


FENÓTIPOS E ENDÓTIPOS DA APNEIA DO SONO: UMA REVISÃO DE LITERATURA

 <https://doi.org/10.56238/arev7n4-207>

Data de submissão: 18/03/2025

Data de publicação: 18/04/2025

Lucca Piuzana Antunes

Graduando de medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, atualmente no sétimo período
E-mail: lpantunes@sga.pucminas.br

Luísa Carolina de Freitas Lara Isaac

Graduanda de medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, atualmente no sétimo período.
E-mail: luisa.c.isaac@gmail.com

Luísa Ferraz Borba Torres

Graduanda de medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, atualmente no décimo primeiro período
E-mail: luisa.ferraz.torres@gmail.com

Marina Coelho Pomaroli

Graduanda de medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, atualmente no sétimo período
E-mail: marinapomaroli@gmail.com

Melyssa Versiani Bastos

Graduanda de medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, atualmente no sétimo período
E-mail: melyssaversiani@gmail.com

Matheus Andrade Castro

Médico em especialização de otorrinolaringologia pelo Núcleo de Otorrinolaringologia de Belo Horizonte
E-mail: Matheuscastro.orkl@gmail.com

Rayane Amaral Martins

Graduanda de medicina pela Pontifícia Universidade Católica de Minas Gerais, atualmente no sétimo período
E-mail: rayanemaartins2004@gmail.com

RESUMO

Objetivos: Este estudo explora a relevância da identificação de fenótipos e endótipos no diagnóstico e manejo da SAOS, oferecendo uma revisão sistemática baseada em evidências. Busca consolidar os avanços científicos, abordar desafios clínicos e discutir controvérsias, visando uma prática clínica mais eficaz e centrada no paciente. Espera-se promover estratégias individualizadas que melhorem a saúde e qualidade de vida dos pacientes. Método: A pesquisa é uma revisão de literatura, com levantamento

na PubMed usando as palavras-chave "endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea". Foram utilizados 17 artigos publicados entre 2019 e 2024, em inglês e com texto completo gratuito, excluindo estudos sobre comorbidades, tratamentos e etnias específicas. **Resultados:** A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é um distúrbio crônico, caracterizado por colapso recorrente das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em hipoxemia e fragmentação do sono. Os sintomas incluem ronco, sonolência diurna, fadiga e prejuízos cognitivos, afetando a qualidade de vida. A SAOS é uma comorbidade prevalente e subdiagnosticada, frequentemente associada a doenças cardiovasculares, metabólicas e neuropsiquiátricas. Fatores anatômicos, como obesidade e alterações craniofaciais, e não anatômicos, como instabilidade no controle ventilatório, influenciam seu desenvolvimento. O tratamento personalizado, considerando endótipos e fenótipos, é crucial para melhorar a eficácia terapêutica, como CPAP, medicamentos, dispositivos de avanço mandibular e estimulação nervosa. **Conclusão:** Sabendo que a SAOS é um distúrbio respiratório crônico e heterogêneo, cujo diagnóstico e manejo são desafiadores, é de suma importância a integração de novas abordagens, como a classificação de subgrupos baseadas em fenótipos e endótipos, potencializando a prática clínica, proporcionando um diagnóstico mais preciso e robusto com tratamentos personalizados e melhores resultados clínicos, promovendo um cuidado centrado no paciente.

Palavras-chave: Apneia Obstrutiva do Sono. Fenótipos. Endótipos.

1 INTRODUÇÃO

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é um distúrbio respiratório crônico e progressivo que representa um relevante problema de saúde pública. Caracteriza-se por episódios recorrentes de obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores durante o sono, resultando em repercussões hemodinâmicas, neurológicas e comportamentais, que afetam a saúde geral dos indivíduos. Estimativas indicam que a prevalência da SAOS varia entre 3,7% e 26%, dependendo dos critérios diagnósticos utilizados e da população estudada (Piltche et al., 2014; Abu; Khraiche; Amatoury, 2024). Essa amplitude destaca a complexidade da doença e sua etiologia multifacetada.

Entre os sintomas mais comuns da SAOS, estão o ronco frequente, a sonolência diurna excessiva, a fadiga persistente e os distúrbios cognitivos que impactam significativamente a qualidade de vida dos pacientes. Além disso, a condição aumenta o risco de doenças cardiovasculares, acidentes automobilísticos e queda na produtividade (Piltche et al., 2014; Boulos; Dharmakulaseelan, 2024). Esses impactos reforçam a necessidade de diagnóstico precoce e manejo eficaz para minimizar as complicações e melhorar os desfechos clínicos.

A etiologia da SAOS é complexa, envolvendo tanto fatores anatômicos, como o aumento de tecidos moles e retrognatia, quanto alterações funcionais, como a redução da atividade muscular faríngea durante o sono (Piltche et al., 2014). Fatores de risco, como obesidade, sexo masculino e idade avançada, desempenham papéis centrais, embora a doença também acometa mulheres no período pós-menopausa e crianças com hipertrofia adenoamigdaliana (McNicholas; Korkalainen, 2023). Essa diversidade etiológica ressalta a necessidade de abordagens personalizadas, que considerem as diferentes causas subjacentes à obstrução das vias aéreas superiores.

Apesar das opções disponíveis, o manejo da SAOS na prática clínica enfrenta desafios consideráveis, sendo subdiagnosticada e subtratada. A polissonografia, embora seja o padrão-ouro para diagnóstico, apresenta limitações de acesso e pode causar desconforto ao paciente, dificultando sua ampla aplicação (Piltche et al., 2014). Do ponto de vista terapêutico, a adesão ao uso de dispositivos de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), especialmente em casos moderados e graves, é frequentemente baixa, comprometendo os resultados do tratamento. Essa realidade reforça a necessidade de explorar alternativas, como intervenções cirúrgicas, dispositivos intraorais e terapias comportamentais (Arredondo et al., 2022; Pépin et al., 2022).

Nesse cenário, a caracterização de fenótipos clínicos e endótipos fisiológicos emerge como uma abordagem promissora para superar esses desafios. Os fenótipos possibilitam a identificação de subgrupos de pacientes com base em características observáveis, como sintomas e fatores de risco (Pépin et al., 2022), enquanto os endótipos analisam mecanismos fisiopatológicos específicos, como

colapsabilidade da via aérea, ganho de alça e limiar de excitação (Cheng et al., 2023; Dutta et al., 2021; Malhotra et al., 2021). Essa estratégia permite personalizar os tratamentos, otimizar a adesão e melhorar os desfechos clínicos, preenchendo lacunas críticas no cuidado oferecido atualmente.

O presente estudo tem como objetivo explorar a relevância da identificação de fenótipos e endótipos no diagnóstico e manejo da SAOS, fornecendo uma revisão sistemática baseada em evidências. Busca-se consolidar os avanços científicos disponíveis, abordar os desafios clínicos e discutir as controvérsias ainda existentes, contribuindo para uma prática clínica mais eficaz e centrada no paciente. Assim, espera-se promover estratégias individualizadas que impactem positivamente a saúde e a qualidade de vida dos pacientes acometidos por essa condição.

2 METODOLOGIA

Tal estudo trata-se de uma revisão de literatura, em que se foi efetuado um levantamento bibliográfico na base de dados PubMed, através das palavras chaves *endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea*, sendo encontrados 51 artigos, que foram submetidos a uma criteriosa seleção.

Foram utilizados como critérios de inclusão publicações no período de 2019 a 2024, idioma inglês e texto completo disponível gratuitamente, resultando em 25 artigos que foram lidos na íntegra. Após isso, critérios de exclusão como correlação com outras comorbidades, testagem de tratamento específicos e estudos em etnias características foram usados, resultando em 17 artigos usados como base para a produção do presente estudo.

3 RESULTADOS

A análise dos estudos sobre Apneia Obstrutiva do Sono revelou informações fundamentais relacionadas à fisiopatologia, endótipos, fenótipos e implicações clínicas da doença. A hipoxemia intermitente e a fragmentação do sono, características da SAOS, podem desencadear respostas celulares e moleculares que promovem a ativação simpática, inflamação sistêmica e outras alterações patológicas, contribuindo para o aparecimento de distúrbios neurocognitivos, como sonolência diurna excessiva e redução da qualidade de vida (McNicholas; Korkalainen, 2023). Além disso, a SAOS não tratada está associada a comorbidades cardiovasculares e metabólicas, além de custos socioeconômicos elevados. Estima-se que essa síndrome afeta aproximadamente 936 milhões de adultos em todo o mundo, configurando um problema de saúde pública significativo, marcado por alta prevalência e subdiagnóstico (McNicholas; Korkalainen, 2023).

Os estudos indicaram a influência de fatores anatômicos na fisiopatologia da SAOS, como estreitamento das vias aéreas devido a alterações craniofaciais, obesidade (acúmulo de gordura no

pescoço) e hipertrofia adenotonsilar (McNicholas; Korkalainen, 2023). Outros elementos incluem colapsibilidade faríngea, ganho de alça ventilatório, limiar de excitação e função compensatória do músculo dilatador das vias aéreas (Cohen et al., 2024). Fatores não anatômicos, como controle ventilatório instável, baixa responsividade muscular e sensibilidade aumentada a despertares, também agravam o colapso intermitente das vias aéreas superiores (VAS), que caracteriza a SAOS (Malhotra et al., 2021). Esse colapso resulta de um desequilíbrio entre a pressão negativa gerada pela inspiração e a força dos músculos dilatadores da VAS. Ademais, polimorfismos genéticos relacionados ao metabolismo da serotonina, inflamação e obesidade foram associados à suscetibilidade à SAOS (McNicholas; Korkalainen, 2023).

A heterogeneidade da SAOS permite classificá-la em subtipos que influenciam diretamente a resposta ao tratamento. Os endótipos refletem os mecanismos subjacentes, já os fenótipos clínicos englobam diferentes apresentações da doença (McNicholas; Korkalainen, 2023). No que diz respeito às diferenças sexuais, um estudo apontou que homens apresentaram maior colapsibilidade das vias aéreas, maior ganho de alça ventilatória e limiar de excitação mais elevado quando comparados às mulheres. Tais diferenças explicam até 30% das variações no índice de apneia-hipopneia (IAH) durante o sono NREM. Além disso, homens e mulheres podem responder de forma distinta a determinados tratamentos, ressaltando a importância de abordagens personalizadas (Eckert et al., 2020).

Por outro lado, os estudos destacaram o crescente interesse em tratamentos personalizados para a SAOS, especialmente para pacientes intolerantes ou não aderentes ao CPAP. Estratégias terapêuticas incluem medicamentos que modulam o tônus muscular das vias aéreas superiores, neurotransmissores e o sistema nervoso autônomo. Entre os medicamentos investigados estão o oxibato de sódio, que demonstrou aumentar o tônus muscular das vias aéreas, inibidores da recaptação de serotonina/norepinefrina, avaliados por sua capacidade de melhorar a resposta muscular durante o sono, e fármacos que atuam na redução da instabilidade ventilatória (Arredondo et al., 2022).

Além dessas opções, foram considerados dispositivos de avanço mandibular (MAD), terapias posicionais e estimulação do nervo hipoglosso como alternativas promissoras (McNicholas; Korkalainen, 2023). Adicionalmente, o uso de sedativos para aumentar o limiar de excitação e o fornecimento de oxigênio suplementar para reduzir o ganho de alça também demonstraram eficácia na redução do índice de apneia-hipopneia (IAH). O MAD, por exemplo, atua reduzindo a colapsibilidade passiva das vias aéreas superiores, sendo uma importante terapia anatômica (Bosi et al., 2021).

Dessa forma, o desenvolvimento de terapias personalizadas, fundamentadas em características endotípicas e fenotípicas, representa um avanço significativo. Tais estratégias não apenas visam melhorar a resposta ao tratamento, mas também contribuem para uma maior qualidade de vida dos

pacientes com SAOS. Considerando a variabilidade dos endótipos e fenótipos, a personalização do manejo clínico emerge como uma necessidade para atender adequadamente às particularidades de cada indivíduo (McNicholas; Korkalainen, 2023).

4 DISCUSSÃO

4.1 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A apneia obstrutiva do sono é um colapso recorrente das vias aéreas superiores durante o sono (Eckert et al., 2021), sendo um distúrbio caracterizado por apneias e hipopneias definida como uma redução de $\geq 30\%$ na pressão nasal com movimentos paradoxais do tórax e abdômen, resultando em uma dessaturação de $\geq 4\%$ da saturação de oxigênio (Cheng et al., 2023).

A patogênese da SAOS ocorre por fatores anatômicos de uma via aérea superior colapsável ou estreita avaliada pelo escore de Mallampati, pelo acúmulo de tecido mole no pescoço por obesidade ou dentro da VAS devido à hipertrofia adenotonsilar (McNicholas; Korkalainen, 2023), além de fatores não anatômicos definidos como endótipos fisiológicos (Eckert et al., 2021). Essa patologia surge por um bloqueio periódico das vias aéreas superiores durante o sono, quando a pressão negativa gerada durante a inspiração ultrapassa a força que é feita pelos músculos dilatadores da via. Esse desequilíbrio pode ocorrer por fatores que aumentem essa pressão negativa ou diminuam a eficácia das contrações musculares dilatadoras da via aérea superior. Como resultado dessa obstrução o fluxo de ar se torna reduzido ou ausente gerando hipopneia ou apneia (McNicholas; Korkalainen, 2023).

O diagnóstico da SAOS é feito por meio da polissonografia que utiliza medidas como eletroencefalograma, saturação periférica e ventilação. O índice de apneia-hipopneia (IAH) é calculado contando o número de eventos respiratórios obstruídos dividido pelo tempo total de sono e é interpretado como o número médio de apneias e hipopneias por hora de sono, sendo usado como indicador da gravidade da apneia (Finnsson et al., 2021).

Além do mais, diversas podem ser as consequências causadas por essa doença, mas as principais são: sonolência diurna, má qualidade do sono, redução da produtividade do trabalho, doenças cardiovasculares e cerebrovasculares prematuras, doença renal crônica, neurodegeneração, acidentes de trânsito, entre outros (Eckert et al., 2021).

É um problema muito prevalente na sociedade atingindo, em 2019, aproximadamente um bilhão de pessoas em todo o mundo. Ademais, é uma patologia de saúde pública porque contribui para efeitos nocivos na qualidade de vida (Eckert et al., 2021) e também leva a um custo econômico por despesas médicas e perda da produtividade. Apesar da sua alta prevalência e consequências

importantes para a saúde, essa doença permanece subdiagnosticada, enfatizando a urgência de estratégias de tratamento eficazes (McNicholas; Korkalainen, 2023).

4.2 FENÓTIPOS

Define-se fenótipo como as características físicas e comportamentais de um indivíduo. A apneia obstrutiva do sono é um distúrbio heterogêneo e pelas diferenças nas apresentações clínicas, atualmente, os indivíduos são classificados em três grupos: sono perturbado, minimamente sintomático e sonolência diurna excessiva (Eckert et al., 2020). Além disso, a sonolência diurna, insônia, hipertensão e eventos cardiovasculares são fatores que também refletem a variabilidade individual da doença (Hoshino et al., 2022). Ademais, os subtipos de sintomas que os pacientes apresentam são preditores de doenças cardiovasculares e cerebrovasculares prevalentes na SAOS moderada ou grave.

A maioria dos pacientes do grupo de sonolência diurna apresenta sintomas clássicos da SAOS como o ronco e as pausas na respiração. Os indivíduos dos outros grupos também podem apresentar, porém com menor frequência (Eckert et al., 2021). Outrossim, um fenótipo clínico prevalente na população é a SAOS de movimento rápido dos olhos que afeta em média 18% dos pacientes e é caracterizada por momentos de apneia e hipopneia principalmente durante o sono REM.

4.3 ENDÓTIPOS

A apneia obstrutiva do sono é uma síndrome heterogênea com vários traços e sintomas endotípicos (Cheng et al., 2023). Os endótipos são mecanismos subjacentes que incluem disfunções anatômicas, função muscular dilatadora faríngea prejudicada, controle ventilatório instável e baixo limiar de excitação (predisposição a acordar com distúrbios respiratórios). Esses endótipos podem estar relacionados com fatores de risco para doenças como por exemplo o transtorno de estresse pós traumático pelo baixo limiar de excitação e doenças neuromusculares devido a disfunção muscular dilatadora das vias aéreas superiores (Malhotra et al., 2021).

Além disso, os endótipos correspondem aos mecanismos fisiopatológicos da doença, sendo usados para as categorias de gravidade que são definidas pela polissonografia e para determinar o tratamento, ao identificar quais características é preciso atingir (Pevernagie, 2021). Atualmente, existem dois métodos para determinar os endótipos da apneia, um envolve a queda da pressão do CPAP e no fim medindo a resposta da ventilação quando a pressão volta ao normal e o outro realiza uma mediação da resposta do impulso respiratório à obstrução usando manometria esofágica ou eletromiograma de diafragma. Contudo esses métodos têm vários pontos negativos e está sendo proposto um novo método para endotipagem por Sands et al chamado de “Fenotipagem usando

polissonografia” ou PUP onde os endótipos podem ser estimados a partir de um PSG padrão (Finnsson et al., 2021).

Existem diferenças sexuais nos endótipos o que indica que homens e mulheres podem responder de maneira distinta aos tratamentos, enfatizando a necessidade de uma abordagem personalizada. Como exemplo, pode-se citar o fato de que os homens apresentam maior colapsabilidade da via aérea, maior ganho de alça e maior limiar de excitação em comparação com mulheres (Eckert et al., 2020). Ademais, os endótipos durante o sono REM e o sono NREM são diferentes, isso pode ser comprovado pelo fato de que os pacientes com SAOS que predomina durante o sono REM e SAOS isolada tem baixos limiares de excitação respiratória se comparado com os pacientes com a doença predominante no sono não REM (Hoshino et al., 2022). Além disso, existem diferenças nos níveis de IAH observadas no sono NREM, mas não no REM (Eckert et al., 2020).

Conclui-se que a endotipagem respiratória é um método promissor para a medicina de precisão, considerando as diferenças específicas para tratar esta condição heterogênea (Eckert et al., 2020). A medicina personalizada usa como base as características genéticas, biomarcadoras, fenóticas ou psicossociais que distinguem um paciente de outro. O seu principal objetivo é melhorar os resultados clínicos para pacientes individuais, diminuindo efeitos colaterais. Sendo assim, uma terapia baseada em endótipos permite a personalização de diversos dispositivos como os de avanço mandibular, estimulação do nervo hipoglosso e intervenções farmacológicas emergentes (Pevernagie, 2021).

5 CONCLUSÃO

A SAOS é um distúrbio respiratório crônico caracterizado por sua heterogeneidade, o que torna o diagnóstico e o manejo desafiadores. Este estudo destacou a relevância da abordagem baseada em fenótipos e endótipos, que permite uma melhor compreensão da diversidade clínica e fisiopatológica da doença. Fenótipos, definidos por características observáveis e endótipos, baseados em mecanismos subjacentes, são ferramentas fundamentais para personalizar estratégias terapêuticas e melhorar os desfechos clínicos (Malhotra et al., 2021; Dutta et al., 2021).

Os avanços na caracterização de subgrupos de pacientes com base em fenótipos e endótipos têm o potencial de transformar a prática clínica, proporcionando um diagnóstico mais preciso e robusto. A integração de métricas adicionais à polissonografia, como biomarcadores e novas ferramentas de análise, permite identificar características individuais com maior precisão, enquanto métodos escaláveis, como o modelo PUP, ampliam a acessibilidade e a aplicação prática dessas ferramentas (Finnsson et al., 2021; Hoshino et al., 2022). No campo terapêutico, estratégias personalizadas, incluindo dispositivos de avanço mandibular, estimulação do nervo hipoglosso e

intervenções farmacológicas voltadas para endótipos específicos, oferecem soluções eficazes, especialmente para pacientes que não toleram o CPAP (Arredondo et. al, 2022; Bosi et al., 2021). Essas abordagens destacam o impacto da medicina de precisão no manejo da SAOS, promovendo maior adesão e melhores resultados clínicos.

Ressalta-se que, apesar dos avanços, ainda há lacunas importantes, como a ausência de grandes estudos populacionais para validar definições clínicas de endótipos e compreender como eles interagem com fenótipos na determinação de respostas terapêuticas. Além disso, a variabilidade na apresentação da SAOS, particularmente em subgrupos como mulheres e pacientes com SAOS REM isolada, reforça a necessidade de pesquisas adicionais para explorar a personalização do tratamento (Finnsson et al., 2021; Abu; Khraiche; Amatoury, 2024).

Conclui-se que a adoção de abordagens baseadas em fenótipos e endótipos representa um passo fundamental para a medicina personalizada no manejo da SAOS. Tais estratégias não apenas otimizam os desfechos clínicos, mas também promovem um cuidado centrado no paciente, que é mais eficaz e adaptado às particularidades de cada indivíduo. Assim, esta revisão contribui para consolidar a base de evidências e direcionar futuros esforços científicos para um manejo mais preciso e eficiente da SAOS (Eckert et al., 2021; Pevernagie, 2021).

REFERÊNCIAS

- ABU, Kareem; KHRAICHE, Massoud L.; AMATOURY, Jason. Obstructive sleep apnea diagnosis and beyond using portable monitors. *Sleep Medicine*, [s. l.], v. 113, p. 260–274, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2023.11.034>. Acesso em: 16 nov. 2024.
- ARREDONDO, E. et al. Overview of the role of pharmacological management of obstructive sleep apnea. *Medicina*, [s. l.], v. 58, n. 2, p. 225, 2022. Disponível em: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/35208549/>. Acesso em: 20 nov. 2024.
- BOSI, M. et al. Non-continuous positive airway pressure treatment options in obstructive sleep apnoea: a pathophysiological perspective. *Sleep Medicine Reviews*, [s. l.], v. 60, p. 101521, 2021. Disponível em: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1087079221001064?via%3Dihub>. Acesso em: 20 nov. 2024.
- CHENG, Wan-Ju et al. Relationship between symptom profiles and endotypes among patients with obstructive sleep apnea: a latent class analysis. *Annals of the American Thoracic Society*, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://www.atsjournals.org/doi/10.1513/AnnalsATS.202212-1054OC>. Acesso em: 15 nov. 2024.
- COHEN, Oren et al. Achieving better understanding of obstructive sleep apnea treatment effects on cardiovascular disease outcomes through machine learning approaches: a narrative review. *Journal of Clinical Medicine*, [s. l.], v. 13, n. 5, p. 1415, 2024. Disponível em: <https://doi.org/10.3390/jcm13051415>. Acesso em: 20 nov. 2024.
- DUTTA, Ritaban et al. A novel model to estimate key obstructive sleep apnea endotypes from standard polysomnography and clinical data and their contribution to obstructive sleep apnea severity. *Annals of the American Thoracic Society*, [s. l.], v. 18, n. 4, p. 656–667, 2021.
- ECKERT, Danny J.; JORDAN, Amy S.; MERCER, Jennifer D.; MALHOTRA, Atul. Sex differences in obstructive sleep apnoea pathophysiology: considerations for personalised treatment. *The Lancet Respiratory Medicine*, [s. l.], v. 8, n. 6, p. 568–578, 2020. Disponível em: [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30423-6](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30423-6). Acesso em: 14 nov. 2024.
- ECKERT, Danny J.; TURNER, Austin I.; JORDAN, Amy S. Phenotypes and physiological endotypes in obstructive sleep apnea: a path to precision medicine? *Chest*, [s. l.], v. 159, n. 4, p. 1422–1432, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2020.11.056>. Acesso em: 14 nov. 2024.
- FINNSSON, Eysteinn et al. A scalable method of determining physiological endotypes of sleep apnea from a polysomnographic sleep study. *Sleep*, [s. l.], v. 44, n. 1, p. zsa168, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1093/sleep/zsa168>. Acesso em: 20 nov. 2024.
- HOSHINO, Tetsuro et al. Estimated respiratory arousal threshold in patients with rapid eye movement obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, [s. l.], v. 26, n. 1, p. 347–353, 2022.
- MALHOTRA, Atul et al. Endotypes and phenotypes in obstructive sleep apnea. [S. l.], 2021. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC7544644/>. Acesso em: 15 nov. 2024.

MCNICHOLAS, Walter; KORKALAINEN, Henri. Translation of obstructive sleep apnea pathophysiology and phenotypes to personalized treatment: a narrative review. *Frontiers in Neurology*, [s. l.], 2023. Disponível em: <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC10483231/>. Acesso em: 15 nov. 2024.

PÉPIN, J.-L.; EASTWOOD, P.; ECKERT, D. J. Novel avenues to approach non-CPAP therapy and implement comprehensive obstructive sleep apnoea care. *European Respiratory Journal*, [s. l.], v. 59, n. 6, p. 2101788, 2022. Disponível em: <https://publications.ersnet.org/content/erj/59/6/2101788>. Acesso em: 20 nov. 2024.

PEVERNAGIE, Dirk. Future treatment of sleep disorders: syndromic approach versus management of treatable traits? *Sleep Medicine Clinics*, [s. l.], v. 16, n. 3, p. 465–473, 2021. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2021.05.005>. Acesso em: 20 nov. 2024.

PILTCHE, Otavio B.; COSTA, Sady Selaimen da; MAAHS, Gerson Schulz; KUHL, Gabriel. Rotinas em otorrinolaringologia. Porto Alegre: Artmed, 2014.

STRASSBERGER, Christian et al. Night-to-night variability of polysomnography-derived physiologic endotypic traits in patients with moderate to severe OSA. *Chest*, [s. l.], v. 163, n. 5, p. 1266–1278, 2023. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.chest.2022.12.029>. Acesso em: 20 nov. 2024.