LIS<sup>94</sup>. Neste estudo, os autores verificaram que Mulheres com AOS apresentavam níveis superiores de marcadores inflamatórios comparativamente com mulheres sem a patologia, e que variações nos níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$  estavam relacionadas com a hipóxia nocturna intermitente, mas não com obesidade ou com o IAH<sup>94</sup>. Dado que as mulheres com SAOS, tendencialmente, apresentam SaO<sub>2</sub> nocturnas (médias e valor mínimo atingido) superiores às verificadas nos homens, estes resultados sugerem que o risco para um marcado estado pró-inflamatório, com elevação dos níveis de IL-6 e TNF- $\alpha$ , será inferior no sexo feminino.

No entanto, os dados existentes na literatura são claramente insuficientes para descrever o efeito da SAOS no desenvolvimento de um *status* inflamatório sistémico, reforçando a necessidade premente de realização de mais estudos, nomeadamente estudos comparativos entre géneros, que abordem esta temática.

### **8.2.5.2. Função Sexual**

A Disfunção Sexual Feminina (DSF) é uma entidade factorial caracterizada pela falência de qualquer uma das fases principais do ciclo sexual: desejo, excitação e orgasmo<sup>95</sup>. A sua

prevalência é elevada (25 a 63%) e correlaciona-se positivamente com a Menopausa e Idade Avançada<sup>95</sup>.

A alteração da Função Sexual Feminina (FSF) no âmbito da SAOS apenas foi descrita nos últimos 5 anos<sup>96-98</sup>.

Num estudo inédito realizado em 2007, *Köseoğlu e colaboradores* avaliaram um conjunto de 25 Mulheres pré-menopáusicas com SAOS, numa tentativa de determinar o impacto da AOS na função sexual feminina. Nesse estudo prospectivo, foi verificada uma correlação negativa entre o IAH e vários parâmetros de função sexual (lívido, lubrificação, orgasmo, relação com o parceiro), excluindo apenas a dor e satisfação sexual<sup>96</sup>. Além do IAH, foi observada uma correlação negativa entre o *Epworth Score* e todos os domínios da função sexual exceptuando o orgasmo<sup>96</sup>.

*Stavaras e colaboradores* reafirmaram uma associação entre o diagnóstico de SAOS nas mulheres e uma diminuição da função sexual, verificando que o IAH constituía o principal determinante da FSF<sup>97</sup>.

Tal observação é contraditória com as evidências determinadas por *Onem e seus colaboradores*, que denotaram que a severidade da AOS não influenciava o grau de DSF<sup>99</sup>, ainda que existisse uma associação entre SAOS e DSF. No entanto, ao contrário dos estudos supracitados<sup>96,97</sup>, a amostra deste estudo prospectivo incluía Mulheres peri e pós-menopáusicas, podendo tal facto constituir um foco de viés para os resultados apresentados, dado que as alterações decorrentes da Menopausa, por si só, estão fortemente associadas ao desenvolvimento de DSF<sup>95</sup>.

Os mecanismos fisiopatológicos implicados na génese da DSF como complicação da SAOS são desconhecidos. No entanto, dois estudos clínicos demonstraram que um decrés-

cimo dos níveis de progesterona<sup>97</sup> e hipoxémia nocturna intermitente crónica<sup>98</sup> podem estar relacionados com o surgimento de DSF no âmbito deste DRS.

## **8.2.6. Terapêutica**

### **8.2.6.1. Tratamento com CPAP**

A recurso a CPAP nocturna representa o tratamento mais eficaz da SAOS, eficácia esta intrinsecamente ligada a um uso contínuo e consistente deste recurso terapêutico<sup>64</sup>. Diferenças entre géneros no padrão de adesão à Terapêutica com CPAP podem revestir-se de enorme importância, mas os dados presentes na Literatura subjacentes a esta temática são escassos e contraditórios.

*Pelletier-Fleury e colaboradores* verificaram que o Sexo Feminino representava um factor preditivo de não adesão à Terapêutica com CPAP<sup>100</sup>, ao contrário de *Sin e seus colaboradores*, que evidenciaram que este estava relacionado com uma maior *compliance* ao tratamento<sup>101</sup>. Ademais, *McArdle e seus colaboradores* demonstraram que o uso continuado de CPAP se correlacionava com o Sexo Masculino, e que as Mulheres apresentavam maior propensão para recusarem tratamento, mas que ainda assim o género não representava um factor preditivo independente de adesão ao uso continuado de CPAP<sup>102</sup>.

A relação inconsistente observada entre género e adesão à terapêutica com CPAP pode dever-se a diferenças nas características das amostras em estudo, tais como idade, IMC e *ratio* Homem/Mulher. No entanto, um estudo finlandês recente demonstrou a ausência de diferenças estatisticamente significativas na adesão ao tratamento com CPAP numa amostra de 233 Homens e 233 Mulheres com AOS emparelhados consoante idade e IMC<sup>103</sup>.

Diferenças entre géneros na severidade da SAOS podem também influenciar a *compliance* à CPAP. Tendencialmente, as Mulheres apresentam AOS de menor severidade,

determinada pelo IAH, quando comparadas com Homens com as mesmas características antropométricas<sup>86</sup>, facto este que influencia a subsequente adesão ao tratamento<sup>104</sup>. Um estudo sugere ainda que a gravidade do quadro sintomático, especialmente a HD, pode correlacionar-se positivamente com a adesão à CPAP para tratamento de SAOS<sup>102</sup>. A severidade clínica e o IAH, discrepantes entre géneros e correlacionados com a *compliance* à CPAP<sup>64</sup>, consistem em potenciais variáveis de confundimento e devem ser tidas em conta aquando estudos futuros sobre o efeito do género na adesão à terapêutica com CPAP.

Concomitantemente com os dados inconsistentes e escassos no que diz respeito ao padrão de adesão à CPAP na Mulher, não existem evidências de que a resposta à terapêutica com ventilação não-invasiva seja diferente consoante o género, dado que a grande maioria dos estudos clínicos é conduzida com amostras predominantemente masculinas.

### **8.2.6.2. Alternativas Terapêuticas**

Alternativas validadas de tratamento da SAOS englobam medidas gerais, próteses orais e intervenções cirúrgicas.

No conjunto das medidas gerais, a perda ponderal reveste-se de elevada importância no tratamento deste DRS. *Newman e seus colaboradores* estudaram as variações do efeito corporal na severidade da SAOS, verificando que apesar de a perda ponderal estar relacionada com uma diminuição da severidade deste DRS em ambos os sexos, esta relação era mais significativa no sexo masculino<sup>105</sup>. Tais dados, aliados ao facto de a severidade da SAOS ser menos dependente do peso corporal no sexo feminino, sugerem que a perda ponderal consiste numa intervenção comportamental com menor eficácia terapêutica na Mulher.

As próteses orais representam ainda um outro método de tratamento da AOS, dado que permitem diminuir a obstrução das VAS por tracção da língua, elevação do palato ou, mais

comummente, avanço mandibular. *Marklund e seus colaboradores* avaliaram, num estudo prospectivo, as diferenças entre géneros na eficácia terapêutica das próteses de avanço mandibular, verificando que as mulheres apresentavam maior probabilidade de sucesso terapêutico (definido como IAH<10 em decúbito dorsal e lateral)<sup>106</sup>. No entanto, o facto de este ser um estudo inédito até à data, aliado a uma menor influência da retrusão mandibular na colapsabilidade das VAS femininas<sup>34</sup> e à imprevisibilidade do tratamento com próteses orais, não permite inferir uma maior eficácia das próteses orais no tratamento de SAOS na mulher, não estando igualmente demonstradas diferenças entre géneros na taxa de adesão e efeitos secundários destes dispositivos.

Intervenções cirúrgicas consistem numa valiosa opção terapêutica em doentes específicos e cuidadosamente seleccionados, não estando ainda presentes na literatura quaisquer evidências que sugiram diferenças entre géneros na resposta a este método de tratamento da SAOS.

Recentemente, o recurso à THS tem sido sugerido como uma importante medida farmacológica de tratamento da SAOS na Mulher<sup>39</sup>. Está demonstrado que a Menopausa compreende um risco aumentado para o desenvolvimento de SAOS, e que a prevalência deste DRS em mulheres pós-menopáusicas sobre THS é semelhante à verificada em mulheres pré-menopáusicas, e inexoravelmente inferior à verificada em mulheres pós-menopáusicas não medicadas<sup>15</sup>. No entanto, não existem ainda estudos que permitam inferir a eficácia da THS no tratamento da SAOS, ponderando os benefícios com os potenciais riscos desta terapêutica<sup>107</sup>, pelo que a sua utilização *per se* na terapêutica deste DRS em mulheres pós-menopáusicas ainda se reveste de muita controvérsia.



### 8.2.6.3. Recurso aos Cuidados de Saúde

A SAOS não diagnosticada está associada a uma aumento, estimado entre 23 a 50%, da utilização dos Cuidados de Saúde, tanto ao nível dos Cuidados de Saúde Primários como Hospitalares diferenciados<sup>108</sup>. A terapêutica com CPAP, após um correcto diagnóstico, resulta numa diminuição da procura de assistência médica por parte dos doentes<sup>109</sup>, bem como num decréscimo dos custos monetários e humanos associados a complicações graves de SAOS<sup>110</sup>.

Dado o frequente subdiagnóstico da SAOS na mulher, apenas recentemente surgiram estudos comparativos que avaliam a procura dos Cuidados de Saúde por parte de doentes do sexo feminino.

Mulheres com SAOS, previamente ao diagnóstico, revelam uma maior procura dos cuidados de saúde comparativamente com homens com SAOS de severidade sobreponível, o que está de acordo com a tendência observada na população geral. *Greenberg-Dotan e seus colaboradores* estudaram retrospectivamente uma amostra de 289 mulheres e 289 homens emparelhados segundo idade, IMC e IAH, e denotaram que nos 5 anos prévios ao diagnóstico de SAOS a procura de ajuda médica era significativamente superior no sexo feminino, estimando-se que os custos monetários associados ao recurso aos serviços de saúde fossem 1,3 vezes superiores neste género<sup>111</sup>.

*Banno e seus colaboradores* estudaram a influência do diagnóstico e terapêutica na utilização dos cuidados de saúde por parte de doentes do sexo feminino, e verificaram que mulheres com SAOS, comparativamente com o grupo controlo, recorriam mais frequentemente aos serviços de saúde nos 2 anos prévios ao diagnóstico. Neste mesmo estudo verificou-se ainda que ocorria uma diminuição da procura de assistência médica nos dois anos subsequentes ao diagnóstico e instituição de terapêutica<sup>112</sup>, à semelhança do observado no sexo masculino<sup>109</sup>.

Os dados presentes na literatura, ainda que escassos, sugerem que Mulheres com SAOS, à semelhança das que não padecem desta patologia, recorrem aos Cuidados de Saúde com maior frequência comparativamente com os doentes do sexo masculino, e que uma diminuição desta procura de ajuda médica ocorre após o diagnóstico e instituição da terapêutica da SAOS, tendência também observada no sexo masculino.

## 9. SUMÁRIO

A SAOS representa o mais comum dos DRS, estando associada a uma franca diminuição da qualidade de vida e um aumento de morbimortalidade secundária a complicações cardiovasculares e eventos secundários à HD, com especial destaque para os acidentes rodoviários, constituindo desta forma um grave problema de Saúde Pública<sup>110</sup>.

A prevalência da SAOS é significativamente superior no Homem, sendo inclusivamente o sexo masculino considerado um FR *major* deste DRS<sup>14,25,33</sup>. Esta noção de um elevado *ratio* homem/mulher na prevalência deste distúrbio respiratório tem sustentado uma elevada taxa de subdiagnóstico desta patologia no sexo feminino, em parte devido a uma noção errónea, sustentada pela comunidade científica e disseminada na população, de que a SAOS representa uma patologia exclusivamente masculina. Posto isto, e à semelhança de estudos recentes, a presente Revisão Bibliográfica explicita as especificidades da SAOS observadas na Mulher, numa tentativa de explicar o elevado *ratio* homem/mulher na prevalência deste distúrbio, bem como elucidar a comunidade científica sobre as particularidades deste DRS naquele que representa um género “menosprezado” no contexto das patologias respiratórias do sono.

Em termos de Apresentação Clínica, é consensual na literatura que as Mulheres com SAOS apresentam mais frequentemente sintomas menos típicos e inespecíficos desta síndrome respiratória, sendo extremamente prevalentes sintomas comuns a patologias psiquiátricas, nomeadamente insónia, sintomas depressivos, cefaleias matinais e ansiedade<sup>26,27,57,59,60,62</sup>, constituindo muitas vezes a queixa principal e suplantando os reconhecidos sintomas clássicos de SAOS (roncopatia, apneias testemunhadas, HD, despertares nocturnos)<sup>27</sup>. Verifica-se ainda que a disrupção do padrão estrutural do sono, com diminuição da sua eficácia, se traduz

no surgimento de SD diferentes na Mulher: ao invés de reportarem HD, as mulheres referem frequentemente fadiga e sensação de sono não reparador<sup>26,57,62</sup>, sintomas semelhantes à sonolência diurna mas distintos, e igualmente associados a distúrbios neuropsiquiátricos. Uma apresentação clínica inespecífica, associada a uma elevada prevalência de depressão e ansiedade na população feminina, levam a que mulheres com SAOS sejam sujeitas a um diagnóstico inexacto quando procuram aconselhamento médico<sup>9</sup>, muitas vezes medicadas empiricamente com psicofármacos<sup>26</sup>. Outros factores relacionados com o subdiagnóstico da SAOS na Mulher englobam: tendência para doentes com quadros sintomáticos inespecíficos não procurarem ajuda médica<sup>26</sup>; o facto de o(a)s companheiro(a)s de mulheres com SAOS terem mais dificuldade em detectar os SN típicos da SAOS, devido a um ressonar menos intenso e apneias tipicamente menos frequentes<sup>28,59</sup>; mulheres não reportarem sintomas clássicos de SAOS, especialmente a roncopatia, por os considerarem tipicamente masculinos, atribuindo-lhe uma conotação negativa em contexto social<sup>27</sup>.

A apresentação clínica da SAOS na mulher, em adição aos sintomas e distúrbios psiquiátricos frequentemente observados, pode basear-se no surgimento de complicações secundárias a este DRS, das quais se destacam a DCV e as alterações da FSF.

A SAOS constitui um factor predisponente para HTA no sexo feminino, e a prevalência deste FR cardiovascular aumenta progressivamente com a idade e severidade da AOS, determinada pelo IAH<sup>42,92</sup>. A HTA representa uma importante forma de apresentação de SAOS, particularmente em mulheres idosas, devendo ser ponderado o diagnóstico de SAOS em mulheres de idade avançada com HTA refractária à terapêutica médica<sup>90,91</sup>. Outra das complicações cardiovasculares da SAOS reside no desenvolvimento de um *status* pró-inflamatório em mulheres com este DRS<sup>62,94</sup>, verificando-se que a elevação dos níveis de IL-6

e o TNF- $\alpha$  estão relacionados com o grau de hipóxia nocturna<sup>94</sup>. A DSF não-dependente da Menopausa é mais prevalente nas mulheres com SAOS comparativamente com as mulheres da população geral<sup>96</sup>, e alterações de parâmetros como a libido, desejo, orgasmo e satisfação sexual estão correlacionadas com o grau de hipoxémia nocturna<sup>98</sup> e com o IAH<sup>97</sup>.

Em termos de apresentação polissonográfica, as mulheres revelam ainda diferenças significativas comparativamente com homens com SAOS. A especificidade deste DRS mais comumente observada no exame polissonográfico da mulher consiste no facto de o IAH ser tendencialmente inferior ao observado em homens com a mesma idade e características antropométricas. Uma AOS de menor severidade é mais frequentemente observada no género feminino<sup>38,61</sup>, havendo evidências de que tal facto se deve a menores níveis basais de testosterona presentes na mulher<sup>69</sup>. A frequência de apneias/hipopneias obstrutivas na mulher é ainda significativamente superior em sono REM<sup>23,84</sup>, verificando-se uma maior prevalência de DRS-REM no sexo feminino, sendo esta influenciada pelo *status* hormonal feminino: ainda que se desconheçam as causas para a predominância de eventos apneicos em sono REM na mulher com SAOS, verifica-se que a Menopausa constitui o principal FR para uma inversão deste padrão, com aumento do IAH-NREM<sup>70</sup>.

Estudos Clínicos sugerem ainda que a alteração do padrão estrutural do sono mais comumente observada na PSG de mulheres com SAOS consiste na diminuição da eficácia do sono<sup>21,84</sup>, geralmente superior à diminuição verificada em homens com este DRS: tal evidência pode estar na base da elevada frequência de sintomas psiquiátricos como apresentação clínica da SAOS em mulheres, que traduzem um sono menos eficaz.

O estudo dos mecanismos patogénicos, e respectivos factores predisponentes ao surgimento da SAOS na mulher evidenciam um efeito protector do sexo feminino no desenvolvimento deste DRS, que em parte pode também justificar uma menor prevalência deste distúrbio na Mulher.

No que diz respeito às VAS, constata-se que a mulher apresenta características anatómicas e fisiológicas que induzem um menor risco de colapsabilidade das VAS durante o sono, nomeadamente: menor dependência da gravidade no grau de obstrução das VAS, não havendo efeito significativo da posição supina ou retracção mandibular no agravamento da AOS<sup>67</sup>; ausência de correlação entre o tamanho das VAS e a AOS; efeito protector da progesterona, ao induzir uma maior actividade do músculo genioglosso<sup>39,68</sup>. A influência do género no controlo respiratório central ainda não foi estudada na SAOS, mas alguns estudos sugerem que as hormonas sexuais femininas possuem um efeito protector de instabilidade respiratória.

A Obesidade representa um FR *major* de SAOS em ambos os sexos, mas a sua influência no surgimento deste DRS na mulher é claramente menos significativa, dado que as Mulheres toleram aumentos ponderais mais significativos até à manifestação da doença<sup>39,43,67</sup>. As razões para um pressuposto menor efeito da obesidade no desenvolvimento e evolução da SAOS feminina prendem-se com o padrão ginecóide tipicamente observado na mulher obesa vs o padrão andróide masculino, diminuindo o risco de obstrução das VAS<sup>34</sup>, de alteração da função e capacidades pulmonares<sup>73</sup> e de desenvolvimento de inflamação sistémica, por libertação de citocinas pró-inflamatórias e metabolitos pela gordura visceral implicados na alteração da regulação do sono e função respiratória<sup>39</sup>.

O envelhecimento fisiológico representa também um FR para o desenvolvimento de SAOS na Mulher, verificando-se que a prevalência deste DRS aumenta com a idade<sup>61,83</sup>, à semelhança do que ocorre no sexo masculino.

Existem ainda dois eventos fisiológicos exclusivamente observados no sexo feminino que representam um risco aumentado para o desenvolvimento de SAOS: a Menopausa e a Gravidez.

A Menopausa constitui um FR major para a SAOS na Mulher, implicando uma maior prevalência e severidade de AOS<sup>15</sup> por decréscimo da actividade do músculo genioglosso<sup>68</sup>, alteração de deposição de gordura corporal<sup>39</sup>, disrupção do padrão arquitectural do sono e alteração da função respiratória<sup>70</sup>. O efeito protector das hormonas sexuais femininas e o efeito nocivo de níveis elevados de testosterona são também evidenciados pelo facto de endocrinopatias hiperandrogénicas, como a SOP, estarem associadas a um aumento da prevalência e severidade da SAOS<sup>76-78</sup>.

A Gravidez está associada a uma maior prevalência e agravamento da SAOS<sup>80</sup>, principalmente à custa da diminuição das capacidades pulmonares e obstrução das VAS por aumento ponderal<sup>39</sup>, agravado com edema e elevado PC e Rinite da Gravidez<sup>79</sup>. O diagnóstico de SAOS na mulher grávida é imperativo sempre que exista evidência clínica, dado que este DRS está associado a várias complicações obstétricas<sup>84</sup>.

No que diz respeito aos métodos terapêuticos, três vertentes devem ser avaliadas no sentido de caracterizar a sua importância e eficácia no tratamento da SAOS na Mulher: a adesão à terapêutica, a resposta ao tratamento preconizado e o recurso aos Cuidados de Saúde.

Até à data, não existem dados consistentes na literatura que evidenciem diferenças entre géneros na taxa de adesão e eficácia da terapêutica com CPAP<sup>100,102</sup>, o que se deve a uma escassez de trabalhos científicos dedicados à abordagem desta temática, bem como a presença de amostras predominantemente masculinas nos poucos artigos publicados. Da mesma forma, não existem evidências científicas de que as próteses orais ou os métodos

cirúrgicos representem uma alternativa terapêutica com maior eficácia e adesão por parte de mulheres com SAOS. No seio das medidas gerais, a perda ponderal apresenta eficácia inferior no tratamento de SAOS no sexo feminino<sup>105</sup>, dado que a Obesidade apresenta um efeito causal de AOS de menor relevo na Mulher.

Um tratamento farmacológico da SAOS com recurso à THS foi sugerido recentemente como uma possível opção terapêutica nas mulheres com SAOS<sup>39</sup>, mas não existem ainda evidências da eficácia deste método terapêutico, não existindo até à data estudos que avaliem o risco *vs* benefício do recurso à THS na SAOS feminina.

Recentemente, a taxa de utilização dos Cuidados de Saúde foi apontada como um importante indicador da eficácia da terapêutica com CPAP no Sexo Feminino, verificando-se que a taxa de utilização dos Cuidados de Saúde por parte de Mulheres com SAOS diminui nos 2 anos subsequentes ao diagnóstico e instituição de tratamento<sup>112</sup>. Tais dados evidenciam a importância do correcto diagnóstico deste DRS no sexo feminino, diminuindo os custos humanos e monetários associados à evolução natural da doença e suas comorbilidades.



## 10. CONCLUSÕES

A presente Revisão Bibliográfica descreve as principais especificidades e características da SAOS no sexo feminino, demonstrando que as Mulheres com SAOS apresentam-se mais frequentemente com sintomatologia atípica e distúrbios psiquiátricos, são geralmente mais obesas que os homens, revelam um risco mais elevado de AOS secundário a eventos fisiológicos como a Menopausa, o Envelhecimento e a Gravidez, estão predispostas a comorbilidades cardiovasculares e a disfunção sexual, e não apresentam diferenças significativas na adesão e resposta à terapêutica preconizada para este DRS, recorrendo menos aos Cuidados de Saúde após o diagnóstico de doença.

Este trabalho enfatiza a necessidade de serem realizados mais estudos dedicados à descrição da SAOS na Mulher: ainda que o sexo feminino represente protecção para o desenvolvimento da SAOS, este DRS é claramente subdiagnosticado no género feminino, fruto de um desconhecimento, presente na comunidade médica e na população geral, das suas especificidades e formas de apresentação.

## **11. AGRADECIMENTOS**

À minha Família e Amigos, agradeço as palavras de carinho e apreciação, um apoio sem o qual não seria possível a realização deste trabalho.

À Dr.<sup>a</sup> Cláudia Loureiro, agradeço não só ter-me permitido realizar a presente Revisão Bibliográfica sob a sua alçada, mas também por ter cultivado no passado o meu gosto por esta área científica.

## 12. BIBLIOGRAFIA

1. Douglas NJ. Sleep Apnea. In: Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, eds. *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. The McGraw-Hill Companies; 2012.
2. Morrish E, Shneerson JM, Smith IE. Why does gender influence survival in obstructive sleep apnoea? *Respir Med*. 2008;102(9):1231–6.
3. 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;328:1230–1235.
4. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, et al. Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:1459–1465.
5. Ip MSM, Lam B, Tang LCH, Launder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest*. 2004;125:127–134.
6. Ip MS, Lam B, Launder IJ, et al. A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest*. 2001;119:62–69.
7. Udawadia ZF, Doshi A V, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:168–173.
8. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997;20:705–706.
9. Kapsimalis F, Kryger M. Sleep Breathing Disorders in the U.S. Female Population. *J Womens Heal*. 2009;18(8):1211–1219.
10. Carvalho V. Síndrome de Apneia Hipopneia Obstrutiva do Sono. 2008:138.
11. Gibson G. Obstructive sleep apnoea syndrome: underestimated and undertreated. *Br Med Bull*. 2004;72:49–65.
12. Lam JCM, Sharma SK, Lam B. Obstructive sleep apnoea: Definitions , epidemiology & natural history. *Indian J Med Res* 131. 2010;131(February):165–170.
13. Parati G, Lombardi C, Narkiewicz K. Sleep apnea: epidemiology, pathophysiology, and relation to cardiovascular risk. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2007;293(4):R1671–83.
14. Punjabi NM. The Epidemiology of Adult Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:136–143.

15. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:608–613.
16. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217–1239.
17. Stradling JR. Obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: definitions, epidemiology, and natural history. *Thorax*. 2004;59(1):73–78.
18. Kim J, In K, Kim J, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;170:1108–1113.
19. Fogel R, Malhotra A, White D. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004:159–163.
20. White DP. Pathogenesis of obstructive and central sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172(11):1363–70.
21. Loureiro C, Drummond M, Winck JC, Almeida J. Características clínicas e polissonográficas de doentes com distúrbio respiratório do sono em REM. *Rev Port Pneumol*. 2009;XV(5):847–857.
22. Haba-Rubio J, Janssens J-P, Rochat T, Sforza E. Rapid eye movement-related disordered breathing: clinical and polysomnographic features. *Chest*. 2005;128(5):3350–7.
23. Koo BB, Dostal J, Ioachimescu O, Budur K. The effects of gender and age on REM-related sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2008;12(3):259–64.
24. Fletcher EC. Effect of episodic hypoxia on sympathetic activity and blood pressure. *Respir Physiol*. 2000;119:189–197.
25. Schlosshan D, Elliott MW. Sleep \* 3: Clinical presentation and diagnosis of the obstructive sleep apnoea hypopnoea syndrome. *Thorax*. 2004;59(4):347–352.
26. Wahner-Roedler DL, Olson EJ, Narayanan S, et al. Gender-specific differences in a patient population with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Gen Med*. 2007;4(4):329–38.
27. Shepertycky MR, Banno K, Kryger MH. Differences between Men and Women in the Clinical Presentation of Patients Diagnosed with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep (Rochester)*. 2005;28(3):309–314.
28. Valipour A, Lothaller H, Rauscher H, Zwick H, Burghuber OC, Lavie P. Gender-Related Differences in Symptoms of Patients With Suspected Breathing Disorders in Sleep: A Clinical Population Study Using the Sleep Disorders Questionnaire. *Sleep (Rochester)*. 2007;30(3):312–319.

29. Sampaio R, Pereira MG, Winck JC. Psychological morbidity , illness representations , and quality of life in female and male patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Psychol , Heal Med.* 2012;17(2):136–149.
30. American Academy of Sleep Medicine. *The International Classification of Sleep Disorders, Revised - Diagnostic and Coding Manual.*; 2001:1–389.
31. Hukins C a. Obstructive sleep apnea - management update. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 2006;2(3):309–26.
32. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N. Clinical Guideline for the Evaluation , Management and Long-term Care of Obstructive Sleep Apnea in Adults. *J Clin sleep Med.* 2007;1(January):263–276.
33. Mehra R, Gharibeh T. Obstructive sleep apnea syndrome: natural history, diagnosis, and emerging treatment options. *Nat Sci Sleep.* 2010;2:233–255.
34. Mohsenin V. Effects of gender on upper airway collapsibility and severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2003;4(6):523–529.
35. Jordan A, Doug McEvoy R. Gender differences in sleep apnea: epidemiology, clinical presentation and pathogenic mechanisms. *Sleep Med Rev.* 2003;7(5):377–389.
36. Do Carmo I, Dos Santos O, Camolas J, et al. Overweight and obesity in Portugal: national prevalence in 2003–2005. *Obes Rev.* 2008;9(1):11–19.
37. Daltro CHCD, Fontes FHDO, Santos-Jesus R, Gregório PB, Araújo LM b. Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono: Associação Com Obesidade, Gênero e Idade. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2006;50(1):74–81.
38. Dancey DR, Hanly PJ, Soong C. Gender Differences in Sleep Apnea \* The Role of Neck Circumference. *Chest J.* 2003;123(5):1544–1550.
39. Lin CM, Davidson TM, Ancoli-israel S. Gender Differences in Obstructive Sleep Apnea and Treatment Implications. *Sleep Med Rev.* 2009;12(6):481–496.
40. Ip MS, Lam KS, Ho C, Tsang KW, Lam W. Serum leptin and vascular risk factors in obstructive sleep apnea. *Chest.* 2000;118:580–586.
41. Guimarães C, Martins M V, Moutinho Dos Santos J. Pulmonary function tests in obese people candidate to bariatric surgery. *Rev Port Pneumol.* 2012;18(3):115–9.
42. Sforza E, Chouchou F, Collet P, Pichot V, Barthélémy JC, Roche F. Sex differences in obstructive sleep apnoea in an elderly French population. *Eur Respir J.* 2011;37(5):1137–43.
43. Hader C, Schroeder A. Sleep disordered breathing in the elderly: comparison of women and men. *J Physiol ....* 2005:85–91.

44. Young T, Shahar E, Nieto FJ, et al. Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:893–900.
45. Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, Barrera-Mora J-M, Llamas-Carreras J-M, Solano-Reina E. Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). Review of the literature. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2012;17(6):925–929.
46. Lam B, Ip MSM, Tench E, Ryan CF. Craniofacial profile in Asian and white subjects with obstructive sleep apnoea. *Thorax.* 2005;60:504–510.
47. Crisostomo I, Zayyad A, Carley DW, et al. Chemo- and baroresponses differ in African-Americans and Caucasians in sleep. *J Appl Physiol.* 1998;85:1413–1420.
48. Casale M, Pappacena M, Rinaldi V, Bressi F, Baptista P, Salvinelli F. Obstructive sleep apnea syndrome: from phenotype to genetic basis. *Curr Genomics.* 2009;10(2):119–26.
49. Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *JAMA.* 2004;291(16):2013–2016.
50. Peppard P, Austin D, Brown R. Association of alcohol consumption and sleep disordered breathing in men and women. *J Clin Sleep Med.* 2007;3:265–270.
51. Trenchea M, Deleanu O, Suța M, Arghir OC. Smoking, snoring and obstructive sleep apnea. *Pneumologia.* 2013;62(1):52–55.
52. Kashyap R, Hock LM, Bowman TJ. Higher prevalence of smoking in patients diagnosed as having obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2001;5(4):167–172.
53. Lavie L, Lavie P. Smoking interacts with sleep apnea to increase cardiovascular risk. *Sleep Med.* 2008;9:247–253.
54. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *J Hypertens.* 2001;19(12).
55. Relia S, Leo RJ. Neuropsychological effects of obstructive sleep apnoea. *Neuropsychiatry News.* 2010;(3):14–15.
56. Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:173–178.
57. Quintana-Gallego E, Carmona-Bernal C, Capote F, et al. Gender differences in obstructive sleep apnea syndrome: a clinical study of 1166 patients. *Respir Med.* 2004;98(10):984–989.
58. Franklin K a, Sahlin C, Stenlund H, Lindberg E. Sleep apnoea is a common occurrence in females. *Eur Respir J.* 2013;41(3):610–5.

59. Larsson L-G, Lindberg A, Franklin K a, Lundback B. Gender Differences in Symptoms Related to Sleep Apnea in a General Population and in Relation to a Referral to Sleep Clinic. *Chest J.* 2003;124(1):204–211.
60. Knorst MM, Martinez D, Souza FJFB. Obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: association with gender, obesity and sleepiness-related factors. *J Bras Pneumol.* 2008;34(October 2007):490–496.
61. Gabbay IE, Lavie P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2012;16(2):453–60.
62. Baldwin CM, Kapur VK, Holberg CJ, Rosen C, Nieto FJ. Associations between gender and measures of daytime somnolence in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2004;27(2):305–11.
63. Pillar G, Lavie P. Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: effects of gender and respiratory disturbance index. *Chest.* 1998;114:697–703.
64. Ye L, Pien GW, Weaver TE. Gender differences in the clinical manifestation of obstructive sleep apnea. *Sleep Med.* 2009;10(10):1075–84.
65. Schutte-Rodin S, Broch L, Buysse D, Dorsey C, Sateia M. Clinical Guideline for the Evaluation and Management of Chronic Insomnia in Adults. *J Clin sleep Med.* 2008;4(5):485–504.
66. Young T, Hutton R, Finn L, Badr S, Palta M. The gender bias in sleep apnea diagnosis. Are women missed because they have different symptoms? *ArchInternMed.* 1996;156:2445–2451.
67. Mohsenin V. Gender Differences in the Expression of Sleep-Disordered Breathing - Role of Upper Airway Dimensions. *Chest J.* 2001;120(5):1442–1447.
68. Popovic RM, White DP. *Upper airway muscle activity in normal women: influence of hormonal status.*; 1998:1055–1062.
69. Zhou XS, Rowley J a, Demirovic F, Diamond MP, Badr MS. Effect of testosterone on the apneic threshold in women during NREM sleep. *J Appl Physiol.* 2003;94(1):101–7.
70. Zhou XS, Shahabuddin S, Zahn BR, Babcock M a, Badr MS. Effect of gender on the development of hypocapnic apnea/hypopnea during NREM sleep. *J Appl Physiol.* 2000;89(1):192–9.
71. Kelly T, Yang W, Chen C-S, Reynolds K, He J. Global burden of obesity in 2005 and projections to 2030. *Int J Obes.* 2008;32(9):1431–1437.
72. Santiago-Recuerda a, Gómez-Terreros FJ, Caballero P, et al. Relationship between the upper airway and obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome in morbidly obese women. *Obes Surg.* 2007;17(5):689–97.

73. Harik-Khan RI, Wise RA, Fleg JL. The effect of gender on the relationship between body fat distribution and lung function. *J Clin Epidemiol.* 2001;54:399–406.
74. Tatsumi K. Gender difference in the respiratory functions of the upper airway. *Masui Japanese J Anesthesiol.* 2009;58:16–24.
75. Torjesen PA, Sandnes L. Serum Testosterone in Women as Measured by an Automated Immunoassay and a RIA. *Clin Chem.* 2004;50(3):678–679.
76. Tasali E, Van Cauter E, Ehrmann DA. Polycystic Ovary Syndrome and Obstructive Sleep Apnea. *Sleep Med Clin.* 2008;3:37–46.
77. Ehrmann DA. Polycystic ovary syndrome. *N Engl J Med.* 2005;352:1223–1236.
78. Fogel RB, Malhotra A, Pillar G, Pittman SD, Dunaif A, White DP. Increased prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in obese women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001;86:1175–1180.
79. Dzieciolowska-Baran E, Teul-Swiniarska I, Gawlikowska-Sroka A, Poziomkowska-Gesicka I, Zietek Z. Rhinitis as a Cause of Respiratory Disorders During Pregnancy. In: *Respiratory Regulation - Clinical Advances*. Vol 755. Advances in Experimental Medicine and Biology.; 2013:213–220.
80. Pien GW, Fife D, Pack AI, Nkwuo JE, Schwab RJ. Changes in symptoms of sleep-disordered breathing during pregnancy. *Sleep.* 2005;28(10):1299–305.
81. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta Á. Obstructive Sleep Apnea – Hypopnea and Related Clinical Features in a Population-based Sample of Subjects Aged 30 to 70 Yr. *Am J Respir Crit Care Med.* 2001;163(1996):685–689.
82. Eikermann M, Jordan AS, Chamberlin NL, et al. The influence of aging on pharyngeal collapsibility during sleep. *Chest.* 2007;131:1702–1709.
83. Malhotra A, Huang Y, Fogel R, et al. Aging influences on pharyngeal anatomy and physiology: the predisposition to pharyngeal collapse. *Am J Med.* 2006;119.
84. Vagiakis E, Kapsimalis F, Lagogianni I, et al. Gender differences on polysomnographic findings in Greek subjects with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Med.* 2006;7(5):424–30.
85. Bonaccorsi AC. Andropausa: Insuficiência Androgênica Parcial do Homem Idoso. Uma Revisão. *Arq Bras Endocrinol Metab.* 2001;45(2):123–133.
86. O'Connor C, Thornley KS, Hanly PJ. Gender differences in the polysomnographic features of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161:1465–1472.
87. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378–1384.



88. Nieto FJ, Young TB, Lind BK, et al. Association of sleep-disordered breathing, sleep apnea, and hypertension in a large community-based study. Sleep Heart Health Study. *JAMA*. 2000;283(14):1829–1836.
89. Hedner J, Bengtsson-Boström K, Peker Y, Grote L, Råstam L, Lindblad U. Hypertension prevalence in obstructive sleep apnoea and sex: a population-based case-control study. *Eur Respir J*. 2006;27(3):564–70.
90. Faulx MD, Larkin EK, Hoit BD, Aylor JE, Wright AT, Redline S. Sex influences endothelial function in sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2004;27:1113–1120.
91. Drager LF, Pereira a C, Barreto-Filho J a, et al. Phenotypic characteristics associated with hypertension in patients with obstructive sleep apnea. *J Hum Hypertens*. 2006;20(7):523–8.
92. Mohsenin V, Yaggi HK, Shah N, Dziura J. The effect of gender on the prevalence of hypertension in obstructive sleep apnea. *Sleep Med*. 2009;10(7):759–62.
93. Shamsuzzaman A. Obstructive sleep apnea -Implications for Cardiac and Vascular Disease. *JAMA*. 2003;290(14):1906–1914.
94. Svensson M, Venge P, Janson C, Lindberg E. Relationship between sleep-disordered breathing and markers of systemic inflammation in women from the general population. *J Sleep Res*. 2012;21(2):147–54.
95. Cerejo AC. Disfunção sexual feminina: Prevalência e factores relacionados. *Rev Port Med Geral e Fam*. 2006;22(6):8–11.
96. Köseoğlu N, Köseoğlu H, İtil O, et al. Sexual function status in women with obstructive sleep apnea syndrome. *J Sex Med*. 2007;4(5):1352–7.
97. Stavaras C, Pastaka C, Papala M, et al. Sexual function in pre- and post-menopausal women with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Impot Res*. 2012;24(6):228–33.
98. Fanfulla F, Camera A, Fulgoni P, Chiovato L, Nappi RE. Sexual dysfunction in obese women: does obstructive sleep apnea play a role? *Sleep Med*. 2013;14(3):252–6.
99. Onem K, Erol B, Sanli O, et al. Is sexual dysfunction in women with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome associated with the severity of the disease? A pilot study. *J Sex Med*. 2008;5:2600–2609.
100. Pelletier-Fleury N, Rakotonanahary D, Fleury B. The age and other factors in the evaluation of compliance with nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea syndrome. A Cox's proportional hazard analysis. *Sleep Med*. 2001;2:225–232.

101. Sin DD, Mayers I, Man GCW, Pawluk L. Long-term compliance rates to continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea - A population-based study. *Chest*. 2002;121:430–435.
102. McArdle N, Devereux G, Heidarnjad H, Engleman HM, Mackay T, Douglas N. Long-term Use of CPAP Therapy for Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(4):1108–1114.
103. Anttalainen U, Saaresranta T, Kalleinen N, Aittokallio J, Vahlberg T, Polo O. CPAP adherence and partial upper airway obstruction during sleep. *Sleep Breath*. 2007;11:171–176.
104. Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C. Evaluation of Positive Airway Pressure Treatment for Sleep Related Breathing Disorders in Adults A Review by the Positive Airway Pressure Task Force of the Standards of Practice Committee of the American Academy of Sleep Medicine. *Sleep*. 2000;29(3):381–401.
105. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto FJ, Redline S, Young T. Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med*. 2005;165:2408–2413.
106. Marklund M, Stenlund H, Franklin KA. Mandibular advancement devices in 630 men and women with obstructive sleep apnea and snoring: tolerability and predictors of treatment success. *Chest*. 2004;125:1270–1278.
107. Ye L, Pien GW, Ratcliffe SJ, Weaver TE. Gender differences in obstructive sleep apnea and treatment response to continuous positive airway pressure. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:512–518.
108. Smith R, Ronald J, Delaive K, Walld R, Manfreda J, Kryger MH. What are obstructive sleep apnea patients being treated for prior to this diagnosis? *Chest*. 2002;121(1):164–72.
109. Bahammam A, Delaive K, Ronald J, Manfreda J, Roos L, Kryger MH. Health care utilization in males with obstructive sleep apnea syndrome two years after diagnosis and treatment. *Sleep*. 1999;22(6):740–747.
110. Sassani A, Findley LJ, Kryger M, Goldlust E, George C, Davidson TM. Reducing motor-vehicle collisions, costs, and fatalities by treating obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2004;27(3):453–8.
111. Greenberg-Dotan S, Reuveni H. Gender Differences in Morbidity and Health Care Utilization Among Adult Obstructive Sleep Apnea Patients. *Sleep*. 2007;30(9):1173–1180.
112. Banno K, Manfreda J, Walld R. Healthcare utilization in women with obstructive sleep apnea syndrome 2 years after diagnosis and treatment. *Sleep*. 2006;29(10):1307–1311.

## 13. ANEXOS

### Anexo 1

#### *Berlin Questionnaire*

##### *Section 1*

1. According to your own experiences or what others tell you, do you snore?
    - a. Yes (1)
    - b. No (0)
    - c. Don't know/refused (0)
  2. Would you say that your snoring is...?
    - a. Slightly louder than breathing (0)
    - b. As loud as talking (0)
    - c. Louder than talking (0)
    - d. Very loud and can be heard in adjacent rooms (1)
    - e. Don't know/refused (0)
  3. How often do you snore?
    - a. Every night or almost every night ( 2)
    - b. A few nights a week (0)
    - c. A few nights a month (0)
    - d. Rarely/never (0)
    - e. Don't know/refused (0)
  4. According to your own experiences or what others have told you, how often have you quit breathing during your sleep? Would you say...?
    - a. Every night or almost every night ( 2)
    - b. A few nights a week (0)
    - c. A few nights a month (0)
    - d. Rarely/never (0)
    - e. Don't know/refused (0)
- Add scores from questions 1 through 4.  
If  $\geq 2$  check here \_\_\_\_\_

##### *Section 2*

1. How often do you have sleepiness during the day so badly that it interferes with your daily activities? Would you say...?
  - a. Every day or almost every day ( 1)
  - b. A few days a week (1)

- c. A few days a month (0)
    - d. Rarely/never (0)
    - e. Don't know/refused (0)
  2. In the past year, have you had an accident or near accident because you dozed off or were too tired while driving?
    - a. Yes (1)
    - b. No (0)
    - c. Don't know/refused (0)
  3. In the past year, how often have you driven a car or motor vehicle while feeling drowsy? Would you say you have driven drowsy...?
    - a. 3 or more times a week (1)
    - b. 1 to 2 times a week (1)
    - c. 1 to 2 times a month (0)
    - d. Rarely/never (0)
    - e. Don't know/refused (0)
- Add scores from questions 1 through 3.  
If  $\geq 2$  check here \_\_\_\_\_

##### *Section 3*

1. Do you have high blood pressure?
    - a. Yes (1)
    - b. No (0)
    - c. Don't know/refused (0)
  2. What is your height?
  3. What is your weight?
  4. Body mass calculation (by the interviewer)
    - a. Is BMI  $>30 \text{ kg/m}^2$ ?
      - i. Yes (1)
      - ii. No (0)
- Add scores from questions 1 through 4.  
If  $\geq 1$  check here \_\_\_\_\_
- If  $\geq$  two sections are checked, subject is at risk for sleep apnea.

**Retirado de:** Kapsimalis F, Kryger M. Sleep Breathing Disorders in the U.S. Female Population. *J. Womens Heal.* 2009;18(8):1211–1219.

## Anexo 2

### ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Nome: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_ / \_\_\_ / \_\_\_

Qual a probabilidade de dormir (“passar pelas brasas”) ou de adormecer — e não apenas sentir-se cansado/a — nas seguintes situações?

Este questionário refere-se ao seu modo de vida habitual nos últimos tempos. Mesmo que não tenha feito algumas destas coisas ultimamente, tente imaginar como é que elas o/a afectariam. Use a escala que se segue para escolher o número mais apropriado para cada situação:

**0 = nenhuma probabilidade de dormir**

**1 = ligeira probabilidade de dormir**

**2 = moderada probabilidade de dormir**

**3 = forte probabilidade de dormir**

Situação	Probabilidade de Dormitar
Sentado/a a ler	
A ver televisão	
Sentado/a inactivo/a num lugar público (ex: sala de espera, cinema ou reunião)	
Como passageiro num carro durante uma hora, sem paragem	
Deitado/a a descansar à tarde quando as circunstâncias o permitem	
Sentado/a a conversar com alguém	
Sentado/a calmamente depois de um almoço sem ter bebido álcool	
Ao volante, parado/a no trânsito durante uns minutos	

**Versão Portuguesa:** Centro de Estudo e Investigação em Saúde da Universidade de Coimbra (CEI-SUC), Laboratório de Estudos de Patologia de Sono (LEPS) do Centro Hospitalar de Coimbra – 2001.

**Retirado de:** RIMAS – Repositório de Instrumentos de Medição e Avaliação em Saúde.  
[http://www.uc.pt/org/ceisuc/RIMAS/Lista/Instrumentos/ESS\\_PT\\_c.pdf](http://www.uc.pt/org/ceisuc/RIMAS/Lista/Instrumentos/ESS_PT_c.pdf)