

Universitatea de Medicină și Farmacie "Carol Davila"
București
Școala Doctorală
Domeniul: Medicină

REZUMATUL TEZEI DE DOCTORAT

PROTOCOL DIAGNOSTIC ȘI TERAPEUTIC PENTRU APNEEA ÎN SOMN LA PACIENȚII CHIRURGICALI CU OBEZITATE MORBIDĂ

Conducător științific:
PROF. UNIV. DR. MIRCEA BEURAN

Student-Doctorand:
DR. DANIELA GODOROJA

2018

*"The only source of knowledge
is experience."*

Albert Einstein

"Dr Daniela Godoroja is a clinical academic who I have known for six years, and with whom I have had the pleasure of working on many occasions, both within the hospital operating theatre and in the university lecture theatre.

I have reviewed her work at scientific meetings and for journals, both a multitude of scientific abstracts and finished manuscripts, and have seen her develop and present a number of totally novel concepts, particularly within the field of screening for, and assessing the severity of, sleep-disordered breathing. The role of anthropometric measures supported by Dual X-ray Absorptiometry parameters to stratify risk of Sleep apnoea has been a very promising field worthy of much more detailed investigation.

She has also drawn together techniques and practices for the management of such patients through the implementation of Positive Airway Pressure protocols for use in the immediate peri-operative period. Service evaluation of these practices, through careful and detailed measurement and analysis of patient response and compliance, will undoubtedly lead to improvement in patient care in the future.

Finally, Dr Godoroja has been at the forefront of the development and introduction of newer anaesthetic strategies, utilising low-opioid techniques to minimise the risk of critical respiratory events in the morbidly obese population. The safety and efficacy of these new techniques is an integral part of improving patient care and enhancing recovery.

I look forward to these three inter-linked strands of patient safety being woven together in this work. I wish her every success and will await with excitement the final copy. *"Carpe Diem!"*

Margarson, M Phil,

MB,BS, MD, FRCA, FFICM, Dipl. ICM

Cuprins

INTRODUCERE. IMPORTANȚA TEMEI ALESE.....	10
PARTEA I. PARTEA GENERALĂ.....	12
CAPITOLUL 1. Repere istorice.....	12
CAPITOLUL 2. DEFINIȚII , TERMENI, CLASIFICĂRI.....	13
CAPITOLUL 3. EPIDEMIOLOGIE.....	15
CAPITOLUL 4. FIZIOPATOLOGIE.....	17
4.1. Colapsul CAS la nivelul faringelui.....	17
4.2. Factori anatomici.....	20
4.3. Factori funcționali.....	21
4.4.Fiziopatologia SHO.....	23
CAPITOLUL 5. DIAGNOSTICUL SASO.....	25
5.1. Metode de screening.....	26
5.2.Examenul clinic.....	28
5.3.Polisomnografia.....	29
CAPITOLUL 6. Tratatamentul sindromului de apnee obstructivă în somn.....	31
CAPITOLUL 7. Sindromul de hipoventilație alveolară (SHO) al obezității. .	34
CAPITOLUL 8. Managementul perioperator al pacientului obez cu SAS....	36
8.1. Ghiduri și considerații introductive.....	36
8.2.Complicații perioperatorii.....	37
8.3.Management preoperator.....	39
8.4.Management intraoperator.....	41
8,5.Management postoperator.....	43
PARTEA II. PARTEA SPECIALĂ.....	50
CAPITOLUL 9. INTRODUCERE SI SCOPUL STUDIULUI.....	50
CAPITOLUL 10. STUDIUL1-NOILE SCORURUI DX-OSA ȘI	
A-OSA.....	51
10.1. ETAPA 1-Metodă, Rezultate(1).....	51
10.2 ETAPA 2. Metodă, Rezultate Discuții Concluzii (2).....	71

CAPITOLUL 11 : PROTOCOL PERIOPERATOR DE TRATAMENT PENTRU PACIENȚII OBEZI CHIRURGICALI CU APNEE ÎN SOMN..	92
11.1.Indicația de CPAP preoperator și evaluarea complianței pacienților la CPAP -ul preoperator.....	93
11.1.a. Validarea scorului A-OSA (STUDIUL 2).....	92
11.1.b, Evaluarea complianței la CPAP (STUDIUL 3).....	97
11.2,Tehnica anestezică cu minimalizarea administrării de opioizi (STUDIUL 4).....	106
11.3. Măsuri specifice de îngrijire postoperatorie	110
11.4. Protocolul de tratament perioperator.....	111
CAPITOLUL 12. CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE...	120
BIBLIOGRAFIE.....	124
ANEXE.....	137

LISTA DE PUBLICAȚII

1. Godoroja D, Sorbello M, Cioc DA. Development and Feasibility of Two Novel Scores (DX-OSA and A-OSA) for the Identification of Significant Obstructive Sleep Apnoea in Surgical Patients with Obesity, 2017 Journal of Anesthesia & Clinical Research 8(12):1-8
2. Godoroja D. Validation of a novel score for the identification of significant obstructive sleep apnoea in the obese surgical patients European Journal of Anaesthesiology 2017, Volume 34(e-Supplement 55)
3. Godoroja D, Cioc DA. Feasibility of two novel scores for the identification of significant obstructive sleep apnoea in the obese surgical patients Trends in Anaesthesia and Critical Care 2017.12:43-44
4. Godoroja D, Cioc DA Identification of significant obstructive sleep apnoea in the obese patient: development of the novel DX-OSA score Romanian Journal of Anaesthesia and Intensive Care 2016 Vol 23 No 2, 111-121
5. Godoroja D. Identifying of significant Obstructive Sleep Apnoea in the Obese Patient: Development of the DX-OSA Score and the aOSA-obese Score Obesity Facts June 2016 ,9(suppl1):300-301
6. Godoroja D. Cioc DA. Abstract PR629: Identifying Significant Obstructive Sleep Apnoea in the Obese Patient Anesthesia & Analgesia September 2016 ,123:376-377
7. Godoroja D. Prediction of significant obstructive sleep apnoea in the obese patient: development of the DX-OSA score European Journal of Anaesthesiology, June 2016 Volume 33(e-Supplement 54):53
8. Godoroja D. Perioperative management protocol for obstructive sleep apnea in a high volume centre of excellence for bariatric and metabolic surgery Chirurgia (Bucharest, Romania: 1990) april 2016 2(iii):186-203

INTRODUCERE: IMPORTANȚA TEMEI ALESE

Apneea indusă în timpul somnului și tulburările respiratorii de somn se referă la oprirea sau reducerea fluxului de aer în căile aeriene cu sau fără obstrucția căilor aeriene superioare. În prezența unei căi aeriene colapsibile din punct de vedere anatomic, pierderea tonusului căilor aeriene superioare compensator în timpul somnului duce la obstrucția căii aeriene la nivelul faringelui. La rândul lui subiectul care doarme are abilitatea de a compensa această obstrucție a căii aeriene, acest lucru determinând gradul de ciclicitate al acestor evenimente.[1]

Sindromul de apnee de somn de tip obstructiv (SASO) este cea mai frecventă tulburare respiratorie în timpul somnului la om.[2]

Studiile recente indică din ce în ce mai frecvent că SASO este un factor de risc independent pentru apariția hipertensiunii arteriale, bolii ischemice coronariene sau accidentelor vasculare cerebrale și în general pentru creșterea morbidității și mortalității cardio-vasculare sau pentru moartea subită. Somnolența diurnă este un simptom frecvent al pacienților cu SASO putând determina un risc crescut pentru accidente rutiere.[3,4,5]

Obezitatea este o caracteristică comună a pacienților cu SASO. Prevalența crescândă a obezitității în ultimele decade din țările dezvoltate, cu creșterea rapidă mai ales a prevalenței obezitității clinice severe a dus la creșterea incidenței SASO de la 40% până la 90 % în populația obeză, creșterea ca și pierderea în greutate influențând direct proporțional severitatea SASO .[6-9]

Importanța diagnosticării și tratării SASO și a condițiilor asociate la pacienții obezi în perioada perioperatorie cu asigurarea siguranței lor sunt recunoscute pe scară largă.[10]

Pentru pacienții obezi cu SASO, perioada perioperatorie este cunoscută a avea multe provocări. Posibilitatea apariției complicațiilor respiratorii postoperator ca atelectazii, pneumonie, hipoxie la pacienții obezi ce suferă orice tip de intervenție chirurgicală este crescută.

De multe ori SASO nu este diagnosticat, și asocierea cu utilizarea drogurilor anestezice cu durată lungă de acțiune și mai ales a opioizilor, precum și un nivel scăzut de monitorizare postoperatorie a condus de-a lungul timpului la dezastre denumite de

specialiștii americani: “Mort in Pat”- (“Dead in Bed”)[11,12,13,14]

Cum numărul de pacienți obezi este în creștere, din ce în ce mai mulți dintre ei vor avea un risc vital crescut pentru aceste potențiale complicații pulmonare sau cardiace.

În plus, anesteziștii trebuie să considere pacienții cu SASO ca un factor de risc pentru obstrucția faringiană postoperatorie indiferent de prezența somnolenței diurne ca simptom clinic, cu impact pe prognosticul anestezico-chirurgical al pacienților operați.

La pacienții obezi cu SAS tratamentul cu CPAP (presiune pozitivă continuă în căile aeriene) preoperator îmbunătățește semnificativ toleranța la efort și reduce necesitatea intubării, incidența pneumoniei, infecției și sepsis-ului la pacienți care au dezvoltat hipoxemie acută după chirurgia abdominală majoră elective.[15-17]

De asemenea pacienții care se prezintă pentru chirurgie și au suspiciune crescută sau sunt diagnosticați cu SASO sever trebuie să urmeze un protocol terapeutic incluzând, anestezia și recomandările postoperatorii de management și monitorizare cum ar fi admisia postoperatorie în unitatea de terapie intermediară de îngrijire postoperatorie sau chiar în terapie intensivă cu monitorizare complexă în cazuri selecționate.[14]

Scopul acestui studiu are două componente și anume:

1. Stabilirea unui protocol în scop diagnostic al SAS precum și a severității lui, la pacienții cu obezitate, care se prezintă pentru intervenții chirurgicale, ușor de aplicat.
2. Stabilirea unui protocol terapeutic pe care trebuie să îl parcurgă pacientul, utilizabil în orice secție anestezico-chirurgicală unde sunt tratați pacienți obezi cu apnee obstructivă în somn.

În concluzie, acest studiu poate aduce beneficii semnificative pentru a maximiza siguranța pacienților obezi cu apnee în somn supuși unei intervenții chirurgicale. De asemenea verificarea protocoalelor propuse și testate prin studii randomizate ulterioare sau un studiu multicentric ar putea genera aplicabilitatea lor generală.

CAPITOLUL 10. NOILE SCORURI DX-OSA ȘI A-OSA STUDIUL I

10.1. ETAPA 1

10.1.1. POPULAȚIILE DE PACIENȚI

În perioada ianuarie 2013-decembrie 2015 , am studiat prospectiv lotul de pacienți operați electiv pentru chirurgie bariatrică laparoscopică în Spitalul Ponderas Academic Hospital, Centru de Excelență pentru Chirurgie Metabolică și Bariatrică din București, România. Am inclus 1357 pacienți consecutivi, eligibili pentru chirurgia bariatrică laparoscopică indiferent de procedeul chirurgical aplicat de echipa operatorie și anestezică. Toți pacienții au semnat un consimțământ informat și au urmat procedeul standard de evaluare și pregătire preoperatorie, efectuat de o echipă multidisciplinară, fără a suferi nici o intervenție suplimentară față de protocolul aplicat.

10.1.2.METODA(1)

Toți cei 1357 pacienți au urmat cu 3-4 săptămâni înainte de operație investigațiile de evaluare preoperatorie și examinați de o echipă multidisciplinară formată din cardiolog, endocrinolog și nutriționist, psiholog, anestezist și chirurg precum și alte specialități în funcție de afecțiunile asociate. S-a făcut înregistrarea parametrilor de rutină cum ar fi, sex, prezența diabetului, screening pentru apnee în somn cu scorul STOP-Bang, IMC, greutate, înălțime, saturație bazală de oxigen în aer atmosferic, probe funcționale respiratorii.

În plus s-a făcut analiza de compoziție corporală cu iDXA- Dual X-ray Absorptiometry (Lunar iDXA, GE Healthcare Madison, WI) măsurându-se cantitatea de grăsime la nivelul gâtului (neck fat), ca și masa slabă la acest nivel, cantitatea de grăsime la nivelul trunchiului (trunk fat) ca și masa slabă.

De asemenea au fost făcute toate măsurătorile antropometrice ale pacienților : circumferința gâtului (CG=NC) , circumferința abdominală (CA=WC), circumferința șoldului (CS=HC) , raportul circumferința abdominală pe cea a șoldului ASR (WHR). Am

calculat Indexul de Formă Corporală -A Body Shape Index (ABSI) bazat pe circumferința abdominală ajustat pentru înălțime și greutate după formula lui Krakauer[108] :

$$ABSI \equiv \frac{WC}{BMI^{2/3} height^{1/2}}$$

Toți pacienții cu un scor STOP-Bang ≥ 5 , au fost investigați mai departe cu poligrafie portabilă efectuată acasă.

ANALIZA STATISTICĂ

Analiza statistică a fost efectuată cu SPSS versiunea 22. Nivelul semnificației statistice a fost stabilit la o valoare a $p \leq 0.05$.

Datele pacienților au fost prezentate ca date descriptive statistic. Pentru datele pacienților cu distribuție normală gaussiană rezultatele sunt prezentate ca medii cu deviație (abatere) standard. Pentru datele cu distribuție non-gaussiană rezultatele sunt raportate ca mediană și interval interquartil.

Modele de regresie logistică au fost folosite pentru a determina care dintre parametrii de interes au fost predictori pentru SASO și de asemenea pentru a determina probabilitățile de predicție.

Pentru fiecare parametru de interes am construit diagrame ROC (receiver operating characteristics) pentru a putea determina aria de sub curbă (AUC- area under the curve)

Punctele cutoff pentru fiecare scor au fost evaluate utilizând coeficientul de corelație Youden Index și Matthew.

După examinarea punctelor cutoff și a ariilor de sub curbă AUC's pentru fiecare variabilă am construit cele două noi scoruri: Scorul Dual-XRay – Obstructive Sleep Apnoea (DX-OSA)și Scorul Anthropometric-OSA (A-OSA).Dacă pacientul are o valoare a unui parametru mai mare sau egal cu punctul cutoff am atribuit acestui parametru din scor valoarea 1. Fiecare scor are o sumă minimă de 0 puncte și maximă de 6 puncte. (Tabel)

10.1.3.REZULTATE (1)

Implementarea studiului și atribuirea pacienților sunt arătate în graficul fluxului de pacienți. (Fig. 10.1)

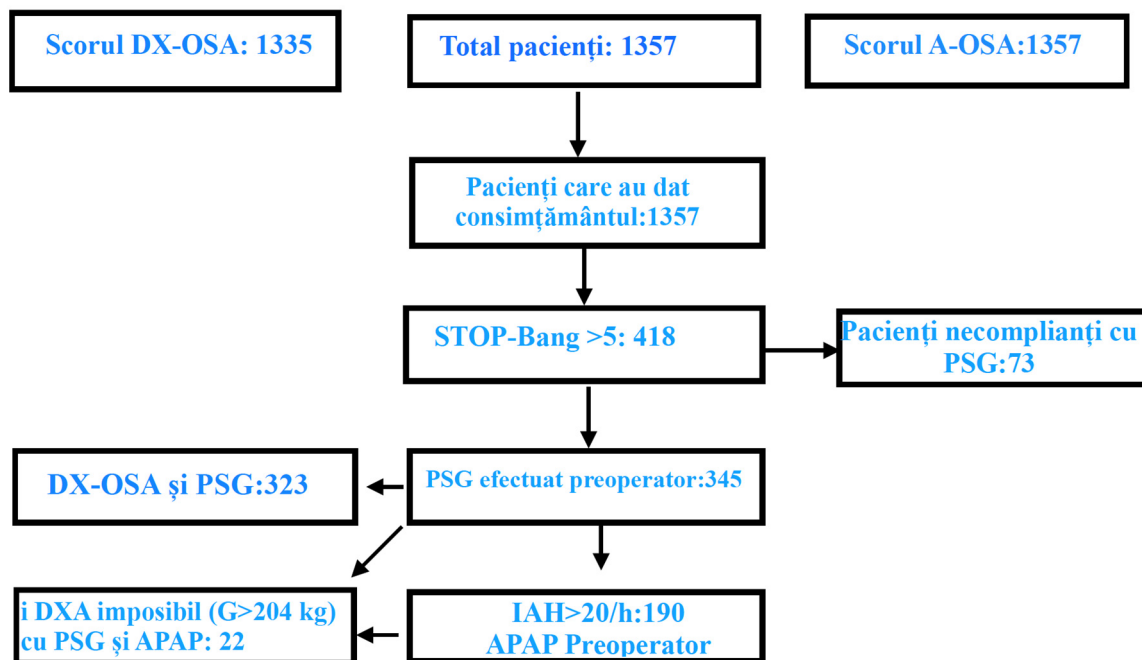


Fig. 10.1. Recrutarea și fluxul pacienților în studiu

APAP = auto-titrated positive airway pressure = CPAP autopilotat;

PSG = polisomnografie

IAH = Index de Apnee-Hipopnee;

Scorul DX-OSA = Dual-X-Ray–Obstructive Sleep Apnoea;

Scorul A-OSA = Anthropometric Obstructive Sleep Apnea; iDXA = Dual X-ray Absorptiometry;

Valorile predictive pozitive PPV la punctul cutoff pentru cele 3 scoruri au variat de la 0.74 (STOP-Bang) la 0.82 (DX-OSA), în timp ce A-OSA a avut o valoare de mijloc de 0.77.

Scorul DX-OSA	Cut-off	puncte	Scorul A-OSA	Cut-off	puncte
STOP- Bang	≥ 5	1	STOP- Bang	≥ 5	1
IMC kg/m ²	≥ 45	1	IMC kg/m ²	≥ 45	1
Neck fat (g)	≥ 1330	1	Circumferința gâtului NC (cm)	≥ 45	1
Trunk fat (kg)	≥ 40	1	ABSI	≥ 0.085	1
			Circumferința abdominală (WC) (cm)	≥ 134	1
SpO ₂ bazală (%)	≤ 94	1	SpO ₂ bazală (%)	≤ 94	1
Volum Expirator de Rezervă (ERV) (L)	≤ 0.54	1	Volum Expirator de Rezervă (ERV) (L)	≤ 0.54	1

Am utilizat un model de regresie logistică pentru a afla dacă scorurile noi sunt predictori pentru SASO. Amândouă scorurile au fost buni predictori pentru diagnosticul de SASO ($p < 0.0001$). Pentru ambele scoruri A-OSA și DX-OSA, fiecare punct adițional crește probabilitatea medie pentru diagnosticul SASO cu aproximativ 20 %. Pentru această estimare am extras ecuația regresiei polinomiale din model și am calculat creșterea probabilității de SASO cu creșterea fiecărui punct adițional din scor.

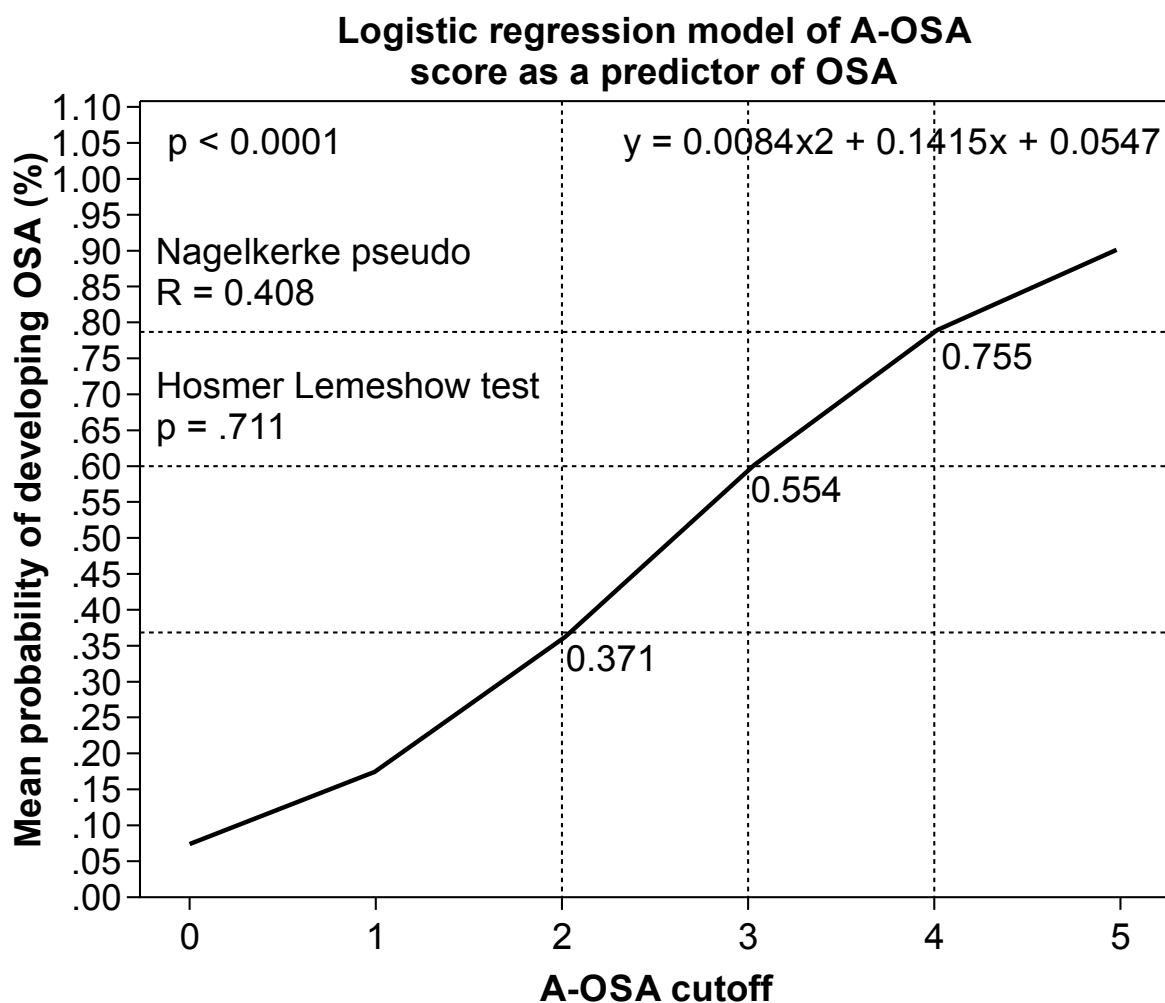


Fig. 10.7. Modelul de regresie logistică pentru A-OSA ca predictor a SASO.
Pentru fiecare scor A-OSA fiecare punct adițional crește probabilitatea SASO cu 20 % .

10.1.4. CONCLUZII(1)

La sfârșitul anului 2015 în urma finalizării primei etape am formulat cele 2 scoruri care ne-au ajutat la diagnosticarea SASO semnificativ la pacienții obezi chirurgicali. Măsurătorile clinice obiective în scorurile DX-OSA și A-OSA ar putea diagnostica mult mai specific prezența SASO moderat severă care necesită CPAP , reducând rezultatele fals pozitive și referințele neneesare pentru PSG, sau supraaglomerarea unităților de terapie intermediară de îngrijire postoperatorie. În etapa 2 studiul a continuat până în iunie 2016 evaluând prospectiv în total 1870 pacienți adulți dar au fost luați în considerare pentru analiza statistică doar pacienții care au efectuat polisomnografie pentru a avea un criteriu obiectiv de a evalua aceste scoruri.

10.2.ETAPA 2

10.2.1. POPULAȚIILE DE PACIENȚI (2)

În perioada ianuarie 2013-iunie 2016, am studiat prospectiv lotul de pacienți operați electiv pentru chirurgie bariatrică laparoscopică în Spitalul Ponderas. Am inclus 1870 pacienți consecutivi, eligibili pentru chirurgia bariatrică laparoscopică indiferent de procedeul chirurgical aplicat de către echipa operatorie și anestezică. Toți pacienții au semnat un consimțământ informat și au urmat procedeul standard de evaluare și pregătire preoperatorie, efectuat de o echipă multidisciplinară, fără a suferi nici o intervenție suplimentară față de protocolul aplicat.

10.2.2. METODA(2)

Am evaluat prospectiv 1870 pacienți consecutivi, adulți programați pentru chirurgie bariatrică laparoscopică electivă în Ponderas Academic Hospital ,București , România, în perioada ianuarie 2013–iunie 2016. Studiul a fost aprobat de comisia de etică si a fost obținut un consimțământ informat de la pacienți pentru prelucrarea datelor lor înainte de intervenție.

Pacienții cu date incomplete și cei cu SASO diagnosticat și CPAP preoperator în momentul examenului preanestezic au fost excluși din analiză. Cu toate acestea pacienții cu greutate mai mare de 204 kg care nu au fost eligibili pentru efectuarea măsurătorii

densitometrice prin i-DXA datorită limitei de greutate a aparatului au fost admiși în studiu. Toți pacienții cu ASA I-IV au fost evaluați 3-4 săptămâni preoperator de o echipă multidisciplinară inclusiv un anestezișt făcându-se înregistrarea acelorași parametri de rutină ca în prima etapă precum și analiza de compoziție corporală cu iDXA- Dual X-ray Absorptiometry ((Lunar iDXA, GE Healthcare Madison, WI).

De asemenea au fost făcute toate măsurătorile antropometrice ale pacienților S-au măsurat volumele pulmonare prin spirometrie sau pletismografie.

Pacienții identificați cu risc crescut de SASO bazat pe scorul STOP-Bang sau alte criterii clinice cum ar fi somnolența diurnă, au fost îndrumați către polisomnografie la domiciliu prin același tip de aparat portabil descris în etapa 1.

Analiza statistică

Estimarea mărimii lotului.

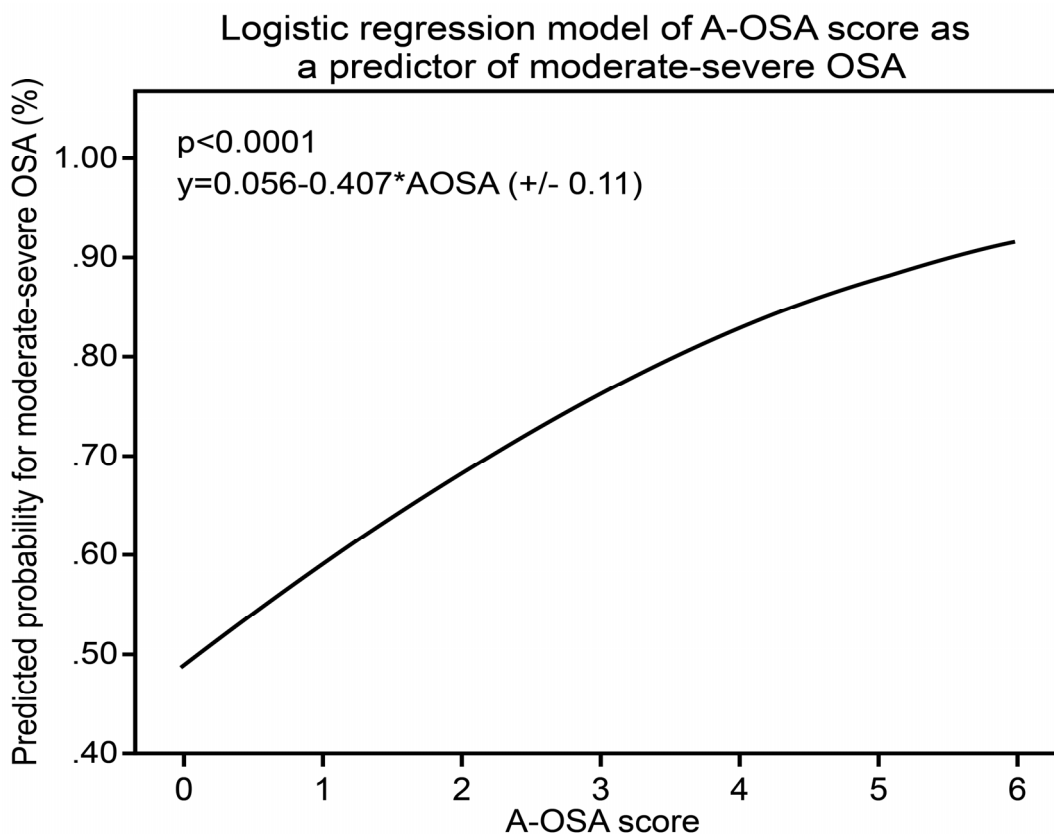
Estimarea mărimii lotului s-a bazat pe o sensibilitate așteptată de 0,8 și specificitate de 0,7 cu o precizie de 0,09 la o prevalență a SASO de 69 %.(raportată de scorul STOP-Bang, Chestionarul Berlin și Lista de verificare a Societății Americane de Anestezie) cu o eroare de 0.05 (Nivel de încredere CI de 95 %). O precizie de 0.09 pentru specificitatea aleasă a rezultat într-un lot estimat de 323 pacienți. De aceea am înrolat 350 pacienți.

Metoda statistică.

Datele au fost colectate într-o foaie de calcul electronică care să permită analiza descriptivă statistică și la care investigatorii principali să aibă acces. Pacienții cu date lipsă (deci toți pacienții la care nu s- a efectuat PSG din diferite motive) au fost excluși din analiză (în prima etapă au fost incluși în analiză toți pacienții operați inclusiv cei fără PSG). Analiza statistică a fost efectuată cu versiunea 22 a SPSS (Chicago, IL, USA), și nivelul de semnificație statistică a fost stabilită la $p \leq 0.05$.

10.2.3. REZULTATE (2)

Un număr total de 1870 de pacienți au fost incluși în studiu cu consimțământul informat dat , dar 1520 pacienți au fost excluși (10 cu CPAP preoperator și 1510 cu date incomplete mai ales PSG). La nivelul întregului grup 1318 pacienți au avut scorul STOP-Bang ≥ 3 , în timp ce pentru 559 pacienți a fost recomandată PSG cu aparat portabil la domiciliu, dintre care doar 350 au efectuat examinarea, restul de 209 neținând seama de programarea făcută pentru PSG. Din cei 350 pacienți care au efectuat PSG, 268 au avut IAH $\geq 15/h$ și au primit recomandare de tratament cu CPAP auto-pilotat. 22 pacienți care nu au efectuat măsurarea cu i-DXA datorită greutății au fost reținuți în studiu și au făcut PSG la domiciliu.



**Scorurile A-OSA și DX-OSA cresc specificitatea pentru
diagnosticul de SAS și scad valorile fals pozitive**

10.2.4. DISCUȚII

Pentru pacienții chirurgicali obezi, care au fost propuși pentru chirurgie bariatrică, diagnosticul clinic prezumptiv de SAS trebuie verificat și severitatea SAS determinată pentru a stabili riscul perioperator.[13,112]. În studiul prezent am descris 2 scoruri noi obiective bazate pe măsurători antropometrice și am evaluat abilitatea lor de a identifica pacienții cu SAS moderat sau sever care necesită CPAP preoperator. Ambele scoruri DX-OSA și A-OSA concepute în acest studiu au fost asociate cu probabilitate crescută pentru diagnosticul cert al pacienților cu SAS moderat și sever.

Însă pentru diagnosticul de SAS și inițierea CPAP Societatea Americană Toracică și Academia Americană de Medicina Somnului recomandă PSG în laboratorul de somnologie pentru 2 nopți.[21,49]

Cu toate acestea există și alte metode mai simple ca aparatele de testare în timpul somnului portabile(poligrafele)[51] sau oximetria nocturnă[60] pot fi folosite ca alternative de diagnostic al SASO la pacienți cu o probabilitate crescută pentru SAS moderat-sever.

Pentru toate aceste metode de diagnostic costurile, listele de așteptare, disponibilitatea scăzută pentru studiul de somn în spitale , precum și complianța scăzută a pacienților în efectuarea acestor teste le fac greu de realizat și nu de puține ori inutilizabile pentru diagnosticarea cu certitudine a SASO. Cu atât mai mult cu cât pacienții au o programare pentru operație care nu ar putea fi respectată , acest lucru având un impact pe corectitudinea managementului perioperator al acestor pacienți. [119]

În ciuda îndepărtării barierelor administrative pentru a obține și interpreta rezultatele PSG într-un timp oportun fără a întârzia intervenția chirurgicală în spitalul nostru, din cei 559 patients identificați ca fiind cu risc crescut de SAS , un procent crescut (38%) nu au efectuat PSG și numai 350 pacienți (62%) au finalizat examinarea. În întreg grupul (etapa 2 a studiului), 1318 pacienți au avut un scor STOP-Bang ≥ 3 . Astfel, dacă un cut-off de 3 pentru STOP-Bang ar fi fost utilizat pentru screening, un număr mai mare de pacienți ar fi fost trimiși către PSG, cu un număr mai mare de rezultate fals pozitive.

În plus anesteziștii din spital au observat că anumite întrebări ale chestionarului STOP-Bang (STO) sunt subiective și foarte dependente de răspunsul pacientului; astfel mulți pacienți au răspuns neconcludent/ sau voit negativ la aceste întrebări conducând la evitarea PSG. Percepția PSG ca fiind neconvenabilă, lipsa înțelegerii implicațiilor severe a

SAS netratat preoperator , asocierea unui cost crescut și lipsa dorinței de a purta CPAP ar fi putut să joace un rol substanțial la reluctanța pacienților.

Am construit aceste scoruri simple - DX OSA și A-OSA - bazate pe măsurători clinice obiective pentru a obține un diagnostic mai precis a SASO moderat –sever și pentru a indica tratament cu APAP pacienților fără testare poligrafică sau PSG.

Dual-energy X-ray absorptiometry (GE Lunar- iDXA) este metoda pe care am utilizat-o pentru măsurarea cantității de grăsime de la nivelul gâtului și trunchiului, cele două elemente care au fost incluse în scorul DX-OSA.

Am găsit o asociere puternică între grăsimea gâtului și trunchiului măsurate prin iDXA și IAH și o corelație directă între măsurătorile iDXA și măsurătorile antropometrice (CG, ABSI și CA). Cele două scoruri au fost derivate din aceste măsurători clinice obiective.

Am formulat scorul A-OSA bazat numai pe măsurători clinice datorită dezavantajelor practice pe care le are sistemul iDXA: există limitări fizice ale greutateii corporale măsurate , neputând fi mășurați pacienți care au o greutate mai mare de 204 kg, limite de lungime și grosime sau lățime care depind de tipul de mașină iDXA, limite de disponibilitate[52] care este un lucru de luat în seamă, aparatul nefiind accesibil peste tot. 22 pacienți în acest studiu au avut o greutate > 204 kg și nu au putut fi analizați prin iDXA fiind considerați a avea un risc înalt pe principii clinice.

Ambele scoruri cu cutoff de 3 au îmbunătățit specificitatea pentru SAS la aceeași sensibilitate,și au redus rezultatele fals pozitive raportat la STOP-Bang (valori 3-5), cu un indice de probabilitate mai bun pentru SAS moderat-sever.

Scorurile DX-OSA și A-OSA conțin măsurări obiective legate de obezitatea morbidă cum ar fi, IMC , CG, grăsimea la nivelul trunchiului și gâtului, ABSI, ERV, și SpO₂, cu excepția chestionarului subiectiv STOP-Bang, care a fost utilizat pentru screening ul inițial pentru SAS. De aceea aceste scoruri pot fi utile pentru identificarea pacienților cu obezitate severă ce necesită tratament cu CPAP preoperator pentru SAS , dar ar putea fi mai puțin folositoare pentru pacienții normo sau supraponderali cu SAS.

Studiul nostru are limite . Deși am inclus un număr mare de pacienți este un studiu observațional într-un singur centru și va trebui ulterior verificat . Scorul DX-OSA a fost primul scor formulat în două variante(etapa1) dar datorită limitării greutateii și disponibilității iDXA, tendința noastră ar fi să reducem utilizarea lui în favoarea A-OSA. Am inclus STOP-Bang în ambele scoruri noi ceea ce ar putea da un bias cercetării noastre obiective.

Cu toate acestea este primul studiu care să identifice o combinație de elemente clinice care prin ele însele să determine o probabilitate post test mai mare de 80 %. și un indice de probabilitate crescut pentru apneea în somn moderat severă în populația chirurgicală obeză. Deși scorul STOP-Bang a fost clinic validat ca o metodă de triaj pentru diagnosticul SAS el nu poate fi utilizat singur pentru implementarea tratamentului cu CPAP fără PSG și ar putea sub sau supraestima prezența SAS care necesită CPAP.

De îndată ce pacientul a fost testat cu acest scor pentru SAS , utilizarea de rutină a scorurilor DX-OSA și /sau A-OSA ar putea indica o probabilitate crescută a SASO moderat , necesitând tratament cu CPAP autopilotat imediat , lucru ce va putea rezolva probleme ca utilizarea inefficientă a resurselor , accesul sau complianța pacienților la PSG , astfel salvându-se timp.

Aceste două scoruri noi antropometrice trebuie prospectiv validate în studii randomizate ulterioare.

CAPITOLUL 11. PROTOCOL PERIOPERATOR DE TRATAMENT PENTRU PACIENȚII OBEZI CHIRURGICALI CU APNEE ÎN SOMN

11.1.1. VALIDAREA SCORULUI A-OSA PREOPERATOR STUDIUL II

În ultima parte a studiului nostru am analizat o cohortă de pacienți prospectiv pentru a evalua scorul A-OSA, cel mai simplu de efectuat preclinic și anume cât de bine cut-off ul ales de 3 este capabil să identifice pacienții obezi ce necesită CPAP înainte de operație fără a aplica PSG formal preoperator.

Metoda

Am efectuat un studiu pilot randomizat care a început în iunie 2016, aprobat de comisia de etică a spitalului.

Anesteziștii care au făcut examenul preanestezic al pacienților au recomandat CPAP –autopilotat cu o presiune de 9 cm H₂O. la pacienții cu scorul A-OSA ≥ 3 .

Acești anesteziști nu au cunoscut rezultatul PSG pe care pacienții l-au efectuat ulterior.

După ce acești pacienți au primit recomandarea de CPAP- autopilotat a fost făcută comparația între grupul pacienților care au primit recomandarea pe baza scorului A-OSA ≥ 3 comparat cu grupul pacienților unde rezultatele PSG au indicat un IAH ≥ 15 /h pentru recomandarea de CPAP. Cele 2 grupe au fost comparate utilizând corelația bivariată și coeficientul de corelație Spearman a fost calculat. Au fost utilizate frecvențele pentru a clasifica procentajele între cele 2 grupe.

Diagrama fluxului pacienților investigați pe baza scorului A-OSA sau PSG

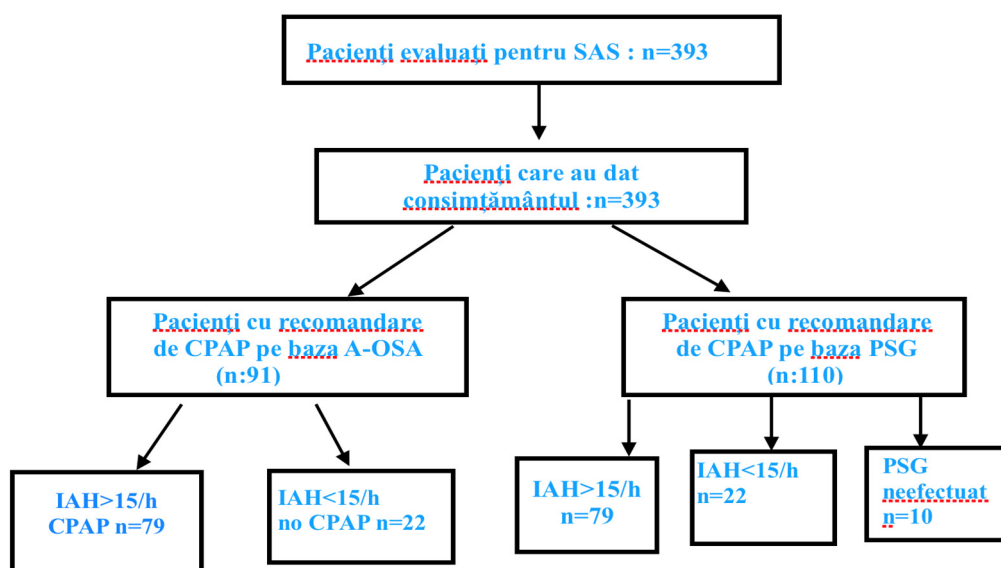


Fig. 11.1. Corelarea între recomandarea de CPAP utilizând scorul A-OSA și recomandarea utilizând PSG a fost 0.559 ($p=0.001$)

Scorul A-OSA a identificat corect SASO semnificativ care a necesitat tratament cu CPAP la 87% dintre pacienți.

În concluzie Scorul A-OSA este un mijloc simplu de a identifica SASO care necesită CPAP la pacienții bariatrici fără efectuarea PSG. Va trebui verificat dacă la un scor A-OSA mai mic de 3 se pierd pacienți cu SASO semnificativ , și la această întrebare va trebui un răspuns în viitor.

11.1.2.EVALUAREA COMPLIANȚEI PACIENȚILOR LA CPAP-UL PREOPERATOR STUDIUL III

METODA

În perioada 2013-2015 am studiat prospectiv lotul pacienților bariatrici și căroră la un $IAH \geq 15$ /oră la poligrafia efectuată, li s-a prescris tratament cu auto-CPAP sau BIPAP preoperator. Aparatele au fost luate de la tehnicienii din laboratorul de somnologie care au ales o mască nazală sau facială în funcție de cea care s-a potrivit cel mai bine și au instruit pacienții cum să utilizeze aparatul, cu o durată minimă de 4 ore pe noapte , lucru subliniat și de către anestezist, și de asemenea sa-l aducă în spital în ziua în care era programată operația.

Presiunea APAP a fost stabilită ca optimă între 7 și 10 cm H₂O , ea putând varia cu +/- 3 cm H₂O pentru a menține calea aeriană neobstruată. În momentul în care acești pacienți au predat aparatele de CPAP s-a făcut descărcarea datelor existente. Am primit rapoarte de complianță de la laboratorul de pneumologie din spital .Analiza datelor s-a făcut pentru următorii parametri înregistrați si sistemul de monitorizare a datelor a înregistrat IAH, profilul presiunii utilizate (95 percentile a presiunii, presiunea mediană și maximă, presiunea eficientă utilizată pentru mai mult de 90 % din timp) pierderile aeriene și timpul de utilizare al aparatului-numărul total de zile utilizate, media numărului de zile utilizate pe săptămână, numărul de ore pe zi(noapte) utilizate, procentul de zile utilizate cu o perioadă mai mare de 4 ore / noapte,

S-a analizat complianța pacienților după mai multe criterii: aderența generală la CPAP a fost cuantificată ca o variabilă continuă prin numărul mediu de ore utilizate pe perioada cât pacienții au purtat CPAP, sau ca o variabilă categorică -procentul pacienților care au purtat CPAP> 4 ore pe noapte

REZULTATE

Din cei 345 pacienți care au efectuat polisomnografie 190 au primit tratament cu CPAP sau BIPAP preoperator. În momentul în care acești pacienți au predat aparatele de CPAP s-a făcut descărcarea datelor existente. Am primit rapoarte de complianță de la laboratorul de pneumologie doar de la 65 de pacienți din cei 190, 58 pacienți cu auto-CPAP și 7 pacienți cu BIPAP

	Mean	Std. Deviation
Durata medie de utilizare zilnică (minute/zi)	200.23	135.264
CPAP>4 ore pentru 70% din zile(%)	.23121	.264101
Procentul de zile când CPAP a fost folosit (%)	.6348	.29114

Din cei 65 pacienți analizați doar 9,62 % au fost complianți cu CPAP – adică au purtat aparatul peste 4 ore pe noapte 70 % sau mai mult din zilele recomandate preoperator

Concluzii

Aderența la tratamentul cu CPAP preoperator a fost extrem de mică. Factorii care determină barierele pentru acceptarea acestui tratament și aderența preoperatorie vor trebui investigați. Îmbunătățirea complianței la tratamentul cu CPAP, deși nu este un motiv de amânare a intervenției chirurgicale, este un obiectiv definitoriu al tratamentului preoperator. Pentru a crește complianța pacienților la tratament, este important ca pacienții să primească toate informațiile necesare privind boala, riscurile, modalitatea de terapie, avantajele și rezultatele așteptate asupra calității vieții.

11.2. TEHNICA ANESTEZICĂ CU MINIMALIZAREA ADMINISTRĂRII DE OPIOIZI

STUDIUL IV

La pacienții cu obezitate morbidă tehnica anestezică recomandată este o tehnică pentru siguranța pacienților cu SASO cu minimalizarea utilizării drogurilor opioide. Scopul studiului ce urmează a fost evaluarea eficacității unui protocol de anestezie generală utilizând doze scăzute de opioizi în chirurgia bariatrică.

Metoda

După obținerea aprobării comisiei de etică a spitalului în februarie 2016 am introdus un protocol de anestezie generală cu doze scăzute de opioizi pentru pacienții obezi programați pentru chirurgie bariatrică (gastrectomie longitudinală sau bypass gastric) Protocolul a fost utilizat de toți anesteziștii și s-a bazat pe utilizarea unei doze mici de fentanyl (100 mcg), împreună cu adjuvanți (ketamină, magnesium sulphate, lidocaină) și analgezice non-opioide (Tabel 11.5).

Nu s-a administrat morfină intravenos la sfârșitul intervenției. Toți pacienții au primit un protocol de analgezie multimodală postoperatorie fără opioizi și administrarea de morfină s-a efectuat doar la un scor vizual analog (VAS) mai mare de 5. Consumul cumulativ de opioid (morfină iv în mg) pe 24 ore și scorurile de severitate a durerii (VAS) în repaus și mișcare (tuse) au fost notate 1, 4, 12, și 24 h postoperator.

Intraoperator în afară de monitorizarea standard s-au monitorizat profunzimea anesteziei prin utilizarea indexului bispectral (BIS) menținut la valori între 40-60 și monitorizarea blocului neuromuscular (TOF).

Rezultate

În perioada Februarie 2016 - August 2017 în Ponderas Academic Hospital au fost operați 1227 pacienți pentru procedurile bariatrice. Din cei 1227 pacienți doar 361 (29,43%) au primit morfină intravenos în primele 24 de ore după operație la un scor VAS mai mare de 5. Valoarea mediană a consumului de morfină (mg) pe 24 ore a fost 6.00 (IQR 2.00).

Femeile au fost mult mai susceptibile la durere cu consum crescut de morfină. În grupul de pacienți cu CPAP consumul de morfină a fost semnificativ statistic mai mic

comparativ cu grupul de pacienți fără CPAP ($p < 0.00001$). Doar 14 % dintre pacienții cu SASO moderat-sever au necesitat morfină în comparație cu 33 % la pacienții fără SASO.

Acest studiu are ca limitare faptul că este un studiu prospectiv observațional acest protocol fiind adaptat la medicamentele care sunt disponibile în România, și nu a fost făcut comparativ randomizat cu un grup în care s-ar fi utilizat opioizi în doze convenționale.

Concluzie . Protocolul de anestezie cu doze reduse de opioizi s-a dovedit sigur și eficient la pacienții bariatrici.

TABEL 11.5. Protocol de anestezie cu doze reduse de opioizi

Inducție			Menținere	
Sulfat de Magnesi	40mg/kg LBW	iv 15 min înainte de inducție	Sevofluran	1-1,5 MAC
Lidocaină	1,5 mg/kg LBW	iv 15 min înainte de inducție	Lidocaină	1mg/kg/h
Diclofenac	150 mg	iv 15 min înainte de inducție	Magnesium sulphate	10mg/kg LBW/h
Dexametasonă	8 mg	iv	Betaloc	1-5 mg Iv/la nevoie
Ketamină	20mg	iv		
Fentanyl	100 mcg	iv	15 min înainte de Extubare	
Propofol	2,5-3 mg/kg LBW	iv	Paracetamol	2g iv
Relaxant Muscular Rocuronium	0,8 mg/kg/ LBW	iv	Nefopam	20 mg iv
			Tramadol	100 mg iv

11.4. PROTOCOLUL DE TRATAMENT PERIOPERATOR

În Spitalul Ponderas Academic Hospital pacienții bariatrici au un pachet standard de investigații care includ spirometrie, iDXA și PSG atunci când e nevoie. Am observat o reluctanță a pacienților în a efectua PSG și de aceea am dezvoltat cele 2 scoruri noi de screening pentru apneea în somn moderat – severă care ar necesita CPAP preoperator.

Propun un screening pe baza scorului A-OSA care este mult mai ușor de efectuat și pe baza căruia am putea da direct recomandarea de CPAP autopilotat . Presiune inițială de 9 cm H₂O setată dă posibilitatea ca aparatul să genereze o presiune variabilă între 6 și 12 cm H₂O(+/- 3 cm H₂O) în așa fel să mențină căile aeriene neobstruate. Acest lucru se realizează fără titrarea în laborator a presiunii de CPAP și presiunea inițială poate fi ajustată după descărcarea datelor din aparatul de CPAP la o săptămână . Pe această descărcare în afara aderenței pacientului putem observa presiunea medie și maximă utilizată precum și IAH restant.

Dacă presiunea medie se situează la nivelul maxim pe care îl poate furniza aparatul adică 12, avem certitudinea că pacientul ar putea avea nevoie de o presiune mai mare și aducem această la o valoare de presiune medie – adică creștem presiunea de inițiere la această valoare. Și la fel dacă presiunea medie se află la nivelul minim pe care îl poate furniza aparatul- scădem presiunea de inițiere.

La pacienții care au SHO (hipercapnie și hipoxemie diurnă) se recomandă BIPAP chiar dacă nu au SASO. Se stabilește o presiune inspiratorie IPAP între 12-15 cmH₂O și o presiune expiratorie EPAP de 7-8 cmH₂O, împreună cu o rată respiratorie de 8-12 respirații pe minut. De asemenea se poate evalua comportamentul nocturn după o perioadă de o săptămână și ajusta ulterior parametrii.

Pacientului i se recomandă să poarte aparatul minim 2 săptămâni până la 4-6 săptămâni la cei cu SHO, apnee foarte severă cu desaturări extreme și timp îndelungat petrecut cu o saturație mică nocturnă.

Cu o săptămână înainte de operație se descarcă datele din aparat și se studiază aderența pacientului la CPAP. Dacă acesta este compliant se continuă pregătirea pentru intervenție cu tehnicile de minimalizare a riscurilor pacienților obezi cu SAS.

Dacă pacientul are o aderență scăzută se va încerca o discuție cu pacientul în care să se sublinieze importanța acestei pregătiri , mai ales că mulți dintre pacienți nici nu încearcă să poarte acest aparat, rezultând într-o amânare de 1-2 săptămâni a intervenției

chirurgicale. Unii dintre pacienți cu SASO sau SHO sever pot fi reținuți 2-5 zile în spital preoperator., unde paradoxal aderența la CPAP se îmbunătățește spectaculos.

Intraoperator, anestezia se face la toți pacienții după protocolul descris mai sus , diferența fiind reprezentată de modalitățile de monitorizare , linia arterială fiind cel mai frecvent element suplimentar, monitorizarea debitelor cardiace cu aparate care utilizează conturul undei de puls e.g. EV1000 sau PICCO fiind mult mai rară. În trei cazuri cu hipertensiune pulmonară extrem de severă și insuficiență cardiac dreaptă s-a utilizat monitorizarea presiunilor din artera pulmonară cu ajutorul cateterului Swan Ganz.

Toți pacienții sunt extubați pe masa de operație și se administrează NIV la cei cu SASO moderat sever cu indicație preoperatorie de CPAP primele 2-3 ore până pacienții sunt perfect cooperanți și treji. Ulterior toți primesc analgezie multimodală fără opioid cu morfină administrată doar la un VAS mai mare sau egal cu 5. Dar cum este observat în studiul nostru pacienții cu SASO sever nu au, sau au necesar scăzut de opioizi cu toate că au și greutățile cele mai mari. Pacienții cu apnee moderată sau cei cu complianță foarte bună repetă spirometrie la pat, primesc oxigenoterapie, se mobilizează precoce la nivelul patului sau pe lângă pat, și fac ședințe repetate de NIV sau CPAP cu aparatul personal și oxigen adițional.

Pacienților cu apnee foarte severă, OHS,și comorbidități chiar complianți la CPAP, sau cei necomplianți li se monitorizează gazele sanguine arteriale și fac ședințe repetate de NIV până presiunile paCO_2 sau PaO_2 ajung la valori rezonabile să poată fi transferați pe secție în siguranță. Monitorizarea pe secție se face intermitent în timpul zilei și continuu în timpul nopții pacienții continuând CPAP cu aparatul personal.

Tot acest protocol poate fi vizualizat schematic în figura 11.5

PROTOCOL DE TRATAMENT PERIOPERATOR LA PACIENTUL
OBEZ CHIRURGICAL CU SASO

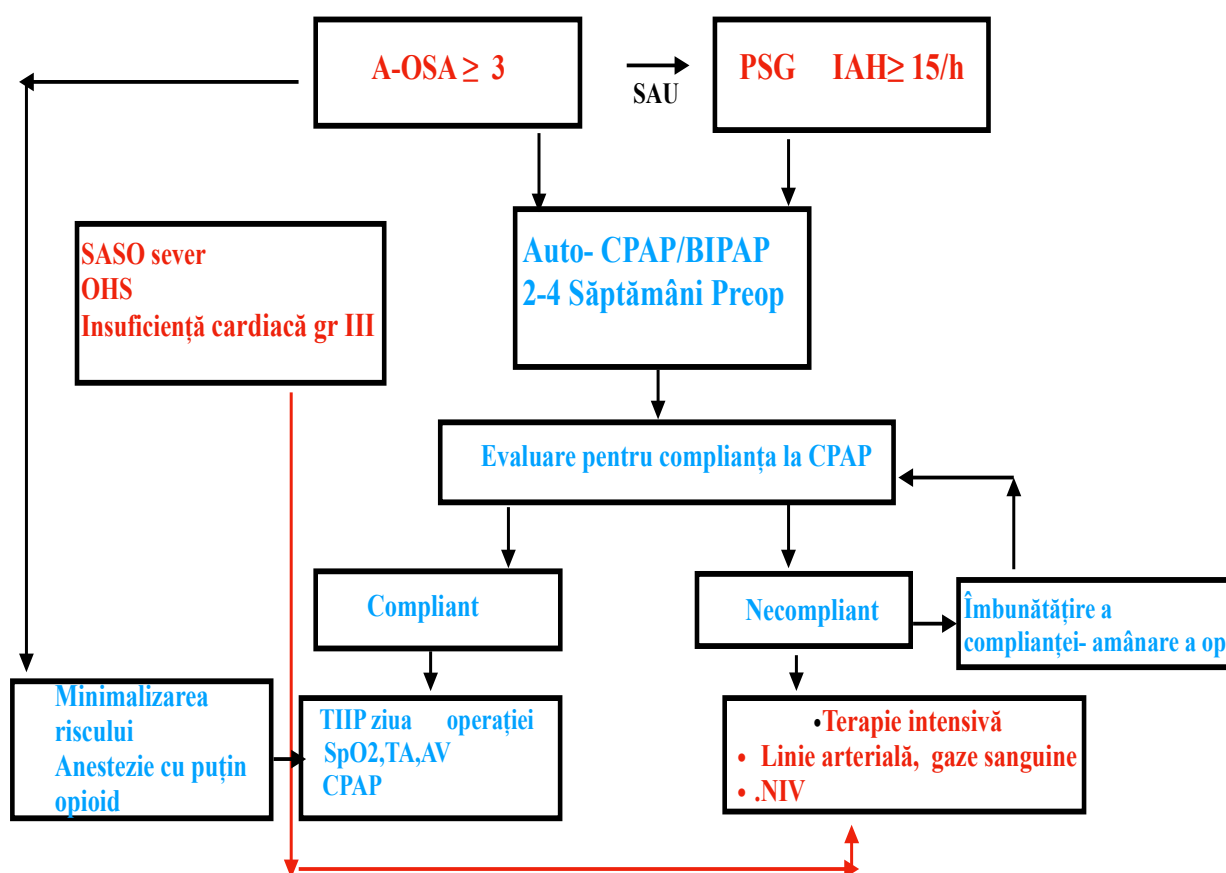


Figura 11.5.

12. CONCLUZII FINALE ȘI CONTRIBUȚII PERSONALE

Anesteziștii se confruntă din ce în ce mai des cu prezența pacienților obezi pentru intervenții chirurgicale electivă și de urgență.

În acest studiu am dezvoltat două componente:

1. Stabilirea unui protocol în scop diagnostic al SAS la pacienții cu obezitate, care se prezintă pentru intervenții chirurgicale, ușor de aplicat. Acest protocol se bazează pe dezvoltarea a două scoruri bazate pe măsurători clinice obiective.
2. Stabilirea unui protocol terapeutic pe care trebuie să îl parcurgă pacientul, utilizabil în orice secție anestezico-chirurgicală unde sunt tratați pacienți obezi cu apnee obstructivă în somn.

Elementele originale ale acestei teze cuprind 2 aspecte.

1. Scorul A-OSA conține măsurători obiective cu excepția scorului Stop –Bang.

Scorul A-OSA	Cut-off	puncte
STOP- Bang	≥ 5	1
IMC kg/m ²	≥ 45	1
Circumferința gâtului NC (cm)	≥ 45	1
ABSI	≥ 0.085	1
Circumferința abdominală (WC) (cm)	≥ 134	1
SpO ₂ bazală (%)	≤ 94	1
Volum Expirator de Rezervă (ERV) (L)	≤ 0.54	1

Scorul DX-OSA a fost primul scor formulat în două variante(etapa1) dar datorită limitării greutateii și disponibilității iDXA, tendința noastră a fost să reducem utilizarea lui în favoarea A-OSA.

De aceea în 2016 am încercat validarea scorului A-OSA într-un studiu randomizat prospectiv pe un lot de pacienți comparând acuratețea scorului A-OSA de a recomanda terapia cu CPAP versus recomandarea pe baza PSG. Acest scor s-a dovedit fezabil în acest sens. De aceea de îndată ce pacientul a fost testat cu acest scor pentru SAS, utilizarea de rutină a scorului A-OSA ar putea indica o probabilitate crescută a SASO moderat,

necesitând tratament cu CPAP autopilotat imediat , lucru ce va putea rezolva probleme ca utilizarea inefficientă a resurselor , accesul sau complianța pacienților la PSG , astfel salvându-se timp. Scorul A-OSA poate face parte din strategiile pentru diagnosticarea mai rapidă , implementarea sigură a CPAP pentru pacienții obezi chirurgicali, fără efectuarea formalăa PSG îmbunătățind prognosticul perioperator.

2. În ceea ce privește protocolul terapeutic perioperator elaborat, acesta se bazează pe ghidurile actuale dar conține 3 elemente de originalitate și anume:

a .La pacienții care se prezintă pentru chirurgie elective recomandarea este fermă ca cei cu apnee severă de somn (scorul A-OSA mai mare sau egal cu 3) să primească terapie cu CPAP preoperator. Evaluarea complianței la CPAP este un element definitoriu pentru a conduce tratamentul postoperator

b.Managementul intraoperator este efectuat pe baza protocolului anestezic cu doze mici de opioid descris în lucrare. Acest protocol adaptat la condițiile din România, nu presupune costuri suplimentare și s-a dovedit eficient în ceea ce privește complicațiile postoperatorii și confortul pacientului.

c. Terapia postoperatorie are 2 elemente particulare- instituirea sistematică a NIV la pacienți cu apnee severă de somn (scorul A-OSA mai mare sau egal cu 3) în primele 3 ore postoperator , continuată intermitent în funcție de măsurătorile gazelor sanguine precum și monitorizarea oxigenării sanguine sistematic în terapie și pe secție.

Acest protocol poate fi aplicat cu excepția punctului a și la intervențiile de urgență odată ce, cu ajutorul scorului A-OSA, extrem de simplu de aplicat, putem identifica pacienții cu risc și ulterior aplica managementul intra și postoperator.

În concluzie, acest studiu poate aduce beneficii semnificative pentru a maximiza siguranța pacienților obezi cu apnee în somn supuși unei intervenții chirurgicale. De asemenea verificarea protocoalelor propuse și testate prin studii randomizate ulterioare sau un studiu multicentric ar putea genera aplicabilitatea lor generală.

BIBLIOGRAFIE

1. Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol*, 2005; 99: 1592-9.
2. Isono S. Obstructive Sleep Apnea of Obese Adults: Pathophysiology and Perioperative Airway Management. *Anesthesiology*, 2009; Vol. 110: 908-921.
3. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, Rapoport DM, Redline S, Resnick HE, Robbins JA, Shahar E, Unruh ML, Samet JM. Sleep-Disordered Breathing and Mortality: A Prospective Cohort Study. *PLoS Medicine*, 2009; Vol 6 (8): 1-9.
4. Romero-Corral A, Caples SM, Lopez-Jimenez F, Somers VK. Interactions Between Obesity and Obstructive Sleep Apnea. Implications for Treatment . *Chest*. 2010 Mar; 137(3): 711–719.
5. Nightingale CE, Margaron MP, Shearer E, Redman JW, Lucas DN, Cousins JM, Fox WTA, Kennedy N, Venn PJ, Skues M, Gabbott D, Misra U, Pandit JJ, Popat MT, Griffiths R. Peri-operative management of the obese surgical patient. *Anaesthesia* , July 2015; vol 70 (7): 859–876.
6. Liao P, Luo Q, Elsaid H, Kang W, Shapiro C, Chung F. Perioperative auto-titrated continuous positive airway pressure treatment in surgical patients with obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial. *Anesthesiology*, 2013; 119(4): 837-847
7. Squadrone V, Coxa M, Cerutti E, et al. Continuous positive airway pressure for treatment of postoperative hypoxemia: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2005; 293(5): 589-595.
8. American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders (ICSD-2), 2-nd edition. Diagnostic and coding manual. Westchester, American Academy of Sleep Medicine, 2005
9. Iber C, Ancoli-Israel S, Cheeson A, Quan SF. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, Rules, Terminology and Technical Specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
10. Practice Guidelines for the Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea An Updated Report by the American Society of Anesthesiologists Task Force on Perioperative Management of Patients with Obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology*. 2014; V 120(2): 268, 1-9.

11. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1217–1239.
12. Mokhlesi B. Obesity Hypoventilation Syndrome: A State-of-the-Art Review-Respiratory Care 2010, 55 (10) 1347-1365;
13. Mokhlesi B. Tulairmat A.Recent Advances in Obesity Hypoventilation Syndrome-Chest-2007 Vol 132, (4): 1322–1336
14. Isono S. Obesity and obstructive sleep apnoea: Mechanisms for increased collapsibility of the passive pharyngeal airway-*Respirology* (2012) 17, 32–42
15. Watanabe T, Isono S, Tanaka A et al. Contribution of Body Habitus and Craniofacial Characteristics to Segmental Closing Pressures of the Passive Pharynx in Patients with Sleep-Disordered Breathing -*Am J Respir Crit Care Med* 2002 Med Vol 165.: 260–265.
16. Mortimore I L, Marshall I, Wraith P K, Sellar R J, Douglas NJ. Neck and Total Body Fat Deposition in Nonobese and Obese Patients with Sleep Apnea Compared with That in Control Subjects-*Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:280–283.
17. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ,. O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev* 2010 90: 47–112.
18. Schafer H et al.Body Fat Distribution, Serum Leptin, and Cardiovascular Risk Factors in Men With Obstructive Sleep Apnea- *Chest* 2002 Vol 122, 3: 829–839
19. Schwab RJ, Pasirstein M, Pierson R, Mackley A, Hachadoorian R, Arens R, Maislin G, Pack A. Identification of upper airway anatomic risk factors for obstructive sleep apnea with volumetric magnetic resonance imaging. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:522–30.
20. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *British Journal of Anaesthesia* 2012, 108 (5): 768-775.
21. Chung F, Abdullah, Liao P. STOP-Bang Questionnaire-A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2016; 149(3):631-638.
22. Gross JB,Bachenberg KL,Benumof JL, et al. Practice guidelines for the perioperative management of patients with obstructive sleep apnea a report by the American Society of Anaesthesiologists Task Force on the Perioperative Management of patients with obstructive Sleep Apnea. *Anesthesiology*, 2006, 104(5):1081-1093.
23. Mutter TC, Chateau D, Moffatt M, Ramsey C, Roos LL, Kryger M. A matched

cohort study of postoperative outcomes in obstructive sleep apnea: Could preoperative diagnosis and treatment prevent complications? *Anesthesiology*. 2014;121(4):707-718.

24. Piper A J, Wang D, Yee B J, Barnes D J, Grunstein R R .Randomised trial of CPAP vs bilevel support in the treatment of obesity hypoventilation syndrome without severe nocturnal desaturation. *Thorax* 2008;63:395–401.
25. Hillman DR, Walsh JA, et al Evolution of Changes in Upper Airway Collapsibility during Slow Induction of Anesthesia with Propofol. *Anesthesiology* 7 2009, Vol.111, 63-71
26. Chung et al. Society of Anesthesia and Sleep Medicine Guidelines on Preoperative Screening and Assessment of Adult Patients With Obstructive Sleep Apnea *Anesth Analg*. 2016 Vol 123 ; 2:452-473
27. Chung F, Liao P, Elsaid H, Islam S, Shapiro CM, Sun Y. Oxygen desaturation index from nocturnal oximetry: A sensitive and specific tool to detect sleep-disordered breathing in surgical patients. *Anesth Analg* 2012; 114:993–1000
28. Tsai A, Schumann R. Morbid obesity and perioperative complications. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2016 Feb;29(1):103-8. .
29. Fouladpour N, Jesudoss R, Bolden N, Shaman Z, Auckley D. Perioperative Complications in Obstructive Sleep Apnea Patients Undergoing Surgery: A Review of the Legal Literature. *Anesth Analg* (2016) 122: 145-151.
30. Mokhlesi B, Hovda MD, Vekhter B, et al. Sleep-disordered breathing and postoperative outcomes after elective surgery: analysis of the nationwide inpatient sample. *Chest* 2013; 144:903–914.
31. neuromuscular block: lessons unlearned. Part I: definitions, incidence, and adverse physiologic effects of residual neuromuscular block. *Anesth Analg*
32. Murphy C, Wong DT. Airway management and oxygenation in obese patients. *Can J Anaesth* (2013); 60: 929–45
33. Kheterpal S, Martin L, Shanks AM, Tremper KK. Prediction and outcomes of impossible mask ventilation: a review of 50,000 anesthetics. *Anesthesiology* 2009; 110:891–897.
34. Brodsky JB, Lemmens HJM, Brock-Utne JG, Vierra M, Saidman LJ. Morbid obesity and tracheal intubation. *Anesthesia and Analgesia* 2002; 94: 732–6.

35. Juvin P, et al. Difficult tracheal intubation is more common in obese than in lean patients. *Anesth Analg*, (2003) 97: 595–600.
36. Lundstrøm LH, Møller AM, Rosenstock C, Astrup G, Wetterslev J. High body mass index is a weak predictor for difficult and failed tracheal intubation: a cohort study of 91,332 consecutive patients scheduled for direct laryngoscopy registered in the Danish Anesthesia Database. *Anesthesiology* 2009; 110: 266–74
37. Memtsoudis S, Liu SS, Ma Y, et al. Perioperative pulmonary outcomes in patients with sleep apnea after noncardiac surgery. *Anesth Analg* 2011; 112:113–121.
38. Lockhart EM, WillinghamMD, Abdallah AB, et al. Obstructive sleep apnea screening and postoperative mortality in a large surgical cohort. *Sleep Med* 2013; 14:407–415.
39. Lyons PG, Zdravetz FJ, Edelson DP, et al. Obstructive sleep apnea and adverse outcomes in surgical and nonsurgical patients on the wards. *J Hosp Med* 2015; 10:592–598
40. Seet E, Chung F. Management of sleep apnea in adults-functional algorithms for the perioperative period. *Can J Anaesth* 2010; 57: 849–64.
41. Monograph- Perioperative management of OSA Patients- Practical Solutions and Care Strategies Frances Chung, Terence M.Davidson, Jonathan Benumof, Daniel Davis, Thomas Ebert, Matthias Eikermann, Peter Gay, Shiroh Isono, 2011
42. Liu SS, Wu CL. Effect of postoperative analgesia on major postoperative complications: a systematic update of the evidence. *Anesth Analg* 2007;104:689–702.
43. Doufas AG, Tian L, Padrez KA, et al. Experimental pain and opioid analgesia in volunteers at high risk for obstructive sleep apnea. *PLoS One* 2013; 8:e54807.
44. Ziemann-Gimmel P¹, Hensel P, Koppman J, Marema R. Multimodal analgesia reduces narcotic requirements and antiemetic rescue medication in laparoscopic Roux-en-Y gastric bypass surgery. *Surg Obes Relat Dis*. 2013 Nov-Dec;9(6):975-80.
45. Alvarez A, Singh PM, Sinha AC. Postoperative analgesia in morbid obesity. *Obes Surg*. 2014 Apr;24(4):652-9
46. Liao P, Wong J, Singh M, et al. Postoperative oxygen therapy in patients with OSA: a randomized controlled trial. *Chest* 2017; 151:597–611.
47. Zaremba S, Shin CH, Hutter MM, et al. Continuous positive airway pressure mitigates opioid-induced worsening of sleep-disordered breathing early after

- bariatric surgery. *Anesthesiology* 2016; 125:92–104.
48. Sowho MO, Woods MJ, Biselli P, et al. Nasal insufflation treatment adherence in obstructive sleep apnea. *Sleep Breath* 2015; 19:351–357.
49. The SOBA OSA/OSHVS Guideline <http://www.sobauk.co.uk/downloads/osa-guideline> 2016
50. Hind K, Oldroyd-B, Truscott JG. In vivo precision of the GE Lunar iDXA densitometer for the measurement of total body composition and fat distribution in adults. *European Journal of Clinical Nutrition* ,2011,65, 140–142
51. Krakauer NY, Krakauer JC. A New Body Shape Index Predicts Mortality Hazard Independently of Body Mass Index. *PLoS ONE* 7(7): e39504. doi:10.1371/journal.pone.0039504(1-10)
52. Mulgrew AT, Fox N, Ayas NT, Ryan CF. Diagnosis and initial management of obstructive sleep apnea without polysomnography: A randomized validation study. *Ann Intern Med.* 2007; 146:157–66
53. Chung F, Chau E, Yang Y, Liao P, Hall R, Mokhlesi B. Serum bicarbonate level improves specificity of STOP-Bang screening for obstructive sleep apnea. *Chest.* 2013;143(5):1284-1293.

