

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
Faculdade de Ciências de Saúde
Programa de Pós-Graduação em Odontologia



Tese de Doutorado

Biologia, Morfologia, Fisiologia, Estética, Arte e Ortodontia

Patrícia Maria Pizzo Reis

Brasília
Abril/2022

Patrícia Maria Pizzo Reis

Biologia, Morfologia, Fisiologia, Estética, Arte e Ortodontia

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília, como requisito parcial à obtenção do título de Doutora em Odontologia.

Orientador: Professor Doutor Jorge Faber

Brasília
Abril/2022

Patrícia Maria Pizzo Reis

Biologia, Morfologia, Fisiologia, Estética, Arte e Ortodontia

Tese aprovada, como requisito parcial para obtenção do grau de Doutora em Odontologia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília.

Data da defesa: 01 de abril de 2022.

Banca examinadora:

Prof. Dr. Jorge Faber (Orientador)

Prof. Dr. An Tien Li

Prof. Dr. Adriano Gonçalves Barbosa de Castro

Profa. Dra. Karine Evangelista Martins Arruda

*Dedico este trabalho aos meus pais, **Natal** (em memória) e **Vera Lúcia**, responsáveis pela minha existência. O meu carinho e eterno reconhecimento pela perseverança que sempre demonstraram na realização das árduas tarefas dessa vida, por acreditarem e incentivarem sempre, enfim, por serem o meu porto seguro.*

*Ao meu marido **Ricardo Cruz**, por ser meu companheiro incondicional e estar sempre segurando a minha mão e me apoiando em todos os meus projetos. Você é o meu contrapeso. Obrigada por ser você.*

*Por fim, aos meus filhos **Vinícius** e **Maitê**, que me mostraram o sentido verdadeiro da palavra amor e que este sentimento deve ser construído sempre. Vocês têm sido um exercício diário de fé e me faz acreditar que tudo dará certo.*

Filha, a adoção é o encontro de duas almas, de duas vidas. É o inesperado esperado, o desencontro encontrado, o caminhar na trilha da vida no amor sem fim. É eu e você e a soma de tudo. Obrigada por ter me escolhido!

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

A **Deus**, pela concessão da graça de uma família maravilhosa, de amizades extraordinárias e por permitir que eu seja uma pessoa tão privilegiada.

Ao meu orientador, o professor doutor **Jorge Faber**, a quem me espelho diariamente e que me adotou dentro do programa sem ao menos me conhecer. Sua maneira tão especial de ser e de conduzir as idéias, me torna, cada vez mais, sua profunda admiradora. Agradeço, de todo coração, tudo o que fez por mim ao longo desses quatro anos e meio. Você me mostrou uma nova forma de ver e fazer pesquisa com uma análise crítica aguçada, idéias originais e vendo a ciência sempre por prismas diferentes. Tenho um grande carinho e gratidão pelo senhor. Muitíssimo obrigada.

AGRADECIMENTOS

Ao Curso de Pós-Graduação em Odontologia da Faculdade de Ciências da Saúde da Universidade de Brasília por permitir e possibilitar a realização desta pesquisa.

Aos Professores do Programa de Pós-Graduação, em especial Soraya Leal, An Tien Li e Érica Negrini Lia, pelos ensinamentos criteriosos transmitidos e pela constante ajuda no domínio da pesquisa.

Aos meus irmãos Rogério e Fabiano, cunhadas e cunhados por estarem sempre por perto, pelo protecionismo, afeto e atenção que sempre dispensaram a mim.

Ao meu sogro Athos e sogras Annette e Cleuza por serem verdadeiros exemplos de amor, respeito e carinho.

Aos colegas de curso Yeda, Déborah e Dani pela amizade e companheirismo nas muitas horas de convívio e trabalho diário. Vocês, realmente, foram muito especiais e vou guardar com carinho as lembranças deste período.

As minhas colaboradoras da clínica particular, Edna, Alaires, Patrícia Amora e Mariana Vaz por me oferecerem todo o suporte e fazerem a clínica andar mesmo na minha ausência.

As minhas amigas Roberta, Taís, Paula e Lilian Karla que não mediram esforços para eu conseguir finalizar este propósito e pela demonstração diária de amizade e respeito.

Aos meus pacientes e futuros alunos que são, na verdade, o verdadeiro motivo desta busca incansável de crescimento profissional.

Aos professores da banca examinadora, professores doutores An Tien Li, Adriano, Karine e Érika por se disponibilizarem na análise crítica desta pesquisa.

RESUMO

Esta tese é um compêndio de 5 artigos científicos. Um dos problemas comuns que afeta a estética do sorriso é a presença do Diastema Maxilar Mediano. O primeiro artigo intitulado *Effect of maxillary median diastema on the esthetics of a smile* avaliou o impacto do Diastema Maxilar Mediano e de suas restaurações na estética do sorriso e determinou a diferença na percepção dessa estética em três diferentes grupos de indivíduos: ortodontistas, protesistas e leigos. Este artigo foi publicado na *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* em outubro de 2020. O segundo artigo testou o uso da calcitonina de salmão como um reforço de ancoragem farmacológico em Ortodontia e teve como título *Calcitonin as a pharmacological anchorage in orthodontics*. Este artigo encontra-se em fase de revisão na *The Korean Journal of Orthodontics*. O terceiro artigo, intitulado *Solitary median maxillary central incisor in Hartsfield syndrome: a case report*, foi um trabalho desenvolvido durante o meu estágio em docência 1 e 2 na Clínica de Odontopediatria do Curso de Graduação em Odontologia da UnB. Este trabalho foi aceito para publicação na revista *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* e está em fase de produção para publicação em janeiro de 2023. Vincent Willem Van Gogh foi um pintor holandês e sua saúde mental era notoriamente frágil e diversos psiquiatras tentaram diagnosticá-lo com base nas cartas que ele escreveu e recebeu ao longo de sua vida. As 903 cartas que sobreviveram ao tempo se transformaram numa rica fonte de informações sobre a vida do artista. A doença de Vincent foi caracterizada por surtos de distúrbio mental separados por intervalos de lucidez com intensa atividade criativa. Não encontramos trabalhos que avaliaram o sono de Vincent e a possível existência de transtornos relacionados a isso. O quarto manuscrito analisou as queixas relacionadas ao sono reportadas por Vincent nas cartas que ele trocou com seu irmão, demais parentes e artistas além de quantificar essas queixas e elencar vários hábitos ou condutas que estavam relacionados a uma baixa higiene do sono. Esse trabalho foi intitulado *Van Gogh's sleep behind the starry night* e está em correção para ser submetido para publicação. Por fim, existe um quinto trabalho derivado deste último, que ainda não está completo, mas encontra-se com a metodologia definida e com aprovação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa. Ele foi incluído nesta tese para análise crítica e discussão da metodologia.

ABSTRACT

This thesis is a compendium of 5 scientific articles. One of the common problems that affect the aesthetics of the smile is the presence of the Median Maxillary Diastema. The first article entitled Effect of maxillary median diastema on the esthetics of a smile evaluated the impact of the Median Maxillary Diastema and its restorations on smile esthetics and determined the difference in the perception of this esthetics in three different groups of individuals: orthodontists, prosthodontists and laypersons. This article was published in the American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics in October 2020. The second article tested the use of salmon calcitonin as a pharmacological anchorage booster in Orthodontics and was titled Calcitonin as a pharmacological anchorage in orthodontics. This article is under review in The Korean Journal of Orthodontics. The third article, entitled Solitary median maxillary central incisor in Hartsfield syndrome: a case report, was a work developed during my teaching internship 1 and 2 at the Pediatric Dentistry Clinic of the Undergraduate Dentistry Course at UnB. This work has been accepted for publication in the International Journal of Clinical Pediatric Dentistry and is in production for publication in January 2023. Vincent Willem Van Gogh was a Dutch painter and his mental health was notoriously fragile and several psychiatrists tried to diagnose him with based on the letters he wrote and received throughout his life. The 903 letters that have survived time have become a rich source of information about the artist's life. Vincent's illness was characterized by bouts of mental disturbance separated by intervals of lucidity with intense creative activity. We did not find studies that evaluated Vincent's sleep and the possible existence of disorders related to it. The fourth manuscript analyzed the sleep-related complaints reported by Vincent in the letters he exchanged with his brother, other relatives and artists, in addition to quantifying these complaints and listing various habits or behaviors that were related to poor sleep hygiene. This work was titled Van Gogh's sleep behind the starry night and is in correction for submission for publication. Finally, there is a fifth work derived from the latter, which is not yet complete, but has a defined methodology and has been approved by the Research Ethics Committee. It has been included in this thesis for critical analysis and discussion of the methodology.

SUMÁRIO

1) Capítulo 1	10
1.1 Introdução	11
1.2 Referências	14
2) Capítulo 2	15
<i>Effect of maxillary median diastema on the esthetics of a smile</i>	16
3) Capítulo 3	32
<i>Calcitonin as a pharmacological anchorage in orthodontics</i>	33
4) Capítulo 4	48
<i>Solitary median maxillary central incisor in Hartsfield syndrome: a case report</i>	49
5) Capítulo 5	64
<i>Van Gogh's sleep behind the starry night</i>	65
5.1 Introdução	67
5.3 Material e Método	68
5.4 Resultados	69
5.5 Discussão	74
5.6 Conclusão	79
5.7 Referências	80
6) Capítulo 6	84
6.1 Objetivo	85
6.2 Revisão da Literatura	85
6.3 Material e Método	114
6.4 Referências	124

Apêndice 1	128
Apêndice 2	130
Apêndice 3	134
Apêndice 4	138

CAPÍTULO 1

1.1 INTRODUÇÃO

O reconhecimento da morfologia dos arcos dentários, processos alveolares e face é de fundamental importância para o sucesso do diagnóstico e planejamento do tratamento ortodôntico. Esse tema mostra a grande variabilidade do que pode ser estudado dentro da nossa especialidade e reitera como a Ortodontia possui um longo histórico de preocupação pela forma e aparência dentárias e faciais. No final do século XIX, o pai da Ortodontia moderna, Dr. Edward Angle, um devoto não-extracionista, tomou o busto de Apolo Belvedere como epítome de beleza facial e um padrão absoluto que norteava seus tratamentos [1], mostrando que a arte e a estética influenciam a Ortodontia desde os primórdios desta especialidade.

A estética é o estudo racional do belo, quer quanto à possibilidade da sua conceituação, quer quanto à diversidade de emoções e sentimentos que ele suscita nos homens [2]. Essa definição aparentemente simples do significado da palavra estética, que pode ser encontrada no dicionário, esconde um sentido extremamente amplo, principalmente quando falamos da estética do sorriso. O sorriso representa a forma mais primitiva da capacidade humana de comunicação, ampliando a beleza da face e fazendo parte das qualidades e virtudes da personalidade. Seu impacto, contudo, não está associado exclusivamente à beleza individual do dente. Um sorriso agradável depende, diretamente, além da aparência dos elementos dentários e gengivais, de sua conformidade com os padrões de beleza estrutural, da relação entre os dentes e os lábios e de sua integração na composição facial.

Um dos problemas comuns que afeta a estética do sorriso é a presença do Diastema Maxilar Mediano. O primeiro artigo desta tese intitulado *Effect of maxillary median diastema on the esthetics of a smile* avaliou o impacto do Diastema Maxilar Mediano e de suas restaurações na estética do sorriso e determinou a diferença na percepção dessa estética em três diferentes grupos de indivíduos: ortodontistas, protesistas e leigos. Este artigo foi publicado na *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics* em outubro de 2020.

Esta valorização cada vez maior da estética do sorriso também encontrou adeptos nas técnicas e aparatologias ortodônticas. A finalidade estética da correção ortodôntica é cada vez mais valorizada pelos pacientes, principalmente os adultos, que cada vez mais aderem ao tratamento ortodôntico em busca das vantagens e melhorias na qualidade de vida que um sorriso harmonioso e equilibrado proporciona.

Graças ao aumento da expectativa de vida do ser humano, a modernização dos aparelhos ortodônticos, a maior conscientização por parte da sociedade com sua própria saúde, aliado a um aumento da exigência estética, os adultos passaram a vislumbrar a possibilidade de se submeterem a um tratamento ortodôntico, que até pouco tempo atrás poderia ser considerado inviável, desnecessário e muitas vezes impossível [3,4]. Nesse contexto, temos as possibilidades de se trabalhar com bráquetes estéticos convencionais ou autoligados, ortodontia lingual, ancoragem esquelética e, mais recentemente, os sistemas de alinhadores. Vale notar que o ortodontista não tem a necessidade de limitar a sua prática clínica apenas a uma modalidade de tratamento, usando a mecânica híbrida como uma opção viável e capaz de oferecer resultados mais rápidos. Somado a isso, existe uma necessidade cada vez maior de depender menos dos pacientes quanto à colaboração, procurando tratar o maior número de problemas simultaneamente minimizando os efeitos colaterais da mecânica empregada. Assim, surgiu a idéia de testar o uso da calcitonina de salmão como um reforço de ancoragem farmacológico em Ortodontia. Esse foi o segundo trabalho intitulado *Calcitonin as a pharmacological anchorage in orthodontics*. Este artigo encontra-se em fase de revisão na *The Korean Journal of Orthodontics*.

As alterações morfológicas dentárias e faciais podem se manifestar de diferentes maneiras e a orquestração genética que envolve algumas síndromes podem predispor ao aparecimento de sinais na face e cavidade bucal. O terceiro artigo, intitulado *Solitary median maxillary central incisor in Hartsfield syndrome: a case report*, foi um trabalho desenvolvido durante o meu estágio em docência 1 e 2 na Clínica de Odontopediatria do Curso de Graduação em Odontologia da UnB. Essa síndrome é caracterizada pela presença de apenas um incisivo central superior na linha média e neste trabalho demonstramos que esse dente possui uma forma atípica, com os ângulos mésiovestibular e distovestibular semelhantes, não sendo possível determinar o que é face mesial e distal. Este trabalho foi aceito para publicação na revista *International Journal of Clinical Pediatric Dentistry* e está em fase de produção para publicação em janeiro de 2023.

Em paralelo, a morfologia craniofacial também parece fazer parte do conjunto de fatores que aumenta a predisposição para o desenvolvimento da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) [5]. A SAOS é uma condição crônica caracterizada

pelo colapso repetitivo das vias aéreas superiores durante o sono [6] afetando uma parte significativa da população com uma prevalência de 9 a 38% da população geral [7]. Quando não tratada, está associada a um risco aumentado de morbidade e mortalidade cardiovascular [8,9,10], resistência à insulina [11] e disfunções neurocognitivas [12]. Características como deficiência mandibular e altura facial anteroinferior aumentada marcam essa possibilidade [13].

Vincent Willem Van Gogh foi um pintor holandês e sua saúde mental era notoriamente frágil e diversos psiquiatras tentaram diagnosticá-lo com base nas cartas que ele escreveu e recebeu ao longo de sua vida. As 903 cartas que sobreviveram ao tempo se transformaram numa rica fonte de informações sobre a vida do artista. A doença de Vincent foi caracterizada por surtos de distúrbio mental separados por intervalos de lucidez com intensa atividade criativa. Não encontramos trabalhos que avaliaram o sono de Vincent e a possível existência de transtornos relacionados a isso. Assim, o objetivo do quarto trabalho foi analisar as queixas relacionadas ao sono reportadas por Vincent nas cartas que ele trocou com seu irmão, demais parentes e artistas além de quantificar essas queixas e elencar vários hábitos ou condutas que estavam relacionados a uma baixa higiene do sono. Esse trabalho foi intitulado *Van Gogh's sleep behind the starry night* e está em correção para ser submetido para publicação.

Por fim, existe um quinto trabalho derivado deste último, que ainda não está completo, mas encontra-se com a metodologia definida e com aprovação junto ao Comitê de Ética em Pesquisa. Ele foi incluído nesta tese para análise crítica e discussão da metodologia.

1.2 REFERÊNCIAS

1. Angle EH. The treatment of malocclusion of the teeth. 7thed. Philadelphia: SS WHITE,1907.
2. Ferreira ABH. Novo Aurélio: o dicionário da língua portuguesa. Rio de Janeiro. Nova Fronteira,1999.
3. Khan RS, Horrocks EN. A study of adult orthodontic patients and their treatment. Br J Orthod 1991;18(3):183-94.
4. Nattrass C, Sandy JR. Adult orthodontics - a review. Br J Orthod 1995;22(4):331-37.
5. Capistrano A et al. Morfologia facial e a apnéia obstrutiva do sono. Dental Press J Orthod 2015;20(6):60-7.
6. Osman AM, Carter SG, Carberry JC, Eckert DJ. Obstructive sleep apnea: current perspectives. Nat Sci Sleep 2018;10:21-34.
7. Senaratna CV et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in the general population: a systematic review. Sleep Med Rev 2017;34:70-81.
8. Lavie P & Lavie L. Cardiovascular morbidity and mortality in obstructive sleep apnea. Curr Pharm Des 2008;14(32):3466-73. doi:10.2174/138161208786549317
9. Kapur VK, Resnick HE, Gottlieb DJ; Sleep Heart Health Study Group. Sleep disordered breathing and hypertension: does self-reported sleepiness modify the association? Sleep 2008;31(8):1127-32.
10. Walia HK, Li H, Rueschman M, Bhatt DL, Patel SR, Quan SF, Gottlieb DJ, Punjabi NM, Redline S, Mehra R. Association of severe obstructive sleep apnea and elevated blood pressure despite antihypertensive medication use. J Clin Sleep Med 2014;10(8):835-43. doi: 10.5664/jcsm.3946
11. Trakada G, Chrousos G, Pejovic S, Vgontzas A. Sleep apnea and its association with the stress system, inflammation, insulin resistance and visceral obesity. *Sleep Med Clin* 2007;2(2):251-61. doi: 10.1016/j.jsmc.2007.04.003
12. Olaithe M, Bucks RS, Hillman DR, Eastwood PR. Cognitive deficits in obstructive sleep apnea: insights from a meta-review and comparison with deficits observed in COPD, insomnia, and sleep deprivation. Sleep Med Rev 2018;38:39-49. doi: 10.1016/j.smrv.2017.03.005
13. Di Francesco R, Monteiro R, Paulo MLM, Buranello F, Imamura R. Craniofacial morphology and sleep apnea in children with obstructed upper airways: differences between genders. Sleep Med 2012;13(6):616-20.

CAPÍTULO 2

Effect of maxillary median diastema on the esthetics of a smile

Effect of maxillary median diastema on the aesthetics of a smile

Patricia Maria Pizzo Reis,^a Pedro Lima,^b Fernanda Cristina Pimentel Garcia,^c
Jorge Faber^d

^aDDS, PhD student, Discipline of Orthodontics, Dentistry Course, School of Health Sciences, University of Brasília; Orthodontist (private practice), Rua 5 norte, lote 3, sala 414, Albany Medical Center, Águas Claras, 71907-720, Brasília, DF, Brazil.

E-mail: patriciapizzoreis@gmail.com

Contribution to this submission: analysis and interpretation of data; drafting and revising the manuscript; final approval of the submitted manuscript.

^bDDS, Specialist in Orthodontics and Criminal Expert, Instituto de Criminalística, Polícia Civil do Distrito Federal, SAS quadra 6, lote 9 e 10, asa sul, 70610-200, Brasília, DF, Brazil.

E-mail: pmpreis@hotmail.com

Contribution to this submission: conception and design of the study; acquisition, analysis, and interpretation of data; drafting and revising the manuscript; final approval of the submitted manuscript.

^cDDS, MSc, PhD, Discipline of Dental Materials, University of Brasilia Dental School, Campus Universitário Darcy Ribeiro, s/n, asa norte, 70910-900, Brasília, DF, Brazil.

E-mail: garciafcp@unb.br

Contribution to this submission: data analysis; revising the manuscript; final approval of the submitted manuscript.

^dProfessor, Graduate Program in Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília; Orthodontist (private practice), SCN quadra 5, bloco A, sala 408, Asa Norte, 70715-900, Brasília, DF, Brazil.

E-mail: faber.jorge@gmail.com

Contribution to this submission: conception and design of the study; statistical analysis and interpretation of data; revising the manuscript; final approval of the submitted manuscript.

Address correspondence to: Patricia Maria Pizzo Reis, Albany Medical Center, Rua 5 norte, lote 3, sala 414, Águas Claras, 71907-720, Brasília, DF, Brazil;

E-mail: patriciapizzoreis@gmail.com. Phone: (+55 61) 3024-1777; (+55 61) 98348-4228 (cell).

ABSTRACT

Introduction: With the increasing demand for facial aesthetics, patients' expectations regarding dental treatment have increased. The treatment of maxillary median diastemas (MMDs) stands out as one of the most noticeable aesthetic alterations performed on patients. The objectives of the present article were to evaluate the effects of MMD and its restorations on the esthetics of a smile, and to determine the differences in esthetic perceptions among 3 different groups of patients: orthodontists, prosthodontists, and laypeople. **Methods:** Printed photographic images were randomly arranged in an album that contained the original photograph of the smile, 8 photographs with digitally created diastemas (0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, 5.0 mm), and 8 with simulated restorations of these spaces. Each evaluator assigned scores to the images by means of a 100 mm visual analogue scale. **Results:** Orthodontists, prosthodontists, and laypeople presented similar perceptions regarding the levels of attractiveness of the original smiles and those of smiles involving restorations of diastemas with widths of 0.5 and 1.0 mm. The ratings assigned to the smiles with diastemas differed significantly from those of the corresponding restored smile with the same magnitude of diastema. **Conclusions:** The prosthetic space closure of diastemas is better than leaving the space untreated. Restorations of MMD up to 1 mm perform similar to orthodontic closure. Larger MMDs are ideally treated with orthodontics as the restorative treatment is more invasive, leading to incremental damage to the dental tissues.

KEYWORDS: diastema, orthodontics, corrective orthodontics, esthetics, dental aesthetics, dental restoration.

INTRODUCTION

With the growing demand for facial aesthetics, patients' expectations regarding dental treatment have increased, thereby developing the accuracy of the effectiveness of therapeutic interventions. Among the most noticeable aesthetic concerns, in this study, we highlight medial maxillary diastema (MMD) that affects approximately 5 to 20% of the patients seeking orthodontic treatment,¹ with an incidence ranging from 1.6 to 25% that is inversely proportional to patient age.² MMD can be defined as a space greater than 0.5 mm between the proximal surface of the upper central incisors³ that constitutes an aspect of normality during childhood.

The persistence of diastema in the permanent dentition presents a multifactorial etiology,^{4,5-7} and the prevalence of chronic inflammatory periodontal diseases in adults and the elderly seems to be an especially important factor involved in the development of MMD.^{8,9}

Adult individuals who have MMD are apparently considered by the general population to be less intelligent, less beautiful, less sexually attractive, and to come from a lower social class.¹⁰ Obviously, there is no evidence to support that these perceptions are actual facts, but many publications have agreed that MMD is an aesthetically unpleasant condition. It is very important to understand the factors that improve or decrease the level of attractiveness of a smile in order to create attractive smiles. However, most reports are based on subjective opinions of the authors^{11,12} and not on evidence derived via hypothesis tests.^{10,13,14} To date, few studies^{7,15,16} have been aimed at evaluating the real influence of the application of these norms of beauty and their variations on the attractiveness of a smile. Many factors can influence the establishment of aesthetic beauty standards such as income, age, and culture, and this implies that the ideals of beauty are constantly changing. An example of this is the perception of the midline diastema in France where the teeth on either side of a space are called "dents du bonheur" or "lucky teeth."^{7,17}

MMD is commonly treated by orthodontists and prosthodontists, and there are basically two alternatives for the closure of the space: orthodontic movement and/or restorations in maxillary incisors. It is interesting to note that there are many case reports on these treatment strategies,^{10-15,18-21} several studies on the etiologies^{5-7,15} of these diastemas, and a limited number of reports on the aesthetic effects of the

problem,^{7,10,15,16,22-24} but we were not able to identify studies that confronted the aesthetics resulting from the two treatment alternatives: orthodontic closure and the restoration of the space.

Thus, the objectives of the present paper were to evaluate the effects of the progressive increase in the width of the MMD and its respective restorations on the aesthetics of a smile, and to determine the differences in aesthetic perceptions among three different groups of individuals: orthodontists, prosthodontists, and laypeople.

MATERIAL AND METHODS

The present study was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Health Sciences of the University of Brasilia (UnB).

To carry out this work, a female subject was chosen based on the following selection criteria: (1) have an aesthetically pleasing face¹⁶, (2) be a young adult¹⁶, and (3) have a smile with characteristics close to normality.²⁵ She was selected from a database of 85 frontal photographs of young female adult patients smiling, and the picture that most fulfilled the inclusion criteria was chosen by agreement of the authors.

The smile of this volunteer, who signed a free and informed consent form, was photographed (Fig 1) with an SLR camera (Rebel XSi EOS, Canon, Japan) with a 100 mm macro lens (Canon, Japan) and a ring flash (Macro Ring Lite MR-14EX, Canon, Japan). The matrix photograph was obtained with a ruler outside the field of interest and was subsequently used to calibrate the digital changes. The matrix picture was digitally modified using the Corel PHOTO-PAINT 12.0 software (Corel Corporation, Seattle, WA, USA). After performing the changes, the nose, chin, and ruler were cropped out of the areas to be assessed. Initially, diastemas were created between the maxillary central incisors with widths of 0.5, 1.0, 1.5, 2.0, 2.5, 3.0, 4.0, and 5.0 mm (Fig 2).



Figure 1 - Matrix smile.

In the case of smiles with diastemas, 0.5 to 2.5 mm wide, resin restorations were simulated on the mesial surfaces of the upper central incisors. In the case of diastemas with widths of 3.0, 4.0, and 5.0 mm, the treatment simulations were made in another way. The central incisors were mesialised by 0.8 mm, and the simulated restorations filled the mesial and distal surfaces of the central incisors and the mesial surface of the lateral incisors (Fig 3). This mimicked the reduction the diastema with aligners or fixed appliances. After decreasing the diastema, spaces are created between the central and lateral incisors allowing their restorations. This approach has been demonstrated before.²⁰

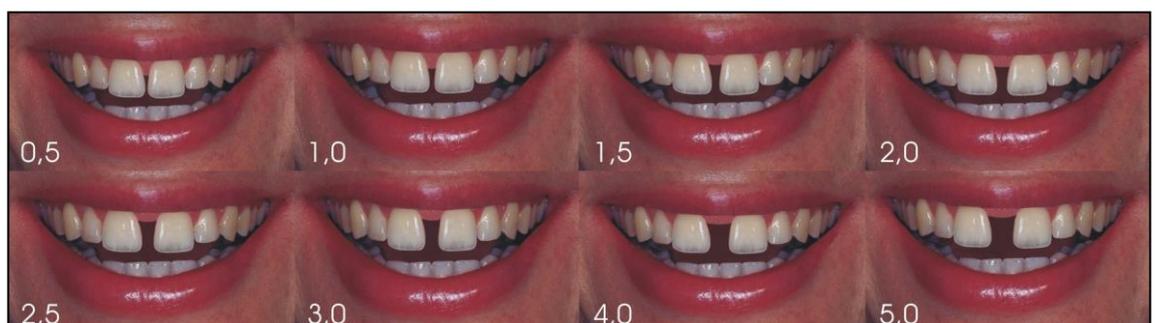


Figure 2 - Digitally created progressive diastemas. The numbers indicate the widths of the diastemas in millimeters.



Figure 3 - Restored progressive diastemas. The diastemas with widths of 0.5 to 2.5 mm with simulated resin restorations on the mesial side of the central incisors. In case of the diastemas with widths of 3.0, 4.0, and 5.0 mm, the central incisors were digitally mesialised by 0.8 mm, and the simulated restorations filled the mesial and distal surfaces of the central incisors and the mesial surface of the lateral incisors.

Printed photographic images (photo size 13x18cm, 1200DPI, paper 300g/m² grammage), were arranged randomly in an album based on a random number table. The album contained the original photograph, eight photographs depicting the diastema, and eight with these spaces restored. All other facial features apart from the smiles were removed from the photographs to minimize the effects of potential confounding factors. The order that the photographs were arranged in was inverted in half of the albums in order to assess any possible order effect.

The 17 images were evaluated by three groups of 45 people each, composed of orthodontists, prosthodontists, and laypeople. A sample size of at least 45 subjects from each group was set to detect an effect size coefficient for the VAS score of 0.8 among them, with an alpha set at 0.05 and power of 0.8. The specialists were randomly selected from the records of the Regional Board of Dentistry of the Federal District - Brazil. The laypeople were recruited in a shopping center of the city of Brasilia-DF-Brazil. The criteria for the selection of laypeople were: (1) to be over 18 years old, (2) to have a recognizable status as lay, and (3) to voluntarily agree to participate in the study. The demographic data of the three groups of evaluators, such as the income, age, and gender, were not collected.

Each evaluator received an album and a score sheet with 100 mm visual analog scales that were similar to those used in other studies.^{26,27} They had 20 minutes to complete the assessment. The intersection of the line on the far left indicated a rating of "very unpleasant" and, on the extreme right, of "very pleasant". The evaluators were

instructed not to compare the smiles among the photographs in the album, and the questionnaires were filled in the presence of one of the authors.

Statistical analysis

The SAS V.8.1 software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA) was used for the statistical analysis. After normality was checked, analysis of variances (ANOVAs) were used to confirm the hypothesis that there were no differences in the ratings assigned to the various digitally altered smiles among each group of raters, and, where appropriate, Newman-Keuls multiple comparisons tests were implemented as a post-hoc analysis. The smiles scores were used to assess whether the groups differed between each other with two ANCOVAs; one for the smiles with diastemas and another for the restored diastemas. The magnitudes of the diastemas were used as covariates. The level of significance, adjusted by the Bonferroni correction, was set at 1%.

The error of the method was calculated using the formula, $\sqrt{\frac{\sum d^2}{2n}}$, where "d" is the difference between two measurements made by the same observer with an interval of two weeks between them, and "n" is the sample size. Twenty percent of the sample was randomly selected for this evaluation, and the error was 0.082 mm.

RESULTS

The perceptions of the original smile and the others with diastemas and restorations were different among the orthodontists ($F_{16,704} = 158.53$; $p < 0.0001$), prosthodontists ($F_{16,704} = 151.10$; $p < 0.0001$), and laypeople ($F_{16,704} = 80.19$; $p < 0.0001$). The ratings given to the smile with varying widths of diastemas significantly differed from that of the corresponding restored smile among the three groups of raters. The mean scores attributed to the smiles with diastemas were significantly lower than those assigned to the original and restored smiles ($p < 0.001$) in all groups. For each group, the descriptive statistics are presented in Figure 4. There were no significant differences among the ratings assigned to the matrix smile and to those assigned to the smiles with restored diastemas that had widths of 0.5 and 1.0 mm among the three groups of raters. In the three groups of evaluators, statistically significant differences were found among the assessments of the original smiles and those of smiles with

restored diastemas that had widths of 0.5 and 1.0 mm and the smiles with restored diastemas that had widths of 2.0 to 5.0 mm.

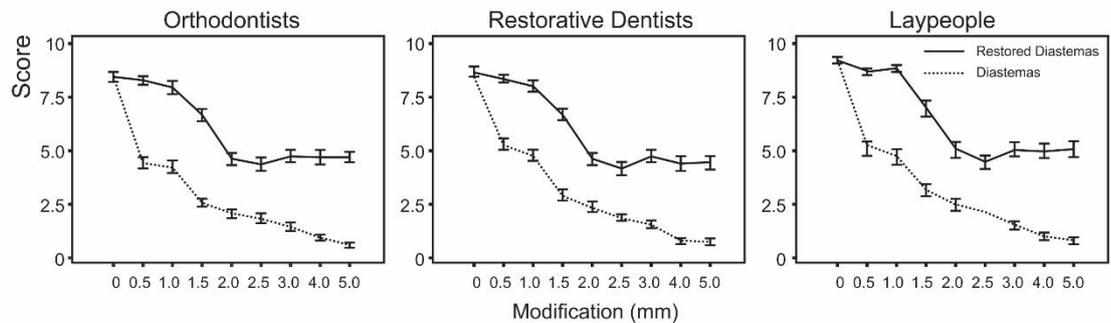


Figure 4 - Results of the mean values of the scores assigned by the orthodontists, prosthodontists, and laypeople. The scores assigned to the smiles with diastemas were significantly lower than the mean scores of the original and restored smiles among the three groups.

There was a marginal significant difference between groups of raters in the ANCOVA for the diastemas ($p = 0.049$) and simulated restorations ($p = 0.053$). The size of the diastema or simulated restorations was a significant covariate both for scores in the diastema and simulated restorations smiles ($p < 0.0001$).

The sequences in which the photographs in the albums were accessed by the raters did not influence the resulting scores ($p > 0.01$).

DISCUSSION

The digital alteration of the photographs that was employed in this study^{23,27} can help in the understanding of the effect of an isolated variable on the aesthetics of a smile. In our work, we chose to simulate small mesial movements of the central incisors,²⁰ prior to the simulations of the restorations in cases where the diastemas were wider than 2.5 mm. Few clinicians would consider closing a large diastema such as, for instance, a 4.0 mm diastema, only with restorations. Inducing slight tooth movements in these cases would probably enhance the final outcome resulting in more adequately shaped and proportioned restored teeth. Proportion is considered as a primary element of a harmonious and pleasant smile.²⁸ The intention was not to

support the combined approach, since we believe that few clinicians would opt for pure restorative treatment in cases of diastemas, but rather to exemplify this option. We could not find any clinical trials that focus on the combination of restorative and orthodontic treatment for large MMD. Probably because this is a suboptimal treatment modality, as our study shows.

The fact that simulations of small diastema restorations do not differ from the matrix smile - which is equivalent to the result of orthodontic treatment - should be interpreted with caution. The aesthetic result may not differ, but the restorative treatment is more invasive and causes irreversible damage to dental tissues. In addition, restorations often need to be replaced with certain periodicity, leading to additional incremental damage to the teeth.

In our study, the ratings assigned to the smiles with diastemas differed significantly from those assigned to the corresponding smiles with restored teeth among the three groups of evaluators. Other studies have demonstrated the compromising effect associated with a smile with a diastema.^{24,29} The low acceptability of this characteristic is perhaps attributable to it not conforming with the aesthetic "principle of unity"^{25,30} of a smile, according to which a smile that possesses a sense of unity is considered more attractive. This is in agreement with the work of Rodrigues et al.¹⁶ who contrasted an ideal smile with some smiles that had the following deviations from the norm: MMD, a 3 mm midline deviation, a 10° change in the inclination of the lateral incisors, and with an inverted smile arc. Consequently, the diastema was found to be the only variable that markedly compromised the aesthetic result.

It is not easy to recognize beauty. Thus, quantifying what is considered beautiful in dentistry is critical in order to provide data to guide diagnoses and treatment plans since what is considered beautiful by the orthodontist and the restorative dentist may not match the perception of patients. It is important to have evidence on the differences in aesthetic perceptions between specialists and laypeople because dental professionals tend to be more critical in their assessments of smiles,^{15,16,21-23} and these differences in perceptions can lead to overtreatment. In our study, the scores of the groups of raters was marginally statistically different, but very similar when graphs are analyzed (Figure 4). This suggests that laypeople, prosthodontists and orthodontists alike have similar perceptions of the aesthetic impact of diastemas and their restorations. Already, the data from the systematic review conducted by Parrini et al.²²

and the work performed by Kokich²⁹ show that laymen accept a wider variation of detours from the norm than dentists do, and therefore, a dentist should be careful not to impose his or her own standards of beauty on patients.

The functional and periodontal health roles that the presence of contact points between the anterior teeth play is not very clear yet,³¹ but many authors share the opinion that diastemas have a negative effect on the opinions formed on the aesthetics of a smile, and there is some evidence to support these views.^{10-14,23,24} Our results support these findings, both orthodontists, as well as prosthodontists and laypeople assigned significantly lower scores to the smiles with diastemas with a width of 0.5 mm and above when compared to the matrix smile. It is interesting to note that the aesthetic scores decrease sharply between these two smiles among all three groups, as can be seen in Figure 4. In addition, the drop in scores continues as we increase the width of the diastemas, but the drop eventually becomes less drastic. Clinically, these results are relevant because they show that even a small diastema can negatively affect the aesthetics of a smile in a significant way. Additionally, in all the tested situations, the presence of a diastema resulted in significantly lower scores for the corresponding smiles when compared to those of the restored smiles. This was also observed in response to cases where the result of the restoration was very unpleasant because it resulted in artificially shaped teeth, which occurs in the case of smiles with restorations of 4.0 and 5.0 mm diastemas.

A feature that deserves to be discussed in our study was the addition of black triangles to the interdental papilla area in the simulations of restorations of diastemas with a width of 1.5 mm and above. Several times, a diastema leads to a deficiency or absence of the interdental papilla. Papillary reconstructions to fill the black spaces between interproximal surfaces have uncertain prognoses.³² There are several treatment options that vary from surgical procedures to restorations and/or orthodontic treatments. When a diastema is orthodontically closed, the interdental gingiva is squeezed and physically displaced into the black triangular area, creating the interdental papilla. Despite these three therapeutic options, there are no good algorithms for predicting the final contour of the papilla when diastema closures are performed. Therefore, in the present study, we decided to retain the black triangle in the images, seeking conservative and, in a certain way, pessimistic results.

The demographic data, such as income, age, and sex, of the evaluators in the

three groups comprised of the orthodontists, prosthodontists, and laypeople, respectively, were not collected. There is contrasting evidence about these possible confounding variables. For instance, sex has been found as not significant as an explanatory variable for raters' judgement.¹⁶ On the other hand, other studies^{33,34} have observed an influence of these variables. We suggest that future studies address this topic in relation to median maxillary diastema.

A possible limitation for the present study is that there is some variation in the shapes of the central incisors vary between individuals. Furthermore, the final contour of the restorations might vary as well according to dentists' expertise and preferences. Therefore, some caution should be considered when extrapolating our results to all possible shapes of central incisors.

Although our study has demonstrated that the presence of a diastema is negative in any given scenario and that the closing of the diastema greatly improves the aesthetics of a smile, this may only reflect the perception of a particular region of the world. There are famous fashion models with diastemas, and in some countries, apparently, the presence of MMD is aesthetically desirable. Future studies are needed to understand how this trait influences aesthetic perceptions among different cultures. It is necessary to understand how aesthetics are perceived among different cultures so that professionals dealing with these treatments know how to tailor the treatment prescriptions to the cultural characteristics of each segment of the different societies of the world.

CONCLUSIONS

Among orthodontists, prosthodontists, and laypeople, the perceptions of the matrix smile did not differ from those of the smiles which simulated restorations of maxillary median diastemas with widths of 0.5 and 1.0 mm. However, restorations need to be replaced periodically, leading to additional incremental damage to the dental tissues.

The prosthetic space closure of diastemas larger than 1 mm tends to be a suboptimal treatment option in comparison to orthodontic space closure. The orthodontic space closure of maxillary median diastemas larger than 1 mm could

possibly be adopted as the gold standard aesthetic treatment.

REFERENCES

1. Shashua D, Artun J. Relapse after orthodontic correction of maxillary median diastema: a follow-up evaluation of consecutive cases. *Angle Orthod* 1999;69:257-63.
2. McVay TJ, Latta GH Jr. Incidence of the maxillary midline diastema in adults. *J Prosthet Dent* 1984;52:809-11.
3. Keene HJ. Distribution of diastemas in the dentition of man. *Am J Phys Antropol* 1963;21:437-41.
4. Kumar A, Shetty RM, Dixit U, Mallikarjun K, Kohli A. Orthodontic management of midline diastema in mixed dentition. *Int J Clin Pediatr Dent* 2011;4(1):59-63.
5. Jaija AMZ, El-Beialy AR, Mostafa YA. Revisiting the factors underlying maxillary midline diastema. *Scientifica* 2016;2016:5 pages.
6. Tanaka OM, Morino AYK, Machuca OF, Schneider NÁ. When the midline diastema is not characteristic of the "ugly duckling" stage. *Case Rep Dent* 2015;2015:5 pages.
7. Nagalakshmi S, Sathish R, Priya K, Dhayanithi D. Changes in quality of life during orthodontic correction of midline diastema. *J Pharm Bioallied Sci* 2014;6:162-64.
8. Abraham SR, Kamath G. Midline diastema and its etiology – a review. *Dent Update* 2014;41:457-64.
9. Kocher T, König J, Dzierzon U, Sawaf H, Plagmann H-C. Disease progression in periodontally treated and untreated patients – a retrospective study. *J Clin Periodontol* 2000;27:866-72.
10. Kerosuo H, Hausen H, Laine T, Shaw WC. The influence of incisal malocclusion on the social attractiveness of young adults in Finland. *Eur J Orthod* 1995;17:505-12.
11. Furuse AY, Herkrath FJ, Franco EJ, Benetti AR, Mondelli J. Multidisciplinary management of anterior diastemata: clinical procedures. *Pract Proced Aesthet Dent* 2007;19:185-91.
12. Furuse AY, Franco EJ, Mondelli J. Esthetic and functional restoration for an anterior open occlusal relationship with multiple diastemata: a multidisciplinary approach. *J Prosthet Dent* 2008;99:91-4.
13. Cirelli JA, Cirelli CC, Holzhausen M, Martins LP, Brandao CH. Combined periodontal, orthodontic, and restorative treatment of pathologic migration of

- anterior teeth: a case report. *Int J Periodontics Restorative Dent* 2006;26:501-6.
14. Campbell A, Kindelan J. Maxillary midline diastema: a case report involving a combined orthodontic/maxillofacial approach. *J Orthod* 2006;33:22-7.
 15. Al Taki A, Khalesi M, Shagmani M, Yahia I, Al Kaddah F. Perceptions of altered smile esthetics: a comparative evaluation in orthodontists, dentists, and laypersons. *Int J Dent* 2016;2016:11 pages.
 16. Rodrigues CD, Magnani R, Machado MS, Oliveira OB. The perception of smile attractiveness. *Angle Orthod* 2009;79:634-9.
 17. Kapusevska B, Dereban N, Zabokova-Bilbilova E, Popovska M. The influence of etiological factors in the occurrence of diastema mediana. *Pril (Makedon Akad Nauk Umet Odd Med Nauki)* 2014;35(2):169-77.
 18. Beasley WK, Maskeroni AJ, Moon MG, Keating GV, Maxwell AW. **The orthodontic and restorative treatment of a large diastema: a case report.** *Gen Dent* 2004;52:37-41.
 19. Kavanagh C, Kavanagh D. Maxillary midline diastema-aetiology and orthodontic treatment. *J Ir Dent Assoc* 2004;50:22-8.
 20. Romero MF, Babb CS, Brenes C, Haddock FJ. A multidisciplinary approach to the management of a maxillary midline diastema: a clinical report. *J Prosthet Dent* 2018;119(4):502-5.
 21. Noureddine A, Fron Chabouis H, Parenton S, Lassere JF. Layperson's esthetic perception of various computer-generated diastemas: a pilot study. *J Prosthet Dent* 2014;112:914-20.
 22. Parrini S, Rossini G, Castroflorio T, Fortini A, Deregibus A, Debernardi C. Laypeople's perceptions of frontal smile esthetics: a systematic review. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2016;150:740-50.
 23. Kokich Jr VO, Kokich VG, Kiyak HA. Perceptions of dental professionals and laypersons to altered dental esthetics: asymmetric and symmetric situations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2006;130:141-51.
 24. Bernabe E, Flores-Mir C. Influence of anterior occlusal characteristics on self-perceived dental appearance in young adults. *Angle Orthod* 2007;77:831-6.
 25. Lombardi RE. The principles of visual perception and their clinical application to denture esthetics. *J Prosthet Dent* 1973; 29:358-82.
 26. Schlosser JB, Preston CB, Lampasso J. The effects of computer-aided

- anteroposterior maxillary incisor movement on ratings of facial attractiveness. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2005;127:17-24.
27. Pinho S, Ciriaco C, Faber J, Lenza MA. Impact of dental asymmetries on the perception of smile esthetics. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 2007;132:748-53.
 28. Chu SJ. Range and mean distribution frequency of individual tooth width of the maxillary anterior dentition. *Pract Proced Aesthet Dent* 2007;19:209-15.
 29. Kokich Jr VO, Kiyak HA, Shapiro, PA. Comparing the perception of dentists and lay people to altered dental esthetics. *J Esthet Dent* 1999;11:311-24.
 30. Valo TS. Anterior esthetics and the visual arts: beauty, elements of composition and their clinical application to dentistry. *Curr Opin Cosmet Dent* 1995:24-32.
 31. Abu Alhaija ESJ, Al-Wahadni AMS. Relationship between tooth irregularity and periodontal disease in children with regular dental visits. *J Clin Pediatr Dent* 2006;30:296-8.
 32. Jeong JS, Lee SY, Chang M. Alterations of papilla dimensions after orthodontic closure of the maxillary midline diastema: a retrospective longitudinal study. *J Periodontal Implant Sci* 2016;46(3):197-206.
 33. Geron S, Atalia W. Influence of sex on the perception of oral and smile esthetics with different gingival display and incisal plane inclination. *Angle Orthod* 2005;75(5):778-84.
 34. Beyer JW, Lindauer SJ. Evaluation of dental midline position. *Semin Orthod* 1998; 4(3):146-52.

CAPÍTULO 3

Calcitonin as a pharmacological anchorage in orthodontics

Calcitonin as a pharmacological anchorage in orthodontics

Patrícia Maria Pizzo Reis,^a Mônica Costa Coêlho,^b Ricardo Bentes Azevedo,^c Jorge Faber^d

^aDDS, PhD student, Discipline of Orthodontics, Dentistry Course, School of Health Sciences, University of Brasília; Orthodontist (private practice), Rua 5 Norte, Lote 3, Sala 414, Albany Medical Center, Águas Claras, 71907-720, Brasília, DF, Brazil.

E-mail: pmpreis@hotmail.com

^bDDS, Specialist in Orthodontics, Orthodontist (private practice), Rua T-52, 497, casa 2, Setor Bueno, 74215-220, Goiânia, GO, Brazil.

E-mail: dramonicacoelho@gmail.com

^cDDS, MSc, PhD, Department of Genetics & Morphology, Institute of Biological Sciences, University of Brasília, 70910-900, Brasília, DF, Brazil.

E-mail: razevedo@unb.br

^dProfessor, Graduate Program in Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília; Orthodontist (private practice), SCN quadra 5, bloco A, sala 408, Asa Norte, 70715-900, Brasília, DF, Brazil.

E-mail: faber.jorge@gmail.com

Address correspondence to: Patricia Maria Pizzo Reis, Albany Medical Center, Rua 5 norte, lote 3, sala 414, Águas Claras, 71907-720, Brasília, DF, Brazil;

E-mail: pmpreis@hotmail.com

Phone: (+55 61) 3024-1777; (+55 61) 98348-4228 (cell).

ABSTRACT

Objective: this study aimed to evaluate the effects of salmon calcitonin administration as a pharmacological anchoring agent in orthodontics and to determine the influence of locally applied calcitonin on serum calcium levels. The secondary aim was to observe the response of dental and periodontal tissues using light microscopy.

Methods: fourteen healthy male adult Wistar rats with an average weight of 250 g had their teeth moved, seven of which received a local injection of salmon calcitonin in the furcation region of the left upper first molar. Concurrently, the remaining seven were used as controls. In the control group, saline solution was injected, also in the bifurcation region of tooth 26, to subject these animals to the same stress level as those of the experimental group. After 14 days, a 6 mm diameter orthodontic elastic band was inserted between teeth 26 and 27 in all animals to induce the movement of these teeth. The rats were anesthetized and exsanguinated on day 21. In both groups, tooth movement and serum calcium levels were measured, and tissue blocks were processed for evaluation by light microscopy.

Results: there was significantly less tooth movement in the experimental group ($\bar{X} \pm DP$; $0,150\text{mm} \pm 0,037$) than in the control group ($0,236\text{mm} \pm 0,044$; $p=0,003$), while there was no significant difference in serum calcium levels between the two groups (control $\bar{X} \pm DP$; $9,53\text{mg/dl} \pm 1,53$; experimental $10,81\text{mg/dl} \pm 1,47$; $p=0,15$).

Conclusion: while calcitonin did not completely inhibit osteoclast activity, it promoted orthodontic anchorage, apparently, by local action

KEYWORDS: calcitonin, tooth movement techniques, anchorage

INTRODUCTION

Adequate anchorage has been recognized as a key element in the success of orthodontic treatment since the beginning of modern orthodontics. The evolution of anchorage devices seems to have remained at the forefront of orthodontics, more so than the evolution of brackets or archwires, even though these products have a significant commercial appeal. This evolution has been driven not only by efficacy but also by patients' willingness to use the devices. Some anchorage devices require extensive cooperation from the patient, sometimes with esthetic limitations and the volume they occupy inside and, eventually, outside the oral cavity. Thus, there is a demand for less visible and possibly more comfortable anchorage devices and accessories. Consequently, devices such as Kloehe's headgear have become less common in clinical practice, even though they are excellent biomechanical options for various conditions.

Skeletal anchorage (SA) emerged due to this demand for less intrusive and more comfortable anchorage devices. In addition to being highly effective and requiring low levels of patient cooperation, SA is typically intraoral and reasonably comfortable.¹ SA was developed for use with fixed apparatuses, and expanded the limits of tooth movement without regard for patient compliance and collaboration, and allowed good control over tooth movement in the three planes of the space.^{1,2}

In recent years, the compatibility of functional gains of treatment with esthetic devices has been increasingly valued by patients, culminating in the rise of orthodontic aligners. During the current digital age, it may be inadvisable to deny the esthetic desires of patients in favor of more classic and "visible" orthodontia. Therefore, there is a need to develop anchorage tools that combine the high esthetics of aligners with patients' comfort when using the device.

There is one possible anchorage option that has received little attention in the field of orthodontics: pharmacological anchoring. In this technique, instead of using a mechanical device, medication decreases osteoclastic activity and thus controls tooth movement at the tissue level. If pharmacological agents can successfully be used for anchorage, orthodontics may become more attractive to many reluctant to undergo treatment because they may need a fixed element such as a miniscrew or miniplate. One candidate for pharmacological anchorage agent is calcitonin. This hormone,

capable of influencing bone density, is a potent inhibitor of osteoclasts which exerts its effects through a receptor on their surface.³ Calcitonin inhibits the formation of actin rings, a cytostructure necessary for the bone resorption activity of osteoclasts,^{4,5} in addition to having a positive effect on osteoblasts,⁶ suggesting that it could be used in limiting bone resorption, subsequently keeping teeth in their original positions. The binding of calcitonin to its receptors on osteoclasts has significant and immediate consequences. Within a few minutes, cell retraction occurs with the suspension of cell motility and subsequent interruption of bone resorption.⁷

Testing this theory involves verifying whether or not this hormone can reduce the magnitude of tooth movement at the application site. Thus, the primary aim of this study was to evaluate the effect of the administration of salmon calcitonin in rats as a pharmacological anchorage agent in orthodontics and to determine the influence of locally applied calcitonin on serum calcium levels. The secondary aim was to observe the response of dental and periodontal tissues using light microscopy.

MATERIAL AND METHODS

This study was approved by the Ethics Committee of Human and Animal Medical Research at the Clinical Hospital at the Federal University of Goiás – UFG (CEHC/UFG2001-021).

Fourteen healthy male adult Wistar rats with an average weight of 250 g were used for the present study. They were acclimated to the experimental laboratory in the vivarium and kept at a constant temperature in community plastic cages lined with sawdust under a cycle of natural light. The animals received standard rodent food (Labina-Purina®) and water at will and were weighed daily. All necessary interventions were performed under anesthetic sedation via intramuscular administration of ketamine solution (Dopalen®), /0.08 mL/100 g of the animal's body weight, and acepromazine (Acepran®), 0.04 mL/100 g of the animal's body weight, in the outer region of the animals' thighs.

Clinical Laboratory Procedures

The animals were divided into two groups of seven animals each: control and experimental groups. In both groups, the left side of the maxilla was used to induce tooth movement, using the methods described by Waldo and Rothblatt.⁸ Initially, each animal in the experimental group received a periosteal injection of 0.01 mL of 100 UI/mL salmon calcitonin solution (Miacalcic[®],), using a 0.1 mL syringe and a 12.7 mm x 0.33 mm needle, in the bifurcation region of tooth 26 to inhibit resorption in that area, prior to the induction of orthodontic movement. In the control group, saline (0.01 mL) was injected in the bifurcation region of tooth 26 to subject these animals to the same stress level as those of the experimental group.

After 14 days, a 6 mm diameter orthodontic elastic band (11,101.06 GAC Orthomax[®]) was inserted between teeth 26 and 27 (Figure 1) in all animals to induce movement of these teeth. All animals were examined daily to check if the elastic bands were still present, and if not, the elastic band was replaced again. The rats were anesthetized and exsanguinated on day 21, using a 5 mL syringe and a 5 cm x 0.7 mm needle to collect plasma with heparin. Serum calcium levels were measured using a colorimetric method with o-cresolphthalein complexone. This study aimed to determine whether calcitonin, when administered locally, could also influence calcium levels in the bloodstream. Calcium reacts with o-cresolphthalein complexone (phthalate purple) in an alkaline medium, forming an intensely stained complex with maximum absorption at 570 nm. The 570 nm absorption of the complex is proportional to the concentration of calcium in the sample.



Figure 1 – Insertion of the elastic band between the first and second upper left molars: A – positioning of the elastic band in the interdental space; B – elastic band pressed in the apical direction; C – elastic band in position.

The jaws were dissected with a straight scissor and separated from the rest of the skull in sections distal to the third molars and mesial to the first molars. Tissue blocks containing gingiva, bone, and teeth were identified, fixed in a 4% paraformaldehyde solution buffered with 0.1 M sodium phosphate (pH 7.4) for 12 h, the elastic bands were removed.

Tooth Movement Measurement

A millimeter ruler and the teeth from each tissue block were photographed under a standardized 8x magnification using a magnifying glass (Stemi SU11, Zeiss, Germany). Photographs were obtained orthogonally along the long axis of the ruler and the occlusal plane of the tissue blocks. A caliper was used to measure the distance between the distal surface of the upper first molar and the mesial surface of the upper second molar on the right and left sides of the mouth in both the control and experimental groups (505-646, Mitutoyo, Japan) (Figure 2).

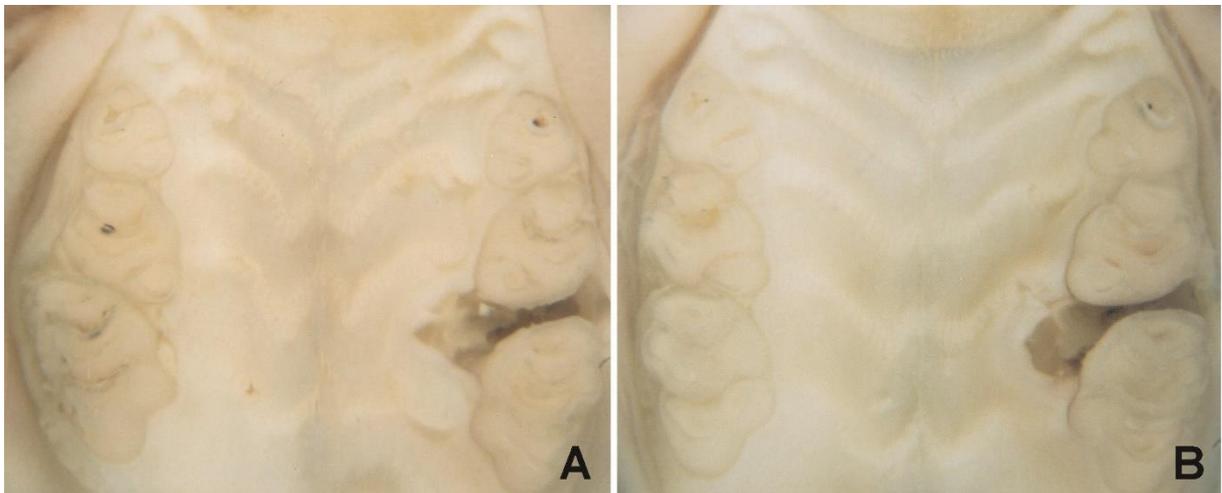


Figure 2 – Space created by the insertion of the elastic band and tooth movement: A – control group; B – experimental group.

Histopathological Laboratory Procedures

The tissue blocks were demineralized in 5% hydrochloric acid for approximately 48 h. Then, the pieces were washed in running tap water for 1 min, dehydrated in increasing ethanol concentrations (70%, 80%, 90%, and 100%),

diaphanized in xylene, and embedded in paraffin. The blocks obtained were cut into 8 μm semi-serial sections in a sagittal orientation, stained with hematoxylin and eosin and Mallory's trichrome, and analyzed under an Axiophot light microscope (Carl Zeiss, Germany).

Statistical analysis

For statistical analysis, SPSS v26.0 (IBM Corp, Armonk, NY, USA) was used, with a statistically significant p -value of 5%. Descriptive statistics were performed for tooth movement and serum calcium levels. After determining the normality of the sample, t-tests were used to test the null hypotheses that there were no differences in tooth movement and serum calcium levels between the control and experimental groups.

RESULTS

One animal in the experimental group died due to anesthesia-induced respiratory failure. All other animals maintained their baseline weight and evolved well over the 21 days.

Tooth movement was significantly lower (36.4%) in the experimental group ($\bar{X} \pm DP$; $0.150\text{mm} \pm 0.037$) than in the control group ($0.236\text{mm} \pm 0.044$; $p=0.003$). Figure 3 A shows the data distribution of the two groups.

There was no significant difference in the serum calcium level between the control ($\bar{X} \pm DP$; $9.53\text{mg/dl} \pm 1.53$) and experimental ($10.81\text{mg/dl} \pm 1.47$; $p=0.15$) groups. The data distributions in the two groups are shown in Figure 3B.

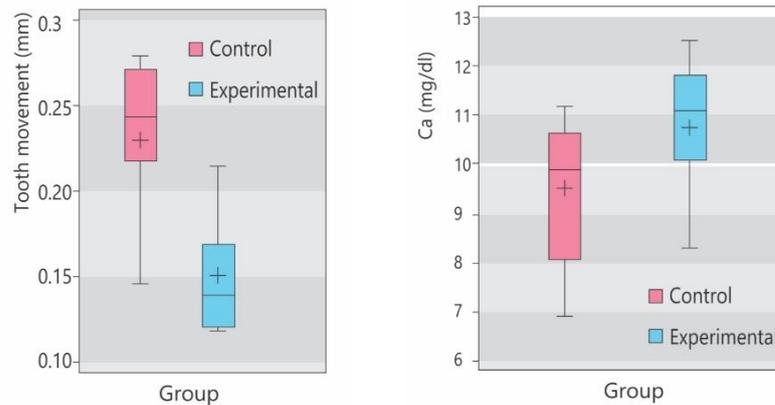


Figure 3 – A: Box plot of tooth movement between the control and experimental groups ($p=0.003$); B: Distribution of serum calcium level in the control and experimental groups; values are expressed in mg/dL.

Histological Changes in Periodontal Tissue

On the non-moved (right) side of the maxilla in the control group and in the experimental group, the interdental papillae and supporting periodontium in the interdental spaces between the first and second molars were intact and exhibited normal characteristics.

On the left side of the control group, we observed spaces between the first and second molars produced by the elastic bands. None of the animals had interdental papillae in this region, and acute inflammatory infiltrates were present in these areas. These infiltrates extended towards the distal roots of the first molars (Figure 4A) and the mesial roots of the second molars surrounding them. Extensive acute inflammatory infiltrates were observed in the peripheries of the bony septa, which in most sections manifested as bony islands between the two roots (Figure 4B). The bone tissues in the

furcation regions of the first molars were disorganized and actively undergoing resorption processes. Moreover, numerous active osteoclasts were identified in the periphery of the bone trabeculae (Figure 4C).

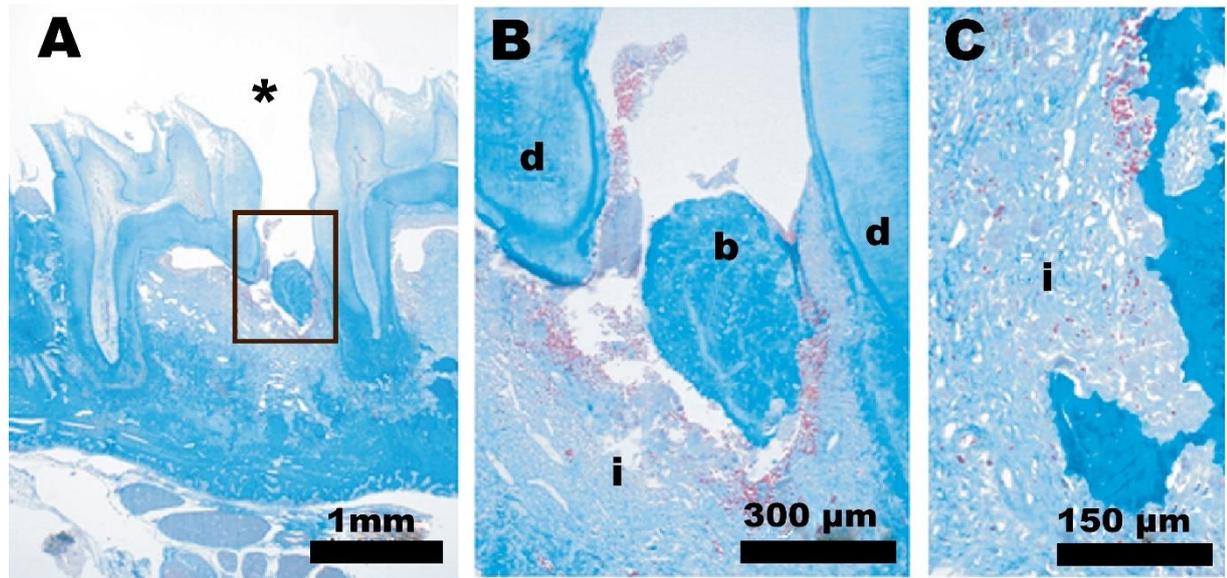


Figure 4 – Photomicrographs of the moved (left) side of an animal from the control group: A – lost interdentary papilla, the asterisk indicates the space in which the elastic band was inserted; B – bony septum involved by an extensive acute inflammatory infiltrate; C – furcation of the first molar, the bone tissue was undergoing resorption, and numerous osteoclasts were present.

d: dentin; b: bone; i: inflammatory infiltrate; Mallory's trichrome staining.

On the moved (left) side of the experimental group, panoramic views of the area between the first and second molars showed remodeling regions, with resorption of bony ridges. However, osteoclastic activity in these regions was lower in the experimental group than in the control group. The interdental papillae were present in a few cuts, and the fibers ruptured (Figure 5A). An amplified view showed numerous macrophages, small hemorrhagic infiltrates, and the presence of several osteoclasts (Figure 5B). The second molars had moved in a posterior direction and remodeled the interdental septa. Consequently, numerous osteoclasts were present during active bone resorption. A few areas of tooth resorption were also identified (Figure 5C). The bony ridges showed signs of resorption in the first molar furcation regions, close to where the calcitonin was injected, with acute inflammatory infiltrates being highly

evident in the central areas (Figure 5D). Several osteoclasts reabsorbed the bony ridges (Figure 5E) and areas of acute inflammatory infiltrate (Figure 5F).

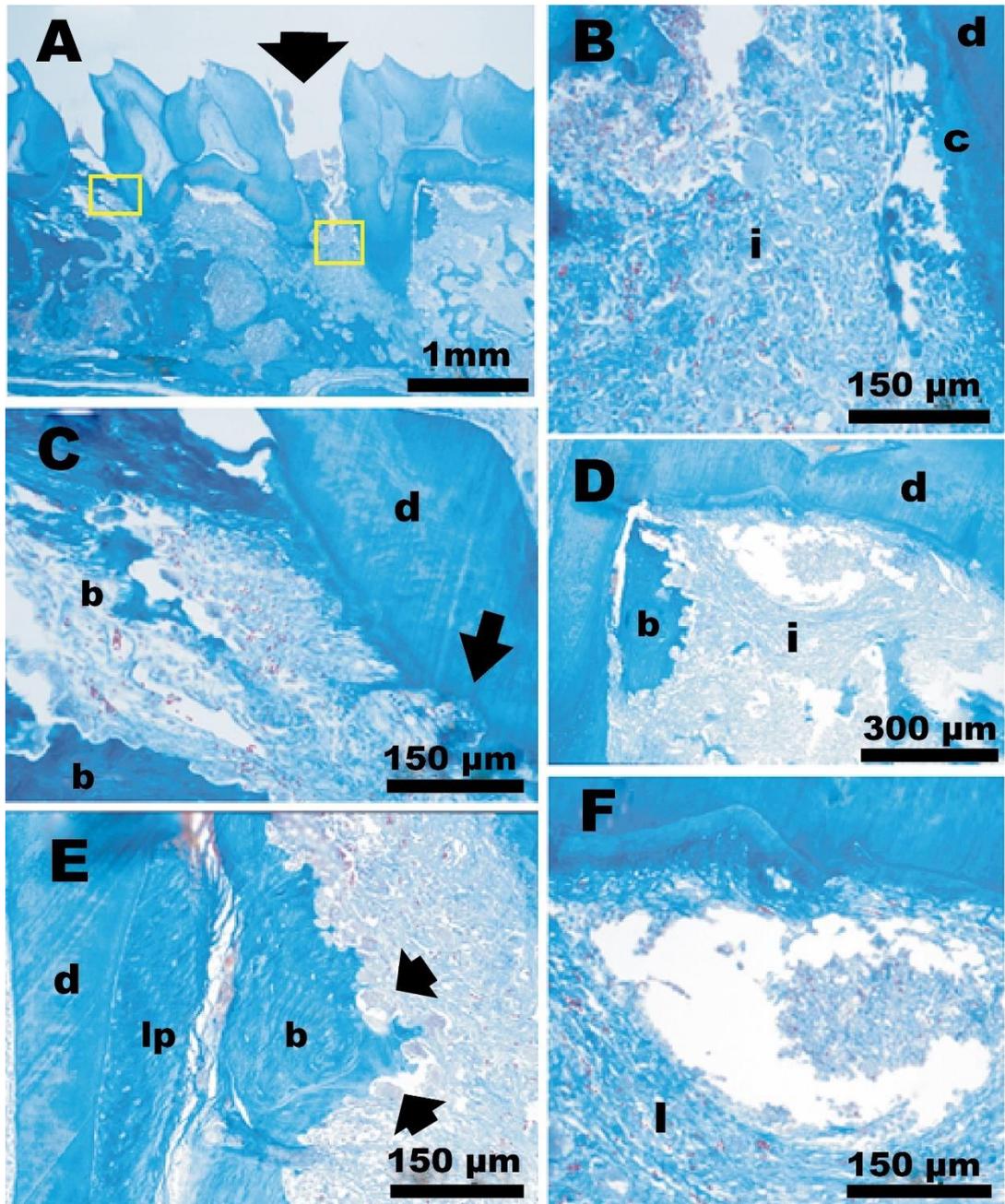


Figure 5 – Photomicrographs of the moved (left) side of an animal in the experimental group: A – panoramic view of the interdental spaces between the molars, the arrow indicates the space where the elastic band was inserted; B – the periapical region of the distal root of the first molar in the interdental space, osteoclasts, macrophages, and hemorrhagic infiltrates were present; C – septum between the second and third molars being remodeled, the arrow indicates an area of root resorption; D – first molar furcation region, bone crest resorption, and acute inflammatory infiltrate in the central area; E – the

arrows indicate active osteoclasts during the reabsorption of the bone crest; F – the invasion of an acute inflammatory infiltrate just below the furcation.

pl: periodontal ligament; d: dentin; b: bone; c: cement; i: inflammatory infiltrate; Mallory's trichrome staining.

DISCUSSION

The experimental group showed variations in serum calcium levels similar to those seen in the control group, indicating that the local administration of calcitonin did not influence serum calcium levels (Figure 3B). This data is relevant because the eventual application of calcitonin as a pharmacological anchorage agent would require a primarily local action without systemic impacts that might inappropriately interfere with the process of bone turnover.⁹ Calcitonin may be effective in inhibiting the release of calcium and phosphate⁹, but only when systemically administered for the treatment of diseases related to bone resorption and the subsequent loss of minerals.

Although calcitonin is found in several species, salmon is its most widely used animal source. The following characteristics make it highly potent: long half-life, resistance to plasma degradation, and high affinity for specific receptors.^{10,11} In the present study, an elastic band was inserted only into the left hemiarch of the maxillae of the animals to allow a comparative evaluation with the unaffected (right) hemiarch. Moreover, this technique aimed to determine whether calcitonin would modify the opposite side from which it was injected, which led us to choose the right hemiarch as the control (non-moved) side. The periodontium showed typical characteristics in both groups on the control side. It appeared that the calcitonin injected on the left side of the experimental group was a small enough dosage not to influence the alveolar bone on the control side. This suggests that the calcitonin injected in the furcation region only acts locally, without a significant histopathological impact on light microscopy of the opposite hemiarch (non-moved side).

In the present study, Waldo and Rothblatt's⁸ method was used as described by the authors and efficiently promoted molar movement by applying a continuous load on the teeth. Animal models of tooth movement have been used for more than 100 years,¹² using different force systems.¹³ However, there are some complicating factors in forced tooth movement in animals, such as the breaking or deformation of devices

during chewing, the type of force used, the way of measuring movement, and the differentiation of changes resulting from the treatment arising from craniofacial growth. An advantage of the model used in the present study was the relatively short treatment time (21 days), which mitigates some of the aforementioned effects, such as growth. However, it does not allow the inference that the difference between the movements found would not dissipate with time. This should be evaluated in future experiments with longer treatment periods.

A limitation of the model used in the present study was the force applied. It was larger than that needed to simulate orthodontic tooth movement performed at the clinic fully. However, this limitation did not prevent testing of the potential of calcitonin as a pharmacological anchorage agent. Tooth movement led to an acute inflammatory process and the recruitment of macrophages and osteoclasts in the areas between the first and second molars in both the control group (Figure 4) and the experimental group (Figure 5). The decreased osteoclastic activity in the experimental group was significant, and similar findings have been previously described.¹⁴ A decrease in bone resorption with the application of calcitonin was also observed by Guan L. et al.,¹⁵ who also observed a dose-dependent decrease in the number of osteoclasts around the root and alveolar bone on the moved side, based on the concentration of the hormone, in addition to observing a decrease in tooth movement.

Decreased tooth movement was the primary result of this study. The experimental group, which received calcitonin, showed 36.4% less tooth movement than the control group ($p = 0.003$) due to decreased osteoclastic activity. This suggests a positive effect of calcitonin on the anchorage of teeth subjected to orthodontic forces.

Although orthodontic treatments require bone resorption for tooth movement to occur, treatment planning often requires that some teeth be kept close to their initial positions to serve as anchors for the movement of other teeth. The results of the present study indicate that salmon calcitonin is a promising target for future use as a pharmacological orthodontic anchorage. Further animal studies are necessary to establish the most appropriate dosages of calcitonin for anchorage and the safety of the drug for this purpose before any clinical trials start. The authors envision a possible clinical application in the future, with a subperiosteal injection of the drug directly using a needle and syringe or by resorbable submucosal implants that gradually release calcitonin.

CONCLUSIONS

Under the experimental conditions reviewed in the present study, the use of salmon calcitonin decreased the amount of orthodontic tooth movement by 36.4%. Local administration of calcitonin did not change the serum calcium levels in the experimental group when compared to the control group. The results of the present study indicate that salmon calcitonin is a promising target for future use as a pharmacological orthodontic anchorage.

FUNDING

No grants or any other support funding were received for conducting this study.

CONFLICTS OF INTEREST

None to declare.

REFERENCES

1. Melsen B, Dalstra M. Skeletal anchorage in the past, today and tomorrow. *Orthod Fr* 2017;88(1):35-44.
2. Jones JP, Elnagar MH, Perez DE. Temporary skeletal anchorage technique. *Oral Maxillofac Surg Clin North Am* 2020;32(1):27-37.
3. Pierce A. Pathophysiological and therapeutic aspects of dentoalveolar resorption. *Aust Dent J* 1989;34(5):437-48.
4. Lakkakorpi PT, Väänänen HK. Calcitonin, prostaglandin E2 and dibutyryl cyclic adenosine 3', 5'- monophosphate disperse the specific microfilament structure in resorbing osteoclasts. *J Histochem Cytochem* 1990;38(10):1487-93.
5. Suzuki H, Nakamura I, Takahashi N, Ikuhara T, Matsuzaki K, Isogai Y, Hori M, Suda T. Calcitonin-induced changes in the cytoskeleton are mediated by a signal pathway associated with protein kinase A in osteoclasts. *Endocrinology* 1996;137(11):4685-90.
6. Avioli LV. Calcitonin therapy in osteoporotic syndromes. *Rheum Dis Clin North Am* 1994;20(3):777-85.
7. Naot D, Musson DS, Cornish J. The activity of peptides of the calcitonin family in bone. *Physiol Rev* 2019;99(1):781-805.
8. Waldo CM, Rothblatt JM. Histologic response to tooth movement in the laboratory rat. Procedure and preliminary observations. *J Dent Res* 1954;33(4):481-6.
9. Bhandari KH, Asghar W, Newa M, Jamali F, Doschak MR. Evaluation of bone targeting salmon calcitonin analogues in rats developing osteoporosis and adjuvant arthritis. *Curr Drug Deliv* 2015;12(1):98-107.
10. Bandeira L, Lewiecki EM, Bilezikian JP. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of oral salmon calcitonin in the treatment of osteoporosis. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2016;12(6):681-9.
11. Siligardi G, Samorí B, Melandri S, Visconti M, Drake AF. Correlations between biological activities and conformational properties from human, salmon, eel, porcine calcitonins and Elcatonin by CD spectroscopy. *Eur J Biochem* 1994;221(3):1117-25.
12. Meikle MC. The tissue, cellular, and molecular regulation of orthodontic tooth movement: 100 years after Carl Sandstedt. *Eur J Orthod* 2006;28(3):221-40.
13. Hashimoto F, Kobayashi Y, Mataka S, Kobayashi K, Kato Y, Sakai H. Administration of osteocalcin accelerates orthodontic tooth movement induced by a closed coil spring in rats. *Eur J Orthod* 2001;23(5):535-45.

14. King GJ, Thiems S. Chemical mediation of bone resorption induced by tooth movement in the rat. *Arch Oral Biol* 1979;24(10-11):811-5.
15. Guan L, Lin S, Yan W, Chen L, Wang X. Effects of calcitonin on orthodontic tooth movement and associated root resorption in rats. *Acta Odontol Scand* 2017;75(8):595-602.

CAPÍTULO 4

Solitary median maxillary central incisor in Hartsfield syndrome: a case report

Solitary median maxillary central incisor in Hartsfield syndrome: a case report

Patricia Maria Pizzo Reis, DDS, MSc,^a Jorge Faber, DDS, MSc, PhD,^b Jéssica Silva Ortiz Rosa, DDS,^c Mike Bueno, DDS, MSc, PhD,^d Maurício Barriviera, DDS,^e Érica Negrini Lia, DDS, MSc, PhD^f

^aGraduate student, Discipline of Orthodontics, Dentistry Course, School of Health Sciences, University of Brasília; Orthodontist (private practice), Rua 5 norte, lote 3, sala 414, Albany Medical Center, Águas Claras, 71907-720, Brasília, DF, Brazil. E-mail: patriciapizzoreis@gmail.com

^bProfessor, Graduate Program in Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília; Orthodontist (private practice), SCN quadra 5, bloco A, sala 408, Asa Norte, 70715-900, Brasília, DF, Brazil. E-mail: faber.jorge@gmail.com

^cUndergraduate student, Dentistry Course, School of Health Sciences, University of Brasília, CLN 310, bloco E, sala 103, 70756-550, Brasília, DF, Brazil. E-mail: je.ortizrosa@gmail.com

^dProfessor, Department of Imaging and Radiology, Faculdade São Leopoldo Mandic; Visiting professor and international collaborating researcher in the Department of Radiology at the University of Louisville, Louisville, KY, 40292, USA; Visiting professor and international collaborating researcher at the Department of Endodontics, University of Texas, Austin, TX, 78705, USA, SHA conjunto 6, chácara 31, lote 15A, Residencial Ipê Amarelo, Arniqueiras, 71996-242, Brasília, DF, Brazil. E-mail: mike@croif.com.br

^eFenelon Group Clinical Director, SQNW 110, bloco B, apt. 607, 70686-510, Brasília, DF, Brazil. E-mail: mauricio@fenelon.com.br

^fProfessor, Graduate Program in Dentistry, School of Health Sciences, University of Brasília, Faculdade de Ciências da Saúde, Departamento de Odontologia, Campus Darcy Ribeiro, 70910-900, Brasília, DF, Brazil. E-mail: ericalia70@gmail.com

Corresponding author: Patricia Maria Pizzo Reis. Discipline of Orthodontics, Dentistry Course, School of Health Sciences, University of Brasília; Orthodontist (private practice), Rua 5 norte, lote 3, sala 414, Albany Medical Center, Águas Claras, 71907-720, Brasília, DF, Brazil. E-mail: patriciapizzoreis@gmail.com. Phone: (+55 61) 98348-4228. Fax: (+55 61) 99904-1777

Declarations of interest: none

Solitary median maxillary central incisor in Hartsfield syndrome: a case report

ABSTRACT

Hartsfield syndrome is a rare and unique clinical combination of ectrodactyly and holoprosencephaly (HPE) with or without cleft lip and palate, as well as various additional characteristics. Although several genes responsible for HPE and ectrodactyly have been identified, the genetic origin of Hartsfield syndrome remains unknown, as there are few reports in the literature. The objective of this case report is to present dentofacial abnormalities in an 11-year-old boy with Hartsfield syndrome, who presented mental retardation, hearing loss, bilateral hand and foot ectrodactyly, HPE, solitary median maxillary central incisor (SMMCI) besides 12 dental agenesis.

KEY WORDS: Hartsfield syndrome, craniofacial anomalies, anodontia.

INTRODUCTION

Hartsfield syndrome results from heterozygous or biallelic variants in Fibroblast Growth Factor Receptor 1 (FGFR1).¹ It is characterized by co-occurrence of ectrodactyly and holoprosencephaly (HPE).^{2,3} Very often it includes midline defects, such as microcephaly, midface hypoplasia, cleft lip and/or palate, and a single central incisor.³ The first case was reported by Hartsfield in 1984⁴ and there have been just a few reports since then, affecting only males.

The clinical presentation of Hartsfield syndrome often includes developmental defects such as isolated hypogonadotropic hypogonadism (IHH), secondary hypernatremia, mild to severe intellectual disability, central diabetes insipidus, hypo- or hypertelorism, and malformed ears. There are also reports of skull defects, radial aplasia, vertebral anomalies, cardiac malformation, and ocular anomalies.¹

Although several causative genes for HPE and ectrodactyly have been identified, the genetic cause of Hartsfield syndrome is still being investigated.^{1-3,5} Dominant or recessive mutations of the FGFR1 are present in Hartsfield syndrome,^{1,2,6,7} consistent with the known roles of this receptor in vertebrate ontogeny. It is postulated that mutations in a single key developmental gene support the co-occurrence of HPE and ectrodactyly, despite the variable expression of the syndrome.^{8,9} The gene responsible for the syndrome remains unknown, however, it is speculated that a multifactorial origin with an important gene linked to the X chromosome is involved.^{3,9} This could explain the absence of the syndrome's occurrence in women, as well as its intrafamilial recurrence.^{3,9}

The description of oral and dental changes associated with this syndrome is scarce and poorly detailed in the scientific literature.^{2,3,6,8,9} The objective of this case report is to present the oral-dental aspects of an 11-year-old boy with a diagnosis of Hartsfield syndrome emphasizing the solitary median maxillary central incisor.

CASE REPORT

An 11-year-old male patient with diagnosis of Hartsfield syndrome was referred to the Dental Clinic of the University Hospital of Brasília due “poor tooth formation and absence of one of the upper central incisors”.

The clinical history revealed that the mother had a previous miscarriage at 2nd month of gestation. The child intra-uterus development was normal until the 7th month, when cerebral malformations were observed via ultrasound examination, but without

definitive diagnosis at this time. The child was born by cesarean delivery in the 38 weeks of gestation and remained in the Pediatric Intensive Care Unit for 4 days due to respiratory problems at birth. After hospital discharge, the child was referred to the International Center for Neuroscience and Rehabilitation (SARAH, Network of Rehabilitation Hospitals, Brasília, Brazil) where genetic mapping was performed. At 2 years old, the patient was diagnosed with Hartsfield syndrome. At 5 years old, he underwent cryptorchidism correction surgery.

As general characteristics, the patient presents HPE, hearing loss, hypernatremia, psychomotor developmental delay, moderate mental retardation and irritability. Currently, he is actively taking antipsychotic medication (periciazine) besides psychotropic medication (methylphenidate hydrochloride).

At extraoral examination, it was observed that the frontal facial analysis (Figure 1B) showed a correct proportion of the upper, middle and lower facial thirds, slightly deficient zygomatic projection, right and left ear shells lateralization, prominent ears, presence of an extra tubercle at the top of the left ear, left converging right eye strabismus, bilateral epicantal folds and broad nasal bridge. Lateral analysis (Figures 1A, 1C) showed a straight profile, both suitable chin-neckline and angle of chin-neckline. The nasolabial angle is closed.

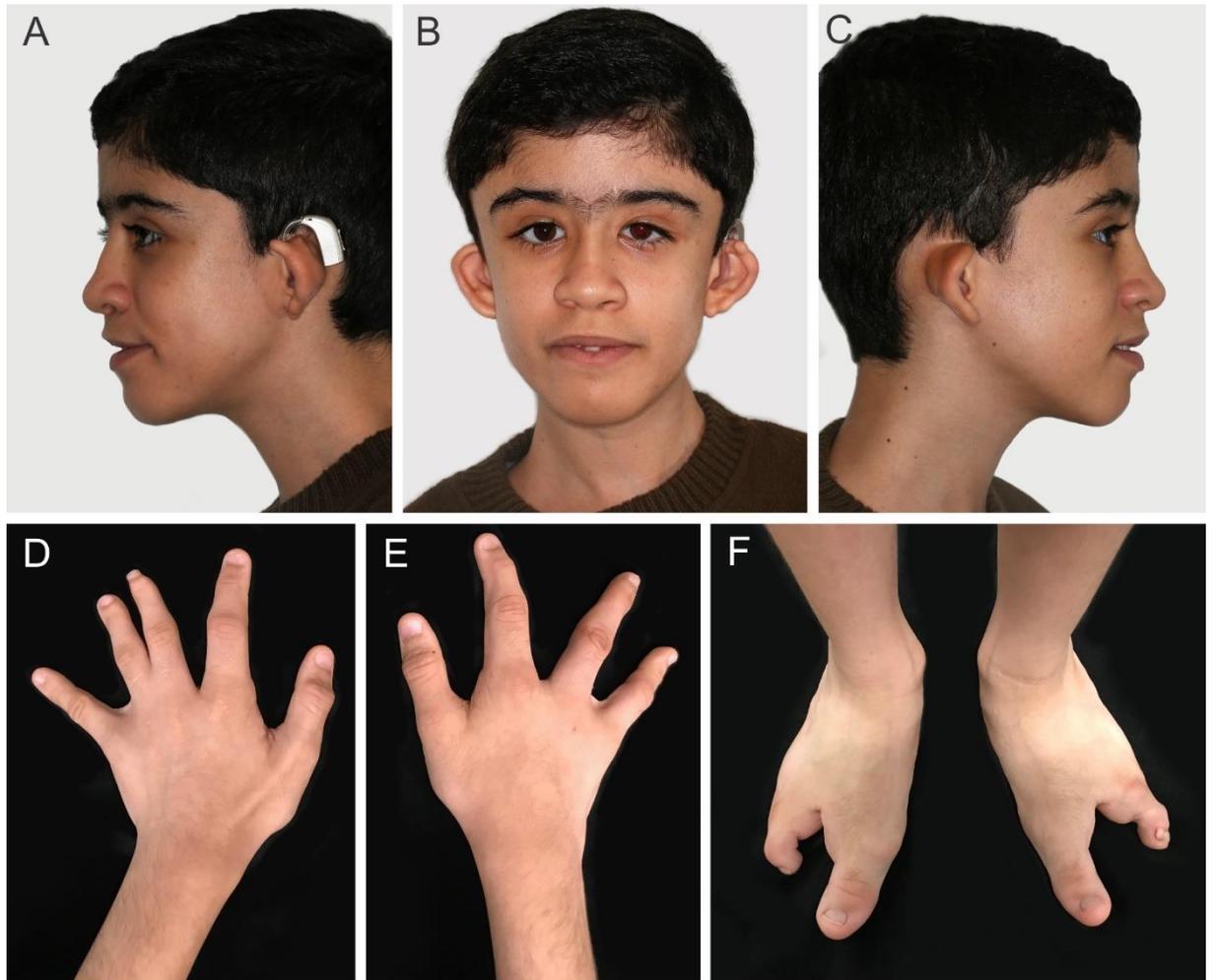


Figure 1 - Facial (1B) and profile photos, left and right (1A, 1C) - hypertelorism, convergent strabismus, broad nasal bridge, low implantation of malformed ears, extra tubercle at the top of the left ear, and straight profile. Bilateral ectrodactyly in the hands (1D, 1E). Complete absence of fingers 2, 3 and 4 of both feet (1F).

The patient presents bilateral ectrodactyly in the hands and feet. In the right hand (Figure 1E), there is a total absence of finger 3. The left hand (Figure 1D) presents all the fingers but shows the malformation of the distal phalanges of fingers 3 and 4 (Figure 2). Figure 1F shows the complete absence of fingers 2, 3 and 4 of both feet.



Figure 2 - Left hand radiograph showing malformation of the distal phalanges of fingers 3 and 4.

Intraoral analysis revealed that the patient was in the inter-transient period of mixed dentition, with good control of dental biofilm and absence of carious lesions. Figure 3 C showed that the permanent inferior central incisors had a conoid shape. Intraoral lateral photos showed a Class I molar relationship (Figures 3B, 3D). A SMMCI was identified, as well as a diastema between it and the lateral incisors (Figures 3C, 3E and 3F). In the frontal photo of the smile (Figure 3A), we can see the relationship between the single central incisor and the facial midline.

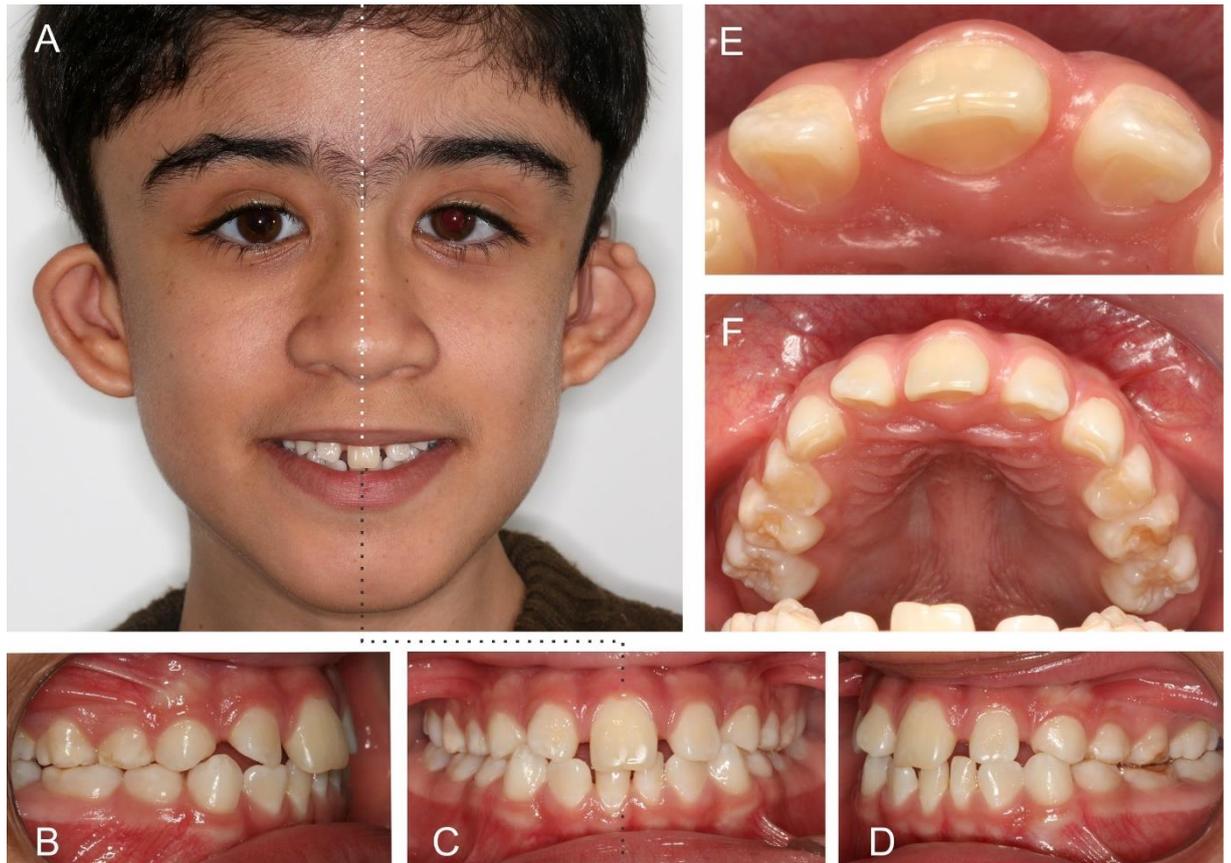


Figure 3 - Smiling facial photo (2A) with the presence of single incisor. Right (2B) and left (2D) lateral intraoral photos: relationship of deciduous canines and permanent molars in Class I. Frontal intraoral aspect (2C): the presence of a single upper permanent central incisor is noted. Upper arch: single permanent central incisor (2E, 2F).

According to cone-beam computed tomography (CBCT), 13 dental agenesis were identified (Figures 4C, 4D): upper central incisor (11 or 21), upper first premolars (14 and 24), upper and lower second premolars (15, 25, 35, and 45), lower second molars (37 and 47), and upper and lower third molars (18, 28, 38, and 48), characterizing oligodontia. Figures 4 A and 4 B show tomography images with the position of the permanent lower canines in buccally displace.

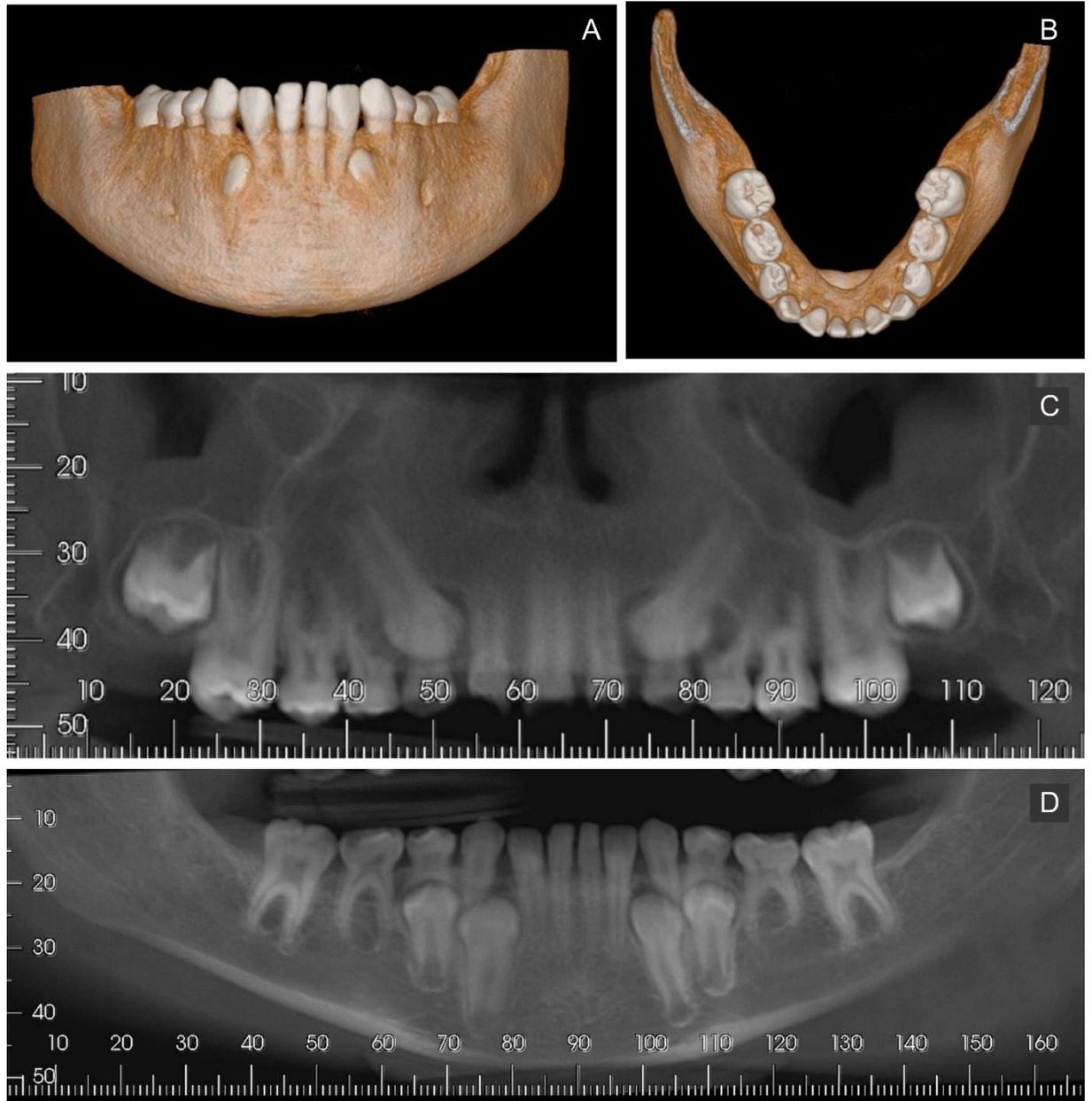


Figure 4 - Cone-Beam Computed Tomography with absence of tooth germs 1, 4, 5, 8 or 9, 12, 13, 16, 17, 18, 20, 29, 31, and 32. 4A – Mandibular front view; 4B – Mandibular axial view; 4C – Upper panoramic view; 4D – Lower panoramic view.

One fact that caught our attention was the position and shape of the SMMCI. Figures 5B, 5D and 5E show the position of this tooth practically in the midpalatal raphe, equidistant from the right and left upper lateral incisors. Regarding its shape (Figures 5A, 5C), we find it difficult to determine whether this incisor is tooth 11 or 21, with very similar mesiobuccal and distovestibular angles and a malformation in the middle of the incisal. Figure 5D shows tomography images with the position of the upper canines in lingual displace.

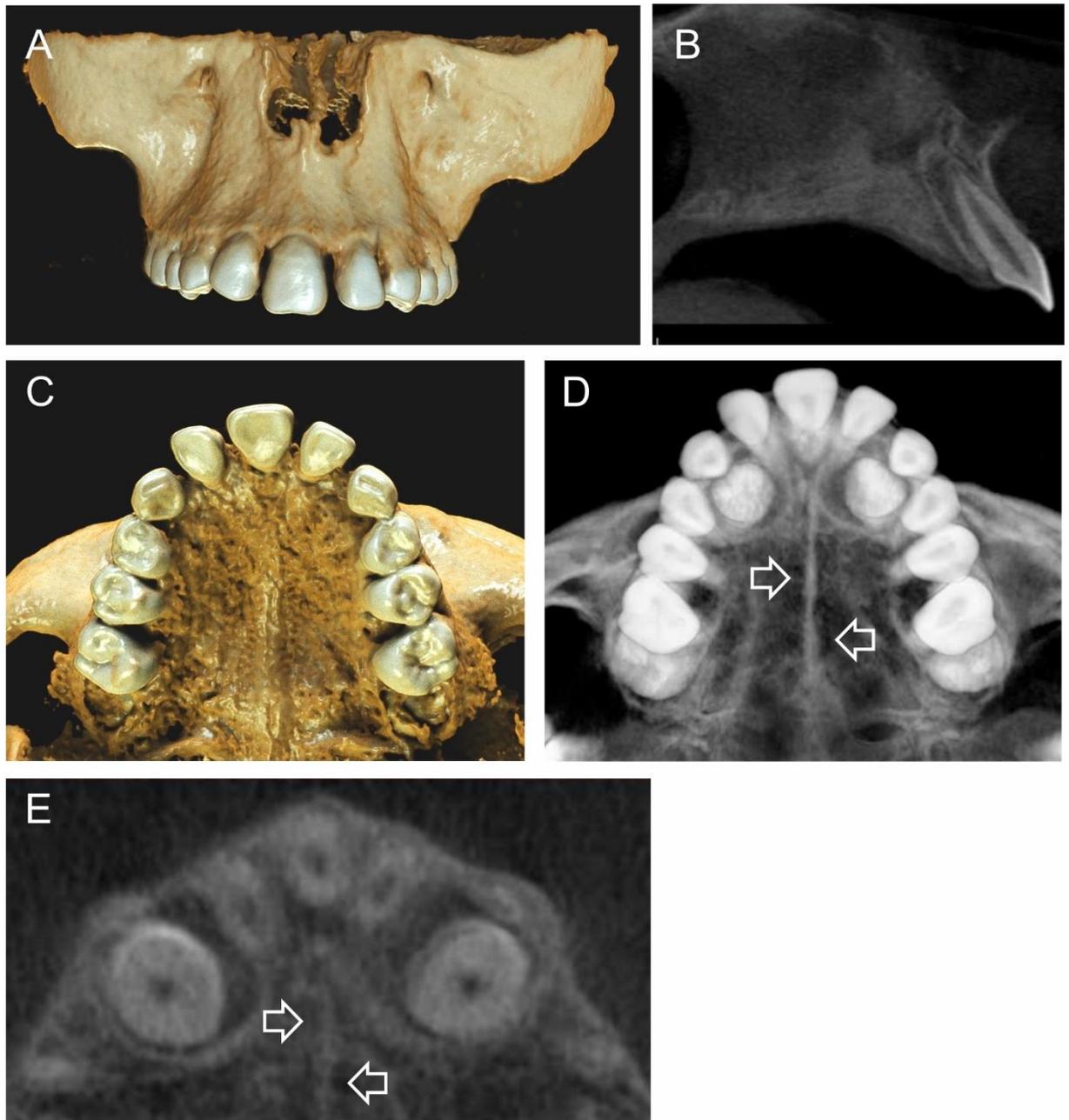


Figure 5 - Solitary median maxillary central incisor in relation to the midpalatal raphe (4A, 4B, 4C, 4E). The images show the position of the upper canines in lingual displace (4D).

Dental prophylaxis, fluoride application, and oral hygiene orientation was performed at the first session. In the second session, direct composite resin restorations were performed on the lower central incisors (31 and 41) to restore the correct mesiodistal dimension of these teeth. The patient was cooperative at the beginning of the treatment but showed fatigue and irritability quickly. Semiannual returns were scheduled for follow-up and conditioning for future orthodontic and rehabilitative treatment.

DISCUSSION

Hartsfield syndrome is a rare condition that involves simultaneous HPE (1: 10,000 births)⁷ and ectrodactyly (1: 18,000 births). The occurrence of cleft lip and palate in Hartsfield syndrome is variable² and was not present in the case described. Until January 2022, just 15 case reports or case series were identified at Pubmed.

An SMMCI syndrome is a rare malformation (1:50,000 live births), associated with defects of midline structures, including the nasal airways, craniofacial bones, and the brain (HPE), along with an increased risk of pituitary malfunction and malformation.¹⁰ This single incisor is symmetrical and can be present in the deciduous as well as in the permanent dentition.¹¹ The syndrome can occur as a mild form of the broad HPE-spectrum, but can also be associated with other characteristics. The etiology is still largely unknown,¹⁰⁻¹² but the syndrome is probably based especially on genetic causes. Early recognition of the syndrome is of great importance for establishing the diagnosis, for additional investigation, for possible treatment of associated anomalies and for the correct advice concerning the risk of inheritance of severe congenital birth defects, related to HPE. The presence of a single central incisor in this case is associated with HPE present in Hartsfield syndrome. The association of HPE with SMMCI in Hartsfield syndrome is being described for the first time in the literature, becoming a very important clinical finding. It is extremely important to call attention to the interesting and atypical shape of the single central incisor, since there is no clear laterality in its dental anatomy.

Descriptions of dental malformations or agenesis associated with Hartsfield syndrome are rare. Although absence of a central incisor has previously been reported in the literature,^{2,3} there is no mention of oligodontia. Oligodontia is defined as the absence of six or more teeth, excluding third molars.¹³ In this case, agenesis of nine teeth was identified, excluding third molars. Dental agenesis is the most common craniofacial malformation in humans and may occur as an isolated non-syndromic trait or be associated with several other syndromes or oral slits.¹⁴ Recent research suggests that both environmental factors and genetic regulation are involved in the etiology of this condition, with the former playing a more important role. The agenesis is a hereditary anomaly and suggested that transmission is determined by an autosomal dominant gene with incomplete penetrance and variable expressiveness.¹⁵ For this reason, recent efforts have focused on identifying specific genes that are involved in the regulation of dental development. More than 300 genes are expressed and

involved in teeth morphogenesis, including MSX1, PAX9, AXIN2, EDA, SPRY2, TGFA, SPRY4, WNT10A, FGF3, FGF10, FGFR2, and BMP4.^{16,17} Among these genes, PAX9, MSX1, AXIN2 and EDA are most frequently associated with non-syndromic dental agenesis.¹⁸ In this clinical case, we cannot make the association of Hartsfield syndrome with oligodontia since genetic mapping of this dental abnormality has not been done. But, as we said, we can associate this syndrome with SMMCI.

This patient's treatment decisions will impact his lifelong dental health and will have to consider the costs and benefits involving all his particularities, including the cognitive and psychological profiles. Prophylaxis, oral hygiene orientation, and re-anatomization of the lower central incisors were performed, and we chose to wait for eruption of the remaining permanent teeth to begin multidisciplinary planning of orthodontics and dental rehabilitation. Cases of oligodontia present a challenge for dentistry because they require careful planning that involves several specialties, prolonged time, and high treatment cost.¹³ Dentists and orthodontists can play an important role in this regard and should therefore be able to recognize the clinical features of this condition and know how to refer a patient for further diagnostic counselling. We need to understand that these number anomalies may involve treatments ranging from supervision of the development of dentition to cases of serial extraction, redistribution of spaces for future prosthetic rehabilitation, closure of spaces with orthodontics or even a combination of these treatment modalities.

Due to the diverse clinical and radiographic findings of patients with this syndrome, it is important that their dental and skeletal development is monitored. Multidisciplinary management in these cases is fundamental, so that treatment can be tailored to the patient's condition, to achieve maximum benefit (recovery of masticatory function, well-being, and quality of life), minimum risk, and care not to incur overtreatment. The intention of this work is also to show that this syndrome has a label, a set of signs and symptoms that must be known by dentists, thus facilitating its diagnosis. Making these dental changes evident in the diagnosis of deformities like this, increases the likelihood of patients with similar problems having a diagnosis by the dentist. The importance of the diagnosis is not only linked to the possible treatment modalities, but also from an emotional point of view. Qualitative research indicated an increase in anxiety and a worse quality of life related to mental health in individuals with oligodontics.¹⁹ Knowing the real disease or syndrome that the patient has

generates a great emotional comfort in those responsible and creates guidelines for therapeutic possibilities.

CONCLUSION

Due to the rarity of the syndrome, there are few cases documented in the literature (only fifteen) and descriptions of dental findings can complement the syndrome's description, aiding in future diagnoses. So far, in none of the published papers, an analogy has been made between HPE with SMMCI and Hartsfield syndrome. In the described case of an 11-year-old boy with Hartsfield syndrome, 13 dental agenesis were identified.

FUNDING

No grants or any other support funding were received for conducting this study.

CONFLICTS OF INTEREST

None to declare.

DATA AVAILABILITY

The data underlying this article are available in the manuscript.

REFERENCES

1. Simonis N, Migeotte I, Lambert N, Perazzolo C, de Silva DC, Dimitrov B, et al. FGFR1 mutations cause Hartsfield syndrome, the unique association of holoprosencephaly and ectrodactyly. *J Med Genet.* 50:585-92, 2013.
2. Lansdon LA, Bernabe HV, Nidey N, Standley J, Schnieders MJ, Murray JC. The use of variant maps to explore domain-specific mutations of FGFR1. *J Dent Res.* 96:1339-45, 2017.
3. Vilain C, Mortier G, Van Vliet G, Dubourg C, Heinrichs C, de Silva D, et al. Hartsfield holoprosencephaly-ectrodactyly syndrome in five male patients: further delineation and review. *Am J Med Genet A.* 149A:1476-81, 2019.
4. Hartsfield JK, Bixler D, DeMeyer WE. Syndrome identification case report: hypertelorism associated with holoprosencephaly and ectrodactyly. *Clin Dysmorphol.* 2:27-31, 1984.
5. Dhamija R, Kirmani S, Wang X, Ferber MJ, Wieben ED, Lazaridis KN, et al. Novel de novo heterozygous FGFR1 mutation in two siblings with Hartsfield syndrome: a case of gonadal mosaicism. *Am J Med Genet A.* 164A:2356-59, 2014.
6. Hong S, Hu P, Marino J, Hufnagel SB, Hopkin RJ, Toromanović A, et al. Dominant-negative kinase domain mutations in FGFR1 can explain the clinical severity of Hartsfield syndrome. *Hum Mol Genet.* 25:1912-22, 2016.
7. Palumbo P, Petracca A, Maggi R, Biagini T, Nardella G, Sacco MC, et al. A novel dominant-negative FGFR1 variant causes Hartsfield syndrome by deregulating RAS/ERK1/2 pathway. *Eur J Hum Genet.* 27:1113-20, 2019.
8. Oliver JD, Menapace DC, Cofer SA. Otorhinolaryngologic manifestations of Hartsfield syndrome: case series and review of literature. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 98:4-8, 2017.
9. Takenouchi T, Okuno H, Kosaki R, Ariyasu D, Torii C, Momoshima S, et al. Microduplication of Xq24 and Hartsfield syndrome with holoprosencephaly, ectrodactyly, and clefting. *Am J Med Genet A.* 158A:2537-41, 2012.
10. Hall RK. Solitary median maxillary central incisor (SMMCI) syndrome. *Orphanet J Rare Dis.* 1:12, 2006.
11. Scholtes E, Kawamoto T, Ockeloen CW, Kleefstra T, Carels CE. Solitary median maxillary central incisor syndrome. *Ned Tijdschr Tandheelkd.* 121:435-42, 2014.

12. Poelmans S, Kawamoto T, Cristofoli F, Politis C, Vermeesch J, Bailleul-Forestier J, et al. Genotypic and phenotypic variation in six patients with solitary median maxillary central incisor syndrome. *Am J Med Genet A*. 167A:2451-58, 2015.
13. Al-Ani AH, Antoun JS, Thomson WM, Merriman TR, Farella M. Hypodontia: an update on its etiology, classification, and clinical management. *Biomed Res Int*. 2017:9378325, 2017.
14. Arte S. Phenotypic and genotypic features of familial hypodontia [dissertation]. Helsinki, Finland: University of Helsinki; 2001.
15. Grahnén H. Hypodontia in the permanent dentition: a clinical and genetical investigation. *Odontol Revy*. 7:1-100, 1956.
16. Kapadia H, Mues G, D'Souza R. Genes affecting tooth morphogenesis. *Orthod Craniofac Res*. 10:237-44, 2007.
17. Alves-Ferreira M, Pinho T, Sousa A, Sequeiros J, Lemos C, Alonso I. Identification of genetic risk factors for maxillary lateral incisor agenesis. *J Dent Res*. 93:452-58, 2017.
18. Mitsui SN, Yasue A, Masuda K, Watanabe K, Horiuchi S, Imoto I, et al. Novel PAX9 mutations cause non-syndromic tooth agenesis. *J Dent Res*. 93:245-49, 2014.
19. Saltnes SS, Geirdal AØ, Saeves R, Jensen JL, Nordgarden H. Experiences of daily life and oral rehabilitation in oligodontia - a qualitative study. *Acta Odontol Scand*. 77:197-204, 2019.

CAPÍTULO 5

Van Gogh's sleep behind the starry night

VAN GOGH'S SLEEP BEHIND THE STARRY NIGHT

Patrícia Maria Pizzo Reis, Carolina Faber, Ana Paula Megale Hecksher Faber, Jorge Faber.

RESUMO

Vincent Willem Van Gogh foi um pintor holandês e sua saúde mental era notoriamente frágil e diversos psiquiatras tentaram diagnosticá-lo com base nas cartas que ele escreveu e recebeu ao longo da vida. As 903 cartas que sobreviveram ao tempo se transformaram numa rica fonte de informações sobre a vida do artista. Em paralelo, as evidências indicam que dificuldade em adormecer ou manter o sono, má qualidade do sono e sonolência diurna são alguns dos principais sintomas clínicos de distúrbios do sono observados em indivíduos com transtornos psiquiátricos. Além disso, a Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) é muito comum em pacientes com transtornos psiquiátricos, incluindo depressão, transtorno de estresse pós-traumático, transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia. O objetivo deste trabalho foi analisar e quantificar as queixas relacionadas ao sono nas cartas de Vincent e elencar vários hábitos ou condutas que estavam relacionados a uma baixa higiene do sono ou possível distúrbios do sono. Dois pesquisadores calibrados realizaram a coleta de dados na busca de trechos relacionados ao sono de Vincent e a fatores de risco para a SAOS nas cartas em inglês. Após esse passo, um terceiro pesquisador sênior identificou as convergências e divergências dos achados, discutiu os resultados e, quando necessário, arbitrou a inclusão ou exclusão das informações. Os achados foram categorizados em 11 *complaint groups* distintos. Os resultados descritivos demonstraram que Vincent possuía maus hábitos em relação ao sono, dormindo tarde, acordando cedo e muitas vezes relatando insônia. Se sentia cansado com frequência além de esgotamento, mal-estar, exaustão e dores de cabeça. Vincent era tabagista e ingeria bebida alcoólica com certa frequência. Ele possuía terríveis acessos de ansiedade, sem qualquer causa aparente, e depois uma sensação de vazio e fadiga mental. Ele próprio admitiu em suas cartas seu temperamento difícil, mau humor e seus acessos de raiva e crises nervosas. Vincent descreveu seu desânimo comparando sua vida a um “depósito de lixo e com cor de água suja”.

Concluimos que Vincent Van Gogh possuía má higiene do sono e tinha como hábitos de vida vários fatores de risco para o desenvolvimento de distúrbios do sono.

PALAVRAS-CHAVE

Síndrome da apnéia obstrutiva do sono, higiene do sono, transtornos do sono do ritmo circadiano, Vincent Van Gogh.

5.1 INTRODUÇÃO

Vincent Willem Van Gogh (Zundert, 30/03/1853; Auvers-sur-Oise, 29/07/1890) foi um pintor holandês que começou a se dedicar à arte aos 27 anos de idade e é considerado um dos maiores expoentes do pós-impressionismo. A saúde mental de Vincent era notoriamente frágil [1,2,3] e diversos médicos tentaram diagnosticá-lo com base em suas cartas [4,5]. A doença de Vincent foi caracterizada por surtos de distúrbio mental separados por intervalos de lucidez com intensa atividade criativa. Seus trabalhos foram valorizados apenas após a sua morte e abrangem mais de dois mil trabalhos incluindo 860 pinturas a óleo, grande parte das quais, concluídas nos seus últimos dois anos de vida. O seu irmão mais novo, Theodorus Van Gogh, foi uma figura primordial em sua vida, uma vez que o ajudou, o apoiou financeiramente e esteve ao seu lado durante grande parte dos anos. Ao longo da vida, eles mantiveram uma relação duradoura, mantida por correspondências prolíficas.

As cartas de Vincent Van Gogh são uma coleção de 903 cartas sendo 820 remetidas e 83 endereçadas a ele. Esse acervo representa uma importante fonte de informações sobre a vida do artista. Da coleção das cartas escritas por Vincent, 651 delas foram para seu irmão Theo e 7 para Theo e sua esposa Johanna Van Gogh-Bonger. Vincent também escreveu para sua irmã Willemien e outros parentes, bem como para artistas, como Paul Gauguin, Anthon Van Rappard e Émile Bernard. Das 83 cartas recebidas, 39 foram de Theo e duas de Theo e Johanna. Johanna passou muitos anos após a morte de seu marido em 1891 compilando as cartas, que foram publicadas pela primeira vez em 1914. A última carta de Vincent foi escrita para seu irmão Theo em 23 de julho de 1890, seis dias antes de cometer suicídio em Auvers-sur-Oise, na França, aos 37 anos. Elas estão disponibilizadas no site *Vincent Van Gogh the letter* [6] do Museu de Van Gogh (Amsterdã, Netherlands).

Uma leitura casual das cartas mostra que as escritas por Vincent contém muitas queixas relacionadas ao seu sono. Os distúrbios do sono ocorrem em associação com grande número de transtornos psiquiátricos [7,8,9] numa prevalência de 40,75% [8]. SAOS, parassonia, narcolepsia, distúrbio do ritmo circadiano e síndrome das pernas inquietas/movimento periódico dos membros já foram associados [8].

Em paralelo sabe-se que é muito importante reconhecer e tratar a SAOS quando ela ocorre em um indivíduo com transtorno psiquiátrico. A SAOS resulta em

uma hipóxia crônica intermitente e despertares do sono levando à sua fragmentação, que demonstrou levar a uma deterioração neurocognitiva e do humor em indivíduos que gozam de saúde mental [9,10]. Em indivíduos que já possuem desregulação do humor e possível déficit neurocognitivo, é provável que o mesmo grau de hipóxia e fragmentação do sono possa resultar em maior descompensação do transtorno psiquiátrico [11].

Não encontramos trabalhos que avaliaram as queixas de sono de Vincent. Assim, o objetivo geral deste trabalho foi analisar as queixas relacionadas ao sono reportadas por Vincent nas cartas que ele trocou com seu irmão, demais parentes e artistas. Os objetivos específicos foram quantificar essas queixas e elencar vários hábitos ou condutas que estavam relacionados a uma baixa higiene do sono ou distúrbios do sono.

5.2 MATERIAL E MÉTODO

5.2.1 Análise das cartas de Vincent Van Gogh e extração dos dados

Dois pesquisadores calibrados realizaram de forma independente uma análise textual das 903 cartas em inglês bem como das notas feitas pelo Museu de Van Gogh. Essa coleta de dados buscou fatores relacionados à higiene do sono, fatores de risco para SAOS e sinais e sintomas ligados aos distúrbios respiratórios do sono. A extração dos dados foi feita de duas formas diferentes.

Um dos pesquisadores fez uma busca textual por palavras-chave (*key Words-KW*). As palavras-chave selecionadas foram: *sleep, insomnia, sleeplessness, awake, tired, dejected, weak, exhaustion, cigar(s), tobacco, smoke pipe, headache, malaise, unwell, ill, anxious, anxiety, suicide, nervous, angry, beer, wine, drink (drank, drunk, drinking), sad, sadness e depressed*. Outro pesquisador leu as cartas de forma detalhada e completa (*Reading-R*). Os dois pesquisadores extraíram os trechos das cartas que se enquadravam nos critérios de busca e os salvaram em arquivos separados.

Após esse passo, os dois pesquisadores se reuniram com um terceiro pesquisador mais senior para conciliar os achados. Esse pesquisador identificou as

convergências e divergências dos achados, discutiu os resultados e, quando necessário, arbitrou a inclusão ou exclusão das informações.

Os dados extraídos foram classificados em 11 *complaint groups* (CG) distintos como forma de classificar as cartas por diferentes assuntos relacionados à higiene do sono, fatores de risco para SAOS e sinais e sintomas ligados à distúrbios respiratórios do sono. Os CG foram: *sleep hygiene, insomnia, tiredness and exhaustion, smoke and pipe, headache, malaise and unwell, anxious and anxiety, suicide, nervous and angry, alcohol ingestion* e *sadness*.

5.3 RESULTADOS

Algumas cartas foram classificadas em mais de um CG pois traziam queixas pertinentes a mais de uma dimensão de problemas.

Um total de 132 cartas juntamente com as notas do Museu apresentaram relatos relacionados aos 11 *complaint groups*. A leitura completa das cartas acarretou a extração de trechos de 100 cartas e a análise por palavras-chave permitiu a extração de dados de 62. Pode-se verificar que das 132 cartas, 110 foram endereçadas ao irmão de Vincent e 3 a Theo e sua esposa Jo.

A Tabela 1 resume as cartas estratificadas pelos 11 *complaint groups*. Um total de 18.68% das 903 cartas trazia alguma queixa relacionada à higiene do sono, fatores de risco para SAOS e sinais e sintomas ligados aos distúrbios respiratórios do sono.

Complaint groups	Search Terms	Letters	Percentage
<i>Sleep hygiene</i>	<i>Sleep</i>	89*, 118*, 126*, 217, 681*	1.99%
	<i>Asleep</i>	89*, 118*, 126*, 703*	
	<i>Others</i>	57, 107, 123, 125, 127*, 141*, 234, 342 , 430, 452, 681*, 704*	
<i>Insomnia</i>	<i>Insomnia</i>	735	1.32%
	<i>Sleeplessness</i>	231*, 237	
	<i>Sleep</i>	222, 230*, 261, 266*, 355*, 361, 463*	
	<i>Awake</i>	365*, 410	
<i>Tiredness and exhaustion</i>	<i>Tired</i>	102, 141*, 173, 228*, 245, 258*, 260, 272*, 308, 310, 366, 512, 635*, 703*, 705*, 714, 726, 745	3.99%
	<i>Dejected</i>	293	
	<i>Weak</i>	202*, 230*, 306*, 309, 370*, 378*, 738	
	<i>Exhaustion</i>	202*, 341, 704*, 705*	
	<i>Others</i>	93*, 364*, 558*, 743, 855, 866, 877, 878	
<i>Smoke and pipe</i>	<i>Cigar(s)</i>	238	2.20%
	<i>Tobacco</i>	90, 93*, 133, 262, 768, 779	
	<i>Smoke pipe</i>	5, 59, 61, 89*, 93*, 228*, 241, 272*, 355*, 367, 558*, 663*, 696, 750*, 760*, 764*	
<i>Headache</i>	<i>Headache</i>	202*, 203*, 246, 269, 370*	0.55%
<i>Malaise and unwell</i>	<i>Malaise</i>	203*, 368	1.44%
	<i>Unwell</i>	372*, 409*	
	<i>Ill</i>	203*, 378*, 558*, 857, 874, 875	
	<i>Others</i>	202*, 851, 864, 558*, 733	
<i>Anxious and anxiety</i>	<i>Anxious</i>	231*, 364*, 365*, 682	1.00%
	<i>Anxiety</i>	203*, 390*, 702, 764*	
	<i>Others</i>	779*	
<i>Suicide</i>	<i>Suicide</i>	127*, 154*, 401, 764*, 765, 776	0.66%
<i>Nervous and angry</i>	<i>Nervous</i>	202*, 244, 266*, 282, 372*, 409*, 849, 862	1.55%
	<i>Angry</i>	750*	
	<i>Others</i>	230*, 364, 797, 833, 846	
<i>Alcohol ingestion</i>	<i>Beer</i>	127*	1.77%
	<i>Wine</i>	602, 635, 738*, 760*, 764	

	<i>Drink</i>	127, 258*, 464, 602, 635*, 645, 650, 662, 663*, 738*, 750*, 760*, 782, 787, 883	
	<i>Sad</i>	108, 117, 463*, 754, 776, 804, 815, 863	
<i>Sadness</i>	<i>Sadness</i>	162, 898	2.21%
	<i>Depressed</i>	202*, 220, 548	
	<i>Others</i>	51, 93*, 102*, 154*, 306*, 390*, 816	
Total			18.68%

Tabela 1 – Tabela com as cartas estratificadas pelos 11 *complaint groups*, suas respectivas porcentagens, numerações e as palavras utilizadas na busca, quando este foi o método de extração do dado. O CG *sleep hygiene* incluiu as palavras *sleep*, *asleep* e *others*; o *insomnia* incluiu *insomnia*, *sleeplessness*, *sleep* e *awake*; o *tiredness and exhaustion* incluiu *tired*, *dejected*, *weak*, *exhaustion* e *others*; o *smoke and pipe* incluiu *cigar(s)*, *tobacco* e *smoke pipe*; o *malaise and unwell* incluiu *malaise*, *unwell*, *ill* e *others*; o *anxious and anxiety* incluiu *anxious*, *anxiety* e *others*; o *nervous and angry* incluiu *nervous*, *angry* e *others*; o *alcohol ingestion* incluiu *beer*, *wine* e o verbo *drink* (*drink*, *drank*, *drunk*, *drinking*); o *sadness* incluiu *sad*, *sadness*, *depressed* e *others*. O termo *others* refere-se às cartas que não utilizaram palavras chave na sua busca mas sim quando o contexto geral da carta se referia à determinado *complaint group*. * Cartas repetidas em mais de uma categoria.

Os relatos de Vincent variaram de natureza e cobriam diferentes aspectos de seu sono. Vincent mantinha maus hábitos em relação à higiene do sono: ele dormia tarde (Letters; L: 89, 107, 118, 127, 141, 217, 342, 430), acordava cedo (L: 123, 125, 126, 234) e sofria de insônia. O termo insônia foi escrito em apenas uma carta (L: 735). Apesar desta palavra ter sido pouco escrita em suas cartas, Vincent dormia muito mal ou não dormia (L: 222, 231, 237, 261, 266, 355, 361, 365, 410, 463).

As queixas pertencentes ao CG *tiredness and exhaustion* foram as mais prevalentes estando presente em quase 4% das cartas. Vincent iniciou uma carta (L: 228) pedindo desculpas pela escrita desleixada devido ao cansaço, mas que queria escrever mesmo assim. Ele descreveu seu cansaço com bastante lucidez quando relatou que não estava trabalhando muito naquela ocasião pois trabalhou duro por vários meses sem parar e sentia naquele momento uma fraqueza ou cansaço que não conseguia superar (L: 309). Em uma situação, ele se queixou para Theo que deveria continuar trabalhando, mas que sentia uma sensação de cansaço que o oprimia uma

vez ou outra, uma fraqueza geral que continuava recorrente e que ele deveria fazer algo ou então iria piorar (L: 364). A exaustão de Vincent ora deu ênfase a uma “*exaustão nervosa*” ora se referiu à exaustão de esgotamento e cansaço (L: 202, 341, 558, 704).

Vincent fumava cachimbo e até o recomendara a amigos, alegando melhorar o ânimo, coisa que lhe faltava em alguns momentos (L: 5). Seu hábito de fumar cachimbo foi retratado em 6 dos seus 35 autorretratos (Figure 1) [12]. Ele também ingeria bebida alcóolica com frequência, e as cartas sugeriram ser primeiramente cerveja (L: 127) e vinho (L: 602, 738, 764). Em certa ocasião afirmou que não sabia se era ruim beber demais (L: 650) e também escreveu que se a tempestade dentro dele rugisse alto ele beberia muito para se atordoar (L: 645).



Figure 1 – Autorretratos de Vincent com o cachimbo em boca. A: *Self-portrait with pipe and glass, 1887*; B: *Self-Portrait with pipe and straw hat summer, 1888*; C: *Self-portrait with straw hat and pipe summer, 1887*; D: *Self-portrait Paris Mar/Jun, 1886*; E: *Self-portrait bandaged ear and pipe, 1889*; F: *Self-portrait with pipe, 1886*.

O CG *headache* foi visualizado em 7 cartas e a dor de cabeça de Vincent sempre foi descrita junto com outros sinais e sintomas: febre, ansiedade, dor de dente

(L: 203), “exaustão nervosa” (L: 202, 203), sensação de entorpecimento desagradável (L: 269), tontura e grau de enfraquecimento (L: 370).

Vincent registrou que não era competente para determinar se a sua sensação de mal-estar possuía uma causa física ou “nervosa” (L: 372), e que, por vezes, essa sensação tomava conta dele e nada mais funcionava (L: 203). Vincent acreditava que o sucesso ou o fracasso de um desenho também tinha muito a ver com o humor e a condição da pessoa e é por isso que fazia o possível para ficar lúcido e alegre (L: 203). Na carta 368 ele descreveu que teve o pior mal-estar da sua vida e, quase cinco meses depois, Vincent tornou a narrar que nas três semanas anteriores não estava bem, que estava preocupado com várias coisas que surgiram, além de ter adquirido um resfriado e estava nervoso. E que, para mudar essa situação, ele decidiu ir para casa dos pais mesmo sendo algo que ele era relutante em fazer (L: 409). O CG *malaise and unwell* também foi registrado em uma carta para Anna Van Gogh-Carbentus e Willemien Van Gogh onde Vincent escreveu que não estava bem por uns dias, mas que naquele momento, se sentia revigorado e acreditava não sentir mais nada de errado por um bom tempo (L: 733). Em nova carta à mãe e irmã, um ano e três meses depois, escreveu que ficou mais de dois meses sem escrever e trabalhar por tamanha indisposição (L: 864).

Ele possuía terríveis acessos de ansiedade (CG-*anxious and anxiety*) sem qualquer causa aparente, além de uma sensação de vazio e fadiga mental (L: 764). Em suas cartas, admitia possuir um temperamento difícil, mau humor e acessos de raiva e crises “nervosas” (L: 203, 364).

Um dos temas mais ricos e detalhados nas correspondências do pintor e o segundo mais prevalente (2.21%) foram os relacionados ao CG *sadness*. Vincent descreveu seu desânimo comparando sua vida a um “depósito de lixo e com cor de água suja” (L: 306) ou ainda que estava tão deprimido que isso o afastou do trabalho e ele esperava que Theo pudesse o iluminar (L: 220). Esse humor triste o afetava com frequência e ele se sentia impotente, não conseguindo dormir e nem comer, o enfraquecendo bastante (L: 463). Nos seus últimos meses de vida escreveu ao irmão que não conseguia trabalhar havia dois meses e que as coisas não iam bem, que estava muito triste e entediado. Contou ainda que havia até chegado cartas de membros da família mas ele ainda não havia lido por melancolia e falta de coragem (L: 863). Em duas cartas (L: 127, 764) ele narrou que todos os dias tomava o remédio

que o incomparável Dickens prescrevia contra o suicídio que consistia numa taça de vinho ou cerveja, um pedaço de pão com queijo e um cachimbo de tabaco. Já desejou não ter que viver muito tempo e sempre que isso o deprimia além da medida, procurava pensar que era apenas um sonho ruim e terrível e que aprenderia algo com isso (L: 154). Na carta 765, escreveu ao irmão dizendo que se não fosse a amizade deles ele seria mandado de volta ao suicídio. A última carta de Vincent foi escrita para seu irmão Theo seis dias antes de cometer suicídio aos 37 anos.

Vincent apontou ter tido conjuntivite (L: 308, 310, 313), gonorréia (L: 237), dor de estômago (L: 369, 378, 557, 602) e teve dois episódios de auto envenenamento por ingestão de terebentina, que é um solvente que utilizava em seu trabalho (L: 797, 835). Em um período de cinco meses (dezembro/1888 a maio/1889) o pintor foi internado por problemas psiquiátricos três vezes, mas não teve um diagnóstico firmado. Além dessas internações psiquiátricas, ele foi acometido de alucinações (L: 743), perda de memória (L: 763), ataques epiléticos (L: 772, 807), desejo de morrer cedo (L: 154), episódios depressivos (L: 202, 220, 390) e chegou a cortar a própria orelha (L: 728).

5.4 DISCUSSÃO

Os distúrbios do sono são comumente observados na população em geral e em indivíduos com doenças psiquiátricas. Na verdade, as pesquisas sugerem que os indivíduos com transtornos psiquiátricos correm um risco maior de apresentar transtornos de sono em comparação com a população em geral [7,13]. O trabalho de Hombali et al. [8] verificou que a prevalência de sintomas de distúrbios do sono em uma amostra psiquiátrica foi de 40.75%. A prevalência de narcolepsia, distúrbio respiratório do sono, síndrome das pernas inquietas/movimento periódico dos membros, distúrbio do ritmo circadiano e parassonia foi de 12.50%, 14.50%, 14.75%, 4.5% e 13.75% respectivamente. Esses sintomas foram associados com a idade, baixa atividade física e transtorno de ansiedade.

Vincent mantinha maus hábitos em relação à higiene do sono: ele dormia tarde e acordava cedo. Em algumas cartas (L: 89, 118, 141, 217, 342) ele fez questão de mencionar que já era tarde da noite enquanto escrevia ou que todos já haviam dormido e ele permanecia acordado. Já relatou ter acordado bem cedo e que saíra de casa por volta das 6 da manhã (L: 126) ou que esteve em uma loja às 5 da manhã (L: 234). Além dos maus hábitos de sono, Vincent dormia muito mal ou não dormia. A palavra

insônia apareceu em apenas uma carta mas esta palavra era relativamente nova na época e pouco utilizada [14]. Vincent descreveu que estava terrivelmente fraco uma semana antes por insônia, mas que naquele momento estava melhor, com mais ânimo e mais calmo (L: 230). Doze dias após escreveu novamente que, por três semanas, sofreu de insônia mas se referiu a esta privação de sono usando a palavra *sleeplessness* (L: 237). Relatou em outras situações o seu desejo de dormir mais e melhor e que isso melhoraria até o seu estado de espírito (L: 266), ou ainda, dando a dica ao seu irmão que estava lutando com a insônia com uma dose muito forte de cânfora no seu travesseiro e colchão (L: 735). A insônia já foi registrada como sendo mais comum em pacientes com transtornos psiquiátricos [15]. Após o registro da primeira coocorrência da Apnéia Obstrutiva do Sono (AOS) e insônia [16] houve um aumento do interesse por essa associação. Isso pode ser devido ao fato dos pacientes com AOS e insônia sofrerem mais de deficiências diurnas [17,18,19] e redução da qualidade de vida [17,20] em comparação com pacientes com OAS ou insônia isoladas, ou ainda, devido ao fato dos portadores de AOS serem vulneráveis à insônia e vice-versa [21].

As queixas mais frequentes em suas cartas foram relacionadas ao cansaço e exaustão (*CG-Tired and aexhaustion*). Vincent se queixou de estar com a mente cansada como uma bateria elétrica descarregada (L: 726) ou que sua força desapareceu e que ele estava muito cansado depois de uma curta caminhada e que deveria fazer algo sobre isso (L: 366). Ele sentia que “seu espírito estava cansado, sua alma desencantada, seu corpo doentio e ele estava caindo nas profundezas do mais amargo desânimo. Ele sentiu um veneno mortal rastejando em seu coração enrugado” (L: 93). Chervin [22] verificou que a fadiga, cansaço e exaustão foi a reclamação mais prevalente em seu estudo perfazendo $\frac{3}{4}$ ou mais dos seus pacientes com SAOS. Na carta 558 ele disse a Theo que estava muito exausto e sobrecarregado e acabou tornando tudo pior por ainda estar fumando muito e, relatou ainda em outra ocasião, que a única coisa que melhorava o seu cérebro cansado, que o confortava e distraía era uma bebida forte ou bastante fumo (L: 635).

Vincent era tabagista e esse hábito é um fator de risco para o desenvolvimento de distúrbios respiratórios do sono [23], inclusive a SAOS [24]. Ele disse que “redescobriu em seu cachimbo um velho e verdadeiro amigo e que eles nunca mais se separariam” (L: 61), e que, quando não dormia, achava muito agradável fumar

cachimbo durante a noite, com tudo calmo e o amanhecer, se tornava glorioso (L: 355). Também narrou que estava fumando tanto cachimbo que estava tendo vertigens (L: 696), ou então, que nas ruas de Londres eles vendiam belas violetas que floresciam duas vezes por ano e que ele havia comprado algumas para a Sra. Jones, na tentativa de compensar o cachimbo que ele fumava de vez em quando, principalmente à noite no parquinho. Terminou ainda dizendo que o tabaco de lá era bastante forte (L: 93).

Além de fumante, Vincent ingeria bebida alcóolica com frequência e as queixas relacionadas ao sono são amplamente prevalentes em pessoas com dependência de álcool. Essa associação não se refere apenas à insônia mas também às anormalidades circadianas, curta duração do sono, AOS e distúrbio de movimento relacionado ao sono [25]. Dentre os vários fatores relacionados à higiene do sono, o consumo de álcool antes de dormir e a excitação emocional foram associados aos sintomas de pacientes com AOS [26]. Vincent declarou que seu estômago fraco era consequência da quantidade enorme de vinho ruim que ingeriu quando esteve em Paris (L: 602) e assumiu que o álcool pode ter sido uma das grandes causas da sua loucura (L: 760).

A ansiedade na vida de Vincent pôde ser vista na carta 231 onde relatou que os últimos 15 dias haviam sido de muita ansiedade uma vez que depois de pagar o padeiro havia sobrado apenas 3 ou 3,5 florins e que ele não tinha praticamente nada para comer a não ser pão preto e café. Em julho de 1883 ele novamente relatou sua ansiedade sobre trabalho e dinheiro e disse a Theo que estava muito ansioso e gostaria de vê-lo pois o irmão era a única pessoa que ele conseguia conversar sobre determinados assuntos (L: 364). Um dia depois, Vincent escreveu novamente ao irmão (L: 365) iniciando a correspondência relatando uma sensação de ansiedade e mal-estar desde a carta anterior e que isso o manteve acordado a noite toda. Três meses depois, uma nova carta (L: 390) a Theo abordou que ele estava dominado por um sentimento de grande ansiedade e desânimo e que ele precisava encontrar consolo para isso pois poderia se oprimir de forma insuportável. Desabafou também que estava muito ansioso para provar que poderia pagar suas próprias dívidas (L: 682, 702). No final de abril de 1889, pouco antes de ser admitido em St. Remy, Vincent escreveu para sua irmã Wilhelmina (764) descrevendo que não conseguia descrever com precisão como era a coisa que sentia. Ele possuía terríveis acessos de

ansiedade, sem qualquer causa aparente, e depois uma sensação de vazio e fadiga mental. A literatura atual sugere que os distúrbios do sono estão associados aos transtornos de ansiedade [27] e que especificamente a AOS está associada também à depressão [28,29]. Uma meta-análise mostrou que a prevalência combinada de sintomas depressivos e ansiedade em pacientes com AOS é de 35% e 32%, respectivamente. As análises quantitativas e qualitativas mostraram que, apesar das diferenças metodológicas, os sintomas depressivos e ansiedade são mais frequentes em pacientes com SAOS do que na população em geral [30].

O CG *sadness* foi o segundo mais citado (2.21%). Vincent não se queixava apenas de ansiedade mas seu humor triste o afetava com frequência e ele se sentia impotente, não conseguindo dormir e nem comer, o enfraquecendo bastante (L: 463). Mesmo quando se sentia bem uma “tristeza profunda” ainda o acompanhava (L: 754) e já chegou a ficar dentro de um quarto sem sair por dois meses sem saber o porquê (L: 804). A melancolia muitas vezes tomava conta dele e que ele se sentia profundamente triste (L: 815). Vários estudos indicam que a AOS é muito comum em pacientes com transtornos psiquiátricos, incluindo depressão [31], transtorno de estresse pós-traumático, transtorno afetivo bipolar e esquizofrenia [32,33,34,35]. Adicionalmente, os pacientes com diagnóstico de AOS têm maior prevalência de comorbidades psiquiátricas em comparação com a população em geral [36]. No entanto, alguns estudos não conseguiram mostrar uma correlação significativa entre AOS e transtorno psiquiátrico [37,38] e, quando a associação foi observada, o mecanismo subjacente de tal relação não foi totalmente elucidado. Alguns estudos sugerem que a alta prevalência de doenças mentais na AOS pode estar relacionada à fragmentação do sono ou má qualidade do mesmo [39,40]. A natureza intermitente dos transtornos de Vincent, o início repentino das crises e seu rápido retorno à normalidade foram muito notáveis. Vincent atribuiu seu temperamento, mau humor, depressão e o fato de muitas vezes ser antissocial à falta de emprego, às noites que passou nas ruas frias e às decepções que sofreu com a família e amigos. Ele afirmou ser bastante nervoso e por vezes até despejou “óleo nas chamas quando não obtivera simpatia” (L: 244) ou desabafou que estava nervoso pois gostaria de dormir um pouco de vez em quando para poder fazer o seu melhor e não conseguia (L: 266). Na carta 282 ele narrou que estava há 5 ou 6 dias sem dinheiro e isso travava o seu trabalho e o deixava sempre nervoso pois ele tinha medo de ter escrito ou feito algo que o irmão

desaprovasse. Na carta 364 ele registrou para o irmão que não estava bem, não sabia se era febre ou nervosismo, uma sensação incômoda que ele não conseguia se livrar. Em 1890, Vincent citou também se sentir doente tendo crises nervosas graves e delírio (L: 849).

Das 132 cartas selecionadas, 46 foram escritas quando Vincent morou em Hague e 30 em Arles. Em 20 de fevereiro de 1888 Vincent chegou em Arles e viveu o período mais criativo de sua carreira. Nos 444 dias em que lá viveu, produziu mais de 200 quadros, fez mais de 100 desenhos e escreveu aproximadamente 150 cartas, numa intensidade impressionante. Foi nesta cidade que Vincent pintou seu famoso quadro O Quarto da casa amarela, onde morou com Gauguin. Foi após uma briga com Gauguin que Vincent cortou um pedaço de sua própria orelha. Esta também foi uma fase em que os transtornos psiquiátricos começaram a ser percebidos. Pouco mais de um ano morando em Arles, os habitantes levaram à polícia um abaixo-assinado com 30 nomes pedindo a internação do pintor e acusando-o de ser perigoso para mulheres e crianças. Van Gogh foi internado em St. Remy e foi lá que pintou uma de suas obras mais conhecidas, a Noite Estrelada. Enquanto estava neste sanatório sofreu alucinações e pensamentos suicidas. Em maio de 1889 descreveu seu desejo de morrer dizendo "...nada teria sido tão agradável para mim como nunca mais acordar. Atualmente, esse horror da vida já é menos pronunciado e a melancolia menos aguda. Mas ainda não tenho vontade alguma, quase nenhum desejo e tudo o que tem a ver com a vida cotidiana, por exemplo, a vontade de rever os amigos é quase nula. É por isso que ainda não devo sair daqui pois teria melancolia por tudo. Foi apenas nestes últimos dias que a repulsa pela vida mudou radicalmente. Ainda há um caminho a percorrer para a vontade e a ação" (L: 776). Os distúrbios do sono podem ter um impacto negativo no curso e no tratamento de doenças psiquiátricas aumentando o risco de recaída do transtorno depressivo maior [41], das intenções suicidas [42,43] e do desenvolvimento do transtorno afetivo bipolar ou episódios psicóticos na esquizofrenia [44,45]. A última carta de Vincent foi escrita para seu irmão Theo em 23 de julho de 1890, seis dias antes de cometer suicídio em Auvers-sur-Oise, na França, aos 37 anos.

5.5 CONCLUSÃO

Uma avaliação quantitativa cuidadosa dos dados das cartas do artista indicou que Vincent sofria de uma série de sintomas manifestados por cansaço e exaustão frequentes, indisposição e mal-estar, dores de cabeça recorrentes, dificuldade de dormir e má higiene do sono (dormindo tarde, acordando cedo e muitas vezes relatando insônia). Ele possuía terríveis acessos de ansiedade, sem qualquer causa aparente, e depois uma sensação de vazio e fadiga mental. Ele próprio já admitiu em suas cartas seu temperamento difícil, mau humor e seus acessos de raiva e crises nervosas. Sua condição foi exacerbada por seu *modus vivendi*, que foi marcado por nutrição inadequada, tabagismo crônico, etilismo frequente e depressão incapacitante o suficiente para provocar automutilação e, por fim, suicídio. Concluímos que Vincent Van Gogh possuía má higiene do sono e tinha como hábitos de vida vários fatores de risco para o desenvolvimento de distúrbios do sono.

5.6 REFERÊNCIAS

1. Voskuil PH. Vincent van Gogh's malady: a test case for the relationship between temporal lobe dysfunction and epilepsy? *J Hist Neurosci* 1992;1(2):155-62. doi: 10.1080/09647049209525527
2. Voskuil PHA. Van Gogh's disease in the light of his correspondence. *Front Neurol Neurosci* 2013;31:116-25. doi:10.1159/000343265
3. Arnold WN. The illness of Vincent van Gogh. *J Hist Neurosci* 2004;13(1):22-43. doi: 10.1080/09647040490885475
4. Arenberg IK, Countryman LF, Bernstein LH, Shambaugh Jr GE. Van Gogh had Menière's disease and not epilepsy. *JAMA* 1990;264(4):491-3.
5. Blumer D. The illness of Vincent van Gogh. *Am J Psychiatry* 2002;159(4):519-26.
6. Vincent van Gogh The Letters [Internet]. Van Gogh Museum [updated 2020 Jan; cited 2021 Apr 4]. Available from: vangoghletters.org/vg
7. Benca RM, Obermeyer WH, Thisted RA, Gillin JC. Sleep and psychiatric disorders. A meta-analysis. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49(8):651-68. doi: 10.1001/archpsyc.1992.01820080059010.
8. Hombali A et al. Prevalence and correlates of sleep disorder symptoms in psychiatric disorders. *Psychiatry Res* 2019;279:116-122. doi: 10.1016/j.psychres.2018.07.009
9. Ferini-Strambi L, Marelli S, Galbiati A, Castronovo C. Effects of continuous positive airway pressure on cognition and neuroimaging data in sleep apnea. *Int J Psychophysiol* 2013;89(2):203-12. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2013.03.022
10. Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. *Respirology* 2013;18(1):61-70. doi: 10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x
11. Gupta MA, Simpson FC. Obstructive sleep apnea and psychiatric disorders: a systematic review. *J Clin Sleep Med* 2015;11(2):165-75. doi:10.5664/jcsm.4466
12. Van Gogh Museum Amsterdam [Internet]. 2021 [updated 2021 Jan]. Available from: <https://www.vangoghmuseum.nl/en>

13. Fuller KH, Waters WF, Binks PG, Anderson T. Generalized anxiety and sleep architecture: a polysomnographic investigation. *Sleep* 1997;20(5):370-76. doi: 10.1093/sleep/20.5.370.
14. Insomnia. *Merriam-Webster.com Dictionary*, Merriam-Webster [accessed 15 Aug 2021]. Available from: <https://www.merriam-webster.com/dictionary/insomnia>.
15. Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. An opportunity for prevention? *AMA* 1989;262(11):1479-84. doi: 10.1001/jama.262.11.1479.
16. Guilleminault C, Eldridge FL, Dement WC. Insomnia with sleep apnea: a new syndrome. *Science* 1973;31,181(4102):856-8. doi: 10.1126/science.181.4102.856
17. Sweetman AM, Lack LC, Catcheside PG, Antic NA, Chai-Coetzer CL, Smith SS, Douglas JA, McEvoy RD. Developing a successful treatment for co-morbid insomnia and sleep apnoea. *Sleep Med Rev* 2017;33:28-38. doi: 10.1016/j.smrv.2016.04.004
18. Smith S, Sullivan K, Hopkins W, Douglas J. Frequency of insomnia report in patients with obstructive sleep apnoea hypopnea syndrome (OSAHS). *Sleep Med* 2004;5(5):449-56. doi: 10.1016/j.sleep.2004.03.005
19. Krakow B, Melendrez D, Ferreira E, Clark J, Warner TD, Sisley B, Sklar D. Prevalence of insomnia symptoms in patients with sleep-disordered breathing. *Chest* 2001;120(6):1923-29. doi: 10.1378/chest.120.6.1923
20. Björnsdóttir E, Janson C, Gíslason T, Sigurdsson JF, Pack AI, Gehrman P, Benediktsdóttir B. Insomnia in untreated sleep apnea patients compared to controls. *J Sleep Res* 2012;21(2):131-38. doi: 10.1111/j.1365-2869.2011.00972.x
21. Zhang Y, Ren R, Lei F, Zhou J, Zhang J, Wing Y-K, Sanford LD, Tang X. Worldwide and regional prevalence rates of co-occurrence of insomnia and insomnia symptoms with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev* 2019;45:1-17. doi: 10.1016/j.smrv.2019.01.004
22. Chervin RD. Sleepiness, Fatigue, Tiredness, and Lack of Energy in Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2000;118(2):372-79. doi:10.1378/chest.118.2.372
23. Balaguer C, Palou A, Alonso-Fernández A. Smoking and sleep disorders. *Arch Bronconeumol* 2009;45(9):449–58. doi:10.1016/j.arbres.2009.03.003

24. Trenchea M, Deleanu O, Suta M, Arghir OC. Smoking, snoring and obstructive sleep apnea. *Pneumologia* 2013;62(1):52-5.
25. Chakravorty S, Chaudhary NS, & Brower KJ. Alcohol dependence and its relationship with insomnia and other sleep disorders. *Alcohol Clin Exp Res* 2016;40(11):2271-82. doi: 10.1111/acer.13217
26. Jung SY, Kim H-S, Min J-Y, Hwang KJ, & Kim SW. Sleep hygiene-related conditions in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea. *Auris Nasus Larynx* 2019;46(1):95-100. doi:10.1016/j.anl.2018.06.003
27. Boland EM, Ross RJ. Recent advances in the study of sleep in the anxiety disorders, obsessive-compulsive disorder, and posttraumatic stress disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2015;38(4):761-76. doi:10.1016/j.psc.2015.07.005
28. Bahamman AS, Kendzerska T, Gupta R, Ramasubramanian C, Neubauer DN, Narasimhan M, Pandi-Perumal SR, Moscovitch A. Comorbid depression in obstructive sleep apnea: an under-recognized association. *Sleep Breath* 2016; 20(2):447-56. doi:10.1007/s11325-015-1223-x
29. Harris M, Glozier N, Rathnavadivel R, Grunstein RR. Obstructive sleep apnea and depression. *Sleep Med Rev* 2009;13(6):437-44. doi:10.1016/j.smrv.2009.04.001
30. Garbarino S, Bardwell WA, Guglielmi O, Chiorri C, Bonanni E, Magnavita N. Association of anxiety and depression in obstructive sleep apnea patients: a systematic review and meta-analysis. *Behav Sleep Med* 2020;18(1):35-57. doi:10.1080/15402002.2018.1545649
31. Wheaton AG, Perry GS, Chapman DP, Croft JB. Sleep disordered breathing and depression among U.S. adults: National Health and Nutrition Examination Survey, 2005-2008. *Sleep* 2012;35(4):461-67. doi:10.5665/sleep.1724.
32. Annamalai A, Palmese LB, Chwastiak LA, Srihari VH, Tek C. High rates of obstructive sleep apnea symptoms among patients with schizophrenia. *Psychosomatics* 2015;56(1):59-66. doi: 10.1016/j.psym.2014.02.009
33. Kelly T, Douglas L, Denmark L, Brasuell G, Lieberman DZ. The high prevalence of obstructive sleep apnea among patients with bipolar disorders. *J Affect Disord* 2013;151(1):54-58. doi: 10.1016/j.jad.2013.05.047
34. Stubbs B, Vancampfort D, Veronese N, Solmi M, Gaughran F, Manu P, Rosenbaum S, De Hert M, Fornaro M. The prevalence and predictors of

- obstructive sleep apnea in major depressive disorder, bipolar disorder and schizophrenia: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord* 2016;197: 259-67. doi: 10.1016/j.jad.2016.02.060.
35. Winkelman JW. Schizophrenia, obesity, and obstructive sleep apnea. *J Clin Psychiatry* 2001;62(1):8-11. doi: 10.4088/jcp.v62n0103
 36. Haddad JM, Chen ES. Identifying psychiatric comorbidities for obstructive sleep apnea in the biomedical literature and electronic health record. *AMIA Jt Summits Transl Sci Proc* 2017;26:502-11.
 37. Bajpai S, Im KB, Dyken ME, Sodhi SK, Fiedorowicz JG. Obstructive sleep apnea and risk for late-life depression. *Ann Clin Psychiatry* 2014;26(3):163-70.
 38. Pillar G, Lavie P. Psychiatric symptoms in sleep apnea syndrome: Effects of gender and respiratory disturbance index. *Chest* 1998;114(3):697-703. doi: 10.1378/chest.114.3.697
 39. El-Ad B, Lavie P. Effect of sleep apnea on cognition. *Int Rev Psychiatry* 2005;17(4):277-82. doi:10.1080/09540260500104508
 40. Lee SA, Paek JH, Han SH. REM-related sleep-disordered breathing is associated with depressive symptoms in men but not in women. *Sleep Breath* 2016;20(3):995-1002. doi:10.1007/s11325-016-1323-2
 41. Asnis GM et al. Zolpidem for persistent insomnia in SSRI-treated depressed patients. *J Clin Psychiatry* 1999;60(10):668-76. doi: 10.4088/jcp.v60n1005.
 42. Agargün MY, Kara H, Solmaz M. Sleep disturbances and suicidal behavior in patients with major depression. *J Clin Psychiatry* 1997;58(6):249-51. doi: 10.4088/jcp.v58n0602.
 43. Sjöström N, Waern M, Hetta J. Nightmares and sleep disturbances in relation to suicidality in suicide attempters. *Sleep* 2007;30(1): 91-5. doi: 10.1093/sleep/30.1.91.
 44. Chemerinski E, Ho B-C, Flaum M, Arndt S, Fleming F, Andreasen NC. Insomnia as a predictor for symptom worsening following antipsychotic withdrawal in schizophrenia. *Compr Psychiatry* 2002;43(5):393-96. doi: 10.1053/comp.2002.34627.
 45. Wehr, TA. Sleep-loss as a possible mediator of diverse causes of mania. *Br J Psychiatry* 1991;159:576-78. doi: 10.1192/bjp.159.4.576.

CAPÍTULO 6

6.1 OBJETIVO

O presente trabalho investigou se as características morfológicas faciais de Vincent Van Gogh somadas ao seu histórico de queixas estão associadas à maior risco de Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) na opinião de experts em cirurgia esquelética de sono. Para tanto, estes foram convidados a avaliar reconstruções tridimensionais da face de Vincent e queixas de sono que estão presentes nas cartas que ele trocou ao longo de sua vida. Adicionalmente, os avaliadores analisaram a reconstrução tridimensional da face do pintor e outra reconstrução em 3D com simulação de cirurgia de avanço maxilomandibular e indicaram qual delas estaria mais associada à SAOS.

6.2 REVISÃO DA LITERATURA

Guilleminault et al. [1] em 1984 estudaram, ao longo de seis semanas, 30 pacientes adultos selecionados aleatoriamente com SAOS. Todos tinham Índice de Apnéia/Hipopnéia (IAH) >20 e pelo menos uma leitura de saturação de oxigênio documentada polissonograficamente abaixo de 85%. Este grupo foi comparado com um grupo controle de 30 sujeitos não apneicos e não roncadores. Os autores avaliaram 6 novos pacientes com SAOS (grupo operado): 5 foram submetidos a palatofaringoplastia (PPP) e 1 a PPP combinada com osteotomia mandibular deslizante. Esses 6 pacientes tiveram um IAH >30 e pelo menos uma leitura de saturação de oxigênio abaixo de 85% durante a avaliação polissonográfica. Os cefalogramas desses 6 pacientes operados também foram comparados aos achados do grupo controle. O grupo controle apresentou a distância do plano mandibular ao osso hióide (MP-H) de $12\pm 4,1$ mm e o espaço aéreo posterior (PAS) de $14\pm 2,2$ mm. 25 pacientes do grupo com SAOS tiveram a medição MP-H >20 mm (média de 27,6mm); 5 pacientes deste grupo tiveram a medição MP-H normal (média de 16,4mm). Deste mesmo grupo, 21 pacientes tiveram a medida PAS ≤ 8 mm (média de 6 mm) e 19 pacientes tinham uma PAS anormalmente pequena. Apenas 3 pacientes com SAOS tinham PAS e MP-H normais. Todos os pacientes do grupo operado melhoraram após a cirurgia com um IAH <15 e leituras de saturação de oxigênio maiores que 90%. Os autores concluíram que a musculatura da língua é parcialmente ancorada ao osso hióide e a determinação da

situação anatômica das estruturas ósseas ao redor da orofaringe são úteis. Nos pacientes com SAOS, o osso hióide esteve frequentemente baixo, muitas vezes em conjunção com medições PAS menores, e sugeriu que várias estruturas ósseas ao redor da orofaringe poderiam estar envolvidas no desarranjo anatômico levando à SAOS.

Um dos primeiros trabalhos publicados na literatura relacionando características craniofaciais com a SAOS foi de Lowe et al. [2] em 1986. Este artigo investigou a relação entre variáveis craniofaciais, vias aéreas, língua e osso hióide, obtidas na telerradiografia em norma lateral e a SAOS. O grupo de estudo foi composto por 25 pacientes adultos do sexo masculino com significativa Apnéia Obstrutiva do Sono (AOS) que foram considerados para correção cirúrgica das vias aéreas superiores. Uma radiografia cefalométrica lateral com os dentes em oclusão foi obtida para cada sujeito, juntamente com medições polissonográficas durante a noite, antes do início da terapia. Sujeitos desdentados foram excluídos quando as análises cefalométricas completas não puderam ser obtidas. Os homens (idade média 48 ± 11 a) estavam geralmente acima do peso. Indivíduos com AOS apresentaram maxila e mandíbula posteriormente posicionadas, inclinação do plano oclusal, dentes superiores e inferiores sobre-erupcionados, incisivos superiores e inferiores inclinados para vestibular, plano mandibular íngreme, ângulo goníaco obtuso, mordida aberta anterior, alturas faciais superior e inferior aumentadas em associação com uma língua longa e parede faríngea posteriormente posicionada. Uma análise estatística multivariada extraiu associações clinicamente significativas entre variáveis craniofaciais, língua e vias aéreas. A amostra apresentou várias alterações na forma craniofacial que podem reduzir as dimensões das vias aéreas superiores e, posteriormente, prejudicar a estabilidade das vias aéreas superiores.

Lyberg et al. [3] em 1989 realizaram um estudo para avaliar o contorno dos tecidos das vias aéreas em um grupo de pacientes com SAOS. Referência especial foi dada à forma e posição da língua e palato mole. Vinte e cinco pacientes com SAOS e polissonografia documentada foram incluídos neste estudo. Eles eram todos do gênero masculino (idade média 51,3). Dez homens saudáveis e livres de sintomas de SAOS foram estabelecidos como controle (idade média 23,6). Os perfis de tecido mole da orofaringe foram estudados por meio da análise cefalométrica, contendo 11 medidas lineares, 2 angulares e 4 medidas de área. O comprimento do palato mole

foi significativamente maior em pacientes com SAOS ($48,0\pm 4,3\text{mm}$) do que nos controles ($35,3\pm 4,6\text{ mm}$), assim como a distância da língua com o palato mole ($23\pm 12\text{ mm}$ e $10\pm 8\text{ mm}$, respectivamente). A área do véu palatino, medida no plano sagital, foi de $4,85\pm 0,8\text{ cm}^2$ e $2,88\pm 0,62\text{cm}^2$ no grupo SAOS e no grupo controle, ocupando $39\pm 8\%$ e $21\pm 5\%$ da área faríngea ($p < 0,001$), respectivamente. O contorno inferior da língua foi posicionado mais inferiormente em pacientes, aparentemente dando à língua uma posição mais vertical com mais tecido ao nível da hipofaringe do que o encontrado em indivíduos normais. O espaço da via aérea faríngea reduziu significativamente as dimensões ântero-posteriores, tanto no nível nasofaríngeo, velofaríngeo, bem como no nível hipofaríngeo. A análise cefalométrica foi altamente recomendada como uma ferramenta valiosa na avaliação pré-cirúrgica de pacientes com SAOS.

Lowe et al. [4] em 1995 investigaram a interação, por meio de cefalometria lateral e de Tomografia Computadorizada (TC), entre a estrutura craniofacial e a língua, palato mole e o tamanho das vias aéreas superiores. A amostra constou de 25 indivíduos controle ($49,4 \pm 12,2\text{a}$; Índice de Massa Corporal - IMC de $31 \pm 8,1\text{kg/m}^2$) e 80 pacientes com AOS ($29,9 \pm 7,6\text{a}$; IAH $> 5/\text{h}$; IMC de $23,3 \pm 2,7\text{kg/m}^2$). Pacientes edêntulos e com mordida cruzada foram excluídos do estudo, bem como histórico de álcool e uso de relaxantes musculares. A polissonografia foi realizada apenas nos pacientes com AOS devido às limitações de custo. Os sujeitos do grupo controle não revelaram sintomas ou características sugestivas de AOS como ronco alto e sonolência diurna excessiva. Toda a amostra realizou radiografia cefalométrica lateral e TC das vias aéreas. Os traçados foram feitos em papel acetato de cada um dos cortes para as vias aéreas superiores (nasofaringe, orofaringe e hipofaringe), língua e palato mole. Após análise estatística, verificou-se que o grupo de pacientes com apnéia revelaram retrusão mandibular, grandes diferenças no ângulo ANB, incisivos superiores e inferiores e molares inferiores alongados, tendência de mordida aberta, altura facial total, superior e inferior maiores e obesidade. Os pacientes com apnéia possuíam também língua maior, palato mole e volume aéreo superior. Com base no critério cefalométrico tradicional, cada sujeito foi classificado em relação ao padrão do esqueleto em Classe I, II/1, II/2 e III. Os sujeitos masculinos com AOS e Classe I tiveram palatos moles significativamente maiores quando comparados com indivíduos

do mesmo sexo, Classe I e sem AOS. Tanto o volume da língua, quanto do palato mole foram positivamente correlacionados com o IMC.

A relevância etiológica da estrutura craniofacial para a SAOS é controversa, mas a premissa de uma associação causal serve para justificar muitos tratamentos. Assim, Miles et al. [5] em 1996 pretenderam fazer uma análise qualitativa e quantitativa da literatura com o intuito de correlacionar as estruturas craniofaciais e a SAOS. A pesquisa na *Medline* foi conduzida e a literatura publicada e não publicada sobre SAOS e estrutura craniofacial foi separada para revisão. Cada estudo de amostra foi avaliado usando os seguintes critérios: grupo controle apropriado, cegamento dos avaliadores, medida de confiabilidade, atribuição aleatória de tratamento e sucesso definido de forma adequada em estudos de eficácia. A análise revelou 32 artigos de revisão, 16 relatos de casos e 95 estudos de amostra. Apenas 7 estudos de amostra desenharam um grupo controle do mesmo grupo de pacientes, enquanto cinco usaram controles pareados. Apenas um desses estudos satisfaz todos os critérios qualitativos. Dos estudos de eficácia do tratamento, 10 definiram adequadamente o desfecho, no entanto, nenhum deles atendeu a todos os critérios qualitativos. Apenas o comprimento do corpo mandibular (Go-Gn) demonstrou uma associação clinicamente significativa com precisão diagnóstica para AOS. Os autores concluíram que: a evidência de uma relação causal direta entre a estrutura craniofacial e SAOS é sem suporte na literatura, ambos qualitativa e quantitativamente; a justificativa para tratamentos de SAOS com base em critérios morfológicos permanecem infundados; e, por fim, embora o comprimento do corpo mandibular pareça ser um fator associado, não suporta causalidade. Esta associação positiva foi mais provável devido às diferenças metodológicas entre os estudos.

Os objetivos deste estudo de Johal e Conaghan [6] em 2004 foram avaliar o papel da maxila na etiologia da AOS e determinar as diferenças entre os sexos. Os critérios de inclusão para o grupo teste abordaram maiores de 18 anos com diagnóstico de AOS confirmado por polissonografia noturna (IAH: 5/h) e presença de pelo menos seis dentes na arcada superior. Os mesmos critérios foram aplicados ao grupo controle, exceto que eles tiveram que excluir sonolência diurna e nenhum relato de ronco. Os critérios de exclusão para ambos os grupos foram edêntulos ou parcialmente dentados nos segmentos bucais, história de tratamento ortodôntico, história de cirurgia reconstrutiva/ ortognática de cabeça e pescoço ou

cirurgia faríngea. Ambos os grupos tiveram registros da altura, peso, circunferência do pescoço e IMC. Foi analisado também os modelos de gesso e o cefalograma lateral. Medidas lineares, angulares e de área da orofaringe, palato mole e língua foram calculadas. Todos os dados foram analisados usando o pacote estatístico SPSS aplicando testes não paramétricos ao nível de significância de 5%. Indivíduos do sexo masculino e feminino foram examinados separadamente e diferenças estatisticamente significativas foram encontradas entre as medidas cefalométricas para AOS e os indivíduos controle. As medidas que refletem as dimensões ântero-posterior e esquelética vertical da maxila mostraram que o ângulo palatino é mais obtuso no grupo AOS e a distância da parede posterior da faringe significativamente reduzida e o palato mole mais longo em mulheres com SAOS. O ângulo palatino era mais obtuso em indivíduos do gênero masculino com AOS. Na comparação das medições do modelo de estudo, as alturas palatinas em indivíduos com SAOS foram maiores. Nos indivíduos AOS, a altura palatina foi maior no nível do primeiro pré-molar, segundo pré-molar e primeiro molar. Não houve diferenças significativas na profundidade maxilar ou distâncias entre os dentes. Assim, diferenças morfológicas maxilares existiram entre AOS e indivíduos controle, apoiando seu papel como um fator etiológico. Existem diferenças estatisticamente significativas entre OSA e indivíduos controle, tanto na morfologia esquelética maxilar quanto nas dimensões orofaríngeas. As análises do modelo de estudo demonstraram que os indivíduos com AOS diferiram significativamente dos indivíduos controle nas medidas de altura palatina.

Riha et al. [7] em 2005 definiram as diferenças nos componentes esqueléticos da face que predispõe à apnéia, por meio de uma comparação do complexo craniofacial entre sujeitos com SAOS e seus irmãos sem SAOS. O recrutamento dos pares de irmãos foi realizado entre janeiro de 1997 e dezembro de 2002 no Centro de Sono Escocês, em Edimburgo (104 pacientes com Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono-SAHOS e 107 de seus irmãos). Todas as medições foram pontuadas cegas e a variabilidade intra e interexaminador foi medida garantindo alta correlação. Todos os indivíduos tiveram altura, peso, circunferência do pescoço e pressão sanguínea aferidas e foram solicitados a preencher um questionário padrão de sono usado neste Centro que inclui uma escala de sonolência de Epworth. A amostra também realizou a polissonografia do sono e a telerradiografia em norma

lateral. 207 cefalogramas estavam disponíveis para análise, dos quais 145 eram para indivíduos dentados (90 com SAOS e 55 sem). Nos indivíduos dentados, a análise de regressão mostrou que a SAOS estava associada a uma maior distância do osso hióide ao plano mandibular em homens e em mulheres. A análise de regressão em 22 pares de irmãos dentados evidenciou que um corpo mandibular mais curto e hióide inferior em relação ao plano mandibular estava significativamente associado ao diagnóstico de SAOS. Em conclusão, este estudo reforçou ainda mais a evidência de que homens e mulheres com SAOS têm um osso hióide de estrutura inferior do que pessoas sem SAOS. A presença dessa diferença foi independente da obesidade e permaneceu mesmo quando a variância intersujeitos foi minimizada por meio da comparação entre pares do complexo craniofacial entre irmãos com e sem SAOS.

Em 2006, Okubo et al. [8] mensuraram as características morfológicas da mandíbula e do volume dos tecidos moles das vias aéreas superiores na determinação dos fatores de risco anatômicos para as vias aéreas superiores em pacientes japoneses do gênero masculino com SAOS. A amostra englobou 51 homens japoneses (31 pacientes com SAOS e 20 controles saudáveis). Pacientes com SAOS foram excluídos quando havia evidência de aumento das tonsilas ou apnéia central do sono predominante na PSG. Nenhum dos pacientes com SAOS havia sido tratado cirurgicamente ou por qualquer outro método para apnéia do sono. Estudos de ressonância magnética de pacientes com SAOS foram realizados antes do início do tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas. Nenhum dos sujeitos controle tinha história de ronco ou sonolência diurna excessiva. Cinco parâmetros morfológicos da mandíbula no plano da base mandibular e três parâmetros volumétricos dos tecidos moles das vias aéreas superiores foram analisados usando software de ressonância magnética tridimensional (3D) nos dois grupos. Não houve diferenças significativas entre os dois grupos na largura interna mandibular (a distância entre o Gônio direito e esquerdo) e na espessura óssea mandibular. No entanto, os pacientes com SAOS possuíam uma divergência mandibular significativamente maior, um menor comprimento interno mandibular e uma área da base mandibular menor do que os sujeitos do grupo controle. No entanto, os volumes da língua, do palato mole e da parede lateral da faringe não foram significativamente diferentes entre os grupos SAOS e controle. Além disso, os volumes da língua, do palato mole e da parede lateral da faringe não se

correlacionaram positivamente com o IMC. Além disso, não foram encontradas diferenças significativas em 5 parâmetros mandibulares entre pacientes obesos e não obesos com SAOS, embora 3 de 5 desses parâmetros fossem significativamente diferentes entre os grupos SAOS e controle. Em conclusão, pacientes com SAOS apresentaram morfologias anatômicas específicas na parte inferior da mandíbula. No entanto, o aumento do volume do tecido mole das vias aéreas superiores não se mostrou um fator de risco importante para homens japoneses com SAOS. Investigadores e médicos deveriam perceber que a etnia pode modificar os efeitos da obesidade e da anatomia craniofacial anormal como fatores de risco para a patogênese da SAOS.

Em 2010, Banabilh et al. [9] se interessou em testar a hipótese nula de que nenhuma diferença morfológica em termos de formato do perfil facial, tipo de má oclusão e formato palatino está presente em adultos malaios com e sem AOS. Este estudo multidisciplinar foi realizado em uma clínica de otorrinolaringologia-cirurgia de cabeça e pescoço do Hospital Universitário Sains Malaysia. A amostra comportou 120 malaios adultos com idade entre 18 e 65 anos, divididos em dois grupos de 60. Um desenho de estudo transversal comparativo foi empregado. Os critérios de inclusão incluíram idade superior a 18 anos, diagnóstico confirmado por PSG e presença de pelo menos seis dentes em cada arcada. Os critérios de exclusão consistiram na presença de doença psiquiátrica e ingestão de sedativos e/ou álcool. A idade, sexo, altura e peso de cada paciente foram registrados. O IMC foi calculado a partir da altura e peso do paciente em unidades padrão (kg/m^2) e a circunferência do pescoço foi medida ao nível da cartilagem tireóide. Com base na avaliação do perfil do lado esquerdo dos pacientes, três formatos de perfil foram registrados: reto, convexo ou côncavo. As más oclusões foram classificadas com base no *British Standards Institute* que leva em consideração a relação dos incisivos e são divididas em Classe I, II e III. A morfologia palatina foi investigada com o uso de visualização direta enquanto o paciente estava sentado com o Plano de Frankfurt na posição horizontal. As formas do palato foram classificadas como forma em "V" (maxila estreita) ou forma normal em "U". A gravidade da AOS foi classificada de acordo com o IAH como leve (5 a 15/h), moderada (15 a 30/h) ou grave (30/h). O grupo controle incluiu indivíduos cujo IAH variou de 0 a 4/h. O grupo controle incluiu 37 mulheres e 23 homens. O grupo AOS incluiu 26 mulheres e 34 homens. De acordo com o gênero e a gravidade da

AOS, 9 pacientes eram leves, 17 pacientes eram moderados e 34 pacientes eram graves. Os achados do exame físico mostram que 61,7% dos pacientes com SAOS eram obesos e 41,7% desses pacientes obesos tinham SAOS grave. O IMC foi significativamente maior para o grupo AOS (33,2 kg/m²) do que para o grupo controle (22,7 kg/m²). O tamanho médio do pescoço e a pressão arterial sistólica foram maiores para o grupo AOS do que para o grupo controle. O exame clínico mostrou que os achados mais frequentes entre o grupo AOS, quando comparado com o grupo controle foram perfis convexos (71,7%), má oclusão de Classe II (51,7%) e palato em forma de “V” (53,3%).

De acordo com Maciel Santos [10] em 2011, a SAOS é uma doença complexa com etiologia multifatorial e está fortemente associada à obesidade, embora existam muitos outros fatores de risco clínicos, como as características dentofaciais, posição do osso hióide, circunferência do pescoço, espaços das vias aéreas superiores e respiração nasal. Com base nisso, o objetivo deste estudo foi descobrir a associação entre as características dentofaciais da SAOS em pacientes com obesidade grave. Os autores realizaram um estudo descritivo transversal com 13 pacientes (1 homem e 12 mulheres) com obesidade grave para avaliação das características físicas dentofaciais específicas por meio de um exame cefalométrico. A cefalometria foi analisada por meio de 29 medidas dos tecidos duros e moles das estruturas craniofaciais e dimensões das vias aéreas superiores. Os dados demográficos revelaram um IMC médio de $48 \pm 6,26 \text{ kg/m}^2$ e circunferência cervical de $43 \pm 3,69 \text{ cm}$. Nenhum paciente apresentou assimetria facial importante e os padrões faciais 1 (normal) e 3 (mandíbula protruída) foram os mais prevalentes. O desvio de septo foi observado em 46% dos pacientes. Na avaliação da orofaringe, o índice de Malampati modificado revelou maior prevalência dos graus 5 e 6 (38,4% e 46,1%, respectivamente). O oposto ocorreu para o índice de hipertrofia tonsilar, que revelou maior prevalência dos graus 1 e 2. A cefalometria revelou medidas angulares e lineares com valores normalmente aceitáveis para os tecidos duros. Pacientes obesos parecem ter uma estrutura craniofacial normal e o risco de desenvolver SAOS está especialmente relacionado à obesidade, que altera a anatomia dos tecidos moles das vias aéreas superiores.

Albajalan et al. [11] em 2011 procurou comparar os padrões de tecido esquelético e de tecido mole entre pacientes com AOS e um grupo controle de pacientes sem AOS. Este estudo transversal comparativo foi conduzido em 50

indivíduos da Malásia com idades entre 18 e 65 anos e incluiu 25 indivíduos com AOS (17 homens e 8 mulheres) e 25 não-AOS (15 homens e 10 mulheres). Ambos os grupos foram diagnosticados por meio da polissonografia. Esses testes foram usados não apenas para diagnosticar a apnéia mas também para determinar sua gravidade. Indivíduos com um IAH com valores superiores a 5 constituíram o grupo de estudo, enquanto aqueles com valores inferiores a 5 foram incluídos no grupo controle. Pacientes com doenças psiquiátricas, que consumiram álcool (evitado por pelo menos uma semana antes do estudo do sono durante a noite) ou que tinham doença sistêmica não controlada ou anomalias craniofaciais associadas a síndromes, foram excluídos. As radiografias cefalométricas laterais digitais foram obtidas para todos os indivíduos em uma posição padronizada da cabeça e todas feitas por um único radiologista. O IMC foi calculado a partir da altura e peso do paciente em unidades padrão (quilogramas por metro quadrado) e a circunferência do pescoço foi medida ao nível da cartilagem tireóide. Dezenove variáveis relacionadas à morfologia craniofacial do esqueleto e dos tecidos moles foram medidas em angulares ou lineares. As radiografias cefalométricas laterais foram codificadas com números de identificação para que o operador ficasse cego para identificar o grupo de pacientes. A análise de covariância foi usada para comparar as médias entre os dois grupos. Os resultados mostraram que os indivíduos com AOS tiveram um aumento significativo no IMC e circunferência do pescoço comparado ao grupo controle. O palato mole e a língua eram mais longos e mais grossos nos pacientes com AOS. Além disso, os pacientes com AOS mostraram um estreitamento significativo do espaço superior, médio e inferior das vias aéreas posteriores quando comparados com o controle, o osso hióide era mais inferior e posterior e o ângulo de flexão da base do crânio era significativamente mais agudo. Não foi possível verificar diferenças significantes nas posições maxilar e mandibular entre os dois grupos, bem como na discrepância maxilomandibular, na altura facial anterior inferior, posterior e total. Os resultados indicaram que as anormalidades craniofaciais desempenham papéis significativos na patogênese da AOS em pacientes malaios.

Chi et al. [12] em 2011 utilizaram a ressonância magnética para identificar as alterações nas estruturas craniofaciais que aumentam o risco para AOS, em um estudo caso-controle com indivíduos normais e pacientes com apnéia do sono. A amostra consistiu em 55 casos (apnéia) e 55 controles pareados por idade, sexo e

raça. Os casos foram recrutados principalmente no ambulatório do *Penn Center for Sleep Disorders* (Philadelphia, PA) e foram diagnosticados como tendo apnéia do sono por meio de polissonografia com IAH > 15/h. Os sujeitos do grupo controle foram recrutados por meio de anúncios locais no bairro (mesmo distrito escolar). Para se qualificar como controles, os indivíduos precisavam estar livres da apnéia do sono por meio de polissonografia com IAH < 5/h. A imagem das vias aéreas superiores foi realizada de forma idêntica em indivíduos controle e indivíduos com apneia do sono, usando um scanner de ressonância magnética 1.5-T. As medidas craniofaciais primárias incluíram: 1) Medidas axiais: comprimento e profundidade mandibular medidos em três dimensões e largura mandibular medida em duas dimensões; 2) Medidas cefalométricas sagitais medianas: distância do híóide ao Násio, Sela e Supramental; 3) Classificações do tipo esquelético de acordo com a relação da maxila e da mandíbula. As medidas secundárias incluíram medidas maxilares e outras medidas mandibulares e cefalométricas. As medições volumétricas tridimensionais da almofada de gordura da parafaringe, volume da língua e volume total de tecido mole das vias aéreas superiores também foram obtidas. A análise foi estratificada por sexo e controlada por idade, raça, altura, gordura visceral do pescoço, tipo esquelético e volume da língua. Após análise estatística, não houve diferenças significativas entre a altura dos apneicos e os controles. O IMC dos apneicos era significativamente maior do que dos controles, mas muitos controles estavam com sobrepeso. Não houve diferenças nos tipos de esqueleto entre apneicos e controles na amostra completa ou dentro dos estratos sexuais. Não houve diferenças no estado civil e escolaridade entre controles e apneicos. A eficiência do sono não foi diferente entre casos e controles e não houve diferenças significativas entre o tempo médio gasto no estágio 1 e 2 do sono. Os apneicos tiveram significativamente menos sono de movimento rápido dos olhos do que os controles e tendeu a ter menos sono delta. Os autores concluíram que o tamanho da mandíbula, ao invés do tamanho da maxila ou medidas angulares (ângulos SNA e SNB), foi o fator de risco mais importante para AOS. Alterações na estrutura mandibular, incluindo menor comprimento mandibular e menor profundidade mandibular, são fatores de risco independentes para apnéia do sono em homens, mas não em mulheres. Tanto em homens quanto em mulheres, os apneicos apresentaram um osso híóide inferiormente deslocado em comparação com os controles. Essa diferença não foi mais encontrada quando o volume da língua foi introduzido como uma covariável. Portanto, o posicionamento ínfero-posterior do osso híóide na apneia

é provavelmente o resultado direto dos volumes aumentados da língua, deslocando diretamente este. Esses achados têm implicações importantes para a patogênese e o tratamento da apnéia do sono. A análise da ressonância magnética tridimensional permitiu quantificar com precisão as estruturas craniofaciais. O presente estudo foi o primeiro que utilizou a cefalometria por ressonância magnética para examinar toda a estrutura craniofacial em uma grande população.

Em 2012 Cillo et al. [13] avaliaram a relação de pontos de referência cefalométricos específicos, IMC e IAH em pacientes com diagnóstico de SAOS e tratados com cirurgia funcional das vias aéreas superiores. Esta foi uma análise de coorte retrospectiva de 89 pacientes encaminhados ao longo de um período de 3 anos com diagnóstico de SAOS a um serviço de cirurgia funcional das vias aéreas superiores. Todos os pacientes foram submetidos à cefalografia lateral digitalizada com o mesmo dispositivo. Cinco parâmetros cefalométricos craniofaciais pré-determinados, específicos e independentes, para tecidos duros e moles foram analisados. Estes incluíram o espaço aéreo posterior, comprimento do palato mole, ângulo do hióide ao plano mandibular, ângulo da Sela-Násio ao plano mandibular e comprimento do Gônio ao Gnátio. Estas medidas foram analisadas em associação com a outra variável independente, idade, por meio de análises de regressão linear simples e múltipla contra as variáveis dependentes: RDI/IAH e IMC (RDI é o índice de perturbação respiratória: excitação relacionada ao esforço respiratório + apnéias+ hipopnéias por hora). Os critérios de inclusão foram um diagnóstico de SAOS a partir de um escore da Escala de Sonolência de Epworth superior a 10, um estudo polissonográfico noturno padronizado com IAH superior a 5 e a disponibilidade de uma análise cefalométrica completa com todos os 5 valores cefalométricos identificados. No geral, este estudo descobriu que nenhum dos 5 parâmetros cefalométricos, esquelético ou de tecido mole, foi estatisticamente significativo na previsão ou diretamente relacionado à gravidade da SAOS. Esses parâmetros craniofaciais podem, portanto, desempenhar um papel menos significativo na etiologia da SAOS. Componentes centrais podem, de fato, desempenhar um papel maior na etiologia.

No mesmo ano, Poirrier et al. [14] investigaram, por meio de um estudo controlado, se o cefalograma pósterio-anterior poderia refinar a análise da morfologia facial e auxiliar no diagnóstico da SAOS, proporcionando um melhor entendimento da contribuição do nariz e de outras estruturas esqueléticas transversais nesta síndrome.

Para o presente estudo, foi constituído um grupo de 57 pacientes portadores de AOS do gênero masculino recém-diagnosticados e um grupo controle de 18 homens. Os diagnósticos foram feitos no Centro de Distúrbios do Sono do Hospital Universitário de Liege, por neurologistas não envolvidos neste estudo, após uma polissonografia de noite inteira. Pacientes com AOS foram incluídos se tivessem um IAH $\geq 15/h$ e sem sinais de apnéia central do sono. Para constituir o grupo controle, 41 voluntários saudáveis do sexo masculino pareados por idade (40-65 anos) foram recrutados. Eles foram submetidos a um exame cuidadoso para garantir boa saúde e ausência de queixas e sinais clínicos de distúrbio do sono ou do ciclo vigília-sono. Todos eles foram submetidos a mesma PSG que os pacientes com AOS. Destes 41 indivíduos, 23 apresentaram IAH $\geq 12/h$ e foram excluídos. O estudo, portanto, incluiu 57 pacientes com AOS e 18 indivíduos controle. Cefalogramas lateral e pósterio-anterior foram realizados em todos os indivíduos em uma posição natural da cabeça. Como esperado, os pacientes com AOS exibiram um IMC mais alto, embora não significativo, do que aqueles sem distúrbio do sono. A idade não foi significativamente diferente entre os dois grupos. As queixas dos indivíduos no grupo AOS foram ronco, sonolência e despertar sem energia. Os voluntários do grupo controle não apresentavam queixas relacionadas ao sono ou cansaço, nem história prévia de distúrbios do sono. Dentre os parâmetros cefalométricos ântero-posterior, houve diferença significativa nas dimensões da cavidade nasal e da maxila entre os pacientes com AOS e o grupo controle. O controle possuía um osso maxilar e cavidades nasais mais largas do que os pacientes com AOS. Já na avaliação pósterio-anterior, os autores encontraram uma tendência para uma base de crânio mais curta e um aumento significativo da divergência esquelética. A conclusão foi que a cefalometria pósterio-anterior pode surgir como um método novo e fácil para a avaliação clínica da AOS e desempenhou um papel na escolha do manejo adequado para cada paciente.

Mashtakow et al. [15] em 2013 tiveram a intenção de verificar se os valores de referência da análise cefalométrica para apnéia do sono referentes a indivíduos norte-americanos são semelhantes aos de indivíduos brasileiros não portadores de anomalias craniofaciais. E, ainda, procuraram identificar alterações craniofaciais em indivíduos portadores de SAOS em relação a indivíduos sem características clínicas da doença. Para a realização desse trabalho foram selecionadas 55 radiografias

cefalométricas laterais. Vinte e seis pertenciam a indivíduos com diagnóstico de SAOS confirmado por meio de exame polissonográfico, sendo 18 indivíduos do gênero masculino, com idades entre 20 e 70 anos, e 8 do sexo feminino, na faixa etária de 30 a 57 anos. As radiografias foram obtidas em um mesmo centro de radiologia odontológica; da mesma forma, os exames polissonográficos foram realizados em uma mesma clínica especializada em distúrbios do sono. Foram, ainda, utilizadas 29 radiografias de indivíduos não portadores de sintomas relativos à SAOS, sendo 11 indivíduos masculinos, na faixa etária de 18 a 29 anos, e 18 femininos, com idades entre 19 e 35 anos. Todas as radiografias foram submetidas à análise cefalométrica para apnéia do sono por meio do software Radiocef Studio 2.0. Quanto ao padrão esquelético sagital para classificação dos indivíduos do grupo controle no presente estudo, foi utilizado o ângulo ANB. Apenas indivíduos com ANB entre 0 e 4° foram incluídos nesse grupo. Para avaliação das Vias Aéreas Superiores (VAS) e das estruturas relacionadas, foi utilizada a análise de apnéia do sono, que consta de 28 pontos que formam 14 medidas lineares. Por meio do teste z, valores-padrão dessa análise foram comparados aos valores obtidos do grupo controle, e esses, por sua vez, foram comparados aos valores do grupo de apneicos por meio do teste t de *Student*. Não houve diferenças significativas entre os valores obtidos do grupo controle e os valores-padrão. No grupo de indivíduos portadores de SAOS, observou-se diminuição nas dimensões das vias aéreas superiores e aumento do comprimento do palato mole. Os autores concluíram que as medidas craniofaciais utilizadas como referência no diagnóstico da SAOS podem ser aplicadas a indivíduos brasileiros; houve alterações craniofaciais significativas em indivíduos portadores de SAOS quando comparados aos indivíduos sem características clínicas dessa doença; em apneicos do sexo masculino foram observadas diminuições dos espaços aéreos superior, médio, inferior e retropalatal, e aumento do comprimento do palato mole; em apneicos do sexo feminino, foram observadas diminuições das dimensões em todas as regiões faríngeas avaliadas, da base anterior do crânio e do comprimento da maxila.

Para investigar a relação da arquitetura do esqueleto craniofacial na gravidade da SAOS e identificar os padrões do esqueleto craniofacial preferencialmente relacionados com esta síndrome, Costa e Sousa et al. [16] em 2013, realizaram um estudo transversal em portugueses. A amostra constou de 171 pacientes com SAOS

que foram submetidos a uma polissonografia e radiografia cefalométrica. Os critérios de exclusão foram cirurgia anterior das vias aéreas superiores ou maxilofacial para SAOS e anormalidades maxilofaciais óbvias. As variáveis analisadas foram: idade, sexo, IMC, escala de sonolência de Epworth, variáveis NPR [IAH, oxigênio mínimo saturação (Min O₂ Sat) e saturação média de oxigênio (Média O₂ Sat)] e 24 variáveis cefalométricas lineares e angulares. As variáveis cefalométricas foram comparadas entre três grupos de IAH (IAH ≤ 15; 15 < IAH ≤ 30; IAH > 30) e análise uni/multivariada foi feita entre as variáveis cefalométricas e IAH. Os pacientes eram predominantemente homens (83%), com média de idade de 48,1 anos. IMC e IAH médios foram 28,4 kg/m² e 26,2, respectivamente. A maioria das variáveis cefalométricas diferiu entre os três grupos de IAH. Quinze variáveis cefalométricas mostraram uma correlação com o IAH. Cinco variáveis cefalométricas e IMC foram preditores independentes de IAH. Em conclusão, nesta amostra de portugueses, uma relação direta entre algumas características do esqueleto craniofacial e a gravidade da SAOS foi encontrada. Caudalização do osso hióide, diminuição da projeção facial sagital, altura/divergência facial aumentada e diminuição do espaço faríngeo são todos padrões esqueléticos craniofaciais que foram associados com gravidade a AOS. Os dois primeiros pareciam ser os mais importantes. Embora mais fraco do que o esperado, o IMC foi confirmado como preditor independente da IAH. A morfologia do esquelético craniofacial pareceu ser mais importante para a previsão de IAH em pacientes com peso normal em comparação com pacientes com sobrepeso e obesos.

O objetivo deste trabalho de Borges et al. [17] em 2013 foi correlacionar a cefalometria e medidas antropométricas com o IAH, a fim de avaliar se essas medidas podem ser usadas como preditores da gravidade da SAOS. Um estudo cefalométrico retrospectivo de 93 pacientes com SAHOS foi realizado de julho de 2010 a julho de 2012. A polissonografia noturna foi analisada por um único profissional, com especialização em distúrbios do sono. Os pacientes foram considerados portadores de SAOS se, além das queixas clínicas, eles tivessem um IAH>5 durante a noite. A cefalometria também foi realizada por um único radiologista, especializado em radiografias ortodônticas. As seguintes medidas foram avaliadas: IMC, circunferência do pescoço (NC), circunferência da cintura (CC), circunferência do quadril (HC), ângulo formado pela base do crânio e a maxila (SNA), ângulo formado pela base do crânio e a mandíbula (SNB), a diferença entre SNA e SNB (ANB), a distância do plano

mandibular ao osso hióide (MP-H), o espaço entre a base da língua e a parede posterior da faringe (PAS) e a distância entre a espinha nasal posterior e a ponta da úvula (PNS-P). Médias, desvios-padrão e coeficientes de correlação de Pearson foram calculados e analisados. Analisando a relação entre a idade e a gravidade da SAOS, houve uma correlação positiva indicando que a SAOS foi mais grave em pacientes mais velhos. Da mesma forma, também houve uma correlação positiva entre IMC e IAH, o que permitiu inferir que quanto maior o IMC, maior o IAH. Em relação às medidas de circunferência corporal, ambos NC e WC mostrou uma correlação positiva estatisticamente significativa com gravidade da SAOS. Sobre a relação entre dados cefalométricos e IAH, houve correlação estatística positiva para MP-H e PNS-P (IAH correlacionou-se significativamente com IMC, NC, WC, PNS-P e MP-H). Em conclusão, os resultados deste estudo mostraram uma correlação antropométrica (IMC, NC e WC) e medições cefalométricas (MP-H e PNS-P) com o IAH, reforçando seu papel preparatório e uso como preditores de SAOS.

O objetivo do trabalho de Castillo et al. [18] em 2014 foi determinar se as características da morfologia facial se correlacionam com a sonolência diurna excessiva (SDE) em uma pesquisa porta a porta de base populacional na zona rural do Equador. As pessoas que consentiram foram submetidas a um exame físico com atenção à altura, peso e características da morfologia facial que foram associadas a um risco aumentado de AOS, incluindo deflexão do septo nasal, retrognatia mandibular e uma posição do palato de Friedman tipo IV. Foi avaliado também o número de horas de sono noturno e a presença de SDE pelo uso da escala de sonolência de Epworth. A deflexão do septo nasal foi caracterizada como significativa quando desviada ≥ 5 mm de distância da linha média causando deformidade nasal externa e associada a relato subjetivo de fluxo nasal. Retrognatia mandibular foi categorizada como presente quando a proeminência anterior do queixo era ≥ 2 mm atrás de uma linha virtual desenhada da borda vermelha do lábio inferior até o queixo. A posição do palato de Friedman tipo IV foi caracterizada como falta de visualização do palato mole com a boca aberta e a língua repousando dentro da boca. De 665 participantes com idade ≥ 40 anos, 155 tinham SDE, 98 tinham deflexão de septo nasal, 47 tinham retrognatia mandibular e 528 tinham posição de palato de Friedman tipo IV. Em um modelo de regressão logística ajustado para idade, sexo, IMC e horas de sono noturno, pessoas com deflexão de septo nasal tinham duas vezes mais

chances de ter SDE. As outras duas variáveis não foram associadas à SDE. A identificação da deflexão do septo nasal pode ser um método de baixo custo para detectar pessoas em risco de apneia obstrutiva do sono em áreas remotas onde tecnologia sofisticada não está disponível.

Em 2014, Sutherland et al. [19] tiveram o interesse em avaliar as relações entre as dimensões fotográficas faciais e as estruturas craniofaciais subjacentes medidas com ressonância magnética em pacientes com AOS. A hipótese testada foi que (1) há relações significativas entre métricas fotográficas faciais e morfologia craniofacial e (2) essas relações não são simplesmente explicadas por diferenças nas características dos pacientes, como tamanho corporal e obesidade. A coorte foi composta por 822 pacientes (666 homens e 156 mulheres) com diagnóstico de AOS moderada-grave encaminhados para tratamento de pressão positiva contínua nas vias aéreas no Hospital Universitário Nacional da Islândia. Na entrada do estudo, todos os pacientes foram submetidos a medidas antropométricas (altura, peso e circunferências do pescoço e da cintura) e ressonância magnética das vias aéreas superiores (imagem concluída em $n = 653$). Dois anos após o início do tratamento, os participantes foram convidados para uma visita de acompanhamento ($n = 741$ concluídos, 90,1% da amostra original), que incluiu medições antropométricas repetidas e fotografias craniofaciais digitais calibradas ($n = 430$). A ressonância magnética não foi repetida na visita de acompanhamento. O tempo entre a consulta inicial e a consulta de acompanhamento foi de 774 ± 135 dias. Os participantes incluídos neste trabalho foram aqueles que fizeram ressonância magnética das vias aéreas superiores no início do estudo e fotografias craniofaciais tiradas na visita de acompanhamento. Para ajudar a abordar as diferenças potenciais entre as medidas fotográficas e de ressonância magnética, a amostra foi restrita aos pacientes que tiveram menos de 2% de alteração de peso entre esses dois momentos. O número total de pacientes que fizeram ressonância magnética na entrada, fotografia facial no acompanhamento e menos de 2% de diferença no peso entre as visitas foi de 140 (122 homens, 18 mulheres, idade $56,1 \pm 10,4$ anos, IMC $33,5 \pm 5,05$ kg/m², AOS severa, IAH $45,4 \pm 19,7$ /h). Fotos digitais frontais e de perfil padronizadas da cabeça e pescoço foram realizadas para obter medidas quantitativas faciais. A fotografia foi realizada com uma câmera digital compacta de consumo. Os indivíduos foram fotografados em pé enquanto assumiam a posição natural da cabeça. Durante a

fotografia, os pacientes foram orientados a manter uma expressão facial neutra com a boca fechada e os dentes e lábios se tocando levemente e a respirar calmamente pelo nariz. A posição frontal foi obtida garantindo que ambas as orelhas estivessem igualmente visíveis antes de tirar a fotografia. O sujeito foi instruído a virar 90 ° para a esquerda da posição frontal e a visibilidade do perfil completo foi avaliada antes da imagem do perfil ser capturada. A imagem da ressonância magnética foi realizada na posição supina usando um scanner de ressonância magnética 1.5 Tesla (Siemens Avanto, Alemanha). As relações entre as dimensões da superfície facial (fotos) e as dimensões ósseas faciais e os volumes dos tecidos moles das vias aéreas superiores foram avaliadas por meio da análise de correlação canônica. Quatro correlações foram achadas entre os dados craniofaciais da foto e ressonância magnética, que foram: 1. relação maxilar-mandibular, 2. altura facial inferior, 3. comprimento da mandíbula e 4. volume da língua. As correlações 1, 2 e 3 permaneceram inalteradas quando controladas para peso e circunferência do pescoço e cintura. No entanto, o volume da língua não era mais significativo, sugerindo que as dimensões faciais se relacionaram com o volume da língua em decorrência da obesidade. Associações significativas foram encontradas entre conjuntos de variáveis craniofaciais de fotografia facial e ressonância magnética. Este estudo confirmou que o fenótipo fotográfico facial reflete aspectos subjacentes das anormalidades esqueléticas craniofaciais associadas à AOS. Portanto, os autores enalteceram que a fenotipagem fotográfica facial pode ser uma ferramenta útil para avaliar fenótipos intermediários para AOS, particularmente em estudos de grande escala.

De acordo com Borges et al. [20] em 2015, é consenso na literatura que a gravidade da SAOS está relacionada à idade. No entanto, existem poucos estudos avaliando as alterações que podem ocorrer na morfologia craniofacial e nas medidas antropométricas em pacientes adultos com relação à idade e não há padronização de critérios para definir as faixas etárias dos grupos de adultos estudados. Assim, o objetivo deste trabalho foi correlacionar medidas cefalométricas e antropométricas com a gravidade da SAOS em diferentes faixas etárias. Este foi um estudo de coorte longitudinal que revisou prontuários médicos de pacientes com SAOS divididos em três faixas etárias (≥ 20 e < 40 anos, ≥ 40 e < 60 anos, e ≥ 60 anos). A amostra final consistiu em 102 pacientes, 57 homens e 45 mulheres, com idades entre 20 e 70 anos. Os pacientes foram considerados portadores de SAOS se, além das queixas clínicas,

eles possuísem um IAH ≥ 5 . As medidas cefalométricas utilizadas foram: PAS; MP-H; SNA; SNB; ANB; PNS-P. Já as medidas antropométricas avaliadas foram: IMC, CC, WC e PC. A circunferência cervical (CC) foi medida ao nível da membrana cricotireoidiana. WC foi medido entre a última costela e a crista ilíaca, enquanto o PC foi medido na maior circunferência ao nível da borda do trocânter. Ao comparar idade e medidas antropométricas e cefalométricas entre homens e mulheres usando o teste t de *Student*, uma diferença estatisticamente significativa foi encontrada para idade, para NC e para cefalometria MP-H e PNS-P. Houve uma correlação significativa com a idade, NC, WC e com as medidas cefalométricas MP-H e PNS-P, ou seja, quanto maior o valor dessas variáveis, maior o valor de IAH. As medidas cefalométricas MP-H e PNS-P e as circunferências cervical e abdominal apresentaram correlação estatisticamente significativa com o IAH tanto na amostra total quanto na faixa de <40 e ≥ 60 anos. Estas variáveis não mostraram correlação significativa com as outras duas faixas etárias (≤ 40 e ≥ 60 anos). Os autores concluíram que as medidas cefalométricas MP-H e PNS-P e as medidas antropométricas NC e CC correlacionaram-se com a gravidade da SAOS em pacientes com idade ≥ 40 e <60 anos.

Espinoza-Cuadros et al. [21] em 2015 exploraram o uso de recursos vocais e faciais para avaliação de AOS. O estudo foi composto por 285 indivíduos do gênero masculino encaminhados a um pneumonologista e apresentando sintomas de AOS, como SDE, ronco, engasgo durante o sono ou direção sonolenta. Variáveis clínicas (idade, altura, peso, IMC e perímetro cervical) foram coletadas para cada indivíduo. Este banco de dados encontra-se registrado no Hospital Quirón Málaga (Espanha) desde 2010. O diagnóstico de cada paciente foi confirmado por equipe médica especializada, por meio da polissonografia (PSG), obtendo-se o IAH com base no número de episódios de apnéia e hipopnéia. Dois tipos de dados foram coletados dos pacientes: dados acústicos - a fala do paciente foi gravada antes para PSG. Todos os pacientes leram as mesmas 4 sentenças e sustentaram um conjunto completo de vogais espanholas; dados fotográficos - foto digital frontal e perfil. Os dados foram coletados desde 2010 e vários operadores (até seis) estiveram envolvidos, sempre cegos para os resultados da polissonografia. A informação espectral em declarações de fala foi modelada por uma representação acústica de baixa dimensão de última geração, chamada i-vetor. Um conjunto de características craniofaciais locais

relacionadas à AOS foram extraídas de imagens após a detecção de marcos faciais usando Modelos de Aparência Ativos. Os resultados indicaram que características faciais extraídas de imagens frontais e de perfil podem ser melhores preditores de AOS do que características acústicas de i-vetores extraídas da leitura da fala. As medidas faciais relacionadas ao tamanho (por exemplo, largura do rosto) parecem ser melhores preditores de AOS do que as formas faciais. A caracterização da voz do locutor de última geração com base em i-vetores só obteve um desempenho muito fraco para a estimativa de IAHL. Os autores concluíram que a previsão de AOS pode ser melhorada ao combinar as medidas clínicas e faciais.

Capistrano et al. [22] em 2015 pretenderam neste trabalho avaliar a associação entre os padrões morfológicos faciais e tipos faciais (braquifacial, mesofacial e dolicofacial) com a SAOS em pacientes de um centro especializado em distúrbios do sono. A amostra do estudo foi constituída por 252 indivíduos com idade média de 40,62 anos, IMC médio de $28,74 \pm 4,73$, sendo 157 homens e 95 mulheres. As queixas dos pacientes incluíram ronco, insônia, noites mal dormidas, dor crônica, déficit de memória, bruxismo e sonolência diurna. Os 252 indivíduos que compuseram a amostra foram divididos em dois grupos, de acordo com o resultado da polissonografia: grupo sem AOS (Grupo I, 77 indivíduos) e grupo com AOS (Grupo II, 175 indivíduos, IAHL > 5/h). Foram utilizadas fotografias padronizadas, de frente, perfil e sorrindo, para avaliar o padrão morfológico facial. Para o diagnóstico morfológico facial, a amostra foi enviada a três professores de Ortodontia treinados na classificação do padrão facial, e cada um recebeu a orientação para classificar o padrão facial da seguinte forma: 1 = Padrão I, 2 = Padrão II, 3 = Padrão III, 4 = Padrão Face Longa e 5 = Padrão Face Curta. A concordância interexaminadores foi avaliada por meio do índice Kappa. O diagnóstico do tipo facial foi estabelecido por meio de um índice facial que leva em consideração a proporção entre a largura e a altura da face. É importante salientar que os avaliadores não tiveram acesso aos laudos dos indivíduos e, portanto, não conheciam quais eram portadores da AOS e quais faziam parte do grupo controle. Quanto ao padrão morfológico facial e a prevalência da AOS, a análise demonstrou diferença estatística entre o Padrão II e o Face Longa. Mesmo sem diferença estatisticamente significativa, o percentual de indivíduos Face Curta e que apresentavam AOS foi maior do que o esperado, correspondendo a 77,8%, contra 22,2% para os indivíduos sem a doença. Esses percentuais estão muito próximos

daqueles encontrados para o Padrão II, 80,3% e 19,7% respectivamente. Quando os padrões faciais foram analisados pelo teste de Kruskal-Wallis, de acordo com o valor absoluto do IAH, mais uma vez encontrou-se diferença estatisticamente significativa entre os grupos Padrão II e Face Longa - embora, nesse caso, também foi interessante observar que o IAH médio para o grupo Padrão III (11,4) foi quase metade daquele encontrado para o grupo Padrão II (22,51). Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas quanto à distribuição dos tipos faciais nos Grupos I e II. No entanto, quando os grupos foram classificados de acordo com o valor do IAH, foi observada diferença estatística importante entre os pacientes classificados como braquifaciais (com um IAH médio de 22,34) e aqueles do grupo dolicofacial (com um IAH médio de 10,52). Os resultados mostraram, ainda, que houve influência do padrão facial na gravidade do IAH quando o modelo de regressão linear múltipla foi utilizado. No modelo de regressão linear múltipla, ficou evidenciado que o Padrão II teve a capacidade de agravar o índice de apneia e hipopneia (IAH) em 6,98, enquanto os pacientes do Padrão III tinham esse índice atenuado em 11,45. Para o tipo facial, os pacientes braquifaciais apresentaram um IAH médio de 22,34, enquanto o grupo classificado como dolicofacial mostrou um índice menor, de 10,52, com significância estatística. Os autores concluíram que o Padrão II parece contribuir para o agravamento da AOS, enquanto o Padrão III parece atenuar a sua gravidade; o tipo braquifacial esteve mais associado a índices de apneia mais graves do que o tipo dolicofacial e em ordem crescente, os seguintes fatores influenciaram o IAH: padrão morfológico facial, gênero masculino, idade e IMC.

De acordo com Naughton et al. [23] em 2015, a obesidade é um importante fator de risco para o desenvolvimento da AOS, embora significativa perda de peso (tratada de forma conservadora ou cirurgicamente assistida) tem um efeito variável sobre sua gravidade. Essas diferenças do efeito da perda de peso na AOS poderia ser devido às características craniofaciais subjacentes. O objetivo deste trabalho foi determinar se as características craniofaciais poderiam prever a resposta ao tratamento da AOS com a perda de peso significativa. Para tanto, os autores estudaram indivíduos com idades entre 18-60 anos que estavam envolvidos em um ensaio clínico randomizado de 2 anos de tratamento para obesidade (cirúrgico bariátrico versus conservador com nutricionista e dieta de baixa caloria) com IMC de 35-55k/m², IAH>20/h e polissonografias diagnósticas de 2 anos de acompanhamento.

Foram analisadas medidas craniofaciais de cefalogramas laterais de 57 pacientes matriculados em uma clínica de perda de peso. A perda média de peso do grupo foi de 13% (perda de peso média de 131 a 114 kg), com redução correspondente na média de IAH de 61 a 41/h. Os cefalogramas laterais foram analisados usando o *Software Dolphin Imaging 11* (Dolphin Imaging, Chatsworth, CA, EUA) por 3 especialistas experientes e cegos para os resultados da polissonografia e mudança de peso. A reprodutibilidade das medições (16 medidas) foi realizada por 2 ortodontistas treinados. Qualquer desacordo que surgiu foi resolvido por discussão com um terceiro especialista para que o consenso pudesse ser alcançado. 21% da variância de IAH poderia ser traçada pela circunferência do pescoço e nenhuma outra antropometria, dados demográficos ou medidas cefalométricas laterais fornecidas suportaram essa variância. Em segundo lugar, embora a porcentagem de perda de peso correlacionada com a porcentagem de mudança no IAH, a única outra variável que se correlacionou com a porcentagem de mudança no IAH foi o comprimento do corpo mandibular. No entanto, embora estatisticamente significativo, o comprimento Mento-Gônio forneceu uma explicação para apenas 20% de variância. Por implicação, uma mandíbula mais curta foi associada a um maior efeito da perda de peso sobre o IAH. Uma mandíbula mais curta também foi associada a melhor perda de peso. A perda de peso como opção terapêutica para AOS severa com obesidade pode ser prevista por comprimento do corpo mandibular medido por cefalometria lateral.

Em 2016, Armalaite et al. [24] procuraram, por meio de uma revisão da literatura, avaliar a relação entre a AOS e a anatomia craniofacial e faríngea e, também, apresentar as recomendações aos médicos para aumentar a sensibilidade no diagnóstico desta síndrome. A pesquisa bibliográfica foi realizada nos bancos de dados *PubMed*, *Medline* e *Science Direct*, no período de 1996 a 2014, usando os seguintes termos: “apnéia do sono” ou “distúrbios do sono” e “cefalometria” e “craniofacial” ou “via aérea superior” ou “osso hióide” ou “língua” ou “palato mole”. Dois investigadores realizaram a busca eletrônica de forma independente e em duplicata. No total, 11 artigos com critérios semelhantes foram selecionados. Os critérios de inclusão foram limitados a: (1) adultos não sindrômicos, não clinicamente comprometidos (≥ 30 anos de idade) que não haviam se submetido a cirurgia (úvulo-palato-faringoplastia) com diagnóstico de AOS por PSG durante a noite; (2) o uso de análise cefalométrica quando cefalogramas laterais foram feitos com os indivíduos na

posição natural da cabeça; (3) medidas de resultados principais das dimensões da região craniofacial e orofaríngea de um grupo de indivíduos com SAOS em comparação com os valores de grupos de indivíduos normais ou indivíduos com SAOS que são caucasianos por etnia; (4) artigos escritos em inglês; (5) comparando caucasianos com AOS, apenas estudos em que o número de pacientes era maior que 30 ($n > 30$) para usar o teste de análise de variância (ANOVA) de uma via. Os dados foram analisados por meio do *Comprehensive Meta-Analysis Software*. Todas as variáveis cefalométricas analisadas em cada estudo foram expressas em média \pm desvio padrão. Os resultados foram analisados comparando parâmetros anatômicos craniofaciais e faríngeos em pacientes com AOS e grupos de indivíduos normais para avaliar as alterações estruturais presentes nesta doença. Adultos com AOS não apresentaram diferenças estatisticamente significativas nos planos esquelético sagital e vertical em comparação com os controles ($p > 0,05$). Pacientes com AOS tinham comprimento, largura e área do palato mole aumentadas em 4,21mm, 1,99mm e 0,86cm², área da língua aumentada em 2,02cm², o espaço faríngeo posterior superior (SPAS) e inferior foi reduzido em 4,53mm e 1,32mm, a distância do plano mandibular ao osso hióide (MP-H) aumentou 4,14mm em comparação com os controles. O parâmetro do SPAS dos pacientes com SAOS não apresentou diferenças estatisticamente significativas entre os estudos, com valor médio de 5,69 mm. Os dados cefalométricos analisados apoiaram totalmente o conceito de anormalidade dos tecidos moles em indivíduos com AOS, as grandezas esqueléticas apenas na metade e o SPAS e o MP-H foram os parâmetros mais confiáveis. O aumento de MP-H pode servir como um preditor ao diferenciar indivíduos normais de pacientes apneicos. A largura reduzida do SPAS pode ser um parâmetro de prognóstico para a suspeita de AOS. Os autores terminaram enfatizando que esses dois parâmetros devem ser mantidos com atenção pelo dentista e, também podem ser usados como simples método auxiliar pelos médicos, mas atenção especial deveria ser dada à técnica da telerradiografia lateral da cabeça.

Agha e Johal [25] em 2016 propuseram uma revisão sistemática e meta-análise explorando a associação entre fenótipo facial e AOS em adultos. Uma pesquisa abrangente foi realizada para identificar estudos potencialmente relevantes, explorando uma variedade de bancos de dados eletrônicos (*Medline via Ovid, Scopus e Embase*). A ferramenta PICOS foi usada para ajudar a formular uma eficaz

estratégia de pesquisa, definindo os critérios de seleção com base em uma gama de questões clínicas relativas ao participante, intervenção, comparação, desfechos e definição de estudo. Os participantes eram adultos (≥ 18 anos) de qualquer grupo étnico com diagnóstico confirmado de AOS (IAH > 5 /hora). As intervenções incluíram passar por qualquer modalidade de avaliação facial de superfície: medição direta, fotogrametria 2D ou 3D, exame físico e índices craniofaciais. O grupo controle foi utilizado para comparação. Os resultados incluíram medidas faciais/cervicais superficiais (por exemplo, angular, linear e volumoso), tipo facial, padrão e perfil. O desenho do estudo limitou-se a estudos observacionais. A qualidade dos estudos foi avaliada e uma meta-análise realizada. Esta revisão sistemática identificou oito estudos de caso-controle. Em cinco estudos (906 participantes), adultos com AOS mostraram aumento ponderado nas médias da circunferência do pescoço de 1,26 mm com heterogeneidade extensiva entre os estudos. Apenas dois estudos (467 participantes) compartilharam os seguintes resultados: comprimento da mandíbula, menor altura facial, largura da mandíbula e parâmetros de altura mandibular anterior. Os resultados agrupados demonstraram que a SAOS foi associada a parâmetros maiores do que os controles. Em conclusão, a avaliação facial superficial foi capaz de demonstrar algumas características morfológicas, facilitando uma meta-análise, em adultos com SAOS. A força desses achados, no entanto, foi limitada pela heterogeneidade dos estudos impedindo a identificação de um fenótipo típico.

Bruwier et al. [26] em 2016 tiveram o interesse em avaliar a capacidade diagnóstica da TCCB na avaliação de características craniofaciais (tecidos moles e ossos) de pacientes com AOS, além de características demográficas e antropométricas, como idade, sexo, altura, circunferência do pescoço e IMC. Um total de 154 pacientes (57 mulheres e 97 homens) adultos com queixas de sono foram submetidos a uma polissonografia do sono e uma TCCB. A AOS foi definida como um IAH ou um índice de dessaturação de oxigênio de 10/hora. Tecidos moles e volumes ósseos craniofaciais foram medidos pelo TCCB. Entre os pacientes do estudo, 127 (83%) sofriam com AOS e 27 (17%) não. A proporção de homens também foi significativamente maior no grupo AOS do que no grupo não-AOS (67% x 44%). Os pacientes com AOS possuíam um volume maxilo-palatino mais estreito mesmo após o ajuste de acordo com a idade, sexo, cintura, circunferência do pescoço e IMC. Os dois grupos diferiram significativamente com respeito à idade, sexo, circunferência do

pescoço e IMC, mas eram comparáveis em relação à altura. Os sujeitos AOS eram mais velhos com uma circunferência do pescoço e IMC maiores que os não-OSA. A TCCB pôde fornecer uma análise tridimensional rápida, barata e simples das vias aéreas superiores enquanto avaliou estruturas ósseas craniofaciais e tecidos moles em pacientes com suspeita de AOS.

Apesar de Deflandre et al. [27] em 2016 saberem que a polissonografia é o padrão ouro de diagnóstico da AOS eles procuraram desenvolver um escore preditivo simples, rápido e eficiente baseado nas características morfológicas, denominado de DES-OSA. 149 pacientes programados para uma polissonografia durante a noite foram incluídos neste trabalho. Suas métricas morfológicas foram comparadas e combinações delas foram testadas quanto à capacidade de prever pelo menos AOS leve, moderada a grave ou grave, conforme definido por um IAH>5, >15 ou >30 eventos/h, respectivamente. As características morfológicas estudadas foram escolhidas de acordo com os fatores de risco antropométricos descritos anteriormente para AOS, a saber: idade, sexo, estado físico, peso, altura, circunferência do pescoço (ao nível da cartilagem tireóide), DTC (a distância entre a protuberância mental e a cartilagem tireóide), pontuação de Mallampati e mobilidade cervical (avaliação da capacidade de extensão e flexão do pescoço. A mobilidade cervical foi considerada reduzida quando o ângulo máximo entre flexão e extensão era $<90^\circ$). Para validar esse escore em uma amostra independente, 100 pacientes adultos consecutivos adicionais, que se apresentaram ao centro de estudos do sono do hospital universitário para PSG foram recrutados, de forma semelhante aos pacientes de validação. O escore desses pacientes de validação foi calculado antes da PSG e essa habilidade foi calculada usando o coeficiente K Cohen e a probabilidade de predição. O escore com melhores habilidades de predição (escore DES-OSA) considerou 5 variáveis: escore de Mallampati, distância entre a tireóide e o queixo, IMC, circunferência do pescoço e sexo. Essas variáveis foram ponderadas por 1, 2 ou 3 pontos. Os escores DES-OSA >5, 6 e 7 foram associados ao aumento da probabilidade de um IAH>5, >15 ou >30 eventos/h, respectivamente, e esses limiares tiveram o melhor coeficiente K Cohen com sensibilidade e especificidade. Os autores concluíram que o escore DES-OSA é um escore simples para detectar pacientes com AOS e sua originalidade depende de sua natureza morfológica. Derivado de uma população europeia, os autores afirmaram que pode ser útil em um cenário pré-

operatório, mas ainda precisaria ser comparado com outras ferramentas de triagem em uma população cirúrgica geral e em outros grupos étnicos.

Usando a ressonância magnética do sono, Liu et al. [28] em 2016 almejou identificar as medidas craniofaciais estáticas e os padrões de colapso dinâmico das vias aéreas superiores associados à AOS durante o sono natural em pacientes com idade e IMC compatíveis. Este é um estudo de controle de 30 indivíduos adultos chineses (idade ≥ 18 anos), sendo 15 indivíduos com OSA grave (IAH $> 40/h$) e 15 indivíduos com idade e IMC pareados com OSA leve (IAH $< 10/h$). Os critérios de inclusão foram indivíduos com sonolência diurna excessiva, ronco e AOS confirmados com PSG em laboratório. Indivíduos com obstrução nasal ou cirurgia nasal ou orofaríngea prévia para AOS foram excluídos. Indivíduos com sequências de imagens interferidas pela deglutição ou movimentos da mandíbula também foram excluídos. As medidas craniofaciais estáticas e os padrões de colapso dinâmico das vias aéreas (retropalatal, retroglossal e regiões laterais da parede faríngea) foram comparados entre os dois grupos. As medidas craniofaciais estáticas selecionadas *a priori* incluíram medidas que representam as relações maxilomandibulares e a morfologia das vias aéreas. Os padrões de colapso dinâmico das vias aéreas foram avaliados nas vistas coronal, sagital e axial e avaliados por revisores cegos e independentes. Imagens de ressonância magnética do sono (scanner 3.0 Tesla) e gravação acústica sincronizada foram usadas para observar padrões de colapso dinâmico das vias aéreas em ambos os grupos. A análise bivariada foi utilizada para correlacionar medidas associadas com gravidade do AOS usando IHA. Como resultados, o colapso lateral da parede faríngea da ressonância magnética do sono e o comprimento das vias aéreas superiores de imagens estáticas de ressonância magnética foram positivamente correlacionados com a gravidade da AOS. Os autores descobriram que o comprimento das vias aéreas superiores maior que 8 cm e o colapso grave da parede lateral da faringe durante o sono natural estão associados à gravidade da doença. Ainda, as medidas estáticas da morfologia das vias aéreas (comprimento das vias aéreas superiores e posição hióide) foram mais preditivas para a gravidade da doença do que as medidas da posição esquelética maxilofacial (SNA, SNB, ANB). Além disso, o colapso dinâmico da parede lateral da faringe durante o sono natural é mais preditivo da gravidade da doença comparado ao colapso retropalatal ou retroglossal. Como conclusão, os marcadores da gravidade da AOS confirmados a

partir deste estudo de ressonância magnética do sono estão elencados a seguir: aumento do comprimento das vias aéreas superiores, a posição inferior do hióide e o colapso da parede lateral da faringe.

Em 2019, Neelapu et al. [29] publicaram uma revisão sistemática com posterior meta-análise elucidando a morfologia craniofacial alterada em pacientes adultos portadores de AOS por meio de cefalogramas laterais. Esta revisão baseou-se na metodologia recomendada pela *Cochrane Collaboration* e seguiram as diretrizes PRISMA. Os critérios de inclusão englobaram: controle randomizado, ensaios clínicos, estudos de coorte, estudos de controle de caso, indivíduos adultos não sindrômicos (idade média >18) diagnosticados com AOS por meio da PSG, grupo controle, tanto os AOS quanto os controles foram avaliados por análises cefalométricas e artigos publicados em língua inglesa. Como resultado, os seguintes parâmetros craniofaciais foram associados à AOS: aumento da altura facial anterior inferior, padrão de crescimento vertical, posição inferior do osso hióide e diminuição do espaço das vias aéreas faríngeas. Já os parâmetros abaixo devem ser interpretados com cautela devido à heterogeneidade significativa entre os estudos primários: diminuição do comprimento da base craniana e ângulo base craniana, maxila relativamente menor e mandíbula menor e retro-posicionada, maior volume da língua e área do palato mole e comprimento superior das vias aéreas. Esta meta-análise de 25 estudos suportou uma forte correlação entre a desarmonia craniofacial e a AOS. Houve uma forte evidência de redução do espaço das vias aéreas faríngeas, osso hióide inferiormente posicionado e alturas faciais anteriores aumentadas em pacientes adultos com AOS em comparação com os sujeitos controle.

No mesmo ano, Mouhanna-Fattal et al. [30] investigaram, por meio de imagens descritivas em 3D, o volume das vias aéreas superiores (VAS) e o volume das estruturas craniofaciais em pacientes adultos com AOS e compararam com os achados correspondentes em adultos sem distúrbios do sono. Sujeitos adultos do grupo AOS foram recrutados dos Departamentos de Otorrinolaringologia e Pulmonar de hospitais localizados em Beirute, Líbano. O diagnóstico de AOS foi realizado por meio do IAH após polissonografia noturna. Vinte e sete homens consecutivos participaram do estudo (idade média 49a 4 m) com IAH leve, moderada ou grave. Os critérios de inclusão incluíram a presença de pelo menos 20 dentes saudáveis ou substituídos apoiando a oclusão, sem história de cirurgia das vias aéreas superiores

e sem contra-indicações para o exame de TCCB da cabeça. Registros de TCCB de 27 adultos do sexo masculino (idade média 44 anos 4 m) foram selecionados de um centro de imagem odontológica localizado em Ashrafieh, no Líbano, entre pacientes que se submeteram a este exame radiográfico para fins odontológicos. O uso da escala de sonolência de Epworth e os questionários de Berlim foram confiáveis e suficiente para garantir que os indivíduos do grupo controle estivessem livres de AOS. O VAS foi avaliado com o software Amira® e os volumes craniofaciais por meio de um programa de processamento de dados especialmente desenvolvido, que permitiu a construção de tetraedros por meio de marcos anatômicos. Os volumes avaliados foram naso-maxilar, crânio superior anterior, cavidade oral, cavidade pós-oral, hióide à mandíbula e pós-hióide. SPSS (versão 19.0) foi usado para a análise estatística. O teste de Levene para igualdade de variância, o teste t para igualdade de médias e o teste de Mann-Whitney foram usados para avaliar as variáveis. O nível de significância foi estabelecido em $p \leq 0,05$. O volume computado da via aérea superior e o volume pós-hióide mostraram diferenças significativas com um valor médio menor para o primeiro e maior para o segundo no grupo AOS, respectivamente. As estruturas craniofaciais não mostraram diferenças significativas entre os grupos. O valor médio da VAS no grupo AOS foi menor do que no grupo controle, enquanto o volume pós-hióide, o volume posterior e sua razão sobre o volume total foram maiores do que no grupo controle. Essas diferenças de volume entre os dois grupos sugeriram uma obstrução das vias aéreas superiores no grupo AOS.

A estrutura craniofacial é um importante determinante do risco da SAOS. A estereofotogrametria tridimensional (3dMD) é uma nova técnica que permite a quantificação do perfil craniofacial. O trabalho de Lin et al. [31] em 2020 comparou as imagens faciais de pacientes com AOS capturadas por 3dMD com tomografia computadorizada tridimensional (TC3-D) e fotogrametria digital bidimensional (2-D). As medições foram correlacionadas com os índices de gravidade da OSA. Para tanto, trinta e oito pacientes com diagnóstico de AOS foram incluídos, e fotogrametria digital 2-D, 3dMD e TC3-D foram realizadas. Foram analisadas 25 medidas (incluindo 12 linhas, 5 ângulos, 3 áreas e 5 volumes). Essas medidas representaram as dimensões e as relações entre várias regiões craniofaciais, incluindo o rosto, mandíbula, maxila, olhos, nariz, cabeça e pescoço. Quase todas as medições capturadas por 3dMD mostraram forte concordância com as medições de

TC3-D. Os resultados da fotogrametria digital 2-D mostraram pouca concordância com a TC3-D. Largura mandibular, tamanho do perímetro do pescoço e medidas de volume maxilar correlacionaram-se bem com a gravidade da AOS usando todos os três métodos de imagem. Comprimento mandibular, largura facial, largura binocular, largura do pescoço, área do triângulo da base craniana, área da base craniana 1 e volume da fossa craniana média correlacionaram-se bem com a gravidade da AOS usando 3dMD e TC3-D, mas não com fotogrametria digital 2-D. O 3dMD forneceu medidas craniofaciais precisas de pacientes com AOS que foram altamente concordantes com as obtidas pela TC3-D, evitando a radiação associada à tomografia computadorizada.

Tepedino et al. [32] em 2020 avaliaram a correlação entre a morfologia da base do crânio, da mandíbula e da maxila e a gravidade da AOS. Para tanto, 84 pacientes (73 homens e 11 mulheres), com idade média de 50,4 anos, com AOS foram incluídos no presente estudo. Pacientes com alto IMC e comorbidades foram excluídos. Cefalogramas laterais e polissonografia foram coletados para cada paciente para avaliar a correlação entre a morfologia craniofacial e a gravidade da AOS. Um teste de correlação de Spearman entre as medidas cefalométricas e os índices de AOS foi calculado. A significância estatística foi definida em $p < 0,05$. Pacientes com apnéia obstrutiva do sono grave apresentaram redução do crescimento sagital tanto do comprimento mandibular efetivo quanto do comprimento crânio-basal. Um comprimento mandibular Co-Gn reduzido influenciou a gravidade da AOS. A dimensão vertical apresentou correlação fraca com a gravidade da doença. Nenhuma correlação com a dimensão sagital maxilar foi mostrada. O comprimento mandibular esteve altamente correlacionado com o comprimento sagital da base do crânio.

Com a demanda de incorporação da AOS na prática ortodôntica, uma nova fenotipagem da AOS do ponto de vista ortodôntico precisa ser investigada. Apesar das variações interindividuais, a identificação e caracterização dos subgrupos fenotípicos fornecem uma visão sobre o diagnóstico diferencial e a aplicação seletiva do tratamento direcionado aos principais mecanismos fisiopatológicos subjacentes em pacientes com AOS individuais. Baseado no exposto, o objetivo do trabalho de An, H.-J et al. [33] em 2020 foi identificar e caracterizar os fenótipos de pacientes adultos com AOS com base em agrupamento usando a gravidade da doença, obesidade e padrão craniofacial. A amostra foi composta por 89 pacientes adultos com AOS (55

homens e 34 mulheres; idade média, $50,8 \pm 13,0a$), encaminhados do Departamento de Otorrinolaringologia do Centro Médico da Universidade Kyung Hee para o Departamento de Ortodontia da mesma Universidade. Os critérios de inclusão foram os seguintes: 1. adultos maiores de 18 anos; 2. pacientes com diagnóstico de AOS com base no $IAH \geq 5$, SDE ou com base no $IAH \geq 15$ em caso de nenhum sintoma subjetivo, e 3. pacientes que tinham PSG basal e cefalograma lateral padronizado. Os critérios de exclusão foram os seguintes: 1. apnéia central do sono; 2. comorbidades graves; 3. anomalias craniofaciais sindrômicas; 4. história de cirurgia das vias aéreas superiores ou cirurgia esquelética; e 5. história de tratamento ortodôntico. A gravidade da AOS foi definida da seguinte forma: $5 \leq IAH < 15$, leve; $15 \leq IAH < 30$, moderado; $IAH \geq 30$, grave. Além disso, o IMC foi calculado. O grau de IMC para adultos coreanos foi definido da seguinte forma: $18,5 \leq IMC < 23$, peso normal; $23 \leq IMC < 25$, sobrepeso; $IMC \geq 25$, obesidade. Após todos os indivíduos serem instruídos, cefalogramas laterais foram realizados com postura natural da cabeça e analisados por um ortodontista. As variáveis cefalométricas foram categorizadas em quatro compartimentos: craniofacial (14 variáveis), palato mole (3 variáveis), osso hióide (2 variáveis) e espaço faríngeo (6 variáveis). Com análise de cluster usando IAH, IMC, ANB e ângulo do plano mandibular, três agrupamentos foram identificados. As variáveis cefalométricas foram comparadas entre os agrupamentos por meio de análise de variância unilateral ou teste de Kruskal-Wallis. A análise de regressão linear multivariada foi realizada para encontrar fatores que contribuíram para a gravidade da OSA em cada cluster. O cluster-1 (tipo obesidade; 49,4%) exibiu moderada AOS, obesidade e padrão esquelético sagital e vertical normal ($IAH, 22,4$; $IMC, 25,5$; $ANB, 3,2^\circ$; $MPA, 26,3^\circ$) sem anormalidade significativa das vias aéreas superiores. O cluster-2 (tipo esquelético; 33,7%) foi caracterizado por AOS moderada, padrão esquelético de Classe II hiperdivergente com estreito espaço das vias aéreas faríngeas, sem obesidade ($IAH, 27,9$; $IMC, 23,5$; $ANB, 7,5^\circ$; $MPA, 36,6^\circ$). O cluster-3 (tipo complexo; 16,8%) incluiu AOS grave, obesidade, padrão esquelético hiperdivergente de Classe II ($IAH, 52,8$; $IMC, 28,0$; $ANB, 4,5^\circ$; $MPA, 32,2^\circ$), com osso hióide deslocado posteriormente e palato mole retroclinado. Os principais fatores que contribuíram para o IAH foram obesidade no cluster-1; padrão vertical hiperdivergente com espaço faríngeo estreito no cluster-2 e padrão hiperdivergente, obesidade, deslocamento osso hióide e palato mole no cluster-3. Os três fenótipos da AOS resultantes deste estudo forneceram uma diretriz

clínica para o diagnóstico diferencial e intervenção ortodôntica no tratamento interdisciplinar de pacientes com esta doença.

Sutherland et al. em 2021 [34] avaliaram a utilidade preditiva das medidas fotográficas faciais para identificar AOS em uma população chinesa. As fotos faciais frontais e de perfil foram tiradas antes da polissonografia e medidas da cabeça, rosto e pescoço geraram 44 variáveis relacionadas às dimensões da face, maxila, mandíbula, olhos, nariz e pescoço. Variáveis demográficas, antropométricas e fotográficas faciais foram consideradas nos modelos de predição para AOS. Um total de 200 indivíduos de etnia chinesa foram recrutados e incluídos na análise. A amostra consistiu em 41% de AOS grave ($IAH \geq 30$ /hora), 19,5% AOS moderada ($IAH \geq 15$, mas < 30 /hora) e 23,0% OSA leve ($IAH \geq 5$, mas < 15 /hora) com 16,5% tendo $IAH < 5$. O grupo OSA continha mais homens (77% x 61%) e eram mais obesos e com maior circunferência do pescoço. Na análise de regressão logística multivariada, o ângulo cervicomentar e a largura da face obtiveram status de AOS previsto. As variáveis preditoras de AOS foram a área do espaço cricomentar, largura mandibular, ângulo do plano mandibular e área de tecido mole do pescoço. Em uma clínica do sono chinesa de Hong Kong, as medidas fotográficas faciais tiveram utilidade preditiva para AOS. Os autores concluíram que este estudo forneceu evidências iniciais de que a fenotipagem facial para predição de AOS tem utilidade em diferentes etnias.

6.3 MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade de Brasília - UnB, Faculdade de Odontologia, Brasil (CAAE - 40020220.8.0000.0030). Todos os avaliadores fornecerão seu termo de consentimento livre e esclarecido.

6.3.1 Seleção das imagens originais e medidas morfométricas lineares

Todos os 35 autorretratos conhecidos de Vincent Van Gogh pintados entre 1886 e 1889 foram baixados no site do Museu de Van Gogh [35] e salvos em formato de imagem jpeg. A análise visual dos autorretratos mostrou que eles variavam consideravelmente nas proporções faciais. Dessa forma, para se realizar a

reconstrução facial em 3D foi necessário selecionar as imagens que seriam utilizadas na reconstrução.

Inicialmente, as imagens foram calibradas de forma a tornar igual a distância linear em milímetros da Glabella ao ponto Subnasal em todos os autorretratos. O programa *CorelDRAW Standard 2021* (Corel, Ottawa, Ontário, Canadá) foi utilizado para isso. Após a calibração das imagens, elas foram exportadas em formato jpeg e abertas em um programa de morfometria (*SigmaScan Pro 5.0*, Systat Software Inc., San Jose, Califórnia, EUA) para obtenção das medidas morfométricas lineares contidas na Figura 1.

O erro do método foi analisado por meio de correlações intraclasse em medidas aleatórias obtidas duas vezes, com intervalo de 30 dias, em 10% dos autorretratos.

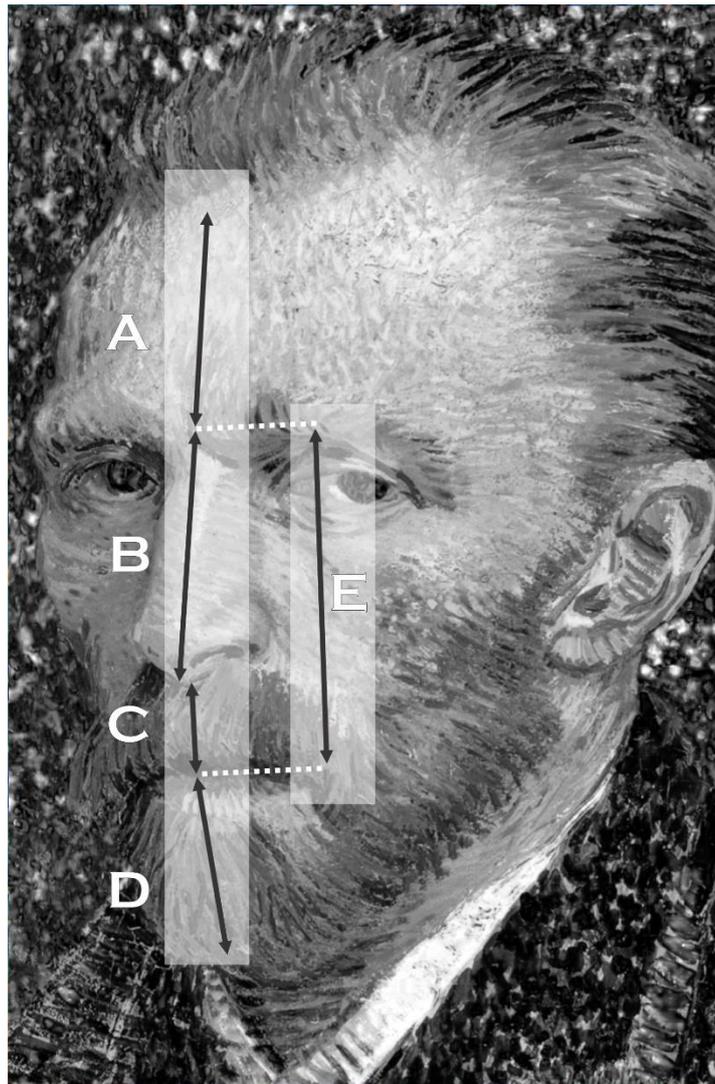


Figura 1 – Autorretrato com as medidas lineares utilizadas para a morfometria e resultados da correlação intraclasse. A, Tríquio-Glabela (ICC=.99; $p<.0001$); B, Glabela-Subnasal (ICC=.91; $p<.0001$); C, Subnasal-Estômio (ICC=.97; $p<.0001$); D, Estômio-Mento (ICC=.97; $p<.0001$); E, Glabela-Estômio.

As variáveis morfométricas foram utilizadas em um algoritmo de aprendizado não supervisionado (*Hierarchical cluster with closest neighbor and euclidian quadratic distance*, IBM SPSS Statistics for Windows, Version 26.0. Armonk, NY: IBM Corp) para agrupar os autorretratos em clusters apresentados na Figura 2.

O cluster com distância redimensionada abaixo de cinco pertencentes ao mesmo ramo principal, foi utilizado como fonte de imagens para reconstrução facial 3D. Um total de 18 autorretratos foram selecionados para a reconstrução 3D da face de Vincent (Figura 3).

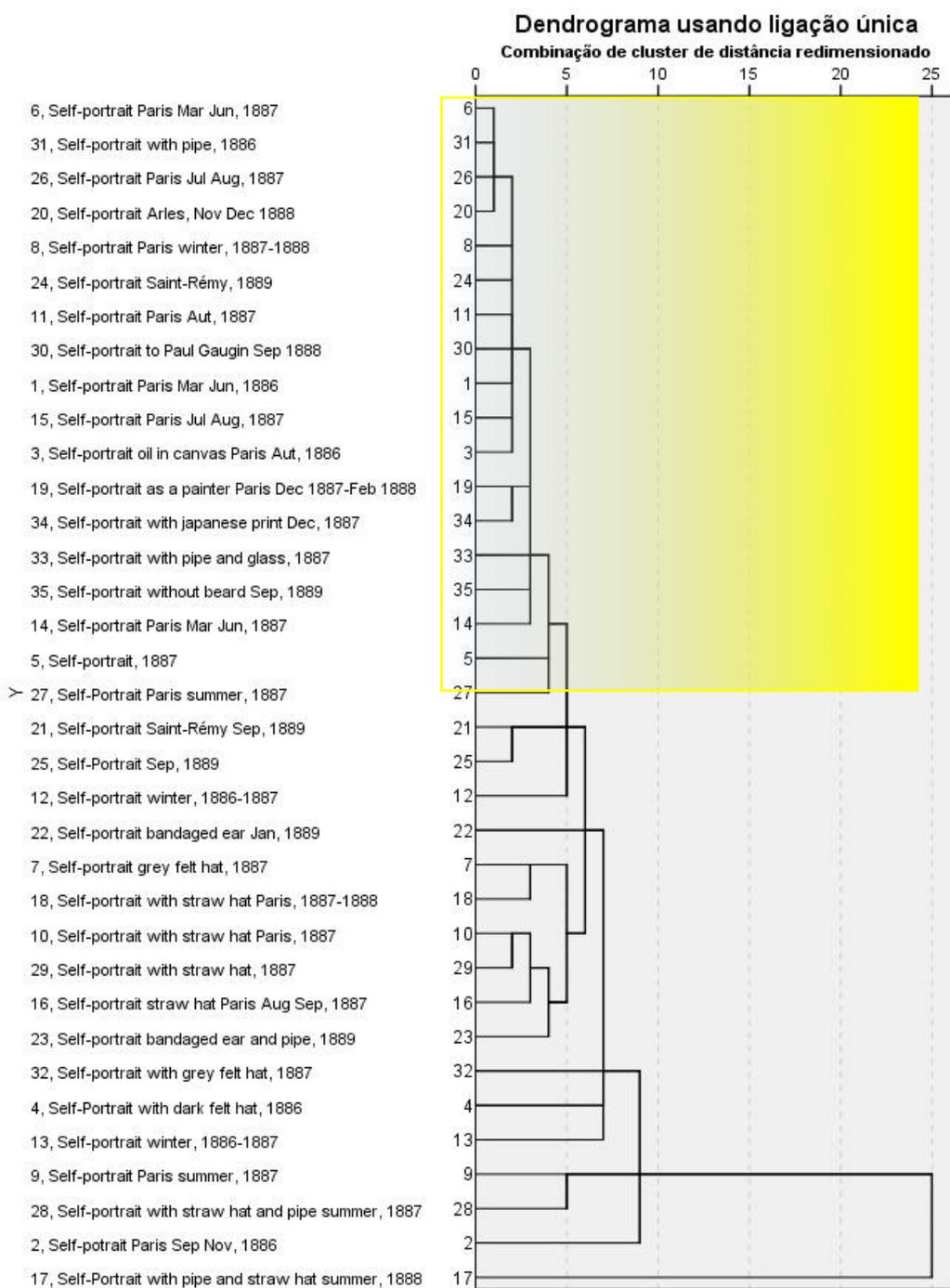


Figura 2 – Dendrograma do algoritmo de aprendizado não supervisionado (*Hierarchical Cluster*) utilizado para agrupar os autorretratos de acordo com sua proximidade morfológica. Em amarelo, na porção superior do gráfico, estão as imagens com uma distância menor que 5 e que foram utilizadas na reconstrução.



Figura 3 – Os 18 autorretratos utilizados para reconstrução em 3D da face de Vincent Van Gogh (6, *Self-portrait Paris Mar Jun, 1887*; 31, *Self-portrait with pipe, 1886*; 26, *Self-portrait Paris Jul Aug, 1887*; 20, *Self-portrait Arles, Nov Dec 1888*; 8, *Self-portrait Paris winter, 1887-1888*; 24, *Self-portrait Saint-Rémy, 1889*; 11, *Self-portrait Paris Aut, 1887*; 30, *Self-portrait to Paul Gauguin Sep 1888*; 1, *Self-portrait Paris Mar Jun, 1886*; 15, *Self-portrait Paris Jul Aug, 1887*; 3, *Self-portrait oil in canvas Paris Aut, 1886*; 19, *Self-portrait as a painter Paris Dec 1887-Feb 1888*; 34, *Self-portrait with japanese print Dec, 1887*; 33, *Self-portrait with pipe and glass, 1887*; 35, *Self-portrait without beard Sep, 1889*; 14, *Self-portrait Paris Mar Jun, 1887*; 5, *Self-Portrait, 1887*; 27, *Self-Portrait Paris summer, 1887*).

6.3.2 Reconstrução 3D da face de Vincent Van Gogh

A reconstrução 3D tinha como alvo primário obter uma vista em perfil da face, já que todos os autorretratos ofereciam visões oblíquas de Vincent. A visão em perfil é fundamental na análise facial clínica. A reconstrução foi realizada utilizando o programa de criação 3D gratuito e de código aberto (Blender 2.83 LTS, Blender Foudation, Netherlands) com um complemento de ferramenta de modelagem de rosto e cabeça humana baseada em fotos para modelagem facial (Facebuilder, v.2021.2.3, Kentools, Saint Petersburg, Russia). Os 18 autorretratos foram importados para o Blender e *key points* foram ajustados sobre uma malha facial padrão para a modelagem da face. A modelagem se iniciou com as características gerais da face tal como proporções verticais e anteroposteriores, e depois, foram ajustados detalhes como a posição e proporção dos cantos dos olhos, aberturas palpebrais, contornos das sobrancelhas, cantos da boca e lábios, orelhas, nariz e áreas paranasais, bem

como das regiões frontal, temporais, zigomáticas, mandibulares e submandibulares, e bucinadoras (Figura 4).

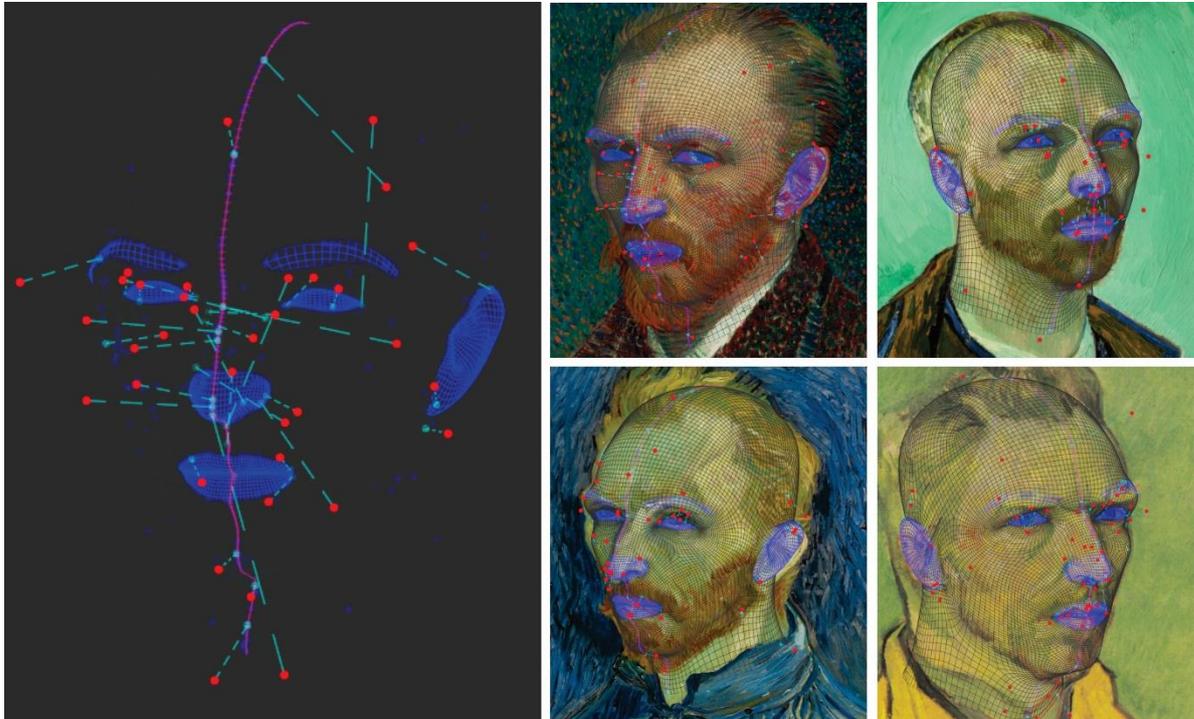


Figura 4 – Modelagem da face no Blender por meio da marcação e ajustes dos *key points* sobre uma malha facial padrão em 4 dos 18 autorretratos utilizados nessa reconstrução.

O modelo final da face foi rotacionado para se obter uma visão em perfil e renderizada em um arquivo de imagem (jpeg) sem texturas. Esta imagem foi denominada de perfil original (Figura 5 A,C). O modelo em perfil foi exportado para um arquivo de malha de triângulos (stl) e aberto em um programa de simulação de cirurgia (Dolphin 3D, Imaging & Management Solutions, Chatsworth, EUA). Um paciente com perfil semelhante ao de Vincent foi escolhido do banco de dados dos autores e sua tomografia foi utilizada como referência para simular a cirurgia. Um avanço maxilomandibular de 10mm foi realizado com giro anti-horário do plano oclusal de 8°, um avanço adicional de 6mm de mento e de 24mm do ponto Pogônio. A imagem final foi exportada em um arquivo stl, importada no Blender e renderizada com a mesma perspectiva do perfil original. Esta imagem foi denominada de perfil operado (Figura 5B,D).

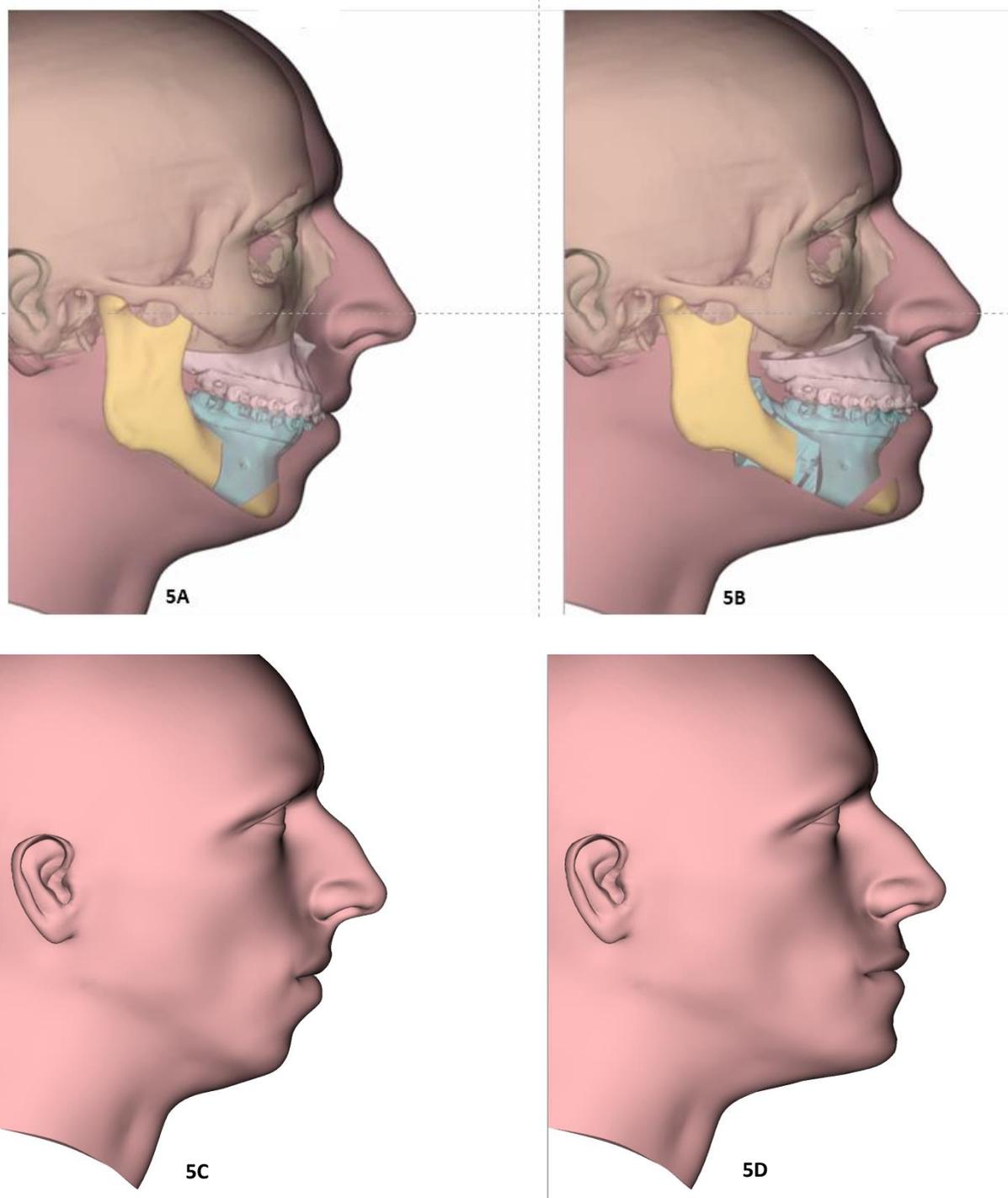


Figura 5 – A,C Perfil original da face de Vincent criado a partir dos 18 autorretratos selecionados; B, D Perfil operado de Vincent com a simulação do avanço maxilomandibular realizado em um programa de simulação de cirurgia Dolphin 3D.

6.3.3 Análise das cartas de Vincent Van Gogh

As cartas de Vincent Van Gogh referem-se a uma coleção de 903 cartas sendo 820 escritas por ele e 83 recebidas e estão disponibilizadas no site *Vincent Van Gogh the letters* [36] do Museu Van Gogh (Amsterdã, Netherlands). Da coleção das cartas escritas por Vincent, 651 delas foram para seu irmão Theo e 7 para Theo e sua esposa Johanna Van Gogh-Bonger. Vincent também escreveu para sua irmã Wilhemina e outros parentes, bem como para artistas, como Paul Gauguin, Anthon Van Rappard e Émile Bernard. Das 83 cartas recebidas, 39 foram de Theo e 2 de Theo e Johanna. Johanna passou muitos anos após a morte de seu marido em 1891 compilando as cartas, que foram publicadas pela primeira vez em 1914. A última carta de Vincent foi escrita para seu irmão Theo em 23 de julho de 1890, seis dias antes de cometer suicídio em Auvers-sur-Oise, na França, aos 37 anos.

Dois pesquisadores calibrados realizaram de forma independente uma análise textual das 903 cartas traduzidas para o inglês bem como as notas feitas pelo Museu de Van Gogh. Essa coleta de dados foi feita de duas formas diferentes. Um dos pesquisadores (KW) fez uma busca textual por palavras-chave que estão relacionadas à higiene do sono, fatores de risco para SAOS e sinais e sintomas ligados à distúrbios respiratórios do sono. As palavras-chave selecionadas foram: *sleep, insomnia, sleeplessness, awake, tired, dejected, weak, exhaustion, cigar(s), tobacco, smoke pipe, headache, malaise, unwell, ill, anxious, anxiety, suicide, nervous, angry, beer, wine, drink (drank, drunk, drinking), sad, sadness e depressed*. Outro pesquisador (R) leu as cartas de forma detalhada e completa em busca de trechos que fizessem alusão ao sono de Vincent e fatores de risco para a SAOS. Os dois pesquisadores extraíram os trechos das cartas que se enquadravam nos critérios de busca e os salvaram em arquivos separados.

Após esse passo, os dois pesquisadores se reuniram com um terceiro pesquisador mais senior para conciliar os achados. Esse pesquisador identificou as convergências e divergências dos achados, discutiu os resultados e, quando necessário, arbitrou a inclusão ou exclusão das informações.

Os dados extraídos foram classificados em 11 *complaint groups* distintos como forma de classificar as cartas por diferentes assuntos relacionados a higiene do sono, fatores de risco para SAOS e sinais e sintomas ligados à distúrbios respiratórios do

sono. Os *complaint groups* criados foram: *sleep hygiene, insomnia, tiredness and exhaustion, smoke and pipe, headache, malaise and unwell, anxious and anxiety, suicide, nervous and angry, alcohol ingestion* e *sadness*. Pode-se perceber que houve a classificação de algumas cartas em mais de um *complaint group* criado.

6.3.4 Anamnese hipotética de Vincent Van Gogh

Foram geradas anamneses hipotéticas de Vincent baseada nos relatos extraídos de suas cartas. Três modelos de anamneses hipotéticas foram produzidos (Apêndices 1, 2 e 3) e elas não revelavam que os dados se referiam ao pintor. Os modelos foram idênticos no que referia à identificação do paciente, queixa principal, antecedentes patológicos, e exame físico facial e intrabucal. Por sua vez, a história do problema atual foi diferente para cada modelo de anamnese.

A história do problema atual incluiu relatos relacionados aos *complaint groups*. Os *complaint groups smoke and pipe, alcohol ingestion, headache, suicide* e *sadness* foram escritos de forma idêntica nas 3 anamneses hipotéticas a partir de trechos de cartas mais detalhadas e características sobre esses assuntos. Os *complaint groups* mais relacionados ao sono - *tiredness and exhaustion, sleep hygiene, nervous and angry, insomnia, malaise and unwell, anxious and anxiety* - foram incluídos na anamnese de forma randomizada. A randomização foi realizada com sequências numéricas geradas pela função Excel *RANDOM*. Após a geração numérica completa, a lista foi reorganizada e os 3 menores números foram selecionados.

6.3.5 Análise por experts

Um questionário foi estruturado contendo seis perguntas e, juntamente com o termo de consentimento livre e esclarecido, serão enviados por e-mail para experts em cirurgia esquelética de sono utilizando o Google Docs (Google Inc. Writely Team, EUA). Três tipos de questionários foram gerados, um para cada modelo de anamnese.

As três primeiras abordavam a área de atuação, quantos anos de experiência em sono possuíam e em que país atuavam.

Nesse momento os avaliadores liam as anamneses que randomicamente haviam sido designadas a eles.

A pergunta 4 questionava, baseada nas anamneses hipotéticas e na silhueta do perfil original do pintor e com avanço maxilomandibular simulado, com que intensidade eles atribuíram essas queixas às características morfológicas faciais desses perfis.

Nas perguntas 5 e 6 do questionário foram usadas a escala de Linkert como opções de resposta. A questão 5 afirmava que a anamnese hipotética apresentada na questão anterior era de um portador de SAOS e oferecia as opções de escolha *strongly agree, agree, neutral, disagree* ou *strongly disagree*. Por último, foi apresentado os dois perfis (original e com avanço maxilomandibular) e uma afirmação que o perfil original era mais propenso a sofrer de SAOS e oferecia as mesmas opções de escolha da pergunta 5 (Apêndices 4 e 5).

A lista de e-mails dos experts foi obtida a partir de artigos publicados no Pubmed com os seguintes termos de busca: [*sleep surgery and obstructive sleep apnea*], [*skeletal surgery for obstructive sleep apnea*], [*obstructive sleep apnea and facial morphology*]. Essa lista integrou os primeiros 400 artigos publicados nessa plataforma que possuíam os e-mails dos autores correspondentes.

REFERÊNCIAS

1. Guilleminault C, Riley R, Powell N. Obstructive Sleep Apnea and Abnormal Cephalometric Measurements. *Chest* 1984;86(5):793-94. doi:10.1378/chest.86.5.793
2. Lowe AA, Santamaria JD, Fleetham JA, Price C. Facial morphology and obstructive sleep apnea. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1986;90(6):484-91. doi:10.1016/0889-5406(86)90108-3
3. Lyberg T, Krogstad O, Djupesland G. Cephalometric analysis in patients with obstructive sleep apnoea syndrome. *The Journal of Laryngology & Otology* 1989;103(3):293-97. doi:10.1017/s0022215100108746
4. Lowe AA, Fleetham JA, Adachi S, Ryan CF. Cephalometric and computed tomographic predictors of obstructive sleep apnea severity. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1995;107(6):589-95. doi:10.1016/s0889-5406(95)70101-x
5. Miles PG, Vig PS, Weyant RJ et al. Craniofacial structure and obstructive sleep apnea syndrome - A qualitative analysis and meta-analysis of the literature. *Am J Orthod Dentofacial Orthop* 1996;109(2):163-72. doi:10.1016/s0889-5406(96)70177-4
6. Johal, A, Conaghan C. Maxillary Morphology in Obstructive Sleep Apnea: A Cephalometric and Model Study. *Angle Orthod* 2004;74(5):648-56.
7. Riha RL, Brander P, Vennelle M, Douglas NJ. A Cephalometric Comparison of Patients With the Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome and Their Siblings. *Sleep* 2005;28:315-20. doi:10.1093/sleep/28.3.315
8. Okubo M et al. Morphologic Analyses of Mandible and Upper Airway Soft Tissue by MRI of Patients With Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome. *Sleep* 2006;29(7):909-15. doi:10.1093/sleep/29.7.909
9. Banabilh SM, Samsudin AR, Suzina AH, Dinsuhaimi S. Facial Profile Shape, Malocclusion and Palatal Morphology in Malay Obstructive Sleep Apnea Patients. *Angle Orthod* 2010;80(1):37-42. doi:10.2319/011509-26.1
10. Maciel Santos MES, Laureano Filho JR, Campos JM, Ferraz EM. Dentofacial characteristics as indicator of obstructive sleep apnoea-hypopnoea syndrome in patients with severe obesity. *Obesity Reviews* 2011;12(2):105-13. doi:10.1111/j.1467-789x.2010.00719.x

11. Albajalan OB, Samsudin AR, Hassan R. Craniofacial morphology of Malay patients with obstructive sleep apnoea. *Eur J Orthod* 2011;33(5):509-14.
12. Chi L et al. Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three-dimensional MRI. *Eur Respir J* 2011;38(2):348-58. doi:10.1183/09031936.00119210
13. Cillo JE, Thayer S, Dasheiff RM, Finn R. Relations Between Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Specific Cephalometric Measurements, Body Mass Index, and Apnea-Hypopnea Index. *J Oral Maxillofac Surg* 2012;70(4):e278-e283. doi:10.1016/j.joms.2011.12.012
14. Poirrier AL, Pire S, Raskin S, Limme M, Poirrier R. Contribution of postero-anterior cephalometry in obstructive sleep apnea. *Laryngoscope* 2012;122(10):2350-354. doi:10.1002/lary.23458
15. Maschtakow PSL et al. Cehalometric analysis for the diagnosis of sleep apnea: a comparative study between reference values and measurements obtained for Brazilian subjects. *Dental Press J Orthod* 2013;18(3):143-49. doi:10.1590/s2176-94512013000300023
16. Costa e Sousa RA, dos Santos Gil NA. Craniofacial skeletal architecture and obstructive sleep apnoea syndrome severity. *J Craniomaxillofac Surg* 2013;41(8):740-46. doi:10.1016/j.jcms.2012.12.010
17. Borges PTM et al. Correlation of cephalometric and anthropometric measures with obstructive sleep apnea severity. *Int Arc Otorhinolaryngol* 2013;17(3):321-28. doi: 10.7162/S1809-977720130003000013
18. Castillo PR, Mera RM, Zambrano M, Del Brutto OH. Population-based study of facial morphology and excessive daytime somnolence. *Pathophysiology* 2014;21(4):289-92. doi:10.1016/j.pathophys.2014.06.001
19. Sutherland K et al. Facial Phenotyping by Quantitative Photography Reflects Craniofacial Morphology Measured on Magnetic Resonance Imaging in Icelandic Sleep Apnea Patients. *Sleep* 2014;37(5):959-68. doi:10.5665/sleep.3670
20. Borges PTM, da Silva BB, Moita Neto JM, Borges NES, Li LM. Cephalometric and anthropometric data of obstructive apnea in different age groups. *Braz J Otorhinolaryngol* 2015;81(1):79-84. doi:10.1016/j.bjorl.2014.06.001
21. Espinoza-Cuadros F, Fernández-Pozo R, Toledano DT, Alcázar-Ramírez JD, López-Gonzalo E, Hernández-Gómez LA. Speech Signal and Facial Image

- Processing for Obstructive Sleep Apnea Assessment. *Comput Math Methods Medicine* 2015;2015:489761. doi:10.1155/2015/489761
22. Capistrano A, Cordeiro A, Capelozza Filho L, Almeida VC, Silva PIC, Martinez S, Almeida-Pedrin RR. Facial morphology and obstructive sleep apnea. *Dental Press J Orthod* 2015;20(6):60-67. doi:10.1590/2177-6709.20.6.060-067.oar
 23. Naughton MT et al. Shorter Mandibular Length is Associated with a Greater Fall in AHI with Weight Loss. *J Clin Sleep Med* 2015;11(4):451-56. doi:10.5664/jcsm.4604
 24. Armalaite J, Lopatiene K. Lateral telerradiography of the head as a diagnostic tool used to predict obstructive sleep apnea. *Dentomaxillofac Radiol* 2016;45(1):20150085. doi:10.1259/dmfr.20150085
 25. Agha B, Johal A. Facial phenotype in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Sleep Res* 2016;26(2):122-31. doi: 10.1111/jsr.12485
 26. Bruwier A et al. Three-dimensional analysis of craniofacial bones and soft tissues in obstructive sleep apnea using cone beam computed tomography. *Int Orthod* 2016;14(4):449-61. doi:10.1016/j.ortho.2016.10.003
 27. Deflandre E, Degey S, Brichant J-F, Poirrier R, Bonhomme V. Development and Validation of a Morphologic Obstructive Sleep Apnea Prediction Score. *Anesth Analg* 2016;122(2):363-372. doi:10.1213/ANE.0000000000001089
 28. Liu SY-C et al. Static craniofacial measurements and dynamic airway collapse patterns associated with severe obstructive sleep apnoea: a sleep MRI study. *Clin Otolaryngol* 2016;41(6):700-06. doi:10.1111/coa.12598
 29. Neelapu BC et al. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. *Sleep Med Rev* 2019;31:79-90. doi:10.1016/j.smr.2016.01.007
 30. Mouhanna-Fattal C, Papadopoulos M, Bouserhal J, Tauk A, Bassil-Nassif N, Athanasiou A. Evaluation of upper airway volume and craniofacial volumetric structures in obstructive sleep apnoea adults: A descriptive CBCT study. *Int Orthod* 2019;17(4): 678-86.
 31. Lin S-W et al. Three-dimensional phototgraphy for the evaluation of facial profiles in obstructive sleep apnoea. *Respirology* 2020;23(6):618-25. doi: 10.1111/resp.13261.

32. Tepedino M et al. Craniofacial morphology in patients with obstructive sleep apnea: cephalometric evaluation. *Braz J Otorhinolaryngol* 2020;S1808-8694(20)30097-5.
33. An H-J, Baek S-H, Kim S-W, Kim S-J, Park Y-G. Clustering-based characterization of clinical phenotypes in obstructive sleep apnoea using severity, obesity, and craniofacial pattern. *Eur J Orthod* 2020;42(1):93-100. doi:10.1093/ejo/cjz041
34. Sutherland K et al. Does craniofacial morphology relate to sleep apnea severity reduction following weight loss intervention? A patient-level meta-analysis. *Sleep* 2021;44(3):zsaa207. doi: 10.1093/sleep/zsaa207.
35. Van Gogh Museum Amsterdam [Internet]. 2021 [updated 2021 Jan]. Available from: <https://www.vangoghmuseum.nl/en>
36. Vincent van Gogh The Letters [Internet]. Van Gogh Museum [updated 2020 Jan; cited 2021 Apr 4]. Available from: vangoghletters.org/vg

APÊNDICE 1 – Modelo 1 da anamnese hipotética de Vincent. Os itens relacionados ao sono *tired and exhaustion, sleep hygiene, nervous and angry, insomnia, malaise and unwell, anxious e anxiety* foram randomicamente incluídos a partir de listas relacionadas a essas queixas.

A 35-year-old male, white, single, medium height, ectomorph, elongated, plastic artist, with a history of smoking and frequent drinking, sought the service for an appointment reporting frequent tiredness and exhaustion, recurrent headaches, bad dietary habits, and sleep deprivation-related issues.

Regarding tobacco, he declared he smoked a pipe and even recommended it to friends, claiming to improve his spirits, something he lacked at the time. He also said that "he rediscovered an old and trusty friend in his pipe, and that they would never be parted again". Regarding alcohol consumption, the patient reported drinking beer and wine often. Recently, he was following guidelines he had read in some source, suggesting that his breakfast should consist of dry bread, a glass of beer or wine, and some pipe smoking. The patient suffered frequently from headaches and associated them with other signs and symptoms: "fever, anxiety, toothache, nervous exhaustion, sense of unpleasant dullness, dizziness, and some degree of weakening".

The patient grows tired and weary remarkably quickly, having to lie in bed for a long period of time, making him feel strange. He maintains bad sleeping hygiene habits: falling asleep late, waking up early, and sometimes suffering from insomnia. Though tired and sleepless, at certain times, the patient forces himself to work but does not understand the reasoning behind this. He also expressed that he becomes "indifferent, sharp, and sometimes even pours oil on the flames if he does not get sympathy". He does not enjoy others' company nor dealing with people, conversations are often painful and difficult for him. He said it all comes from nervousness and got it in the years when he was deeply miserable. The patient reported feeling rather unwell over the past 3 weeks; he was troubled by various things that arose out of having caught a cold, and also feeling nervous. He felt ill and spent approximately three days in bed suffering from fever and anxiety, accompanied occasionally by head and toothaches and said to be due nervous exhaustion.

The patient reported having already had conjunctivitis that lasted for weeks, gonorrhoea, stomach pain, and two episodes of self-poisoning due to ingestion of

turpentine, a solvent used in his work. Over a period of five months, he was hospitalized three times for psychiatric issues but without obtaining a confirmed diagnosis. Moreover, the patient has already suffered from hallucinations, memory loss, epileptic seizures, depressive crises, and the desire to die early.

His face is symmetrical. Clinical examination revealed that the patient has active periodontal disease, accompanied by spontaneous gingival bleeding upon touching and toothache. A total of 12 teeth are absent, and several have mobility, which the patient says ages his looks.

APÊNDICE 2 – Modelo 2 da anamnese hipotética de Vincent. Os itens relacionados ao sono *tired and exhaustion, sleep hygiene, nervous and angry, insomnia, malaise and unwell, anxious e anxiety* foram randomicamente incluídos a partir de listas relacionadas a essas queixas.

A 35-year-old male, white, single, medium height, ectomorph, elongated, plastic artist, with a history of smoking and frequent drinking, sought the service for an appointment reporting frequent tiredness and exhaustion, recurrent headaches, bad dietary habits, and sleep deprivation-related issues.

Regarding tobacco, he declared he smoked a pipe and even recommended it to friends, claiming to improve his spirits, something he lacked at the time. He also said that "he rediscovered an old and trusty friend in his pipe, and that they would never be parted again". Regarding alcohol consumption, the patient reported drinking beer and wine often. Recently, he was following guidelines he had read in some source, suggesting that his breakfast should consist of dry bread, a glass of beer or wine, and some pipe smoking. The patient suffered frequently from headaches and associated them with other signs and symptoms: "fever, anxiety, toothache, nervous exhaustion, sense of unpleasant dullness, dizziness, and some degree of weakening".

The patient feels dejected because he is busy studying during the day and working late into the night. He also expressed that this morning he had some unfortunate hours being powerless and weak from nervous exhaustion. The patient maintains bad sleep hygiene habits: falling asleep late, waking up early, sometimes spending half the night awake. The patient mentioned that the most fearsome thing is insomnia, and that he fights it with an extremely strong dose of camphor on his pillow and mattress. He lives by himself and says that he had been very fearful of sleeping alone in his house; he felt anxious about being unable to sleep, but it had gone very well and for some time he dared believe that it would not recur. The patient also noted that he was unable to determine whether his feeling of malaise was physical or nervous in origin and ended by stating he did not know if it was fever, nerves, or something else, but that he felt unwell. He said he had an uneasy feeling he could not shake off, despite trying to distract himself.

The patient reported having already had conjunctivitis that lasted for weeks, gonorrhoea, stomach pain, and two episodes of self-poisoning due to ingestion of

turpentine, a solvent used in his work. Over a period of five months, he was hospitalized three times for psychiatric issues but without obtaining a confirmed diagnosis. Moreover, the patient has already suffered from hallucinations, memory loss, epileptic seizures, depressive crises, and the desire to die early.

His face is symmetrical. Clinical examination revealed that the patient has active periodontal disease, accompanied by spontaneous gingival bleeding upon touching and toothache. A total of 12 teeth are absent, and several have mobility, which the patient says ages his looks.

APÊNDICE 3 – Modelo 3 da anamnese hipotética de Vincent. Os itens relacionados ao sono *tired and exhaustion, sleep hygiene, nervous and angry, insomnia, malaise and unwell, anxious e anxiety* foram randomicamente incluídos a partir de listas relacionadas a essas queixas.

A 35-year-old male, white, single, medium height, ectomorph, elongated, plastic artist, with a history of smoking and frequent drinking, sought the service for an appointment reporting frequent tiredness and exhaustion, recurrent headaches, bad dietary habits, and sleep deprivation-related issues.

Regarding tobacco, he declared he smoked a pipe and even recommended it to friends, claiming to improve his spirits, something he lacked at the time. He also said that "he rediscovered an old and trusty friend in his pipe, and that they would never be parted again". Regarding alcohol consumption, the patient reported drinking beer and wine often. Recently, he was following guidelines he had read in some source, suggesting that his breakfast should consist of dry bread, a glass of beer or wine, and some pipe smoking. The patient suffered frequently from headaches and associated them with other signs and symptoms: "fever, anxiety, toothache, nervous exhaustion, sense of unpleasant dullness, dizziness, and some degree of weakening".

He also expressed that he was working furiously from morning to night to prove to his brother that he could become financially independent. He also mentioned feeling sick and that he had experienced serious nervous crises and delirium more than once. The patient maintains bad sleep hygiene habits: falling asleep late, waking up early, sometimes spending half the night awake. The patient also reported that he is at his wits' end. This morning he felt so miserable that he went to bed and suffered from a headache and felt feverish from nervous exhaustion. He said that he was overcome by a feeling of great anxiety, dejection, a *je ne sais quoi* of discouragement and even despair.

The patient reported having already had conjunctivitis that lasted for weeks, gonorrhoea, stomach pain, and two episodes of self-poisoning due to ingestion of turpentine, a solvent used in his work. Over a period of five months, he was hospitalized three times for psychiatric issues but without obtaining a confirmed diagnosis. Moreover, the patient has already suffered from hallucinations, memory loss, epileptic seizures, depressive crises, and the desire to die early.

His face is symmetrical. Clinical examination revealed that the patient has active periodontal disease, accompanied by spontaneous gingival bleeding upon touching and toothache. A total of 12 teeth are absent, and several have mobility, which the patient says ages his looks.

APÊNDICE 4 – Questionário

You are being invited to participate in this research carried out by the University of Brasília and Stanford University. There will only be six quick questions and you will answer quickly and easily.

() I agree with the informed consent included in the invitation e-mail.

1) What is your field of expertise?

() Craniomaxillofacial surgery

() Oromaxillofacial surgery

() Ear nose throat surgery

() Sleep Dentist

() Sleep Physician

() Other. Which?

2) For how long have you been practicing sleep medicine or dentistry?

() 0-5 years

() 6-10 years

() 11-20 years

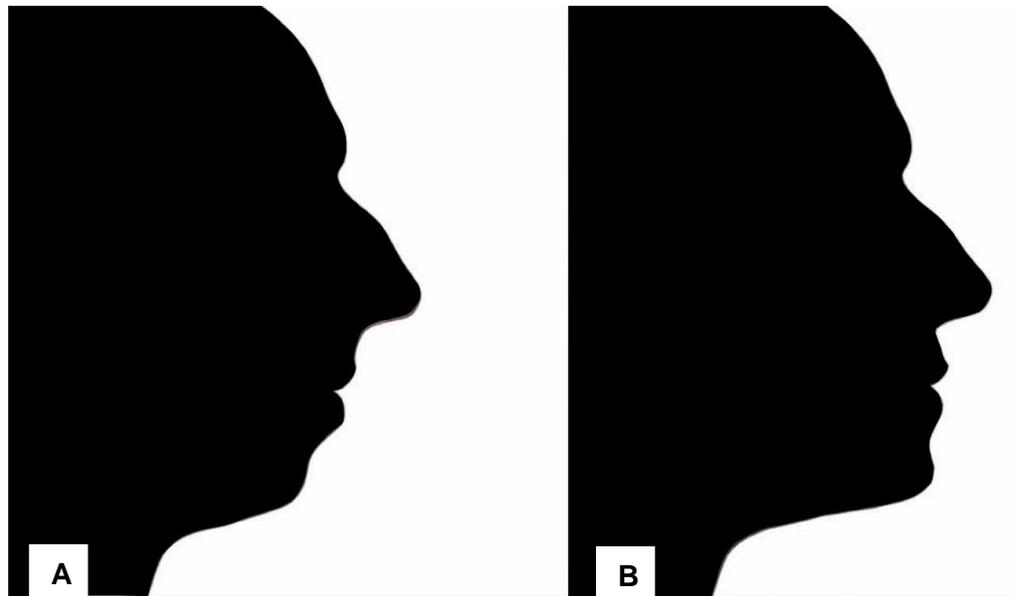
() 21-30 years

() over 30 years

3) Where do you practice (country)?

4) Please, read the following case report:

(Apêndices 1, 2 ou 3)



Based on the morphological characteristics of the faces in this Figure, which one do you believe is most likely to be associated with the case report above?

A

B

I can't tell

5) Regarding the sentence “The patient's case report above is compatible with a picture of Obstructive Sleep Apnea Syndrome”, you:



- Strongly agree
- Agree
- Neutral
- Disagree
- Strongly disagree

6) Based on this figure, what is your level of agreement with the sentence:



Profile in A is more likely to suffer from OSAS than profile in B.

- Strongly agree
- Agree
- Neutral
- Disagree
- Strongly disagree

APÊNDICE 5 – Termo de Consentimento Livre e Esclarecido**UNIVERSITY OF BRASILIA - UNB**

Graduate Program in Dentistry

Free and Informed Consent Form

Code Registration Number: CAAE 40020220.8.0000.0030

We invite you to voluntarily participate in the Research Project **Association of Facial Morphological Features and Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS)** under the responsibility of researcher Patricia Maria Pizzo Reis. This research is important because OSAS reaches a considerable amount of the population with a series of damage to health and quality of life. The project aims to evaluate the knowledge of health care specialists in the national and international territory about Obstructive Sleep Apnea (OSA) and to measure whether some facial features associated with signs, symptoms and complaints are associated with this syndrome. We also want to test whether the methodology used effectively can capture the variations of the facial profile as a factor associated with the possible risk of the presence of AOS.

The information obtained in this study will be confidential, being assured the confidentiality about their participation in all phases of the research and when the results are presented in scientific or educational publication, since the results will always be presented as a portrait of a group and not of a person. You may refuse to participate in or answer some of the questions at any time, and there is no personal injury if this is your decision. All material collected during the research will be under the custody and responsibility of the researcher responsible for the period of 5 (five) years and, after this period, will be discarded. There are no expenses for your participation in the research, but if any, these will be covered by the researcher responsible. In the event of any direct or indirect damage resulting from your participation in the research, you must seek compensation, in compliance with the legal provisions in force in Brazil.

This project was approved by the Research Ethics Committee of the Faculty of Health Sciences (CEP/FS) of the University of Brasília. Doubts regarding the signing of the Consent Form or the rights of the research participant can be clarified by phone (61) 3107-1947 or the e-mail cepfs@unb.br or cepfsunb@gmail.com, office hours from 10:00 to 12:00 and from 13:30 to 15:30, Monday to Friday. The CEP/FS is located at the Faculty of Health Sciences, Darcy Ribeiro University Campus, University of Brasília, Asa Norte, Brasília, Brazil.

Responsible researcher: Patrícia Maria Pizzo Reis / pmpreis@hotmail.com

Responsible advisor: Prof. Dr. Jorge Faber / faber.jorje@gmail.com