

Fabiana Tokie Yagihara

***Beauty* CPAP: o impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono com aparelho de pressão aérea contínua sobre a percepção da idade e da aparência saudável, descansada e atraente num estudo prospectivo, randomizado, cruzado e placebo controlado.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr. Rogerio Santos da Silva

São Paulo

2017

Fabiana Tokie Yagihara

***Beauty* CPAP: o impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono com aparelho de pressão aérea contínua sobre a percepção da idade e da aparência saudável, descansada e atraente num estudo prospectivo, randomizado, cruzado e placebo controlado.**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título de
Doutor em Ciências

Programa de Pneumologia

Orientador: Dr. Rogerio Santos da Silva

São Paulo

2017

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Yagihara, Fabiana Tokie

Beauty CPAP : o impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono com aparelho de pressão aérea contínua sobre a percepção da idade e da aparência saudável, descansada e atraente num estudo prospectivo, randomizado, cruzado e placebo controlado / Fabiana Tokie Yagihara. -- São Paulo, 2017.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Programa de Pneumologia.

Orientador: Rogerio Santos da Silva.

Descritores: 1.Apneia do sono tipo obstrutiva 2.Pressão positiva contínua nas vias aéreas 3.Placebos 4.Aparência física 5.Ensaio clínico controlado aleatório 6.Estudos cross-over 7.Resultado do tratamento 8. Sono 9.Polissonografia

USP/FM/DBD-089/17

“Se eles são ou não são sensíveis, todos os homens são diariamente influenciados pela fisionomia”

Johann Kaspar Lavater, 1800

Dedicatória

À minha Tia Rosana que sempre me incentivou e torceu pela minha felicidade.

Ao meu Pai Horácio (Otosan) que por ter apneia, e eu preocupada, fui “correr atrás” de tratamento e acabei seguindo carreira no sono.

Ao meu avô Nobuo Yagihara (Odichan) por sempre ficar contente em saber que a Tokie “tá” se esforçando.

Ao Heitor e Iris Yagihara por me alegrarem tanto em ser a tia “Tuti” da Laurinha.

À minha mãe Noriko, meu padrasto Alessandro e minha irmã Mika.

Ao Meu Amor, Fabio, carne unha, alma gêmea, bate coração, as metades da laranja... Foi ele quem sempre esteve comigo e segurou a “barra” toda. Te amo!

In memoriam ao meu pet hamster, o Kiki. Que tanto me alegrou pela sua fofice roedora.

À Família que o Universo mandou em forma de amigos: Thais Kaiser e toda família Pagliarini Garcia Kaiser (Tia Amélia, Tio Marcelo, Juliana, Marina, Luiz Henrique, Ana Luiza, Neide e Bibi), Nadine Pinho, Laura Castro, Família Chagas Pires (Elza, Paulo Henrique e também considero o Zequinha), Denis e Vivi Sartori, Mitzi Hayashi, Priscila Oliveira, Evellyn Abrantes, Vivi Mexas, Cibele Izumi, Família Lorusso (Leila, Gerson, Bina e Sumara), Rogerio e Leonardo, Silvério Garbuio, Paulinha Araújo. Amigo é tudo de bom!

Agradecimentos

Vou aproveitar o caráter *free style* do agradecimento e realmente reportar a gratidão que sinto por todos que, de alguma forma ou toda forma, contribuíram e fizeram parte dessa jornada que hoje eu julgo como a mais difícil que passei na minha vida.

Inicialmente, agradeço à Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo fomento destinado ao presente estudo (Projeto de Pesquisa - Regular/Fluxo Contínuo, #2013/14025-5) e pela bolsa de doutorado concedida (#2013/12301-5).

Quero agradecer a todos meus pacientes. O meu cuidado com cada um deles me possibilitou verter meus conhecimentos, dedicação e carinho. O resultado disso agregou conhecimento científico: CPAP rejuvenesce!

Agradeço por estudar nesta Universidade (sempre quis ser USP rsrsrsrs). Agradeço à Faculdade de Medicina da USP, ao InCOR, à Coordenação de Pós-Graduação do Programa de Pneumologia, à secretaria de Pós-Graduação do Programa de Pneumologia, à Comissão Científica e à equipe do posto de apoio à FAPESP, pela assistência necessária durante os anos de doutorado.

É imprescindível o meu agradecimento a todas as centenas de voluntários que se dispuseram de tempo e paciência para analisar os atributos sociais das faces dos meus pacientes. Agradeço à Associação Brasileira do Sono, membros da Liga Acadêmica de Medicina do Sono da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal de São Paulo, além da Editoria Universidade/Jornal da USP pela divulgação da nossa pesquisa na internet.

Agradeço ao Núcleo Interdisciplinar da Ciência do Sono (NICS) e toda sua equipe. O NICS foi o local onde grande parte da coleta foi realizada. Agradeço à Claudia pela dedicação e cuidado que teve com o fluxo dos exames do Laboratório do Sono. Também agradeço a contribuição de competentes técnicos de polissonografia na realização de todos os exames. Obrigada ao Paulo Henrique Fernandes e à Fabiana Moura, que considero uma grande amiga após passar os plantões com sua querida e simpática companhia, nas noites de titulação de CPAP ou acompanhando apneia por apneia, nas noites de estudo placebo e/ou basal.

Agradeço a grande contribuição do Dr. Alexandre Pereira, Dra Katia Maruyama e da equipe do Projeto Elsa do Hospital Universitário por concederem o

treinamento e a proporcionarem a coleta de dados com o aparelho Visia® para a inclusão da análise de medidas objetivas da pele da face.

Aqui reservo um agradecimento especial ao fotógrafo Sergio Cruz, do setor de documentação científica do InCOR. Foram muitos cliques e tantas fotos para obtenção do desfecho principal do presente estudo: a análise subjetiva da aparência. Minha gratidão especial por tanto esforço... foram tantos os deslocamentos pela Ponte Rebouças, em prol da ciência.

Agradecimentos ao pessoal do “Lab Sono” do InCOR com quem pude conviver, trocar experiências e aprender muito: Dr. Pedro Rodrigues Genta, Dr Luciano Drager, Aline Brunacci, Carlos Uchoa, Daniel Bariri, Erika Matsumura, Fabiane Kayamori, Fernanda Cruz, Franco Martins, Gabriela Areias, Gustavo Freitas, George Lago, Juliana Araújo, Lilian de Paula, Lunara Freitas, Pammela Periotto, Raquel Hirata, Sara Herculano, Sofia “Fabiana” Furlan, Thais Bittencourt, Tômas Carvalho, Vanessa Ieto, alunos da Liga do Sono, agradeço a todos os *fellows* e também aos residentes do Sono. Muito obrigada!

Agradeço ao Prof. Dr Geraldo Lorenzi-Filho pelo aprendizado e pela oportunidade de fazer parte de um grupo científico tão prestigiado, admiro sua competência clínica e seu notório entusiasmo científico.

Agradecimentos ovacionais ao Prof. Altay Lino Alves de Souza por sua didática virtuosa em estatística, me levando a calcular distância de Mahalanobis e análises multivariadas de medidas repetidas, a compreender melhor meus dados e, conseqüentemente, a minha pesquisa. Um ser humano fantástico, um cara genial com competências multidimensionais plenas, desde Pokémon até análise de correspondência canônica. Comecei a entender melhor a pós-graduação após seus comentários da indagação da avó ao seu neto sobre “quando irá parar de estudar para começar a trabalhar” e sobre as pessoas que te abordam perguntando se devem ou não fazer pós-graduação. É sempre bom bater um papo com você. “É nós, Mano!!!” どうもありがとうございます.

Já me justifico pelo modo peculiar de me expressar, mas sendo uma obra de minha autoria, não seria surpresa nenhuma vista por aqueles que realmente me conhecem. E aqui segue o agradecimento mais importante, pois é um agradecimento que vale pela vida toda. Deixei por último para chorar no final mesmo e parei algumas vezes, às custas de algumas gotas de água que escorreram dos

meus olhos puxados. Ainda comparo que o agradecimento ao orientador é mais difícil do que a coleta, quando me refiro à angústia de escrever. Mesmo porque antes de ser meu orientador, o Rogerio é meu amigo. A gente criou amizade na sala de pós-graduandos da Dra Lia Bittencourt, no 12º andar do Instituto do Sono. Ele chefiava o EPISONO e eu sentava do lado dele, usava o computador da Palombini para escrever a dissertação de mestrado. Apesar do desgaste da relação aluno-orientador que todo mundo omite, sempre foi um orientador *real time*, sempre lado a lado com o *word* e *pubmed* abertos na frente do computador; criterioso, perseverante, minucioso, dinâmico e sensato. O *Beauty* CPAP foi um trabalho incrível, tenho muito orgulho dele. Levo como lição que devo me policiar e devo exercitar, todos os dias, o seu exemplo de dedicação, disciplina e coragem. Muito muito obrigada de todo o meu coração!

Normalização adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de Abreviaturas.....	xi
Lista de Figuras	xii
Lista de Tabelas	xiii
Resumo.....	xiv
Summary.....	xvi
1 INTRODUÇÃO	1
1.1 O uso do CPAP no tratamento da apneia obstrutiva do sono	2
1.2 A relevância da avaliação subjetiva de atributos da aparência facial	6
1.3 Objetivos	8
2 MÉTODOS.....	9
2.1 Desenho do estudo (Figura 1).....	9
2.2 Questionários.....	10
2.3 Avaliação do sono	11
2.4 Tratamento placebo.....	12
2.5 Tratamento com CPAP	12
2.6 Avaliação quantitativa das características da pele da face	13
2.7 Avaliação qualitativa das fotografias em função de atributos de aparência	18
2.8 Análises estatísticas	19
3 RESULTADOS	21
3.1 Descrição dos pacientes e das características dos tratamentos com placebo e CPAP	21
3.2 Questionários.....	23
3.3 Avaliação objetiva do sono.....	24
3.4 Avaliação quantitativa da pele da face.....	25
3.5 Avaliação qualitativa das fotografias	26
4 DISCUSSÃO.....	31
5 CONCLUSÃO	35
6 ANEXOS	36
6.1 Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	37
6.2 Anexo 2 - Escala de sonolência de Epworth.....	41
6.3 Anexo 3 - FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire)	42
6.4 Anexo 4 - Inventário de Depressão de Beck	44
6.5 Anexo 5 - Diário de sono para uso do dilatador nasal.....	45

6.6 Anexo 6 – Manuscrito publicado com dados derivados do presente estudo	46
6.7 Anexo 7 - Questionário de Conforto e Satisfação do Paciente	53
6.8 Anexo 8 - Diário de sono para uso do CPAP	56
7 REFERÊNCIAS	57

Lista de Abreviaturas

AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CV	Coeficiente de Variação
ESE	Escala de Sonolência Excessiva
FC	Frequência Cardíaca
FOSQ	<i>Functional Outcomes of Sleep Questionnaire</i>
GEE	<i>Generalized Estimating Equations</i>
GLM	<i>General Linear Model</i>
HU	Hospital Universitário
IAH	Índice de Apneia e Hipopneia
IDB	Inventário de Depressão de Beck
InCor	Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
JPEG	<i>Joint Photographics Experts Group</i>
PSG	Polissonografia
QIC	<i>Quasi Likelihood Under Independence Model Criterion</i>
SpO2	Saturação de Oxihemoglobina
TTR	Tempo Total de Registro
TTS	Tempo Total de Sono
VAIS	Tempo de Vigília Após o Início do Sono

Lista de Figuras

Figura 1 - Fluxograma do desenho do estudo.....	10
Figura 2 - Foto da cabine do equipamento <i>VISIA™ System (Canfield Scientific Inc. Fairfield, EUA)</i>	14
Figura 3 - Análise do software <i>VISIA™ System (Canfield Scientific Inc. Fairfield, EUA)</i> apresentada em porcentagens.....	15
Figura 4 - Exemplos de histogramas de dois segmentos de pele.....	177
Figura 5 - Áreas da face utilizadas para avaliação da uniformidade do tom da pele.	17
Figura 6 - Fluxograma de pacientes avaliados.	211
Figura 7 – Valores médios da idade (em anos) atribuídos na avaliação on-line pelos observadores das fotografias obtidas nos três momentos experimentais (basal, após tratamento com placebo e com CPAP).	288
Figura 8 - Fotografias de uma das pacientes incluídas no estudo, com idade real de 52 anos, no momento basal, após uso do placebo e após tratamento com CPAP. Valores referentes à idade atribuída, expressos em média $\pm$ desvio padrão	299

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características da face avaliadas pelo equipamento <i>Visia™ System</i>	15
Tabela 2 - Dados demográficos dos pacientes incluídos no protocolo de pesquisa (N=30).	222
Tabela 3 - Dados referentes ao tratamento com CPAP (N=30).	222
Tabela 4 - Avaliação dos pacientes sobre o conforto e satisfação com o tratamento placebo e com CPAP (N=30)..	233
Tabela 5 - Pontuação dos questionários aplicados aos pacientes no momento basal, após um mês de tratamento placebo e após um mês de tratamento com CPAP (N=30).....	244
Tabela 6 - Dados da polissonografia no momento basal, após um mês de tratamento placebo e após um mês de tratamento com CPAP (N=30)..	255
Tabela 7 - Características quantitativas da pele da face avaliadas no momento basal, após um mês de tratamento placebo e após um mês de tratamento com CPAP (N=30).....	266
Tabela 8 - Análise dos valores da média e do coeficiente de variação (CV) obtidos da avaliação da uniformidade do tom da pele do olho direito, olho esquerdo e face esquerda, pela técnica do histograma, na condição de luz polarizada com filtro para manchas vermelhas..	266
Tabela 9 - Dados demográficos dos 704 observadores que responderam a avaliação qualitativa das fotografias em função de atributos de aparência..	277
Tabela 10 – Análises da avaliação qualitativa das fotografias dos 30 pacientes incluídos no estudo em função de atributos de aparência.....	288
Tabela 11 - Comparação dos valores das atribuições de aparência das fotografias dos 30 pacientes, pontuados por 23 observadores que realizaram avaliação on-line assistida e por 23 observadores que realizaram avaliação on-line não-assistida...	299
Tabela 12 – Modelo de regressão linear dos fatores objetivos para a percepção da idade atribuída pela avaliação das fotografias dos 30 pacientes.	30

Resumo

Yagihara FT. *Beauty CPAP: o impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono com aparelho de pressão aérea contínua sobre a percepção da idade e da aparência saudável, descansada e atraente num estudo prospectivo, randomizado, cruzado e placebo controlado*. [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2017.

Objetivos: Comparar os efeitos de um mês de tratamento com aparelho de pressão aérea positiva (CPAP) e com placebo sobre a aparência e características objetivas da pele da face de pacientes com apneia obstrutiva do sono (AOS), num estudo randomizado e cruzado.

Métodos: Foram incluídos pacientes consecutivos com AOS grave e sonolentos. Os pacientes realizaram três polissonografias (PSG): a primeira para confirmação da AOS e outras duas adicionais com uso de placebo (dilatador nasal) e para titulação de CPAP, antes do início de cada tratamento. Todos os pacientes foram aleatoriamente alocados em dois grupos de tratamento: 1) uso do placebo e 2) uso do CPAP. Após um mês com o primeiro tratamento e 15 dias de *washout*, houve cruzamento para o segundo tratamento. A face dos pacientes foi fotografada de modo padronizado nos três momentos experimentais. As fotografias foram apresentadas, em ordem aleatória, pelo *Qualtrics Survey Software*, e avaliadas online por 704 observadores para quantificação da aparência saudável (nada saudável até extremamente saudável), atraente (nada atraente até extremamente atraente) e cansada (nada cansada até extremamente cansada). A idade aparente também foi perguntada para cada observador. Foram realizadas avaliações quantitativas das características da pele da face dos pacientes, em cada momento experimental, incluindo a presença de acne, manchas, porosidade, rugas, textura, e uniformidade do tom da pele, por meio da captação de imagens pelo equipamento *VISIA™ System*.

Resultados: Foram avaliados 30 pacientes (idade=46±9 anos; 21 homens). Os pacientes utilizaram o placebo em 98% das noites do período de tratamento e a adesão ao CPAP foi de 94% das noites, com média de 6,0±1,7 horas de uso por dia de tratamento. Após o tratamento com CPAP, em comparação ao momento basal e

após tratamento placebo, foi observada melhora na qualidade objetiva do sono, sonolência, qualidade de vida e sintomas depressivos ($P<0,05$). A avaliação das fotografias pelos observadores mostrou que os pacientes foram identificados como mais jovens após o uso de CPAP ($P<0,001$), mas não foram observadas alterações quantitativas das características da pele da face, em comparação com o momento basal e após o uso de placebo. A análise de regressão linear identificou que a quantidade de dias de tratamento com CPAP, o tempo total de sono e a porcentagem do tempo total de sono com saturação de oxihemoglobina abaixo de 90% foram preditores da diminuição da idade atribuída após o uso de CPAP.

Conclusão: Os pacientes com AOS graves e sonolentos apresentaram aparência mais jovem após um mês de tratamento com CPAP.

Descritores: 1.Apneia do Sono Tipo Obstrutiva 2. Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas 3.Placebos 4.Aparência Física 5.Ensaio Clínico Controlado Aleatório 6.Estudos Cross-Over 7.Resultado do Tratamento 8.Sono 9.Polissonografia

Summary

Yagihara FT. *Beauty CPAP: The impact of the treatment of obstructive sleep apnea with continuous airway pressure on perceived health, tiredness, attractiveness, and age: a prospective randomized crossover placebo-controlled study*. [thesis]. São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2017.

Objectives: To compare the effects of one month with continuous positive airway pressure (CPAP) treatment and placebo intervention on the appearance and objective facial skin characteristics of patients with obstructive sleep apnea (OSA) in a randomized crossover study.

Methods: Consecutive sleepy patients with severe OSA were included. The patients underwent three polysomnograms (PSG): first one to confirm OSA and two additional ones using placebo (nasal dilator) and for CPAP titration before starting each treatment period. All patients were randomly included into two treatment groups: 1) placebo use and 2) CPAP use. After one month with the first treatment and 15 days of washout, patients were crossed-over for the second treatment. Photographs from the patients' faces were obtained in the three experimental moments. The photographs were presented in a random order by the Qualtrics Survey Software, and were evaluated online by 704 observers for quantifying healthy appearance (unhealthy to extremely healthy), attractive (unattractive to extremely attractive) and tired (not tired to extremely tired). Apparent age was also rated for each observer. Quantitative evaluations of the skin characteristics of the patients' faces were also carried out at each experimental moment, including the presence of acne, patches, porosity, wrinkles, texture, and skin tone uniformity, through the capture of images by VISIA™ System equipment.

Results: 30 patients (age = 46 ± 9 years, 21 men) were evaluated. During treatment period, the patients wearing placebo intervention on 98% of the nights and adherence to CPAP was 94%, with a mean of 6.0 ± 1.7 hours of use per day of treatment. After CPAP treatment, compared to baseline and after placebo treatment, improvement in the objective sleep quality, sleepiness, quality of life and depressive symptoms were observed ($P < 0.05$). Observational assessment of the photographs showed that patients were evaluated as being younger after using CPAP ($P < 0.001$),

but no quantitative changes in face skin characteristics were observed compared to the baseline and after the use of placebo. Linear regression analysis identified the number of days with CPAP treatment, total sleep time and percentage of total sleep time with oxyhemoglobin saturation below 90% were predictors of decreasing of rated age after CPAP treatment.

Conclusion: Sleepy patients with severe OSA had a younger appearance after one month of CPAP treatment.

Descriptors: 1.Sleep Apnea, Obstructive 2.Continuous Positive Airway Pressure 3.Placebos 4.Body, Physical Appearance 5.Randomized Controlled Trial 6.Cross-Over Studies 7.Treatment Outcome 8.Sleep 9.Polysomnography

1 INTRODUÇÃO

O sono é um processo homeostático essencial que apresenta efeitos bem estabelecidos sobre a fisiologia, cognição e comportamento dos indivíduos (Spiegel et al., 1999; Drummond et al., 2000; Harrison & Horne, 2000; Huber et al., 2004), além de afetar diretamente a saúde (Kripke et al., 2002).

Um elegante estudo investigou se indivíduos privados de sono apresentavam aparência menos saudável, menos atraente e mais cansada do que após uma noite de sono normal (Axelsson et al., 2010). Foram avaliados 23 adultos saudáveis, com idade entre 18 e 31 anos, fotografados após uma noite de sono normal (oito horas, em média) e após privação de sono (cinco horas de restrição de sono seguida por 31 horas de privação de sono). As fotografias foram apresentadas, numa ordem aleatória, à observadores que desconheciam as condições do estudo. Os observadores classificaram as fotografias usando uma escala visual analógica. Os resultados mostraram que os indivíduos privados de sono apresentaram aparência menos saudável, menos atraente e mais cansada ($P < 0,001$) em comparação à quando estavam em condições habituais de sono. Os autores sugeriram que os seres humanos são capazes de reconhecer pistas faciais e, portanto, que a aparência percebida teria implicações no julgamento e comportamento social e clínico.

A presença de um distúrbio específico do sono também poderia ser associada com os mesmos efeitos deletérios da privação espontânea do sono. Dentre os principais distúrbios do sono, a apneia obstrutiva do sono (AOS) está associada à fragmentação do sono e hipóxia noturna intermitente, apresentando consequências graves para a saúde, incluindo sonolência diurna, fadiga e dificuldades nas atividades diárias (Nowak et al., 2006), alterações cognitivas (Morrell et al., 2010), risco aumentado de disfunção metabólica (Marshall et al., 2009), acidente vascular cerebral (Yaggi et al., 2005), bem como doença cardiovascular fatal (Budhiraja et al., 2010). A AOS é um distúrbio do sono muito prevalente na população geral, sendo considerado um problema de caráter epidemiológico (Tufik et al., 2010; Badran et al., 2015).

O principal tratamento da AOS, que é capaz de reverter ou amenizar os efeitos associados à presença da doença (Kakkar & Berry, 2007; Marshall et al.,

2006), é o uso do aparelho de pressão aérea positiva contínua (CPAP) durante o sono (Epstein et al., 2009).

Um estudo publicado após o início do presente trabalho, avaliou a reversão da aparência sonolenta em pacientes com AOS pelo tratamento com CPAP. Imagens de 20 pacientes foram adquiridas por fotogrametria tridimensional, antes e após dois meses de tratamento com CPAP (Chervin et al., 2013). As imagens foram apresentadas para avaliadores que perceberam os pacientes como mais alertas, jovens e atraentes após o tratamento. A análise volumétrica das imagens sugeriu diminuição do volume da testa e diminuição da vermelhidão infra orbital e das bochechas. Os autores ressaltaram que os resultados desse estudo observacional, apesar de prospectivo, não foi controlado e incluíram uma amostra limitada de participantes (Chervin et al., 2013).

1.1 O uso do CPAP no tratamento da apneia obstrutiva do sono

De acordo com as diretrizes clínicas da Academia Americana de Medicina do Sono, o CPAP é considerado o tratamento padrão para AOS moderada a grave e é indicado como tratamento opcional da AOS leve (Epstein et al., 2009). Outra indicação padrão do CPAP inclui a melhora da sonolência excessiva diurna, além de ser opcional na melhora da qualidade de vida e no tratamento adjunto da hipertensão arterial sistêmica em pacientes com AOS (Kushida et al., 2006; Epstein et al., 2009).

Citado pela primeira vez em 1981 (Sullivan et al., 1981), o CPAP atua como um suporte pneumático na via aérea superior, evitando que ocorram os eventos respiratórios anormais durante o sono, sendo efetivo na redução do índice de apneia/hipopneia (IAH) (Gay et al., 2006).

A Academia Americana de Medicina do Sono recomenda que a determinação do nível ótimo de pressão de CPAP para o tratamento da AOS seja realizada durante o registro da polissonografia (PSG) de noite inteira e assistida, no laboratório do sono (Kushida et al., 2008; Epstein et al., 2009).

Os benefícios do CPAP estão bem documentados e incluem melhora significativa na sonolência diurna, distúrbios de humor, além do desempenho funcional e neuropsicológico (Ballester et al., 1999; Giles et al., 2006; Engleman et al., 1993). Outros estudos também demonstraram que o tratamento com CPAP foi capaz de diminuir a pressão arterial (Montesi et al., 2012) e a mortalidade associada

à doenças cardiovasculares (Campos-Rodriguez et al., 2005). Ao mesmo tempo, o tratamento com CPAP é seguro e os efeitos colaterais e adversos são ínfimos e reversíveis (Kushida et al., 2006).

Entretanto, apesar da eficácia do CPAP em reverter a AOS, os pacientes apresentam relativa dificuldade em aderir ao tratamento. Para atingir a eficácia terapêutica, o CPAP deveria ser usado todas as noites, porém, menos que 50% dos pacientes seguem esta prescrição (Weaver et al., 1997a). Usando um ponto de corte de quatro horas de uso do CPAP por noite para definir adesão, cerca de 29 a 83% não aderem ao tratamento com CPAP (Gay et al., 2006; Weaver & Grunstein, 2008; Sawier et al., 2011). Weaver e colaboradores (2007) avaliaram a dose-resposta do uso do CPAP e identificaram que a duração mínima de uso por noite deveria ser de, pelo menos, quatro horas para normalizar a sonolência subjetiva, seis horas para normalizar a sonolência objetiva e sete horas para normalizar o estado funcional do paciente. A ausência do uso do CPAP, mesmo em apenas uma noite, mostrou o retorno dos eventos respiratórios anormais e foi associada com aumento da sonolência (Kribbs et al., 1993), alterações neurocomportamentais (Yang et al., 2006), aumento da atividade simpática (Phillips et al., 2007) e importante prejuízo na condução de veículos automotores (Filtiness et al., 2012).

Alguns fatores foram descritos como potenciais preditores de adesão ao CPAP, entre eles: características dos pacientes (idade, gênero, estado civil e nível socioeconômico), características da AOS (gravidade do IAH, grau de hipoxemia noturna e presença de sonolência diurna), fatores tecnológicos envolvendo o equipamento (efeitos colaterais provocados pela máscara e pela pressão aérea positiva – irritação da pele, ressecamento nasal e ocular, congestão nasal, desconforto gástrico, claustrofobia; e tipos de equipamentos – auto CPAP, BiNível, alívio expiratório), fatores de exposição inicial ao CPAP (aclimatação prévia ao CPAP e tipo de ajuste da pressão – PSG de noite inteira ou *Split-night*), e fatores psicossociais (depressão, ansiedade, estresse, expectativas com o tratamento, suporte social e do(a) parceiro(a) de cama, por exemplo). Entretanto, as evidências sugerem que uma multiplicidade de fatores, que são altamente variáveis entre os indivíduos, seria responsável em predizer o uso do CPAP (Weaver & Sawyer, 2010).

Há uma extensa literatura abordando estratégias que poderiam promover o aumento da adesão ao tratamento com CPAP. Tais estratégias podem ser

categorizadas em diferentes grupos de abordagens, incluindo intervenções de suporte, educacional, cognitivo-comportamental e mistas (Weaver & Sawyer, 2010).

A maior parte dos estudos de intervenção pode ser categorizado como estratégias de suporte e envolve variados tipos de abordagens, como, por exemplo, ligações telefônicas, documentos impressos e acompanhamento clínico (Chervin et al., 1997; Hui et al., 2000), além da utilização de métodos de telecomunicação computadorizada (DeMolles et al., 2004) ou tele monitoramento *wireless* (Stepnowsky et al., 2007). Estas abordagens envolvem a avaliação do tempo de uso do CPAP e suporte para solução de problemas ou dificuldades com o uso do CPAP. Embora tais estudos não tenham encontrado diferenças significativas na adesão ao CPAP entre os grupos experimental e controle, houve uma tendência de aumento de adesão nos pacientes expostos à intervenções com suporte de telecomunicação em comparação com o grupo controle (Smith et al., 2007).

As intervenções educacionais podem aplicar diferentes estratégias, como vídeo sobre a doença e tratamento com CPAP, demonstração prática e grupos de discussão (Wiese et al., 2005; Golay et al., 2006; Meurice et al., 2007). Entretanto, os estudos que utilizaram estes tipos de intervenções não foram capazes de demonstrar aumento da adesão no uso do CPAP.

As condutas utilizadas na intervenção cognitivo-comportamental envolvem sessões que tratam sobre o desempenho dos pacientes em testes cognitivos, sintomas da AOS, relevância e expectativas com o tratamento, orientação sobre o uso e solução de problemas, objetivos do tratamento, e, ainda, estratégias de educação e motivacionais (Aloia et al., 2001; Aloia et al., 2007). Um estudo avaliando o efeito de duas sessões de uma hora de duração de terapia cognitivo-comportamental, realizadas antes da noite de ajuste da pressão de CPAP, mostrou maior adesão ao CPAP após uma semana e após um mês de tratamento, em comparação com o grupo controle (Richards et al., 2007).

Embora não explicitamente descritos como estratégias mistas para aumentar a adesão ao CPAP, alguns estudos incorporaram mais de um tipo de intervenção, baseados na ideia de que as intervenções capazes de promover a adesão provavelmente necessitam abordar a natureza complexa deste desfecho comportamental. Um dos mais reconhecidos estudos de intervenção para a adesão ao CPAP comparou o suporte padrão com o suporte intensivo oferecido aos pacientes antes e após o início do tratamento (Hoy et al., 1999). Os autores usaram

como suporte padrão a exposição de 20 minutos de vídeo educacional, 20 minutos de aclimatização com CPAP durante a vigília, uma noite de ajuste da pressão no laboratório do sono, seguimento por telefone no segundo dia e no 21º dia, seguidos por visitas clínicas no primeiro, terceiro e sexto mês de tratamento. O suporte intensivo incluiu o protocolo do suporte padrão com as seguintes abordagens suplementares: orientação para os moradores da casa e cônjuges, duas noites adicionais de ajuste da pressão no laboratório do sono e visitas de enfermeiras especialistas, na casa do paciente, após sete, 14, 28 e quatro meses após o início do tratamento. Embora os resultados mostraram aumento significativo da adesão após seis meses de uso do CPAP (suporte intensivo = $5,4 \pm 0,3$ horas/noite versus suporte padrão = $3,8 \pm 0,4$ horas/noite), a aplicabilidade desta intervenção intensiva na prática clínica é limitada, pois é muito trabalhosa e demorada. Além disso, seu custo é relativamente alto. Porém, este estudo foi relevante para demonstrar a importância da exposição inicial ao CPAP e do suporte social (por exemplo, do cônjuge) na decisão do uso e persistência ao tratamento, enfatizando a natureza multidimensional da adesão ao CPAP.

Assim sendo, as diretrizes da Academia Americana de Medicina do Sono recomendam que o tratamento com CPAP deve, idealmente, ser realizado por uma equipe multiprofissional especializada em sono (médico, fisioterapeuta, enfermeiro, fonoaudiólogo, psicólogo, técnico em PSG, etc.). Os pacientes devem receber orientação/educação sobre a função, o cuidado e a manutenção do equipamento, sobre os benefícios do tratamento com CPAP e sobre os potenciais problemas associados. Os pacientes também devem, juntamente com a equipe multiprofissional, escolher a melhor máscara. A máscara nasal é a recomendação (Andrade et al., 2016), porém outros tipos de máscaras, por exemplo, intranasal ou oronasal, podem ser testadas para melhorar o conforto e diminuir dificuldades na utilização. É padronizado que a umidificação aquecida e um programa de educação sistemático são capazes de aumentar a adesão ao tratamento com CPAP (Kushida et al., 2006). O tempo de uso do CPAP deve ser objetivamente avaliado e o acompanhamento próximo, particularmente nas primeiras semanas de uso, deve ser aplicado (Ye et al., 2012). Após este acompanhamento inicial próximo e a instauração do tratamento adequado, é indicado o seguimento anual do paciente para avaliação da necessidade de troca de máscara, ajuste do equipamento e solução de eventuais problemas associados (Epstein et al., 2009).

1.2 A relevância da avaliação subjetiva de atributos da aparência facial

Independentemente da cultura considerada, pode-se encontrar relatos de crenças de que a face de um indivíduo é uma janela para a verdadeira natureza humana e de uma suposta correspondência entre a aparência facial e a personalidade dos indivíduos (Todorov et al., 2015). Como os fisionomistas antigos suspeitavam, há um consenso a respeito da importância da impressão de um indivíduo sobre a aparência facial de outro, o que foi muito cedo estabelecido na psicologia experimental (Hollingworth, 1922; Cleeton & Knight, 1924). Além disso, há descrições sobre a compatibilidade no nível de consenso de atribuições sociais pela observação de faces entre crianças com 3 ou 4 anos de idade e adultos (Cogsdill et al., 2014), ou seja, esta impressão é relevante desde os primeiros anos de vida.

Ao olhar para o rosto de uma pessoa desconhecida, os indivíduos rapidamente geram sua primeira impressão baseada na aparência visual (Willis & Todorov, 2006). Um conjunto de experimentos considerando diferentes tempos de exposição de fotografias de faces desconhecidas, para avaliação de atratividade, simpatia, competência, confiança e agressividade sugeriu que as impressões formadas em exposições de até 100 milissegundos foram altamente correlacionadas com julgamentos feitos na ausência de restrição de tempo, sugerindo que uma avaliação muito rápida já foi suficiente para inferência de atributos específicos da aparência de um indivíduo estranho. O aumento do tempo de exposição foi responsável por elevar a confiança nos julgamentos e permitir a impressão de traços da aparência mais diferenciados (Willis & Todorov, 2006).

Estudiosos da área da psicologia evolucionista argumentam que a detecção da confiabilidade aparente seria essencial para a sobrevivência humana (Cosmides & Tooby, 1992) e que estaria associada à processos espontâneos e automáticos gerados na amígdala (Winston et al., 2002), que é considerada como uma estrutura cerebral subcortical implicada na detecção de estímulos potencialmente perigosos (Amaral, 2002). Além disso, a atratividade facial parece ser uma pista importante no processo de seleção sexual englobando preferências e escolha de parceiro (Valentova et al., 2017a; Valentova et al., 2017b).

Vários estudos considerando atributos sociais, baseados na avaliação da face, envolvem comportamentos do mundo real, tais como processos político-eleitorais (Laustsen, 2013; Chen et al., 2014) e decisões judiciais (Blair et al., 2004; Eberhardt

et al., 2006). Por exemplo, nos Estados Unidos, réus que possuíam características afrodescendentes receberam sentenças mais severas e foram mais propensos em receber sentenças de morte (Blair et al., 2004; Eberhardt et al., 2006).

Um trabalho de revisão da literatura sobre a avaliação de atributos faciais na identificação da saúde apresentou evidências científicas que descrevem que a coloração da pele (corada ou amarelada) e a adiposidade da face poderiam ser utilizadas como um instrumento fácil e capaz de fornecer informações sobre presença, ausência ou flutuações de doenças, mesmo por clínicos não treinados (Re & Rule, 2016). Foi observado que a coloração avermelhada da pele facial poderia fornecer informações sobre a condição cardiovascular e pulmonar, além de sinais de mudanças na capacidade aeróbica (Re et al., 2011). Um estudo observou que 98% das faces testadas aparentaram ser mais saudáveis após um aumento modesto da vermelhidão da pele da face (Stephen et al., 2009). A coloração amarelada do tom da pele da face poderia representar a condição imunológica do organismo. O consumo de carotenoides proporciona uma coloração amarelo-alaranjada à pele (Sies, 1993) e estes compostos atuam como antioxidantes na defesa de proteínas celulares, lipídios e do DNA (Diplock et al. 1998). Dietas ricas em carotenoides foram associadas com o aumento da função imunológica, além de baixos níveis de mortalidade e doenças crônicas (Diplock et al. 1998). Outras evidências sugerem que a adiposidade facial seria também um sinal revelador da saúde, prevendo, por exemplo, infecções respiratórias, congestão nasal, diarreia, náuseas e dores de cabeça (Coetzee et al., 2009; Tinlin et al., 2012). A adiposidade facial foi demonstrada ser inversamente relacionada com a função imunológica, medida pelos níveis de anticorpos produzidos em resposta à vacinação contra hepatite B (Rantala et al., 2013) e também foi associada com a saúde mental, sendo que indivíduos com maior adiposidade facial tenderam a apresentar maior risco para transtornos de ansiedade e depressão (Tinlin et al., 2012).

Um estudo longitudinal dinamarquês, avaliando 1826 gêmeos com idade maior ou igual a 70 anos, foi realizado com o objetivo de determinar se a idade aparente era correlacionada com a sobrevivência e com fenótipos associados com a idade (Christensen et al., 2009; Gunn et al., 2016). Fotografias da face de 387 pares dos gêmeos foram apresentadas para observadores que avaliaram a idade aparente. Após um segmento de cerca de 7 anos, observou-se que a idade aparente foi significativamente associada com a sobrevivência, mesmo após ajuste para idade

cronológica e gênero. O estudo também mostrou que a diminuição da função física e cognitiva dos gêmeos estava associada com o aumento da idade aparente. Da mesma forma, o aumento da idade aparente foi associado com a diminuição do tamanho do telômero do leucócito. O tamanho do telômero do leucócito tem sido considerado como um dos mais promissores biomarcadores de envelhecimento (Kimura et al., 2008). Os autores argumentaram que existem algumas tecnologias, com evidências modestas, que associam marcadores genéticos com longevidade (Christensen et al., 2006). Entretanto, sugeriram que a utilização de uma ferramenta clínica como a idade aparente poderia ser um biomarcador útil de envelhecimento e que as fotografias da face poderiam ser mais reveladoras sobre a sobrevivência em pessoas mais velhas do que amostras de DNA.

1.3 Objetivos

Com base no número limitado de evidências, na experiência clínica e no paralelo representado pela privação do sono e AOS, os autores do presente estudo acreditam que um estudo randomizado e cruzado poderia testar mais adequadamente a hipótese de que o tratamento da AOS com CPAP poderia afetar positivamente a aparência do paciente. Dessa forma, o objetivo deste estudo foi comparar os efeitos de um mês de tratamento com CPAP ou com placebo sobre os atributos de aparência e características da pele da face de pacientes com AOS.

2 MÉTODOS

O protocolo do presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (CAAE:11829213.7.0000.0068) e registrado no ClinicalTrials.gov (NCT02117271). Os pacientes incluídos no estudo leram e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (Anexo 1).

Foram incluídos pacientes consecutivos, de ambos os gêneros, com idade entre 30 e 60 anos, encaminhados para o ambulatório de sono do Instituto do Coração (InCor) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com história de sonolência excessiva (pontuação ≥ 10 na Escala de Sonolência de Epworth) (Johns, 1999) e com AOS grave confirmada pela PSG. Foram excluídos os pacientes com tratamento prévio para distúrbios respiratórios do sono, presença de outros distúrbios do sono, diagnóstico prévio de doenças crônicas que interferem nos padrões de sono, presença de doenças crônicas prévias descompensadas ou sem tratamento, história de uso crônico de álcool, drogas de abuso ou sedativos, presença de risco aumentado de acidente automobilístico.

2.1 Desenho do estudo (Figura 1)

Pacientes consecutivos do ambulatório de sono do InCor foram submetidos à PSG para confirmação da AOS. Os pacientes incluídos no estudo foram aleatoriamente alocados em dois grupos de tratamento: 1) uso do placebo (dilatador nasal) e 2) uso do CPAP. Antes do início de cada tratamento, os pacientes realizaram PSG com o uso do dilatador nasal ou para ajuste da pressão de CPAP. Após um mês de tratamento nessa condição e 15 dias de *washout*, houve cruzamento do tratamento, ou seja, os pacientes do grupo 1) receberam tratamento com CPAP e os pacientes do grupo 2) receberam tratamento placebo, durante o período adicional de um mês. Os pacientes foram acompanhados por profissionais treinados para garantir o uso adequado do placebo e do CPAP durante todo o período de tratamento. Todos os pacientes foram padronizadamente fotografados nos três momentos experimentais: basal (imediatamente antes do início do tratamento), 1 mês (após um mês do tratamento sorteado no momento basal) e 2 meses (após um mês de tratamento cruzado). Nos mesmos momentos

experimentais foram realizadas avaliações quantitativas das características da pele da face, incluindo a presença de acne (porfirina), manchas, porosidade, rugas e textura, além da uniformidade do tom da pele, por meio da captação de imagens obtidas na cabine do equipamento *VISIA™ System*. Todos os procedimentos foram detalhadamente descritos abaixo.

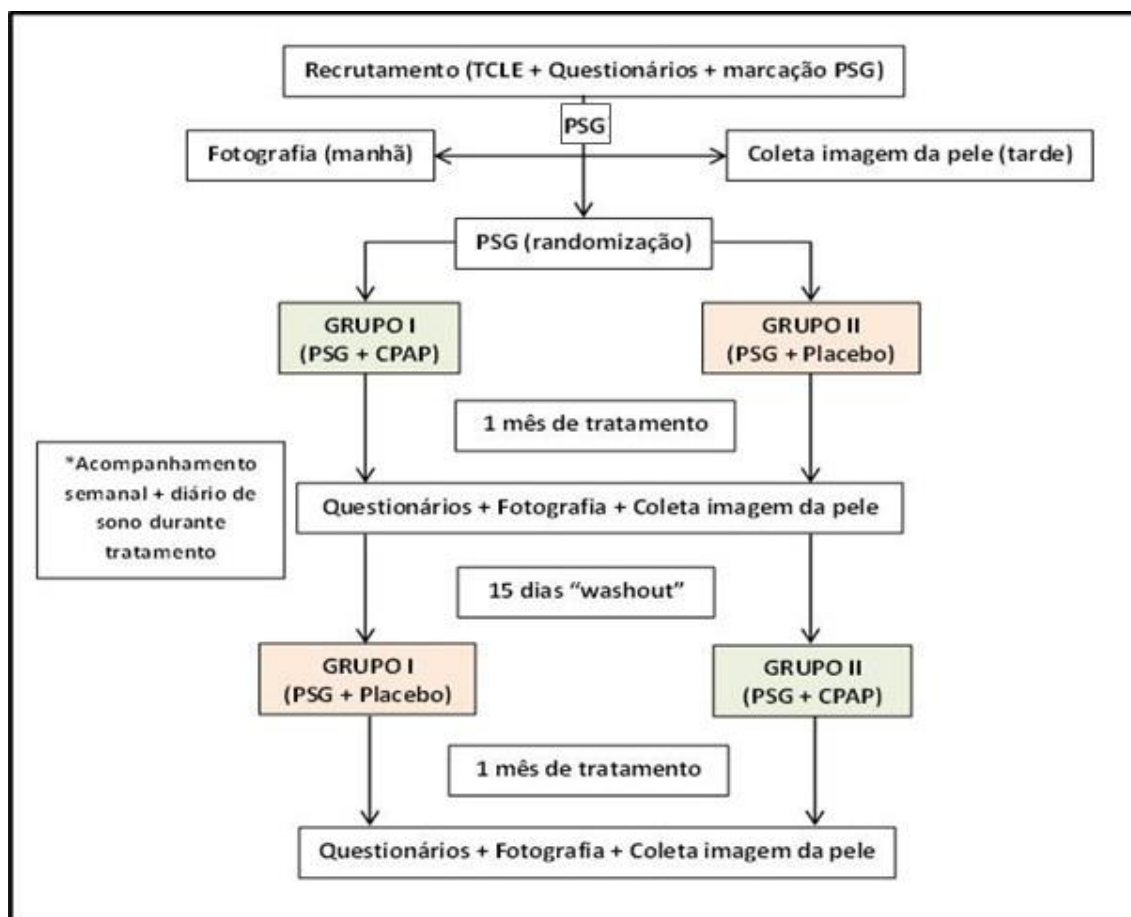


Figura 1 - Fluxograma do desenho do estudo.

2.2 Questionários

Foram aplicados os seguintes instrumentos psicométricos:

A) Escala de Sonolência de Epworth (ESE) (Anexo 2): para avaliação de sonolência excessiva, no momento da entrevista do paciente. Foram incluídos no protocolo de pesquisa os pacientes que apresentaram queixa de sonolência excessiva, representada por pontuação ≥ 10 (Johns, 1999). A ESE também foi aplicada após 1 mês (após um mês do tratamento sorteado no momento basal) e 2 meses (após um mês de tratamento cruzado).

B) FOSQ (*Functional Outcomes of Sleep Questionnaire*) (Weaver et al., 1997) (Anexo 3): para avaliação do impacto do tratamento nas atividades diárias do paciente. Foram considerados cinco domínios: produtividade geral, nível de atividade, vigília, intimidade e impacto social. O FOSQ foi aplicado nos três momentos experimentais: basal (imediatamente antes do início do tratamento), 1 mês (após um mês do tratamento sorteado no momento basal) e 2 meses (após um mês de tratamento cruzado).

C) Inventário de Depressão de Beck (IDB) (Anexo 4): é uma escala que tem como objetivo medir a intensidade dos sintomas de depressão. É composto por 21 itens, cada um com quatro alternativas, que correspondem a pontuações entre zero e três. A pontuação total, variável de zero a 63 é o resultado da soma dos escores individuais dos itens. Os pontos de corte sugeridos pelo manual da versão em português do IDB (Cunha, 2001) são: de zero a 10: sem sinais clínicos; de 10 a 20: sintomatologia leve; de 20 a 30: sintomatologia moderada; e acima de 30: sintomatologia grave. Foi aplicado nos três momentos experimentais: basal (imediatamente antes do início do tratamento), 1 mês (após um mês do tratamento sorteado no momento basal) e 2 meses (após um mês de tratamento cruzado).

2.3 Avaliação do sono

Cada paciente foi submetido a três noites de PSG: 1ª PSG para confirmação do diagnóstico de AOS, 2ª PSG para a determinação manual da pressão ótima de tratamento com CPAP (*REMstar Pro M Series, Philips Electronics, NV, EUA*) e a 3ª PSG com dilatador nasal (*Respire Melhor® - GlaxoSmithKline Brasil, RJ, Brasil*). As PSGs, de noite inteira, foram realizadas no Núcleo Interdisciplinar da Ciência do Sono (NICS), utilizando-se um equipamento digital Philips (*Alice 5 Diagnostic Sleep System, Philips Electronics, NV, EUA*). Foram monitoradas simultaneamente e continuamente as seguintes variáveis fisiológicas: eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma de superfície (músculo da região submentoniana e músculos tibiais anteriores), eletrocardiograma (derivação D2 modificada), fluxo aéreo (termopar e transdutor de pressão), esforço respiratório do tórax e do abdome (pletismografia por indutância), ronco, posição corporal e saturação de oxihemoglobina (SpO₂). Todos os registros foram realizados e estagiados de acordo com os critérios padronizados para estudos do sono (Berry et al., 2012). O ajuste da

pressão de CPAP foi realizado de acordo com o protocolo proposto pela Academia Americana de Medicina do Sono (Kushida et al., 2008).

2.4 Tratamento placebo

Os pacientes usaram dilatador nasal (Respire Melhor® - GlaxoSmithKline Brasil, RJ, Brasil) durante todas as noites do período de tratamento placebo. O dilatador nasal é um dispositivo mecânico que pode ser prescrito para uso durante o sono para prevenção do ronco e promoção de respiração nasal durante o exercício físico, porém não apresenta efeito significativo sobre a diminuição da gravidade objetiva da AOS (Amaro et al., 2012). Antes do início do tratamento, os pacientes foram orientados sobre a forma adequada de colocação do dilatador nasal. As orientações consistiram em: 1) a oleosidade da pele do nariz deverá ser removida pela utilização de gaze embebida em álcool, antes da colocação do dilatador nasal; 2) retirar o papel protetor da tira; 3) a tira deverá ser aplicada sobre a região superior da cartilagem alar do nariz. Após três dias de tratamento, um profissional contatou os pacientes, por telefone, para assegurar o uso do dilatador nasal e responder quaisquer dúvidas sobre o tratamento. Os pacientes retornaram ao laboratório do sono semanalmente para receber a quantidade de dilatadores nasais que foram utilizados em cada semana, para reforço das orientações e para avaliação do uso adequado do tratamento. A adesão ao uso do tratamento foi avaliada pelo preenchimento do diário do sono, que incluiu o uso do dilatador nasal (Anexo 5). Adesão ao tratamento foi quantificada em porcentagem, na proporção do total de dias de uso dividido pelo total de dias de tratamento. O uso do dilatador nasal como intervenção placebo na população de pacientes com AOS grave e sonolentos foi validado por Yagihara e colaboradores, 2017 (Anexo 6). Uma avaliação de conforto e satisfação com o uso do placebo foi aplicada após um mês de intervenção (Anexo 7).

2.5 Tratamento com CPAP

Os pacientes utilizaram um equipamento CPAP (*System One REMstar Pro M Series, Philips Electronics, NV, EUA*) com a pressão de tratamento definida durante a PSG. Os pacientes receberam uma máscara (modelo *Wisp - Clear Frame, Philips Electronics, NV, EUA*) com três almofadas nasais (tamanhos pequeno, médio e grande) e usaram aquela que melhor adaptou-se à sua face. Os pacientes foram

acompanhados por profissionais treinados e receberam, antes do início do tratamento, todas as informações necessárias sobre o uso do aparelho. Após três dias de tratamento, um profissional contatou os pacientes, por telefone, para assegurar o uso do CPAP e responder quaisquer dúvidas sobre o tratamento. Os pacientes retornaram ao laboratório após cada semana de tratamento, para acompanhamento da eficácia e adesão ao tratamento, reforço das orientações sobre o tratamento e para controle do tempo de uso do equipamento (cartão de memória). A adesão subjetiva ao uso do tratamento foi avaliada pelo preenchimento do diário do sono, que incluiu o uso do CPAP (Anexo 8). Os pacientes foram instruídos à também procurar os profissionais por contato telefônico para resolução de eventuais problemas ou dúvidas sobre o tratamento. Uma avaliação de conforto e satisfação com o uso do CPAP foi aplicada após um mês de tratamento (Anexo 5).

Após o término do protocolo de pesquisa, os pacientes que se adaptaram ao tratamento e atingiram o nível adequado de uso (80-100%) receberam, como doação, o CPAP ajustado com a sua melhor pressão de tratamento.

2.6 Avaliação quantitativa das características da pele da face

Foi realizada uma avaliação quantitativa da presença de acne (porfirina), manchas, porosidade, rugas e textura da pele da face, por meio da captação de imagens obtidas na cabine do equipamento *VISIA™ System (Canfield Scientific Inc., CA, EUA)* (Figura 2). As imagens foram coletadas em três posições faciais (37° esquerda, 0° frontal e 37° direita), sob as condições de flash padrão, com iluminação ultravioleta e iluminação polarizada cruzada.

As coletas das imagens para avaliação das características da pele foram realizadas no hospital universitário (HU) da Universidade de São Paulo. As visitas dos pacientes ao HU foram agendadas para o período da tarde, às 15:30 horas, nos três momentos experimentais do estudo (basal, após um mês de tratamento e após um mês de tratamento cruzado).



Figura 2 - Foto da cabine do equipamento *VISIA™ System* (Canfield Scientific Inc. Fairfield, EUA).

Todos os pacientes foram submetidos ao seguinte procedimento: ao chegar ao posto de coleta do HU, o voluntário foi instruído a limpar a face de forma padronizada, visando eliminar o excesso de oleosidade, cosméticos e maquiagem. Após a limpeza facial, o voluntário foi encaminhado para uma sala com temperatura e umidade controladas ($20\pm 2^{\circ}\text{C}$, $50\pm 5\%$ de umidade relativa), onde permaneceu por um período mínimo de meia hora. Os pacientes foram orientados para não fumarem, não saírem da sala de teste sem prévia autorização do investigador e não tocarem no rosto.

As análises das imagens foram realizadas das seguintes formas:

1) Por software específico do equipamento *VISIA™ System* que utiliza escalas dermatológicas de um banco de dados interno, baseado em indivíduos da mesma idade cronológica e tipo de pele (Fitzpatrick, 1988) (Tabela 1). Os valores para cada imagem são fornecidos em porcentagem (Figura 3) e em valores absolutos e representam a comparação com banco de dados interno. Valores acima de 50% indicam que a pele do paciente é melhor que a média do banco de dados controle.

Valores abaixo de 50% indicam que a pele do paciente é pior (Goldsberry et al., 2014).

Tabela 1 - Características da face avaliadas pelo equipamento *Visia™ System* (Fitzpatrick, 1988).

Característica da pele	Metodologia do software de avaliação
Acne	Aplicação de escala dermatológica
Manchas	Aplicação de escalas
Porosidade	Aplicação de aplicativo
Rugas	Aplicação de escalas
Textura	Aplicação de aplicativo

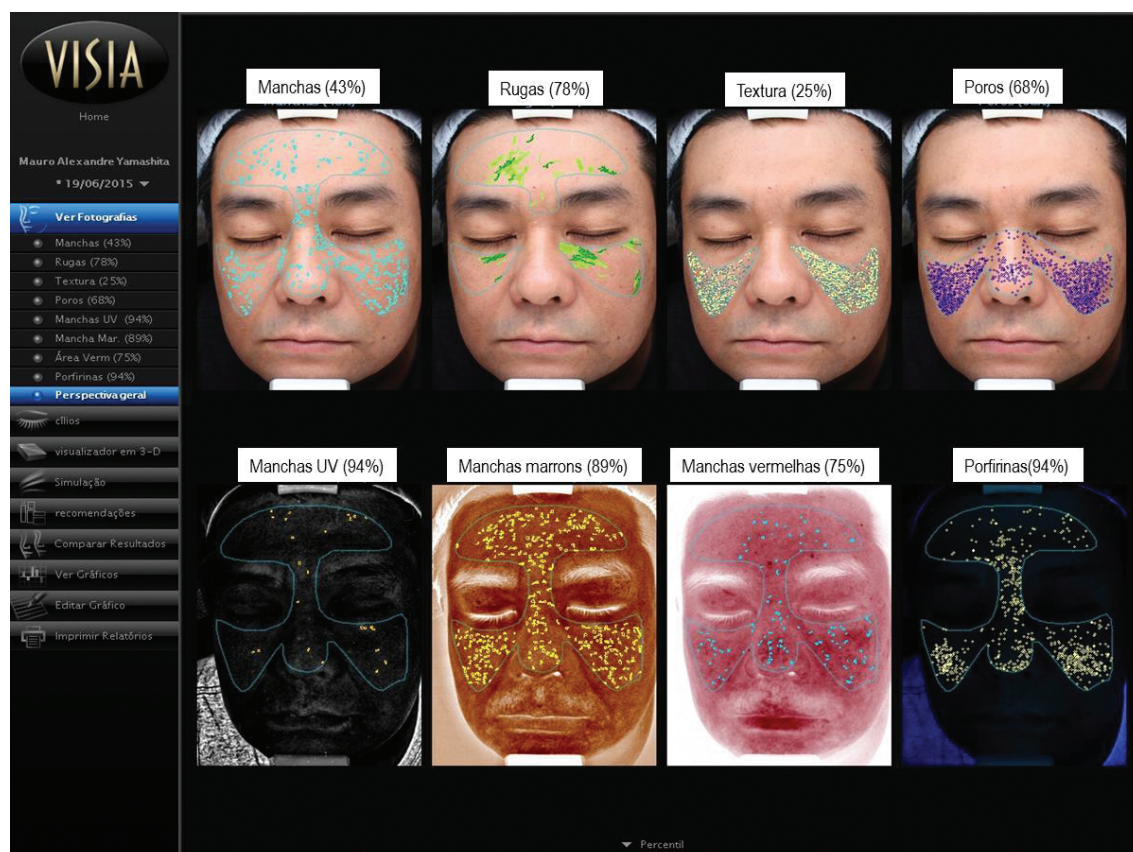


Figura 3 - Análise do software *VISIA™ System* (Canfield Scientific Inc. Fairfield, EUA) apresentada em porcentagens.

2) Pela exportação das imagens, no formato JPEG, para o software Image Pro Plus – versão 6 (*Informer Technologies, Inc., Roseau Valley, Dominica*). Os valores numéricos foram extraídos e utilizados para avaliação da uniformidade do tom da pele, pela técnica do histograma. O histograma é a distribuição dos níveis de cinza que formam a imagem. Se o tom da pele é mais uniforme, o formato do histograma tende a ser mais pontiagudo e estreito. Por outro lado, se a pele apresenta manchas, sombras e imperfeições, os níveis de cinza tendem a variar, resultando num histograma mais espalhado. A Figura 4 mostra dois segmentos de pele com aparência diferente quanto à uniformidade dos tons e os seus respectivos histogramas. O espalhamento do histograma pode ser avaliado quantitativamente pelo coeficiente de variação (CV) num dos planos de cor que formam a imagem colorida. Neste método, o plano azul foi escolhido para aumentar a sensibilidade da avaliação. O CV é a razão entre o desvio padrão e a média do histograma expresso em percentual. Portanto, a uniformidade do tom da pele é inversamente proporcional ao CV dos níveis de cinza do plano azul da imagem. Quanto menor o CV, mais uniforme a aparência da pele. Para análise da uniformidade foram avaliadas as áreas da face indicadas nos retângulos apresentados na Figura 5: A) uniformidade da área da pele do olho direito; B) uniformidade da área da pele do olho esquerdo; C) uniformidade da área da pele da face esquerda.

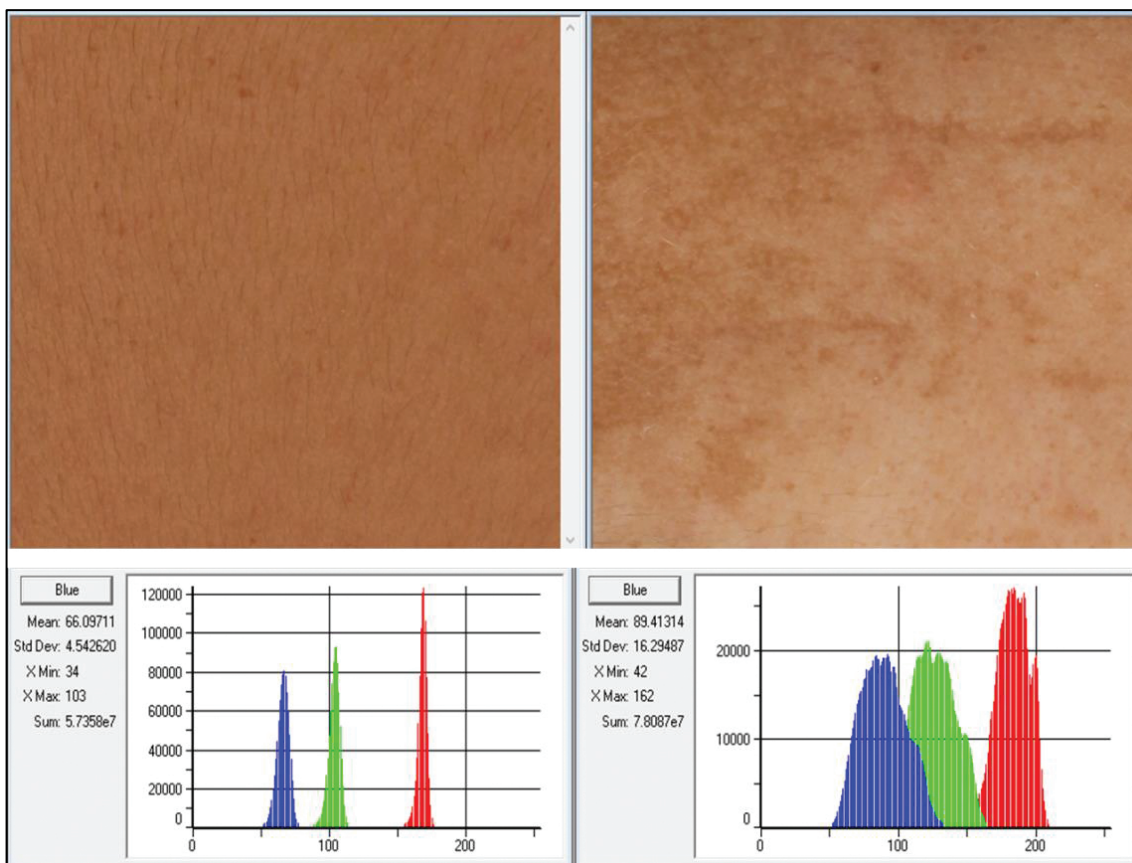


Figura 4 - Exemplos de histogramas de dois segmentos de pele.

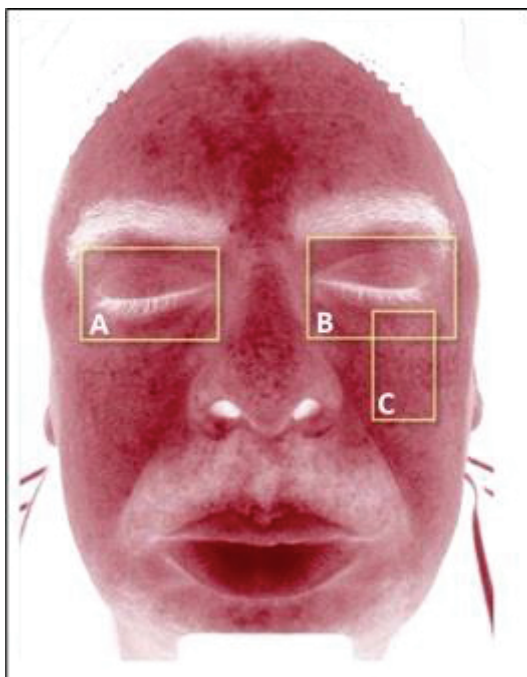


Figura 5 - Áreas da face utilizadas para avaliação da uniformidade do tom da pele: A) área do olho direito; B) área do olho esquerdo; C) área da face esquerda.

2.7 Avaliação qualitativa das fotografias em função de atributos de aparência

Os pacientes foram fotografados nos três momentos experimentais (basal, após um mês de tratamento e após um mês de tratamento cruzado). Todas as 90 fotografias foram obtidas por profissional treinado, de maneira padronizada e com a mesma câmera fotográfica (Modelo Fujifilm H520 – EXR), sempre entre as 8:00 e 9:00 horas da manhã. Os pacientes foram mantidos dentro do laboratório, por meia hora, antes do momento da fotografia, para evitar efeitos da exposição da luz solar e da temperatura externa. As fotografias foram realizadas sempre com distância focal de 200 mm (equivalente no sistema 135 mm), com iluminação com controle de branco semiautomático, sem flash e ISO 100. A distância entre a câmera e a testa do paciente foi de 1,5 metros. As fotografias foram armazenadas em formato *Raw* e posteriormente gravadas em formato JPEG. Para a fotografia, os pacientes estavam sem maquiagem, com cabelos presos (no caso de pacientes de cabelos longos) e em condições semelhantes de limpeza facial e barba, em todas as fotos. Foi oferecida uma camiseta branca para que cada paciente usasse durante as fotografias. Os pacientes foram orientados a “sentar em posição ereta e olhar diretamente para a câmera com expressão facial neutra e relaxada”. O fotógrafo foi cego para a condição experimental dos pacientes.

Para avaliação qualitativa das fotografias foi utilizado o *Qualtrics Survey Software* (© 2016 Qualtrics LLC, UT, EUA). O link de avaliação on-line foi preparado da seguinte forma: na primeira parte foi incluída uma breve descrição do objetivo do projeto, procedimentos de avaliação e informe de consentimento de participação. A segunda parte incluiu os dados pessoais do observador (idade, gênero, etnia e nível de escolaridade). Na terceira parte, 30 fotografias foram aleatoriamente apresentadas para cada observador, sem repetição do mesmo paciente. Além disso, logo abaixo de cada fotografia foram apresentadas as questões sobre a aparência saudável, atraente e cansada. A ordem de apresentação das questões foi aleatorizada para cada fotografia apresentada. Os observadores responderam cada questão pelo deslizamento do cursor até o valor atribuído para cada questão, variando de zero (nada) até 100 (extremamente). A questão “idade aparente”, em anos, também foi incluída na pesquisa. Uma solicitação para participação voluntária e o link de avaliação on-line foi enviado por e-mail para os membros da Associação

Brasileira do Sono, membros da Liga Acadêmica de Medicina do Sono da Universidade de São Paulo e da Universidade Federal de São Paulo, além de divulgados pela Editoria Universidade/Jornal da Universidade de São Paulo e pela rede social (Facebook) dos pesquisadores envolvidos no projeto.

Para validação do método de avaliação das fotografias on-line, foi realizada uma análise de critério convergente onde foram recrutados 23 observadores (idade = $32,6 \pm 8,1$ anos; mulheres = 74%; etnia referida branca = 74%, parda = 17% e asiática = 9%; escolaridade ensino superior = 100%) que realizaram a avaliação das fotografias on-line, mas com a supervisão presencial do pesquisador responsável pelo estudo, de forma assistida e todas no mesmo computador. Tais avaliações foram comparadas com outras não assistidas, realizadas por 23 observadores convidados da forma descrita no parágrafo acima, pareados por sexo, idade, etnia e escolaridade.

2.8 Análises estatísticas

As análises estatísticas foram realizadas pelo software SPSS versão 21.0 (*IBM SPSS Statistics for Windows, NY, EUA*). Para comparação dos grupos experimentais em função dos dados demográficos, PSG, questionários e características da pele da face foi utilizado o teste *General Linear Model* (GLM) com medidas repetidas.

Para as avaliações dos dados obtidos pela pesquisa on-line de avaliação das fotografias foi utilizado o teste *Generalized Estimating Equations* (GEE) com distribuição Gamma para descrever as variáveis dependentes (avaliações das fotografias). As avaliações on-line foram respondidas por 704 observadores, porém a distribuição Gamma excluiu 82 observadores, devido à propriedade não convergente com valores próximos de zero. Apesar destas perdas pela distribuição Gamma, o valor de aderência deste modelo foi muito superior ao modelo Linear adotado (com suposição de normalidade) (*Quasi Likelihood Under Independence Model Criterion* (QIC) Gamma = 705,43 vs. QIC Linear = 1499711,52). O grupo Basal foi considerado como referência para as análises das avaliações das fotografias e o modelo foi ajustado para gênero, idade, etnia e escolaridade dos observadores, e também para gênero do paciente de cada fotografia. Quando apropriado, foi usado o teste Post Hoc Bonferroni.

Para avaliação das variáveis objetivas do sono e associadas ao CPAP sobre os parâmetros qualitativos das fotografias em função de atributos de aparência avaliados pelos observadores na pesquisa on-line, foi realizado um modelo de regressão linear pelo teste GEE, com distribuição Linear da medida dependente (valor de delta entre a idade atribuída pelos observadores da fotografia de cada paciente no momento Basal vs. CPAP ou Placebo vs. CPAP).

Como forma de critério convergente de método entre a avaliação das fotografias por meio on-line (assistida ou não assistida), os dados acerca da avaliação das fotografias em função dos quatro atributos de aparência observados (Idade, Saúde, Atratividade e Cansaço) foram comparados pelo teste GEE distribuição Gamma. O grupo de avaliação on-line assistida foi considerado como referência para as análises.

Foi considerado o índice de significância de 5% para todas as análises adotadas.

3 RESULTADOS

3.1 Descrição dos pacientes e das características dos tratamentos com placebo e CPAP.

Foi recrutado o total de 76 voluntários. Destes, 46 foram excluídos devido aos motivos descritos no fluxograma apresentado na Figura 6. Os dados demográficos dos 30 pacientes incluídos no estudo foram descritos na Tabela 2.

O tempo médio total com tratamento placebo foi de $32,3 \pm 5,7$ dias, sendo que a média dos dias de uso foi de $31,9 \pm 5,8$ dias (adesão total média = $98,5 \pm 2,5\%$). Os dados do tratamento com CPAP estão descritos na Tabela 3. A quantidade média de uso do CPAP foi de $32,0 \pm 5,6$ dias, representando $94,4 \pm 12,5\%$ das noites do período de tratamento. A quantidade média por noite de tratamento com CPAP foi de $6,0 \pm 1,7$ horas. As análises dos dados objetivos e subjetivos dos 15 pacientes que iniciaram o protocolo de pesquisa usando o CPAP em comparação com os dados dos 15 pacientes que iniciaram usando placebo não mostraram efeitos de ordem de intervenção ($p > 0,05$).

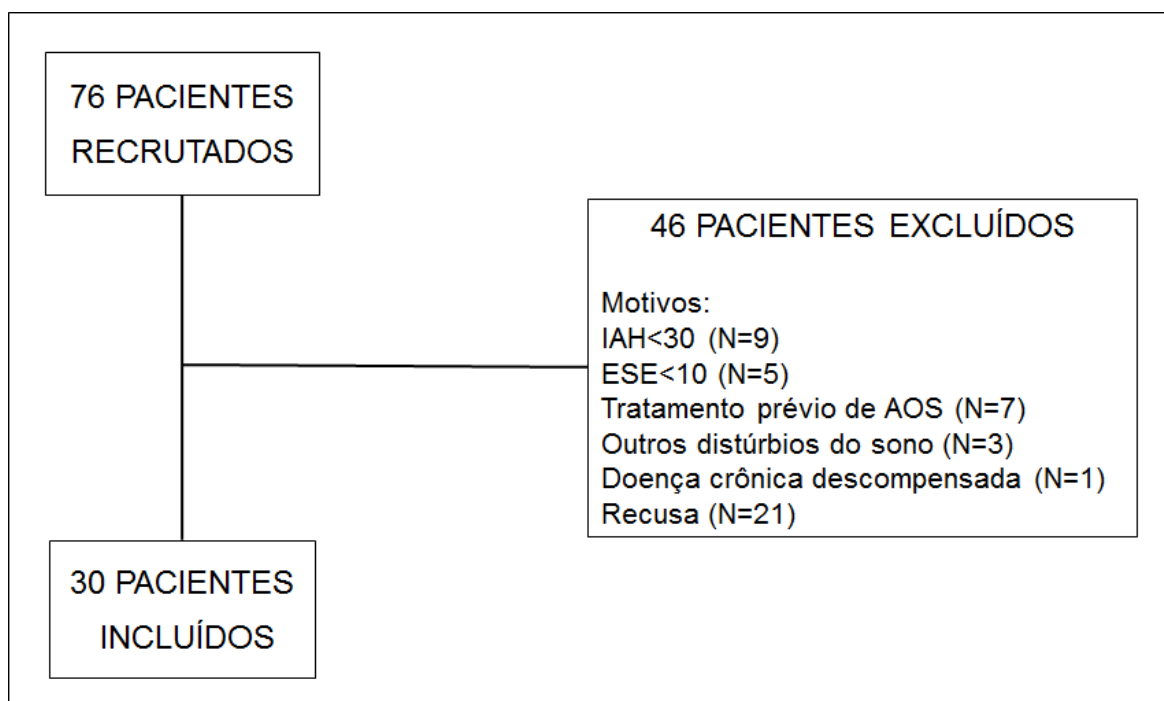


Figura 6 - Fluxograma de pacientes avaliados.

IAH = índice de apneia-hipopneia; ESE = Escala de Sonolência de Epworth; AOS = Apneia Obstrutiva do Sono

Tabela 2 - Dados demográficos dos pacientes incluídos no protocolo de pesquisa (N=30).

Idade (anos)	46,2 ± 9,0
Gênero masculino (N[%])	21[70]
Etnia referida (N[%])	
branca	12 [40]
negra	7 [23]
parda	7 [23]
amarela	4 [14]
Estado civil (N[%])	
solteiro	6 [20]
casado	20 [67]
viúvo/separado	4 [13]
Índice de massa corporal (kg/m²)	33,4 ± 5,1
Circunferência cervical (cm)	40,5 ± 3,3
Circunferência abdominal (cm)	106,6 ± 10,6

Valores expressos em média ± desvio padrão e em número absoluto e [porcentagem].

Tabela 3 - Dados referentes ao tratamento com CPAP (N=30).

Pressão (cmH2O)	13,0 ± 2,6
Dias de tratamento	33,9 ± 4,4
Dias de uso	32,0 ± 5,6
Tempo de uso/dia de tratamento (horas)	6,0 ± 1,7

Valores expressos em média ± desvio padrão.

Os resultados das avaliações dos pacientes sobre o conforto e satisfação aos tratamentos placebo e CPAP estão descritos na Tabela 4. Observou-se que após o uso do CPAP, em comparação com o placebo, os pacientes relataram sentir-se melhor ao acordar ($P<0,001$), menos sonolentos ($P<0,001$), avaliaram melhor o seu sono ($P<0,001$), se sentiram mais satisfeitos com o tratamento ($P<0,001$), assim como observaram uma repercussão positiva nas atividades diárias ($P<0,001$) e na qualidade de vida ($P<0,001$). Os pacientes consideraram o tratamento com CPAP mais eficiente em tratar a AOS ($P<0,001$), por outro lado, relataram pouca

dificuldade em utilizar os tratamentos ($P=0,06$) e apresentaram grande comprometimento em ambos os tratamentos ($P=0,3$).

Tabela 4 - Avaliação dos pacientes sobre o conforto e satisfação com o tratamento placebo e com CPAP (N=30).

	Placebo	CPAP	P
Sensação ao acordar	6,0 $\pm$ 2,0	8,5 $\pm$ 1,5	<0,001
Sonolência ao acordar	5,7 $\pm$ 2,4	2,5 $\pm$ 2,3	<0,001
Dificuldade para dormir	1,3 $\pm$ 2,4	2,0 $\pm$ 2,2	0,246
Sono agitado	3,5 $\pm$ 2,5	2,4 $\pm$ 2,0	0,021
Nota para o sono	6,2 $\pm$ 2,3	9,0 $\pm$ 1,2	<0,001
Satisfação com tratamento	6,5 $\pm$ 2,4	9,9 $\pm$ 0,6	<0,001
Ajuda nas atividades diárias	6,0 $\pm$ 1,6	8,6 $\pm$ 1,8	<0,001
Eficiência para tratar apneia	5,3 $\pm$ 2,9	10,0 $\pm$ 0,6	<0,001
Dificuldade na utilização	0,3 $\pm$ 1,1	1,1 $\pm$ 2,0	0,062
Ajuda na qualidade de vida	4,0 $\pm$ 3,2	8,2 $\pm$ 2,0	<0,001
Comprometimento com tratamento	9,6 $\pm$ 0,6	9,5 $\pm$ 1,0	0,293

Teste General Linear Model (GLM); Valores expressos em média $\pm$ desvio padrão.

3.2 Questionários

Os dados referentes à pontuação dos questionários nos três momentos experimentais (basal, após um mês de tratamento placebo e após um mês de tratamento com CPAP) estão descritos na Tabela 5. Foram observados valores significativamente melhores na pontuação da ESE ($P<0,001$), FOSQ ($P<0,001$) e IDB ($P<0,001$) após o tratamento com CPAP, em comparação ao momento basal e após o tratamento placebo.

Tabela 5 - Pontuação dos questionários aplicados aos pacientes no momento basal, após um mês de tratamento placebo e após um mês de tratamento com CPAP (N=30).

	BASAL	PLACEBO	CPAP	P Geral	P interação	P interação	P interação	Tamanho do efeito	Poder observado
					(Basal vs. Placebo)	(Basal vs. CPAP)	(Placebo vs. CPAP)		
ESSE	16,0±4,0	12,2±5,3	7,3±4,0	<0,001	<0,001	<0,001	<0,001	0,777	1,000
FOSQ TOTAL	13,5±3,4	15,0±3,0	17,5±3,3	<0,001	0,06	<0,001	0,005	0,445	0,986
FOSQ Atividade	2,6±0,8	3,0±0,6	3,5±0,5	<0,001	0,03	<0,001	0,001	0,566	1,000
FOSQ Vigilância	2,3±0,7	2,6±0,8	3,5±0,6	<0,001	0,50	<0,001	<0,001	0,549	0,999
FOSQ Intimidade	3,0±1,0	3,1±0,9	3,6±0,8	0,009	1,00	0,01	0,01	0,283	0,812
FOSQ Produtividade	2,8±0,7	3,2±0,5	3,7±0,4	<0,001	0,02	<0,001	0,001	0,584	1,000
FOSQ Social	2,7±1,0	3,1±0,8	3,7±0,5	0,001	0,10	<0,001	0,01	0,433	0,981
IDB	12,3±8,1	7,7±6,5	3,9±5,0	<0,001	0,001	<0,001	0,001	0,547	0,999

Teste General Linear Model (GLM); Teste Post Hoc Bonferroni; Valores expressos em média ± desvio padrão; ESE = Escala de Sonolência de Epworth; FOSQ = Functional Outcomes of Sleep Questionnaire; IDB = Inventário de Depressão de Beck.

3.3 Avaliação objetiva do sono

Os dados objetivos do sono avaliados pela PSG nos momentos basal, após tratamento com placebo e com CPAP estão descritos na Tabela 6. Como esperado, foi observada melhora significativa dos parâmetros do sono (estágio N1 [P<0,001], estágio N3 [P<0,001], estágio R [P=0,01] e índice de despertares [P<0,001]), dos valores do IAH (P<0,001) e da SpO2 (média e mínima) (P<0,001) após o tratamento com CPAP, em comparação com o momento basal e após tratamento placebo.

Tabela 6 - Dados da polissonografia no momento basal, após um mês de tratamento placebo e após um mês de tratamento com CPAP (N=30).

	BASAL	PLACEBO	CPAP	P Geral	P interação (Basal vs. Placebo)	P interação (Basal vs. CPAP)	P interação (Placebo vs. CPAP)	Tamanho do efeito	Poder observado
TTR (minutos)	464,4±41,5	469,9±44,2	448,6±36,3	0,06	1,00	0,27	0,06	0,190	0,575
TTS (minutos)	367,0±56,7	387,1±49,8	361,3±57,6	0,11	0,28	1,00	0,12	0,144	0,438
Eficiência sono (%)	81,4±11,2	83,6±8,3	83,3±12,7	0,57	0,98	1,00	1,00	0,040	0,137
Latência sono (minutos)	16,8±22,3	11,9±12,2	15,6±25,8	0,44	0,71	1,00	1,00	0,058	0,182
Latência REM (minutos)	119,7±69,2	123,4±66,2	92,0±49,7	0,04	1,00	0,11	0,05	0,200	0,606
VAIS (minutos)	67,6±40,9	64,6±38,3	57,9±45,7	0,42	1,00	0,56	1,00	0,060	0,187
Estágio N1 (%)	24,7±14,8	24,0±14,2	9,5±4,4	<0,001	1,00	<0,001	<0,001	0,586	1,000
Estágio N2 (%)	46,8±11,7	47,5±10,7	45,7±8,2	0,77	1,00	1,00	1,00	0,019	0,088
Estágio N3 (%)	13,6±9,3	13,4±9,4	24,8±8,1	<0,001	1,00	<0,001	<0,001	0,493	0,996
Estágio REM (%)	14,8±7,0	15,1±6,2	19,8±7,5	0,01	1,00	0,01	0,01	0,279	0,804
Índice despertar	44,0±24,3	43,0±24,0	13,3±5,0	<0,001	1,00	<0,001	<0,001	0,618	1,000
IAH	61,8±26,2	62,0±31,0	5,2±4,4	<0,001	1,00	<0,001	<0,001	0,835	1,000
IAH REM	65,1±30,8	69,3±27,7	5,0±5,8	<0,001	1,00	<0,001	<0,001	0,872	1,000
IAH NREM	62,0±28,0	62,0±31,0	8,2±6,8	<0,001	1,00	<0,001	<0,001	0,801	1,000
IAH SUPINO	68,0±27,3	65,6±28,3	5,0±4,0	<0,001	1,00	<0,001	<0,001	0,869	1,000
IAH Não SUPINO	38,4±27,8	33,2±24,0	2,1±2,0	<0,001	0,78	<0,001	<0,001	0,685	1,000
SpO2 média (%)	92,8±3,0	92,8±2,9	96,0±1,4	<0,001	1,00	<0,001	<0,001	0,668	1,000
SpO2 mínima (%)	70,0±12,0	70,0±13,0	87,1±4,1	<0,001	1,00	<0,001	<0,001	0,743	1,000
SpO2<90 (%TTS)	16,3±23,0	15,0±19,0	0,3±0,7	<0,001	1,00	0,001	<0,001	0,394	0,960
SpO2<80 (%TTS)	4,5±14,0	3,0±6,3	0,0±0,0	0,030	0,66	0,25	0,08	0,224	0,671
FC média (bat/minuto)	68,4±8,0	67,2±11,0	69,4±11,4	0,480	1,000	1,00	0,67	0,051	0,166

Teste General Linear Model (GLM); Teste Post Hoc Bonferroni; Valores expressos em média ± desvio padrão; TTR = tempo total de registro; TTS = tempo total de sono; VAIS = tempo de vigília após o início do sono; IAH = índice de apneia-hipopneia; SpO2 = saturação de oxihemoglobina; FC = frequência cardíaca.

3.4 Avaliação quantitativa da pele da face

Os resultados da avaliação das características quantitativas da pele da face pela análise do software do equipamento VISIA™ foram apresentados em porcentagens na Tabela 7 e os valores de uniformidade do tom da pele foram descritos na Tabela 8. Não foram observadas diferenças significativas entre o momento basal, após um mês de tratamento placebo e após um mês de tratamento com CPAP.

Tabela 7 - Características quantitativas da pele da face avaliadas no momento basal, após um mês de tratamento placebo e após um mês de tratamento com CPAP (N=30).

	BASAL	PLACEBO	CPAP	P	Tamanho do efeito	Poder observado
Porfirina (%)	80,6±18,3	82,2±16,8	79,5±21,7	0,80	0,015	0,081
Rugas (%)	38,4±24,5	41,1±26,5	42,7±24,9	0,13	0,136	0,411
Textura (%)	24,7±27,9	27,1±30,3	23,7±24,7	0,47	0,053	0,169
Poros (%)	41,9±32,8	44,3±34,1	40,8±31,2	0,37	0,068	0,210
Manchas: Luz padrão (%)	35,0±23,4	34,5±24,5	37,5±22,9	0,39	0,064	0,200
Manchas: Luz ultravioleta (%)	88,3±11,6	84,8±14,7	86,5±12,0	0,20	0,108	0,327
Manchas Marrons: Luz polarizada cruzada (%)	64,5±25,8	64,7±27,9	65,3±24,8	0,89	0,008	0,066
Manchas Vermelhas: Luz polarizada cruzada (%)	38,1±31,4	36,8±30,3	36,1±28,2	0,69	0,026	0,105

Teste General Linear Model (GLM); Teste Post Hoc Bonferroni; Valores percentuais obtidos da média das imagens das faces nas posições 37° direita, 0° frontal e 37° esquerda, pelo equipamento VISIATM System e expressos em média ± desvio padrão.

Tabela 8 - Análise dos valores da média e do coeficiente de variação (CV) obtidos da avaliação da uniformidade do tom da pele do olho direito, olho esquerdo e face esquerda, pela técnica do histograma, na condição de luz polarizada com filtro para manchas vermelhas.

		BASAL	PLACEBO	CPAP	P	Tamanho do efeito	Poder observado
Face Esquerda	Média	93,4±22,5	93,2±23,7	89,8±22,6	0,47	0,197	0,596
	CV	20,5±5,8	20,8±7,5	21,1±6,4	0,73	0,022	0,096
Olho Direito	Média	112,2±21,0	110,9±21,5	110,9±19,1	0,65	0,030	0,110
	CV	24,6±6,5	24,8±6,1	24,7±6,5	0,96	0,003	0,055
Olho Esquerdo	Média	112,0±20,8	112,5±21,8	111,6±20,6	0,82	0,014	0,078
	CV	24,4±7,9	24,0±6,7	24,6±6,8	0,77	0,018	0,087

Teste General Linear Model (GLM); Teste Post Hoc Bonferroni; CV = coeficiente de variação; Valores expressos em média ± desvio padrão.

3.5 Avaliação qualitativa das fotografias

A avaliação das fotografias em função de atributos de aparência pelo link on-line foi respondida por 704 observadores, com mediana de tempo de resposta de 14 minutos. Os dados demográficos dos observadores foram descritos na Tabela 9. A

Tabela 10 mostra o resultado da avaliação da aparência referida pelos 622 observadores incluídos na análise. Os pacientes foram significativamente avaliados como mais jovens ($P < 0,001$) após o tratamento com CPAP, em comparação com o momento basal e após o uso do placebo (Tabela 10 e Figura 7).

A Figura 8 apresenta um exemplo com as fotografias de uma paciente no momento basal, após uso do placebo e após tratamento com CPAP, com as respectivas médias atribuídas de idade $\pm$ desvio padrão.

A análise da validação do método de avaliação on-line (Tabela 11) não mostrou diferença em valores dos atributos de aparência obtidos pelos observadores que realizaram a avaliação on-line assistida em comparação com os valores obtidos pelos observadores pareados que realizaram a avaliação on-line não assistida.

Tabela 9 - Dados demográficos dos 704 observadores que responderam a avaliação qualitativa das fotografias em função de atributos de aparência.

Idade (anos)	35,2 $\pm$ 11,5
Gênero feminino (n[%])	608 [86]
Etnia referida (n[%])	
branca	491 [69,8]
negra	12 [1,7]
amarela	51 [7,2]
parda + indígena	96 [13,6]
não resposta	54 [7,7]
Escolaridade (n[%])	
ensino fundamental	2 [0,3]
ensino médio	42 [5,9]
ensino superior	609 [86,6]
não resposta	51 [7,2]

Valores expressos em média $\pm$ desvio padrão e em número absoluto e [porcentagem].

Tabela 10 – Análises da avaliação qualitativa das fotografias dos 30 pacientes incluídos no estudo em função de atributos de aparência.

	BASAL	PLACEBO	CPAP	P interação (Basal vs. Placebo)	P interação (Basal vs. CPAP)	P interação (Placebo vs. CPAP)
Idade aparente (anos)	53,9±4,0	49,8±3,7	47,9±3,5	<0,001	<0,001	<0,001
Valor β	0	-0,079	-0,118			
Aparência saudável	45,9±10,8	47,1±11,1	45,9±10,9	0,071	1,000	0,061
Valor β	0	0,026	0			
Aparência atraente	21,8±10,0	22,4±10,3	22,2±10,2	0,389	0,818	1,000
Valor β	0	0,031	0,022			
Aparência cansada	55,1±10,7	53,8±10,4	55,0±10,7	0,068	1,000	0,131
Valor β	0	-0,024	-0,002			

Teste Generalized Estimating Equations (GEE) (N=622 observadores); modelo ajustado para idade, gênero, etnia e escolaridade dos observadores; Teste Post Hoc Bonferroni; Grupo de referência para comparações = BASAL; Valores expressos em média $\pm$ desvio padrão.

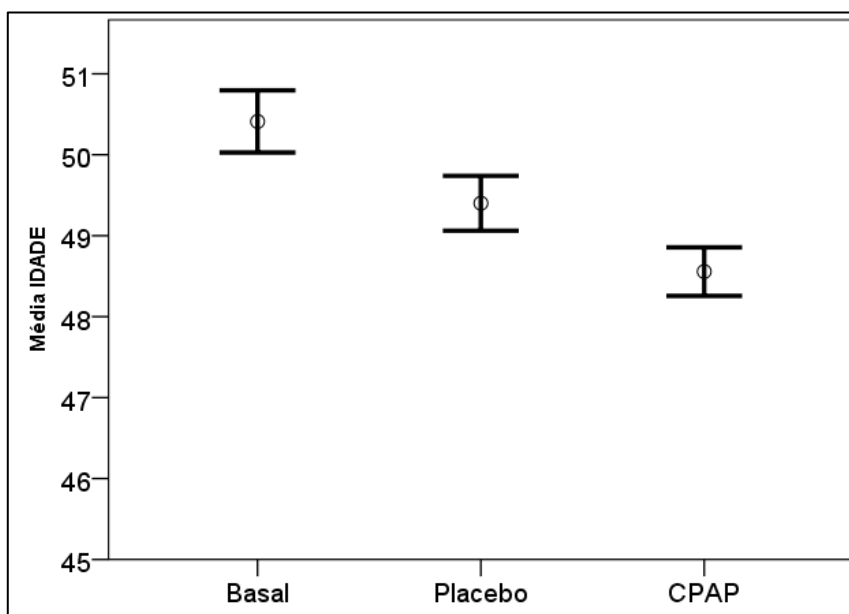


Figura 7 – Valores médios da idade (em anos) atribuídos na avaliação on-line pelos observadores das fotografias obtidas nos três momentos experimentais (basal, após tratamento com placebo e com CPAP). As barras representam os intervalos de confiança de 95%.



Figura 8 - Fotografias de uma das pacientes incluídas no estudo, com idade real de 52 anos, no momento basal, após uso do placebo e após tratamento com CPAP. Valores referentes à idade atribuída, expressos em média $\pm$ desvio padrão. (Uso das imagens consentido pela paciente).

Tabela 11 - Comparação dos valores das atribuições de aparência das fotografias dos 30 pacientes, pontuados por 23 observadores que realizaram avaliação on-line assistida e por 23 observadores que realizaram avaliação on-line não-assistida.

	On-line Não Assistida			On-line Assistida			P
	BASAL	PLACEBO	CPAP	BASAL	PLACEBO	CPAP	
Idade aparente (anos)	50,1 $\pm$ 0,9	48,1 $\pm$ 0,9	48,6 $\pm$ 0,8	51,5 $\pm$ 0,7	49,3 $\pm$ 0,6	49,8 $\pm$ 0,7	0,202
Aparência saudável	52,9 $\pm$ 2,8	52,7 $\pm$ 2,9	52,0 $\pm$ 2,7	54,0 $\pm$ 2,6	53,9 $\pm$ 2,5	53,1 $\pm$ 2,5	0,754
Aparência atraente	31,3 $\pm$ 3,2	31,8 $\pm$ 3,2	31,2 $\pm$ 3,1	32,0 $\pm$ 3,2	32,5 $\pm$ 3,1	31,9 $\pm$ 3,0	0,875
Aparência cansada	56,5 $\pm$ 2,8	57,9 $\pm$ 2,7	56,7 $\pm$ 2,5	51,1 $\pm$ 2,5	52,4 $\pm$ 2,3	51,3 $\pm$ 2,4	0,110

Teste Generalized Estimating Equations (GEE); os grupos de observadores foram pareados para idade, gênero, etnia e escolaridade; Valores expressos em média $\pm$ erro padrão.

Os dados da regressão linear (Tabela 12) mostraram que a quantidade de dias de uso do CPAP ($P=0,04$), o TTS ($P=0,01$) e a porcentagem do TTS com SpO2 menor que 90% ($P=0,009$) foram preditores de melhora da aparência da idade após o uso do CPAP, pela avaliação das fotografias pelos observadores.

Tabela 12 – Modelo de regressão linear dos fatores objetivos para a percepção da idade atribuída pela avaliação das fotografias dos 30 pacientes.

Modelo ^a	Coefficientes Não Padronizados	Coefficientes Padronizados	T	P
	B	Beta		
(Constante)	49,843		4,639	<0,001
Idade	0,074	0,070	0,755	0,452
Gênero	-1,531	-0,076	-0,755	0,451
Dias de uso do CPAP	0,174	0,233	2,068	0,040
Horas de uso do CPAP/dia	-0,568	-0,105	-0,937	0,350
TTS	-0,034	-0,206	-2,509	0,013
IAH	-0,059	-0,223	-1,685	0,094
% do TTS com SpO2 < 90%	0,160	0,276	2,651	0,009

Teste Generalized Estimating Equations (GEE)

a. Variável Dependente: Variação da Idade Atribuída (Delta) em relação ao grupo CPAP.

TTS = tempo total de sono; IAH = índice de apneia-hipopneia; SpO2 = saturação de oxihemoglobina

4 DISCUSSÃO

Os resultados observados no presente estudo mostraram que os pacientes com AOS grave e sonolentos foram percebidos com aparência mais jovem após um mês de tratamento com CPAP.

Como esperado, a maior parte dos pacientes incluídos neste estudo foi do gênero masculino, de meia idade e com sobrepeso. Estes achados estão de acordo com estudos prévios de prevalência da AOS (Tufik et al., 2010).

Os valores de adesão aos tratamentos com placebo e, particularmente, com CPAP, considerando o total de dias de tratamento, dias de uso e a quantidade de horas de uso, foram adequados em relação aos estudos previamente descritos na literatura (Sawyer et al., 2011). Observou-se que os dados de adesão ao tratamento placebo, no presente estudo, são similares aos dados de adesão ao tratamento com CPAP. Estes resultados, em associação com a avaliação subjetiva dos pacientes, demonstrado pelo questionário de conforto e satisfação aos tratamentos, mostraram que os pacientes estiveram comprometidos em ambos os tratamentos. Isto indica que o efeito placebo foi atingido e permite a comparação com o tratamento com CPAP, que é o objetivo de um estudo placebo controlado (Yagihara et al., 2017).

Além disso, a avaliação da ordem de intervenção que foi primeiramente apresentada aos pacientes, de acordo com a randomização do tipo de tratamento, não mostrou diferenças quando comparados os dados objetivos e subjetivos ($P > 0,05$), indicando que os resultados são, muito provavelmente, livres de interferências derivadas do tipo de tratamento que os pacientes utilizaram primeiro.

O tratamento com CPAP, como esperado, mostrou melhora da qualidade objetiva do sono pela PSG. Além disso, observou-se que a pontuação da ESE e do FOSQ atingiram os valores de referência da normalidade (ESE < 10 [Johns, 1991]; FOSQ entre 16,3 e 19,4 [Weaver et al., 1997]), após o tratamento com CPAP. Também houve diminuição da pontuação do IDB. Esta melhora objetiva e subjetiva da qualidade do sono, sonolência e sintomas depressivos pode estar associada com a melhora dos atributos de aparência da idade dos pacientes. Vale ressaltar que tais achados foram observados após apenas um mês de tratamento.

Dados da literatura demonstraram que os efeitos do tratamento da AOS com o CPAP foram diretamente proporcionais ao tempo de uso por horas da noite e por

dias da semana, no que se refere aos benefícios cognitivos e de qualidade de vida (Antic et al., 2011; Weaver et al., 2007) e à diminuição da mortalidade associada ou não com eventos cardiovasculares (Punjabi et al., 2009; Marin et al., 2005). Os resultados do presente estudo podem representar um potencial estímulo aos pacientes com AOS grave em aderir ao tratamento com CPAP, demonstrando que um mês de tratamento já foi capaz de refletir em diminuição da idade aparente.

Um estudo observacional e prospectivo avaliando uma coorte de 1826 gêmeos, com o objetivo de determinar se a aparência da idade era correlacionada com a sobrevivência, demonstrou que a idade percebida foi um robusto biomarcador, sendo que a aparência envelhecida foi significativamente associada com menor sobrevida e se correlacionou com importantes fenótipos funcionais (desempenho físico e cognitivo) e moleculares (comprimento do telômero do leucócito) relacionados ao envelhecimento, ou seja, os gêmeos que aparentavam mais velhos morreram mais cedo (Christensen et al., 2009; Gunn et al., 2016). Ainda nesse sentido, um estudo epidemiológico com a população adulta da cidade de São Paulo, evidenciou que o comprimento do telômero do leucócito foi associado à presença da AOS, demonstrando que quanto maior a gravidade da AOS mais significativa foi a diminuição do comprimento do telômero, mesmo após ajuste para gênero, idade, anos de escolaridade, índice de massa corporal, diabetes, acidente vascular cerebral e infarto agudo do miocárdio (Tempaku et al., 2016).

Com base nos dados da regressão linear, o presente estudo demonstrou que o tempo de tratamento, o TTS e a porcentagem do TTS com SpO2 abaixo de 90% foram preditores da aparência mais jovem nos pacientes avaliados após o uso de CPAP. Ou seja, quanto maior o número de dias de uso do CPAP, maior a diferença na atribuição de idade em relação aos pacientes após o uso do CPAP. Em relação ao TTS, observou-se que quanto maior o tempo de sono, menor a diferença da atribuição da idade entre os momentos basal e placebo e com o CPAP. Por fim, a porcentagem do TTS com SpO2 abaixo de 90% foi positivamente relacionado com uma maior diferença na idade percebida em relação ao momento CPAP. Ou seja, os pacientes que apresentaram quedas prolongadas da SpO2 tiveram maior diferença da idade aparente, em comparação ao momento em que eles estiveram sob tratamento com CPAP, sugerindo que o efeito agudo do CPAP foi maior em pacientes que já possuíam um alto grau de dessaturação da oxihemoglobina, promovendo uma redução mais significativa na percepção da idade.

O presente estudo também mostrou que houve diminuição significativa da idade aparente dos pacientes avaliados após o uso do dilatador nasal, em comparação com o momento basal, porém aparentando ser mais velhos do que após o tratamento com CPAP. Embora não tenham sido observadas quaisquer diferenças nos parâmetros objetivos do sono após o uso do placebo, comparado aos valores basais, houve diminuição da sonolência diurna referida e da pontuação do IDB após um mês de intervenção com placebo, em comparação com os valores basais. Estas observações, denominadas como “efeito placebo”, foram previamente discutidas por outros autores. O efeito placebo seria a representação de uma melhora clínica observada após administração de um tratamento ou procedimento inerte (Benedetti, 2013). Algumas evidências indicaram que o efeito placebo seria um fenômeno fisiológico genuíno, dependente de um complexo processamento de informações cognitivas que incluem uma robusta análise de um dado contexto, expectativas sobre os efeitos do tratamento e o desejo de melhora (Petrovic et al., 2002; Diederich & Goetz, 2008; Colloca & Miller, 2011). Adicionalmente, alguns estudos neurobiológicos mostraram que a intervenção com placebo foi capaz de ativar os mesmos circuitos cerebrais que são ativados após o uso de drogas efetivas (Petrovic et al., 2002; Piedimonte et al., 2015). Tais evidências poderiam ajudar a explicar a diminuição da idade aparentada observada no presente estudo após o período de uso do placebo.

Outro estudo avaliando o efeito do tratamento do CPAP sobre a aparência de 20 pacientes com AOS, publicado após o início do presente estudo, demonstrou que os pacientes foram percebidos mais jovens, alertas e atraentes, pela comparação de fotografias obtidas antes e após $5,8 \pm 1,8$ meses de tratamento e apresentadas para avaliadores independentes (Chervin et al., 2013). Entretanto, como discutido pelos próprios autores daquele estudo, algumas limitações foram descritas, entre elas, o estudo não foi randomizado e controlado e as amostras de pacientes (N=20) e de avaliadores das fotografias (N=22) foram modestas em número. Além disso, pode-se sugerir que o formato de apresentação das fotografias também poderia ser um viés experimental, pois ambas as fotos, uma de cada condição, foram apresentadas ao mesmo tempo para os avaliadores.

Os autores do presente estudo acreditam que a estratégia de avaliação da aparência dos pacientes pela utilização de um software apropriado para esta finalidade, o qual permitiu a aleatorização das fotografias dos pacientes e das

questões relacionadas, além de ser apresentado no formato on-line, incrementou sobremaneira a qualidade e o poder dos dados obtidos, incluindo a possibilidade de aumento do número de observadores participantes.

Por outro lado, uma limitação do presente estudo envolve o curto período de tempo de tratamento disponibilizado aos pacientes durante a investigação. Apesar de terem sido observados importantes resultados envolvendo a percepção subjetiva de melhora da qualidade de vida e sonolência, pelos próprios pacientes, e de atributos da aparência, avaliada pelos observadores, o presente estudo não foi capaz de identificar diferenças significativas nas características quantitativas da pele da face após o tratamento com CPAP. Uma possível explicação poderia ser baseada na evidência relatada em estudos envolvendo a regeneração tecidual, melanócitos e a hipóxia, que é uma das principais consequências da AOS. Alguns estudos (Bedogni & Powell, 2009; Busca et al., 2005) sugerem que os melanócitos são as células da pele mais resistentes ao estresse oxidativo, e, assim, apresentam baixa capacidade de auto renovação. A oxigenação tecidual é um importante componente do microambiente da pele que pode alterar o comportamento das células pela regulação dos genes envolvidos na sobrevivência celular, apoptose, metabolismo de glicose e angiogênese. Esses processos envolvem, provavelmente, um tempo relativamente prolongado para manifestação de alterações associadas ao dano no DNA celular. Estas características poderiam representar um mecanismo de defesa contra adversidades as quais a pele está constantemente exposta (raios UV, por exemplo). Além disso, outro estudo (Matsui et al., 2015) não observou correlação entre a quantidade e qualidade do sono com a presença de olheiras, avaliadas pela pontuação dos círculos escuros periorbitais. Aqueles autores discutiram que, embora as olheiras sejam tipicamente associadas à falta de sono, o risco de sua apresentação seria primariamente hereditário e que a SpO₂ parece ter um papel chave na visibilidade da olheira, pois há uma relação inversa entre a SpO₂ na região infraorbital e a gravidade da olheira.

5 CONCLUSÃO

Os resultados deste estudo randomizado e cruzado mostraram que os pacientes com AOS grave e sonolentos apresentaram aparência mais jovem após um mês de tratamento com CPAP, embora não tenham sido observadas alterações quantitativas das características da pele da face, em comparação com o momento basal e após o uso de placebo. Tais achados podem representar um potencial reforço na abordagem e adesão ao tratamento da AOS com CPAP.

6 ANEXOS

6.1 Anexo 1 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP
TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**

DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: M = F =

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE: SEXO: M = F =

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....)

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: O impacto do tratamento da apnéia obstrutiva do sono com aparelho de pressão aérea contínua sobre a percepção da idade e da aparência saudável, descansada e atraente num estudo prospectivo, randomizado, cruzado e placebo controlado.

PESQUISADOR: Geraldo Lorenzi-Filho

CARGO/FUNÇÃO: Diretor do Laboratório do Sono

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº CRM 62.063

UNIDADE DO HCFMUSP: InCor

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO X RISCO MÉDIO =

RISCO BAIXO = RISCO MAIOR =

4. DURAÇÃO DA PESQUISA: 28 meses

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável Rubrica do pesquisador

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que tem como objetivo avaliar se o uso de uma máscara posicionada no nariz, ligada ao aparelho de pressão aérea positiva (CPAP), ou de um adesivo nasal, usados durante o sono, melhoram a aparência do paciente após um mês de tratamento da apnéia obstrutiva do sono.

O (a) senhor (a) realizará três exames para o estudo do sono. Em cada exame, chamado de polissonografia, o (a) senhor (a) passará uma noite no laboratório do sono. Serão colocados sobre sua pele, com fita adesiva, fios para registro das atividades do corpo, por exemplo, atividade elétrica cerebral, movimentos dos olhos, movimentos dos músculos do queixo e das pernas, respiração, ritmo cardíaco, ronco e posição na cama. Além disso, em um dos exames, o (a) senhor (a) usará uma máscara sobre o nariz, que estará ligada ao aparelho CPAP por uma mangueira específica. O uso dessa máscara permite que sua garganta fique aberta durante a noite e que não ocorram as pausas respiratórias nem o ronco. Durante o exame, um técnico que acompanha seu sono avalia se ocorrem apnéias ou ronco e a pressão do aparelho CPAP será aumentada vagarosamente até a completa abolição desses eventos respiratórios anormais. Uma vez determinada a melhor pressão do aparelho CPAP para tratar a sua apnéia, o (a) senhor (a) receberá um aparelho CPAP para uso enquanto dorme, em casa, durante todas as noites, por um período de um mês. O outro exame será realizado para avaliar o seu sono usando um adesivo no nariz, que geralmente melhora a respiração. O (a) senhor (a) receberá um adesivo para usar sobre o nariz durante o sono, pelo período de mais um mês. Dessa forma, poderemos avaliar se os tipos de tratamentos poderiam influenciar na sua aparência. A ordem da realização dos exames será dada por sorteio. Para avaliar a sua aparência, nós iremos fotografar seu rosto, em posição sentada, em quatro momentos: antes do início do tratamento, após o primeiro mês de tratamento, após 15 dias sem nenhum tratamento e no final do segundo período de tratamento. O exame no laboratório do sono é indolor e o único risco é que, em alguns poucos casos, os pacientes podem ser ligeiramente alérgicos à fita adesiva e ter a pele avermelhada na manhã seguinte. Durante o exame, o (a) senhor (a) pode mover-se na cama e ir ao banheiro, se precisar. O uso da máscara para tratamento da apnéia do sono e do adesivo nasal também é indolor. Alguns pacientes podem estranhar um pouco a pressão de ar quando acordam no meio da primeira noite de uso, no laboratório do sono, mas geralmente se adaptam rapidamente.

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____ Rubrica do pesquisador _____

Com esse estudo, nós seremos capazes de determinar qual é a melhor pressão do aparelho CPAP para tratar sua apneia do sono. Esse tratamento será comparado com o uso do dilatador nasal. No final do estudo, caso o (a) senhor (a) tenha se adaptado aos tratamentos oferecidos, o (a) senhor (a) receberá, como doação um aparelho CPAP ajustado com a sua melhor pressão de tratamento. Entretanto, a doação só será efetivada aos voluntários que completarem o estudo e que usarem o aparelho por 80 a 100% das noites e das horas de sono. Além disso, após o fim desse estudo, o seu tratamento com o CPAP será acompanhado, a cada seis meses, por um profissional especializado e o (a) senhor (a) deverá manter o uso por 80 a 100% das noites e das horas de sono. No caso de uso inferior ao estipulado o CPAP deverá ser devolvido para a Instituição.

Em qualquer etapa do estudo, o (a) senhor (a) terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Geraldo Lorenzi-Filho, que pode ser encontrado na Av. Rebouças, 411, Cerqueira Cesar, São Paulo, SP, telefone (11) 30871244.

Se o (a) senhor (a) tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel: 2661-6442 ramais 16, 17, 18 – e-mail: cappesq@hconet.usp.br.

É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente, isoladamente.

O (a) senhor (a) tem o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais que sejam do conhecimento dos pesquisadores.

Não há despesas pessoais para o (a) participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada a sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa.

Os pesquisadores se comprometem a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo “O Impacto do tratamento da apneia obstrutiva do sono com aparelho de pressão aérea contínua sobre a

Rubrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____ Rubrica do pesquisador _____

percepção da idade e da aparência saudável, descansada e atraente num estudo prospectivo, randomizado, cruzado e placebo controlado.”

Eu discuti com o Dr. Geraldo Lorenzi-Filho sobre a minha decisão em participar nesse estudo. Ficaram claros para mim quais são os propósitos do estudo, os procedimentos a serem realizados, seus desconfortos e riscos, as garantias de confidencialidade e de esclarecimentos permanentes. Ficou claro também que minha participação é isenta de despesas e que tenho garantia do acesso a tratamento com CPAP. Concordo voluntariamente em participar deste estudo e poderei retirar o meu consentimento a qualquer momento, antes ou durante o mesmo, sem penalidades ou prejuízo ou perda de qualquer benefício que eu possa ter adquirido, ou no meu atendimento neste Serviço.

Assinatura do paciente/representante legal Data ____ / ____ / ____

Assinatura da testemunha Data ____ / ____ / ____

(para casos de pacientes menores de 18 anos, analfabetos, semi-analfabetos ou portadores de deficiência auditiva ou visual)

(Somente para o responsável do projeto)

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Rúbrica do sujeito de pesquisa ou responsável _____ Rúbrica do pesquisador _____

6.2 Anexo 2 - Escala de sonolência de Epworth

Qual a probabilidade de você “cochilar” ou adormecer nas situações que serão apresentadas a seguir? Mas procure separar da condição de sentir-se simplesmente cansado?

Isto diz respeito ao seu modo de vida comum nas últimas semanas.

Ainda que você não tenha passado por nenhuma destas situações recentemente, tente avaliar como elas poderiam afetar você.

Utilize a escala apresentada a seguir para escolher o número mais apropriado para cada situação:

0 - Nenhuma chance de cochilar ou dormir

1 - Pequena chance de cochilar ou dormir

2 - Moderada chance de cochilar ou dormir

3 - Alta chance de cochilar ou dormir

SITUAÇÃO	CHANCE DE COCHILAR OU DORMIR
1) Sentado e lendo	()
2) Assistindo Televisão	()
3) Sentado, quieto em um lugar público, sem atividade. (sala de espera, cinema, teatro, reunião)	()
4) Como passageiro de um trem, carro ou ônibus, andando uma hora sem parar.	()
5) Deitado para descansar à tarde, quando as circunstâncias permitem .	()
6) Sentado e conversando com alguém .	()
7) Sentado calmamente após o almoço, sem ter bebido álcool.	()
8) Se você estiver de carro, enquanto para por alguns minutos no trânsito intenso.	()
TOTAL	()

6.3 Anexo 3 - FOSQ (Functional Outcomes of Sleep Questionnaire)

Nome completo:

Data:

Instruções para responder ao questionário

Neste questionário, quando as palavras “sono” ou “cansaço” são usadas, elas descrevem a sensação de não conseguir manter os olhos abertos, sensação de “pescar” de sono ou a necessidade de tirar uma soneca. Essas palavras não se referem às sensações de cansaço ou fadiga que podem ocorrer após um esforço físico.

As perguntas do FOSQ são respondidas usando-se números de 0 a 4. Faça um círculo no número apropriado abaixo de cada pergunta. Legenda de respostas:

0 = Não faço essa atividade por outros motivos

1 = Sim, extremamente

2 = Sim, moderadamente

3 = Sim, um pouco

4 = Não

01) Geralmente, o Sr(a) tem dificuldade em se concentrar no que faz, por estar cansado(a) ou com sono?

(0) (1) (2) (3) (4)

02) Geralmente, o Sr(a) tem dificuldade em se lembrar de coisas, por estar cansado(a) ou com sono?

(0) (1) (2) (3) (4)

03) Tem dificuldade em terminar uma refeição, por ficar cansado(a) ou com sono?

(0) (1) (2) (3) (4)

4) Tem dificuldade em se dedicar a um passatempo (por exemplo: costurar, colecionar, fazer jardinagem), por estar cansado(a) ou com sono?

(0) (1) (2) (3) (4)

5) Tem dificuldade em realizar tarefas domésticas (por exemplo: limpar a casa, lavar a roupa, levar o lixo até à rua, fazer consertos), por estar cansado(a) ou com sono?

(0) (1) (2) (3) (4)

6) Tem dificuldade em dirigir um carro por pequenas distâncias (menos de 160 km), por ficar cansado(a) ou com sono?

(0) (1) (2) (3) (4)

7) Tem dificuldade em dirigir um carro por longas distâncias (mais de 160 km), por ficar cansado(a) ou com sono?

(0) (1) (2) (3) (4)

8) Tem dificuldade em completar certas tarefas, por estar muito cansado(a) ou com sono para dirigir ou pegar transportes públicos?

(0) (1) (2) (3) (4)

9) Tem dificuldade em tratar assuntos financeiros e realizar tarefas administrativas (por exemplo: passar cheques, pagar contas, manter registros financeiros, preencher declarações de impostos, etc), por estar cansado (a) ou com sono?

(0) (1) (2) (3) (4)

10) Tem dificuldade em executar seu trabalho em regime de emprego ou de voluntariado, por estar cansado (a) ou com sono?

(0) (1) (2) (3) (4)

11) Tem dificuldade em manter uma conversa telefônica, por ficar cansado(a) ou com sono?

(0) (1) (2) (3) (4)

12) Tem dificuldade em receber visitas da sua família e amigos, em sua casa, por ficar cansado(a) ou com sono?

(0) (1) (2) (3) (4)

13) Tem dificuldade em visitar a sua família e amigos, em casa deles, por ficar cansado(a) ou com sono?

(0) (1) (2) (3) (4)

- 14) Tem dificuldade em fazer coisas para a sua família e amigos, por estar muito cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 15) O seu relacionamento com a família, amigos ou colegas de trabalho tem sido afetado por estar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 16) Tem dificuldade em fazer exercício ou participar numa atividade esportiva, por estar muito cansado (a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 17) Tem dificuldade em ver um filme ou um vídeo, por ficar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 18) Tem dificuldade em apreciar uma peça de teatro ou uma palestra, por ficar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 19) Tem dificuldade em apreciar um concerto, por ficar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 20) Tem dificuldade em ver televisão, por estar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 21) Tem dificuldade em participar em eventos religiosos, reuniões, ou num grupo ou clube, por estar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 22) Tem dificuldade em ser ativo(a) à noite como gostaria de ser, por estar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 23) Tem dificuldade em ser ativo(a) de manhã como gostaria de ser, por estar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 24) Tem dificuldade em ser ativo(a) à tarde como gostaria de ser, por estar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 25) Tem dificuldade em manter o ritmo com outras pessoas da sua idade, por estar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 26) Como classificaria o seu nível de atividade geral? (1=muito baixo; 2= baixo; 3=médio; 4=alto)
(1) (2) (3) (4)
- 27) O seu relacionamento íntimo ou sexual tem sido afetado por estar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 28) O seu desejo de intimidade ou sexo tem sido afetado por estar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 29) A sua capacidade de ficar sexualmente excitado(a) tem sido afetada por estar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)
- 30) A sua capacidade de ter um orgasmo tem sido afetada por estar cansado(a) ou com sono?
(0) (1) (2) (3) (4)

6.4 Anexo 4 - Inventário de Depressão de Beck

19) DEPRESSÃO

Este questionário consiste em 21 grupos de afirmações. Depois de eu ler cada grupo de afirmações, quero que o(a) Sr.(a) escolha aquela afirmação, em cada grupo, que descreve melhor a maneira que o(a) Sr.(a) tem se sentido durante a última semana, incluindo hoje.

1 ☐	0. Não me sinto triste. 1. Eu me sinto triste. 2. Estou sempre triste e não consigo sair disto. 3. Estou tão triste ou infeliz que não consigo suportar.	13 ☐	0. Tomo decisões tão bem quanto antes. 1. Adio as tomadas de decisões mais do que costumava. 2. Tenho mais dificuldades de tomar decisões do que antes. 3. Absolutamente não consigo mais tomar decisões.
2 ☐	0. Não estou especialmente desanimado quanto ao futuro. 1. Eu me sinto desanimado quanto ao futuro. 2. Acho que nada tenho a esperar. 3. Acho o futuro sem esperança e tenho a impressão de que as coisas não podem melhorar.	14 ☐	0. Não acho que de qualquer modo pareço pior do que antes. 1. Estou preocupado em estar parecendo velho ou sem atrativo. 2. Acho que há mudanças permanentes na minha aparência, que me fazem parecer sem atrativo. 3. Acredito que pareço feio.
3 ☐	0. Não me sinto um fracasso. 1. Acho que fracassei mais do que uma pessoa comum. 2. Quando olho para trás, na minha vida, tudo o que posso ver é um monte de fracassos. 3. Acho que, como pessoa, sou um completo fracasso.	15 ☐	0. Posso trabalhar tão bem quanto antes. 1. É preciso algum esforço extra para fazer alguma coisa. 2. Tenho que me esforçar muito para fazer alguma coisa. 3. Não consigo mais fazer qualquer trabalho.
4 ☐	0. Tenho tanto prazer em tudo como antes. 1. Não sinto mais prazer nas coisas como antes. 2. Não encontro um prazer real em mais nada. 3. Estou insatisfeito ou aborrecido com tudo.	16 ☐	0. Consigo dormir tão bem como o habitual. 1. Não durmo tão bem como costumava. 2. Acordo 1 a 2 horas mais cedo do que habitualmente e acho difícil voltar a dormir. 3. Acordo várias horas mais cedo do que costumava e não consigo voltar a dormir.
5 ☐	0. Não me sinto especialmente culpado. 1. Eu me sinto culpado boa parte do tempo. 2. Eu me sinto culpado na maior parte do tempo. 3. Eu me sinto sempre culpado.	17 ☐	0. Não fico mais cansado do que o habitual. 1. Fico cansado mais facilmente do que costumava. 2. Fico cansado em fazer qualquer coisa. 3. Estou cansado demais para fazer qualquer coisa.
6 ☐	0. Não acho que esteja sendo punido. 1. Acho que posso ser punido. 2. Creio que vou ser punido. 3. Acho que estou sendo punido.	18 ☐	0. O meu apetite não está pior do que o habitual. 1. Meu apetite não é tão bom como costumava ser. 2. Meu apetite é muito pior agora. 3. Absolutamente não tenho mais apetite.
7 ☐	0. Não me sinto decepcionado comigo mesmo. 1. Estou decepcionado comigo mesmo. 2. Estou enojado de mim. 3. Eu me odeio.	19 ☐	0. Não tenho perdido muito peso se é que perdi algum recentemente. 1. Perdi mais do que 2 quilos e meio. 2. Perdi mais do que 5 quilos. 3. Perdi mais do que 7 quilos.
8 ☐	0. Não me sinto de qualquer modo pior que os outros. 1. Sou crítico em relação a mim por minhas fraquezas ou erros. 2. Eu me culpo sempre por minhas falhas. 3. Eu me culpo por tudo de mal que acontece.	Estou tentando perder peso de propósito, comendo menos: ☐ Não ☐ Sim	
9 ☐	0. Não tenho quaisquer idéias de me matar. 1. Tenho idéias de me matar, mas não as executaria. 2. Gostaria de me matar. 3. Eu me mataria se tivesse oportunidade.	20 ☐	0. Não estou mais preocupado com minha saúde do que o habitual. 1. Estou preocupado com problemas físicos, tais como dores, indisposição do estômago ou constipação. 2. Estou muito preocupado com problemas físicos e é difícil pensar em outra coisa. 3. Estou tão preocupado com meus problemas físicos que não consigo pensar em qualquer outra coisa.
10 ☐	0. Não choro mais que o habitual. 1. Choro mais agora do que costumava. 2. Agora choro o tempo todo. 3. Costumava ser capaz de chorar, mas agora não consigo, mesmo que o queira.	21 ☐	0. Não notei qualquer mudança recente no meu interesse por sexo. 1. Estou menos interessado por sexo do que costumava. 2. Estou muito menos interessado por sexo agora. 3. Perdi completamente o interesse por sexo.
11 ☐	0. Não sou mais irritado agora do que já fui. 1. Fico aborrecido ou irritado mais facilmente do que costumava. 2. Agora, eu me sinto irritado o tempo todo. 3. Não me irrito mais com as coisas que costumavam me irritar.		
12 ☐	0. Não perdi o interesse pelas outras pessoas. 1. Estou menos interessado pelas outras pessoas do que costumava estar. 2. Perdi a maior parte do meu interesse pelas outras pessoas. 3. Perdi todo o interesse pelas outras pessoas.		

6.5 Anexo 5 - Diário de sono para uso do dilatador nasal

Diário de sono: dilatador nasal											
Complete pela manhã											
Anotar a data	Ontem à noite, eu fui me deitar às:	Eu levantei esta manhã às:	Ontem à noite, eu "peguei" no sono em: (Min)	Eu acordei durante a noite: (registre o nº de vezes)	Quando eu acordei pela manhã, eu me senti: (anote uma alternativa).	Dormi a noite inteira com o dilatador nasal	Tirei o dilatador por volta das:	Fiquei sem o dilatador nasal nos seguintes períodos:	Acordei com o dilatador nasal	Senti algum desconforto por causa do dilatador nasal	O que me incomodou no uso do dilatador nasal foi:
Dia 1 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____ _____
Dia 2 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____ _____
Dia 3 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____ _____
Dia 4 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____ _____
Dia 5 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____ _____
Dia 6 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____ _____
Dia 7 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____ _____

6.6 Anexo 6 – Manuscrito publicado com dados derivados do presente estudo

pii: jc-00227-16

JCSM
Journal of Clinical
Sleep Medicine

SCIENTIFIC INVESTIGATIONS

Nasal Dilator Strip is an Effective Placebo Intervention for Severe Obstructive Sleep Apnea

Fabiana Yagihara, MSc¹; Geraldo Lorenzi-Filho, MD, PhD^{1,2}; Rogério Santos-Silva, PhD, RPSGT^{1,2}

¹Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Heart Institute (InCor), Pulmonary Division, Sleep Laboratory, São Paulo, Brazil; ²Núcleo Interdisciplinar de Clínica do Sono (NICS), São Paulo, Brazil

Study Objectives: The aim of this study was to evaluate the effects of nasal dilator strip (NDS) as a placebo intervention compared with continuous positive airway pressure (CPAP) treatment in patients with severe obstructive sleep apnea (OSA).

Methods: Patients were treated with both NDS and nasal CPAP. The sequence was randomized and interposed by 15 days of washout. Polysomnography was performed at baseline and on the first night of intervention with NDS and CPAP (titration). The Epworth Sleepiness Scale (ESS), Functional Outcomes of Sleep Questionnaire (FOSQ), and Beck Depression Inventory (BDI) were completed at baseline and at the end of both interventions. A questionnaire on the comfort and satisfaction (0 = no to 10 = total) was completed at the end of each intervention.

Results: Twenty-six patients with OSA were evaluated (19 male; age 46.3 ± 9.3 y; body mass index 33.2 ± 5.1 kg/m²; ESS 15.8 ± 4.1 ; apnea-hypopnea index 60.7 ± 25.2). Adherence was high in both NDS (98%) and CPAP interventions (94%; 5.8 ± 1.7 h/night). In contrast to the baseline values, NDS intervention had no significant effect on all polysomnographic parameters, but NDS improved somnolence (ESS 13.0 ± 5.4 , $p = 0.001$) and depressive symptoms (BDI 7.7 ± 6.9 , $p = 0.005$). Reported satisfaction was significantly higher for CPAP than for NDS (sleep quality 9.2 ± 0.8 vs. 6.1 ± 2.1 ; wake up at morning: 8.6 ± 1.2 vs. 6.0 ± 2.2 ; daily activities: 8.9 ± 1.4 vs. 5.8 ± 1.5 ; quality of life: 8.3 ± 2.1 vs. 3.8 ± 3.5 , $p < 0.001$), but similar low levels of difficulty for both interventions were observed (1.3 ± 2.2 vs. 0.3 ± 1.3 , $p = 0.098$).

Conclusions: Our data indicate that NDS is an attractive placebo intervention for randomized controlled trials evaluating the effects of CPAP in sleepy patients with OSA.

Keywords: CPAP, nasal dilator strip, obstructive sleep apnea, placebo

Citation: Yagihara F, Lorenzi-Filho G, Santos-Silva R. Nasal dilator strip is an effective placebo intervention for severe obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):XXX-XXX.

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a highly prevalent sleep disorder with significant public health outcomes.¹⁻⁷ Continuous positive airway pressure (CPAP) is considered the primary medical treatment for patients with moderate to severe OSA,^{8,9} and several randomized controlled trials (RCT) have shown the effectiveness of this treatment.¹⁰

An RCT is the most rigorous methodology to evaluate a treatment's effectiveness, but it requires an appropriate control group, blinding of the treatment group assignment for the investigator and participants, and attention to the use of an elaborate placebo control device.¹¹ However, RCTs evaluating the effectiveness of CPAP differ from pharmacologic agents because there are practical difficulties to finding an ideal placebo. The sham-CPAP has been considered the placebo intervention of choice in the RCTs of several authors.¹²⁻¹⁵ One could argue that the placebo effects of a sham-CPAP may be vulnerable to the discomfort and frustration caused by the necessity of wearing a mask that delivers a suboptimal treatment pressure. Moreover, some studies have shown a lower adherence of sham-CPAP compared with that of active CPAP,^{14,16,17} as well as significantly worse sleep quality and increased hypopnea and oxyhemoglobin desaturation with sham-CPAP compared

BRIEF SUMMARY

Current Knowledge/Study Rationale: Randomized controlled trials have shown the effectiveness of continuous positive airway pressure (CPAP) treatment in patients with obstructive sleep apnea (OSA), but there are practical difficulties to finding the ideal placebo. The current study sought to evaluate the effects of nasal dilator strip as a placebo intervention compared with CPAP treatment in patients with severe OSA in a randomized controlled crossover protocol.

Study Impact: This study showed high adherence and low levels of difficulty for nasal dilator strip as a placebo intervention in a randomized controlled crossover protocol. Our data indicate that the nasal dilator strip could be used as an alternative placebo intervention in randomized controlled trials of patients with severe OSA, as supported by the absence of effects in clinical sleep outcomes (sleep architecture and respiratory events) compared with CPAP.

with that of baseline values.¹⁵ These data suggest that sham-CPAP may adversely affect sleep-related outcomes and may also influence the integrity of a particular study.

Some studies have evaluated the effects of a nasal dilator strip (NDS) on patients with OSA, showing little effect on snoring and no effect on the apnea-hypopnea index (AHI).¹⁸⁻²² Therefore, NDS is an attractive placebo to be compared with CPAP.²³

Thus, the aim of this study was to evaluate the effects of the NDS as a placebo intervention compared with that of the CPAP treatment in patients with severe OSA in a randomized controlled crossover study.

METHODS

Consecutive patients were recruited from the outpatient sleep clinic from the Heart Institute of Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo. Patients aged 30 to 60 y were included if they had a previous diagnosis of severe OSA (AHI greater than 30) confirmed by polysomnography (PSG) and diurnal somnolence (Epworth Sleepiness Scale score greater than 9). The exclusion criteria were previous treatment for sleep-disordered breathing; the presence of any other sleep disorders; the presence of previous chronic diseases that were decompensated or untreated; a history of chronic use of alcohol, drugs, or sedatives; and increased risk of motor vehicle or professional accidents.

The protocol was approved by the ethics committee of the Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo (CAAE:11829213.7.0000.0068) and registered at ClinicalTrials.gov (NCT02117271). All patients were informed that the study goal was 'to test two different types of OSA treatments' before they provided written consent.

Study Design

The patients were randomized and crossed over into two study arms: 1 mo using NDS and 1 mo using nasal CPAP. A washout period of 2 w was completed between both NDS and CPAP conditions. The patients were submitted to additional PSG on the first night of each study period, i.e., PSG for CPAP titration and PSG on the first night using NDS. One trained professional followed each patient to ensure the proper use of both the CPAP and NDS throughout the intervention period. After the first 3 days of the intervention, the patients received a telephone call to ensure their adherence and to solve any potential doubts. After each week of intervention, the patients returned to the sleep laboratory, where the adherence data were gathered from the memory card or NDS count, and the patients were re-informed about the study protocol.

Subjective Evaluation

The patients were evaluated by the following questionnaires: the Epworth Sleepiness Scale (ESS),²⁴ the Functional Outcomes of Sleep Questionnaire,²⁵ and the Beck Depression Inventory (BDI).²⁶ All of the questionnaires were completed at baseline and on the last day of each intervention. A survey of comfort and satisfaction was also completed the last day of NDS and CPAP intervention periods.

Sleep Study

Each patient was submitted to 3 full nights of PSG: the first PSG confirmed the OSA diagnosis, the second PSG was for manual CPAP titration (REMstar Pro M Series, Philips Electronics N.V., Somerset, NJ, USA) and the third PSG used the NDS (Breathe Right, GlaxoSmithKline Brazil, RJ, Brazil).

All of the PSG were performed by digital equipment (Alice 5 Diagnostic Sleep System, Philips Electronics N.V., Somerset, NJ, USA). The recordings included electroencephalogram (EEG), electrooculogram, electromyogram (chin and anterior tibial muscle), electrocardiogram (modified D2 derivation), airflow (thermocouple and pressure transducer), chest and abdomen movements (inductive plethysmography), snoring, body position, and oxyhemoglobin saturation (SpO₂). The patient's sleep and associated events were recorded and scored according to the recommended criteria for sleep studies.²⁷ The CPAP titration was performed according to the protocol proposed by the American Academy of Sleep Medicine.⁹

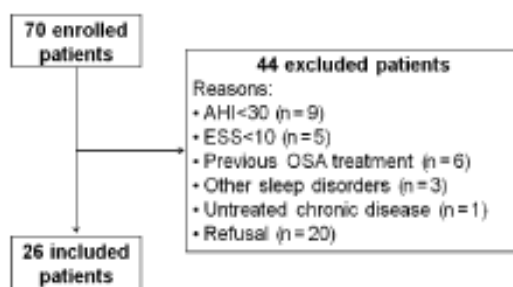
Placebo Intervention

The patients were instructed to use the NDS (Breathe Right) every night of the placebo intervention period. On the night that the PSG using NDS was performed, patients were trained on the proper way to place the NDS: "(1) Wash and thoroughly dry your nose before applying the NDS; (2) Remove the protective liner to expose the adhesive; (3) Apply the NDS on your nose - the strip should be centered along the width of your nose with the tabs on the flaring part of the nostril. The tabs should not cover the flaring part of the nostril entirely, but rather should sit just above; and (4) Gently rub the strip to secure it to your nose." After the first 3 days of the intervention, the patients received a telephone call to ensure the use of NDS and to answer any questions about the intervention. Weekly, the patients returned to the sleep laboratory to refill the number of NDS that they used during the week, and they were re-informed about the study protocol and the appropriate use of the intervention. Patients were also instructed to call a professional to solve any problems concerning the intervention. Adherence was evaluated by the NDS count and by a sleep diary that included questions about the use of the NDS. Adherence was measured in percentage (total number of days using NDS divided by the total number of days in the study arm period $\times$ 100). A survey on the comfort and satisfaction of using NDS was completed after the period of intervention.

CPAP Treatment

One CPAP device (System One REMstar Pro M Series, Philips Electronics N.V., Somerset, NJ, USA) that was set to the optimal pressure according to the PSG was provided to each patient. They also received a mask (WISP - Clear Frame, with headgear, Philips Electronics N.V., Somerset, NJ, USA) with three nasal cushions (small, medium, and large), and they used whichever one best fit their face. The patients were followed by a trained professional and received all necessary information on the device use before starting treatment. After the first 3 days of treatment, the patients received a telephone call to ensure the use of the CPAP device and to answer any questions about the treatment. Weekly, the patients returned to the sleep laboratory to be checked for the effectiveness and adherence to the treatment. Objective therapy data were gathered from the CPAP device memory card. Subjective therapy data were evaluated by sleep diary that included the use of CPAP questions. Adherence was measured in percentage (total number of days using CPAP divided by total number of days of the treatment).

Figure 1—Flow chart of the included patients.



AHI = apnea-hypopnea index, ESS = Epworth Sleepiness Scale, OSA = obstructive sleep apnea.

arm period $\times 100$). The patients were also instructed to call a professional to solve any problems concerning the treatment. A survey on the comfort and satisfaction of using the nasal CPAP was completed after the period of treatment.

Statistical Analyses

Statistical analyses were performed using SPSS software (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0, Armonk, NY, USA). A general linear model for repeated-measures data was used for the analysis of the PSG parameters, questionnaires, and satisfaction survey. Bonferroni *post hoc* testing was used. No covariates were added to the model since the sampling process was established, considering the expected proportion of OSA between sex (4:1 for men) and a particular age group (30–60 y). Power analysis was done using the G-Power 3 based on AHI variable, which was our main outcome. Based on our results of objective sleep data evaluated by the PSG at baseline and after intervention for both the placebo and CPAP interventions, achieving an effect size of 84% and a significance level of 5%, with a sample size of 26 patients previously recruited, an observed power of 100% was found. Effect sizes were estimated assessing the magnitude of the difference between groups (ETA square).²⁸ The significance level was set at $p \leq 0.05$.

RESULTS

Of the 70 patients who were enrolled, 44 were excluded due to the reasons described in Figure 1. A total of 26 patients was randomized and their baseline characteristics are presented in Table 1. The analysis of the objective and subjective data from the 13 patients who start the study using CPAP compared with data from the 13 patients who start using NDS showed no effect of the order of intervention ($p = 0.74$).

The total period (mean $\pm$ standard deviation) of the placebo intervention was 31.9 ± 5.9 days, and NDS was effectively used for 31.3 ± 6.0 days (overall adherence = 98%). The total period of the CPAP treatment was 33.7 ± 4.4 days. The CPAP device was effectively used for 31.5 ± 5.7 days, indicating an adherence of 94% during the total period of CPAP treatment. The

Table 1—Demographic data of the patients included in the research protocol ($n = 26$).

Age, y	46.3 (9.3)
Male sex, n (%)	19 (70)
Ethnicity, n (%)	
Caucasian	10 (39)
African descendant	7 (27)
Mixed	5 (19)
Asian	4 (15)
Marital status, n (%)	
Married	17 (66)
Single	5 (19)
Widowed or divorced	4 (15)
BMI, kg/m ² , mean (SD)	33.2 (5.1)
Cervical circ., cm, mean (SD)	40.6 (3.4)
Abdominal circ., cm, mean (SD)	107.3 (10.8)

BMI = body mass index, circ. = circumference, SD = standard deviation.

number of hours per night with CPAP treatment was 5.8 ± 1.7 h. The CPAP pressure was 12.7 ± 2.5 cm H₂O.

The objective sleep data evaluated by the PSG at baseline and after intervention for both the placebo and CPAP interventions are shown in Table 2. There was significant improvement in sleep parameters (stage N1 [$p < 0.001$], stage N3 [$p < 0.001$], stage R [$p = 0.006$] and arousal index [$p < 0.001$]), the AHI ($p < 0.001$) and SpO₂ (mean and minimum values) ($p < 0.001$) after the CPAP treatment compared with those at baseline and compared with those after the placebo intervention.

The questionnaire scores at the three experimental conditions (baseline, after 1 mo of placebo intervention and after 1 mo of CPAP treatment) are shown in Table 3 and Figure 2. Normal values of ESS and Functional Outcomes of Sleep Questionnaire scores were observed after CPAP treatment (7.6 ± 4.1 and 17.2 ± 3.5 , respectively). However, the ESS and BDI scores were decreased after both the placebo intervention and the CPAP treatment compared with those at baseline.

The results of the comfort and satisfaction survey completed after both the placebo intervention and CPAP treatment are shown in Figure 3. After use of the CPAP device, compared with those who used the NDS, the patients reported having better sleep quality ($p < 0.001$), feeling better when they woke up in the morning ($p < 0.001$), having an improved effect on daily activities ($p < 0.001$) and having a better quality of life ($p < 0.001$). In addition, the patients reported little difficulty in using both conditions ($p = 0.098$).

DISCUSSION

In this randomized crossover study, we sought to evaluate NDS as a placebo intervention compared with CPAP treatment in patients with severe OSA. As expected, in contrast with the CPAP device, the NDS showed no effect on objective sleep parameters but some subjective improvements in sleepiness and depressive symptoms were observed. However, the standard

Table 2—Polysomnographic data at baseline, after 1 mo of placebo treatment and after 1 mo of continuous positive airway pressure treatment (n = 26).

	Baseline	Placebo	CPAP	p	P (Baseline vs. Placebo)	P (Baseline vs. CPAP)	P (Placebo vs. CPAP)	Effect Size (Eta Square)	Observed Power
TST, min	369.9 (57.6)	391.4 (43.3)	367.5 (57.1)	0.166	0.331	1.000	0.192	0.14	0.36
Sleep efficiency, %	81.1 (11.9)	84.2 (8.3)	83.8 (12.8)	0.372	0.650	0.781	1.000	0.08	0.21
Sleep latency, min	16.0 (23.6)	11.2 (12.3)	12.2 (19.2)	0.590	0.899	1.000	1.000	0.04	0.13
Stage R latency, min	117.2 (71.6)	118.8 (68.4)	91.3 (53.0)	0.137	1.000	0.211	0.192	0.15	0.40
WASO, min	71.0 (42.1)	63.5 (39.1)	59.7 (48.5)	0.356	1.000	0.526	1.000	0.08	0.22
Stage N1, %	25.0 (15.4)	22.8 (13.6)	9.2 (4.3)	< 0.001	0.791	< 0.001	< 0.001	0.56	0.99
Stage N2, %	47.4 (10.1)	48.1 (10.2)	45.7 (8.8)	0.683	1.000	1.000	1.000	0.03	0.10
Stage N3, %	13.4 (9.6)	13.8 (10.1)	24.7 (8.5)	< 0.001	1.000	< 0.001	0.001	0.47	0.98
Stage R, %	14.2 (6.9)	15.3 (6.2)	20.4 (7.8)	0.006	1.000	0.004	0.016	0.35	0.87
Arousal index	44.6 (25.8)	42.0 (24.5)	12.7 (4.9)	< 0.001	0.865	< 0.001	< 0.001	0.60	1.00
AHI	60.7 (25.2)	59.4 (29.2)	4.8 (4.6)	< 0.001	1.000	< 0.001	< 0.001	0.84	1.00
SpO ₂ mean, %	92.7 (3.0)	92.6 (3.1)	95.8 (1.3)	< 0.001	1.000	< 0.001	< 0.001	0.65	1.00
SpO ₂ minimum, %	69.5 (12.3)	69.5 (13.8)	87.0 (4.2)	< 0.001	1.000	< 0.001	< 0.001	0.73	1.00
Time TST SpO ₂ < 90%, %	17.1 (23.6)	16.1 (19.7)	0.3 (0.7)	0.002	1.000	0.003	0.001	0.41	0.94
HR mean, bpm	68.8 (7.9)	67.1 (11.2)	69.9 (11.9)	0.374	0.958	1.000	0.491	0.08	0.21

Data expressed in mean (standard deviation). General linear model (GLM) for repeated measures with Bonferroni post hoc test. AHI = apnea-hypopnea index, bpm = beats per min, CPAP = continuous positive airway pressure, HR = heart rate, SpO₂ = oxyhemoglobin saturation, TST = total sleep time, WASO = wake after sleep onset.

Table 3—Questionnaires scores at baseline, after 1 mo of placebo treatment and after 1 mo of continuous positive airway pressure treatment (n = 26).

	Baseline	Placebo	CPAP	p	P (Baseline vs. Placebo)	P (Baseline vs. CPAP)	P (Placebo vs. CPAP)	Effect Size (Eta Square)	Observed Power
ESS	15.8 (4.1)	12.8 (5.3)	7.6 (4.1)	< 0.001	0.001	< 0.001	0.001	0.77	1.00
FOSQ total	13.7 (3.5)	15.0 (3.2)	17.2 (3.5)	0.003	0.166	0.002	0.042	0.38	0.91
Activity level	2.7 (0.7)	3.0 (0.7)	3.5 (0.5)	< 0.001	0.148	< 0.001	0.007	0.51	0.99
Vigilance	2.4 (0.8)	2.5 (0.8)	3.4 (0.7)	< 0.001	1.000	< 0.001	0.001	0.50	0.99
Intimacy and sexual relationships	3.1 (1.1)	3.1 (1.0)	3.6 (0.8)	0.059	1.000	0.072	0.093	0.21	0.56
General productivity	2.9 (0.7)	3.2 (0.6)	3.7 (0.4)	< 0.001	0.089	< 0.001	0.003	0.55	0.99
Social outcome	2.8 (1.1)	3.2 (0.8)	3.6 (0.5)	0.003	0.157	0.002	0.053	0.38	0.91
BDI	12.2 (8.7)	7.7 (6.9)	4.2 (5.3)	< 0.001	0.005	< 0.001	0.007	0.50	0.99

General linear model for repeated measures with Bonferroni post hoc test. BDI = Beck Depression Inventory, CPAP = continuous positive airway pressure, ESS = Epworth Sleepiness Scale, FOSQ = Functional Outcomes Sleep Questionnaire.

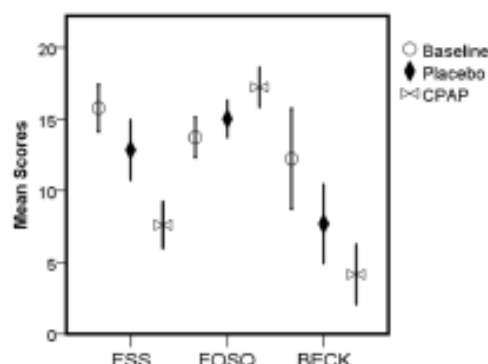
scores for the applied scales were achieved only after CPAP treatment.

The current study also tested objective and subjective data according to the order of interventions, and no differences were found. Thus, the observed results are likely free from the interference of the type of intervention that was first experienced by the patients. Previous studies comparing 2 or more nights of diagnostic PSG have reported a 'first night effect' on objective sleep parameters.^{28,30} Interestingly, we did not find differences in any studied parameter according to the randomization order in this study using the NDS as a placebo intervention.

Our results did not show any differences in objective sleep parameters using NDS compared with baseline. We reasoned

that an ideal placebo should be used every night but not adversely influence the sleep quality, similar to CPAP. However, several authors had suggested that sham-CPAP should be considered as the best choice for the placebo intervention in a RCT that evaluates sleep breathing disorders.^{12–15} Even so, some evidence showed decreased objective sleep quality and slightly increased the AHI and oxyhemoglobin desaturation index on the first night using sham-CPAP compared to the baseline.¹⁵ Changes in the AHI were due to the shift in the type of respiratory event while using the sham-CPAP. Those authors observed a decreased number of obstructive apneas and an increasing in the number of hypopneas on the sham-CPAP compared to the baseline. Several potential hypotheses

Figure 2—Questionnaires scores as a function of three experimental conditions (baseline, after 1 mo of placebo intervention, and after 1 mo of continuous positive airway pressure treatment).

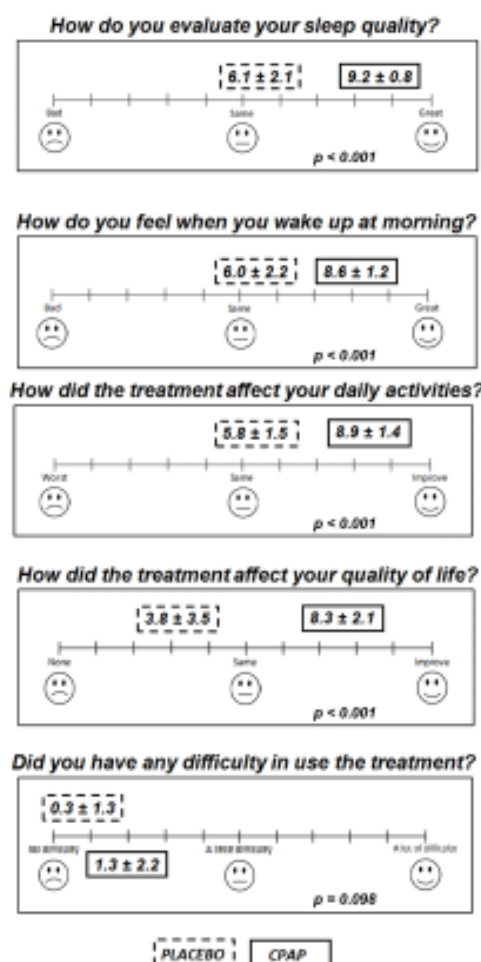


General linear model for repeated measures with Bonferroni post hoc test. All differences were significant, except for baseline and placebo conditions of FOSQ scores. Error bars = 95% CI. ESS = Epworth Sleepiness Scale, FOSQ = Functional Outcomes Sleep Questionnaire, BECK = Beck Depression Inventory.

for this shift in respiratory events were described, including, among others, the increasing arousal index and wakefulness after sleep onset episodes while using the sham-CPAP. Although the clinical significance of these very subtle differences are unknown, and the observed effect sizes in the study were quite minor, those data can reinforce the adverse effect of sham-CPAP in objective sleep quality and, as mentioned earlier, such effects could be a bias in RCTs evaluating effectiveness of CPAP and using sham-CPAP as placebo intervention.

Our data showed that overall adherence to both the CPAP and NDS interventions was very high and satisfactory. It is also important to note that the patients reported little trouble in using both types of interventions, probably due to the same carefully applied follow-up protocol during both intervention periods. One could argue that obtaining a reliable measure of NDS adherence is difficult. Indeed, this should be one limitation of using the NDS as a placebo in RCT. Moreover, the time spent/intensity issues of counseling to adhere to CPAP versus shorter time needed to reinforce use in NDS may affect measures of daytime functional outcomes. However, it is important to consider that the follow-up protocol is crucial for the effectiveness of interventions and the quality of outcome data in any RCT.³¹ We suggest that NDS should be considered as an effective placebo for RCTs that evaluate patients with severe OSA, but it may be less applicable to asymptomatic OSA patients and patients with milder forms of OSA. Further, among the crossover studies using sham-CPAP as a placebo compared with active CPAP, all but one study demonstrated lower rates in the sham-CPAP arm.^{32–36} The only study showing similar rates of adherence between the arms was a study that included patients with mild OSA.³⁷

Figure 3—The results of the comfort and satisfaction survey completed after the period of both the placebo and CPAP treatments.



The instructions for the patients included: "You must answer the questions according to your perception after 1 mo of using the treatment during sleep". The data are expressed as the mean ± standard deviation. The analysis was performed with general linear model (GLM) for repeated measures.

One previous study also suggested that NDS was an effective placebo intervention in a randomized crossover protocol evaluating 3 mo of treatment with CPAP in 12 patients with acromegaly and moderate to severe OSA.²³ Those authors found no effects of NDS on AHI compared with CPAP but an improvement of subjective parameters, which was compatible with a placebo effect. The current study showed that patients reported decreased diurnal sleepiness, and it also demonstrated reduced scores for the depression inventory after 1 mo of the NDS intervention compared with baseline.

These observations, called a placebo effect, were previously discussed by other authors. The placebo effect is a clinical improvement following the administration of an inert treatment or procedure.³⁸ Some evidence indicates that the placebo effect is a genuine psychobiological phenomenon and is dependent on complex cognitive processing information that includes a threat analysis in a given context, expectations of treatment outcome, and a desire for relief.^{39–41} Additionally, some neurobiological studies have shown that placebos activate the same brain circuits of effective drugs.^{39,42} Moreover, in studies involving depression, the placebo intervention partially imitates selective serotonin reuptake inhibitor-mediated brain activation.⁴⁰

Another important discussion about RCTs that evaluate sleep breathing disorders involves practical, scientific, and ethical issues for any placebo intervention. Any degree of unblinding is undesirable; however, practical difficulties in preserving double blinding are problematic in those studies.¹⁷ Many research groups conducted RCTs without fully disclosing information to patients who received a placebo intervention, sham-CPAP in these cases, and they showed decreased adherence rates in the placebo arm compared with that in the CPAP treatment.^{33–36} Unblinding was a critical limitation in our study. Because it was not possible to “mask” the NDS treatment, the current findings should be pondered under of this potential bias and considered as a control may be more adequate. However, during the consenting process, we informed patients that our study aimed to test ‘two different types of OSA treatments’ rather than telling them that one intervention would be ineffective. Djavadkhani and colleagues described that the best way to preserve patient blinding in a sham-CPAP crossover trial was to avoid disclosing to patients the existence of a placebo, but it could involve an ethical dilemma that requires extra attention.¹⁷ As discussed previously, our data showed that adherence of both CPAP and NDS interventions was high, and patients reported little difficulty in using both types of interventions but better sleep quality and improved daytime activities were only observed after CPAP treatment.

In conclusion, the results of this randomized crossover study suggested that NDS could be used as a placebo intervention in RCT of patients with severe OSA who are sleepy as supported by the absence of effects on clinical sleep outcomes (sleep architecture and respiratory events) compared with CPAP.

ABBREVIATIONS

AHI, apnea-hypopnea index
BDI, beck depression inventory
BMI, body mass index
CPAP, continuous positive airway pressure
ESS, epworth sleepiness scale
FOSQ, functional outcomes of sleep questionnaire
NDS, nasal dilator strip
OSA, obstructive sleep apnea
PSG, polysomnography
RCT, randomized controlled trials

REFERENCES

1. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, et al. Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3(4):310–318.
2. Pepperell PE, Young T, Barnett JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177(9):1006–1014.
3. Tufik S, Santos-Silva R, Taddell JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11(5):441–446.
4. Kendzerska T, Gershon AB, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes: a historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014;190(2):218–225.
5. Gottlieb DJ, Yenokyan G, Newman AB, et al. Prospective study of obstructive sleep apnea and incident coronary heart disease and heart failure: the sleep heart health study. *Circulation*. 2010;122(4):352–360.
6. Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, et al. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: The Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182(2):269–277.
7. Pepperell PE, Szabo-Coxe M, Hla KM, Young T. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med*. 2006;166(16):1709–1715.
8. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, et al. Adult Obstructive Sleep Apnea Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263–276.
9. Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, et al. American Academy of Sleep Medicine. Practice parameters for the use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006;29(3):375–380.
10. Gay P, Weaver T, Loubet D, Iber C. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29(3):381–401.
11. Friedman LM, Furberg CD, DeMets D, Reboussin DM, Granger CB. *Fundamentals of Clinical Trials*. 5th ed. Switzerland: Springer International Publishing Switzerland; 2015.
12. Fané R, Hernández L, Montserrat JM, Rotger M, Ballester E, Navajas D. Sham continuous positive airway pressure for placebo-controlled studies in sleep apnoea. *Lancet*. 1999;353(9159):1154.
13. Montserrat JM, Ferrer M, Hernández L, et al. Effectiveness of CPAP treatment in daytime function in sleep apnea syndrome: a randomized controlled study with an optimized placebo. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;164(4):608–613.
14. Chasens ER, Drumheller OJ, Strollo PJ Jr. Success in blinding to group assignment with sham-CPAP. *Biol Res Nurs*. 2013;15(4):465–469.
15. Rodway GW, Weaver TE, Mancini C, et al. Evaluation of sham-CPAP as a placebo in CPAP intervention studies. *Sleep*. 2010;33(2):260–266.
16. Kushida CA, Nichols DA, Quan SF, et al. The Apnea Positive Pressure Long-term Efficacy Study (APPLES): rationale, design, methods, and procedures. *J Clin Sleep Med*. 2006;2(3):288–300.
17. Djavadkhani Y, Marshall NS, D’Rozario AL, et al. Ethics, consent and blinding: lessons from a placebo/sham controlled CPAP crossover trial. *Thorax*. 2015;70(3):265–269.
18. Höjler U, Einell H, Hedner J, Petruson B, Eng LB. The effects of nasal dilation on snoring and obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118(3):281–284.
19. Ulfberg J, Fenton G. Effect of Breathe Right nasal strip on snoring. *Rhinology*. 1997;35(2):50–52.
20. Todorova A, Schellenberg R, Hofmann HC, Dimpfel W. Effect of the external nasal dilator Breathe Right on snoring. *Eur J Med Res*. 1998;3(8):367–370.
21. Llosto G, Rombeaux P, Dury M, Pleters T, Aubert G, Rodenstein DO. Effects of Breathe Right on snoring: a polysomnographic study. *Respir Med*. 1998;92(8):1076–1078.
22. Schönhofer B, Franklin KA, Brüning H, Wehde H, Köhler D. Effect of nasal-valve dilation on obstructive sleep apnea. *Chest*. 2000;118(3):587–590.

23. Amaro AC, Duarte FH, Jellied RB, Bronstein MD, Redline S, Lorenzi-Filho G. The use of nasal dilator strips as a placebo for trials evaluating continuous positive airway pressure. *Clinics*. 2012;67(5):469–474.
24. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1994;17:400–405.
25. Weaver TE, Lelzner AM, Evans LK, et al. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep*. 1997;20(10):835–843.
26. Beck AT, Epstein N, Brown G, Steer RA. An inventory for measuring clinical anxiety: psychometric properties. *J Consult Clin Psychol*. 1988;56(6):893–897.
27. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Marcus CL, Vaughn BV. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. Version 2.0. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2012.
28. Sullivan GM, Fein R. Using effect size or why the P value is not enough. *J Grad Med Educ*. 2012;4(3):279–282.
29. Agnew HWJ, Webb WB, Williams RL. The first night effect: an EEG study of sleep. *Psychophysiology*. 1996;33(3):263–266.
30. Verhulst SL, Schreuwen N, De Backer WA, Desager KN. First night effect for polysomnographic data in children and adolescents with suspected sleep disordered breathing. *Arch Dis Child*. 2005;91(3):233–237.
31. Smith SM, Wallace E, O'Dowd T, Fortin M. Interventions for improving outcomes in patients with multimorbidity in primary care and community settings. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016;3:CD006560.
32. Robinson GV, Smith DM, Langford BA, Davies RJ, Stradling JR. Continuous positive airway pressure does not reduce blood pressure in nonsleepy hypertensive OSA patients. *Eur Respir J*. 2006;27:1229–1235.
33. Coughlin SR, Mawdsley L, Mugarza JA, Wilding JP, Calverley PM. Cardiovascular and metabolic effects of CPAP in obese males with OSA. *Eur Respir J*. 2007;29(4):720–727.
34. Cross MD, Mills NL, Al-Ahri M, et al. Continuous positive airway pressure improves vascular function in obstructive sleep apnoea/hypopnoea syndrome: a randomized controlled trial. *Thorax*. 2008;63(7):578–583.
35. Phillips CL, Yee BJ, Marshall NS, Liu PY, Sullivan DR, Grunstein RR. Continuous positive airway pressure reduces postprandial lipemia in obstructive sleep apnea: a randomized, placebo-controlled crossover trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;184(3):355–361.
36. Jones A, Vennelle M, Connell M, et al. The effect of continuous positive airway pressure therapy on arterial stiffness and endothelial function in obstructive sleep apnea: a randomized controlled trial in patients without cardiovascular disease. *Sleep Med*. 2013;14(12):1260–1265.
37. Marshall NS, Neill AM, Campbell AJ, Sheppard DB. Randomised controlled crossover trial of humidified continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2005;60(5):427–432.
38. Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor–patient relationship. *Physiol Rev*. 2013;93(3):1207–1248.
39. Petrovic F, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia: imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295(5504):1737–1740.
40. Diederich NJ, Goetz CG. The placebo treatments in neurosciences: New insights from clinical and neuroimaging studies. *Neurology*. 2008;71(9):877–884.
41. Colloca L, Miller FG. Role of expectations in health. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24(2):149–155.
42. Piedimonte A, Benedetti F, Carino E. Placebo-induced decrease in fatigue: evidence for a central action on the preparatory phase of movement. *Eur J Neurosci*. 2015;41(4):492–497.

SUBMISSION & CORRESPONDENCE INFORMATION

Submitted for publication June, 2018

Submitted in final revised form September, 2018

Accepted for publication September, 2018

Address correspondence to: Rogerio Santos-Silva, PhD, Avenida Rebouças, 411, CEP 05401-000, São Paulo, SP, Brazil; Tel: +55 11 991778965; Email: roger.ss@uol.com.br

DISCLOSURE STATEMENT

This was not an industry supported study. This work was supported by the Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo - FAPESP (#13/12301-5 to Fabiana Yaghihara; #13/14025-5 to Dr. Santos-Silva) and the Núcleo Interdisciplinar de Ciência do Sono - NICS. The authors have indicated no financial conflicts of interest.

6.7 Anexo 7 - Questionário de Conforto e Satisfação do Paciente

Nome:

Data:

As perguntas estão relacionadas as atividades do último tratamento

1. Como você considera o seu sono?

☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ruim Igual Ótimo





2. Como você se sente ao acordar?

☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ruim Igual Ótimo





3. Quão sonolento/com vontade de dormir mais você acorda?

☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Sem sonolência Muita sonolência




4. Você teve dificuldade para dormir?

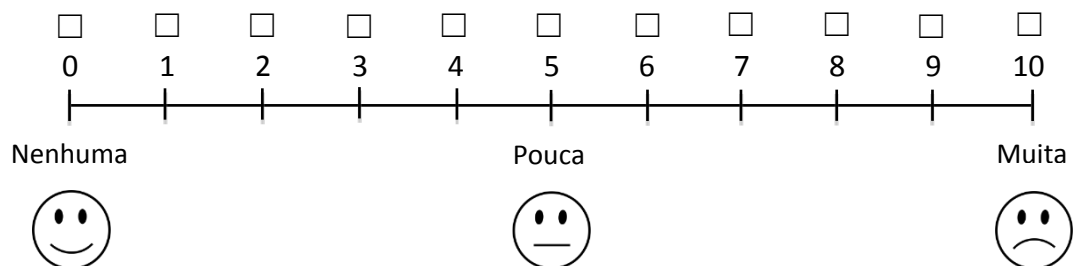
☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐	☐
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Nenhuma Pouca Muita

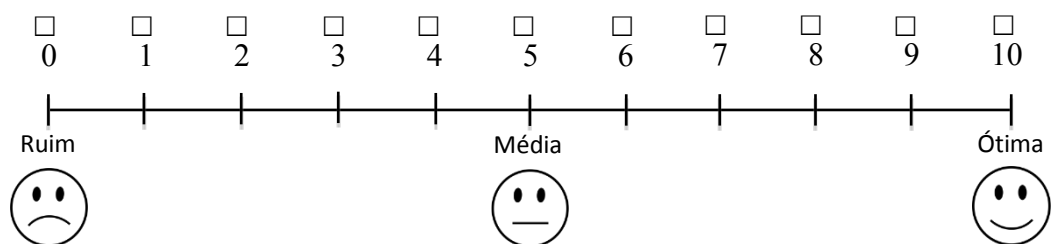




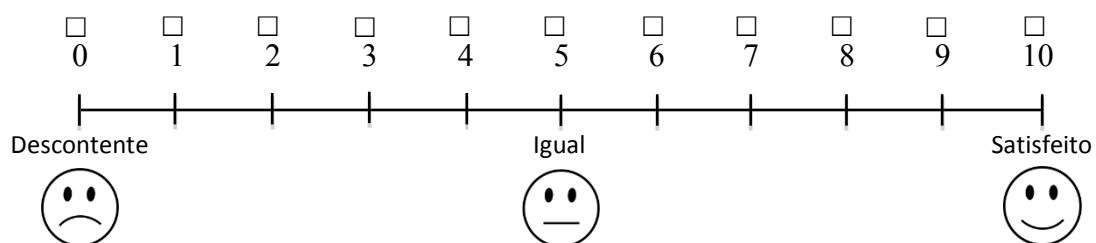
5. Quantas vezes você acordou durante à noite?



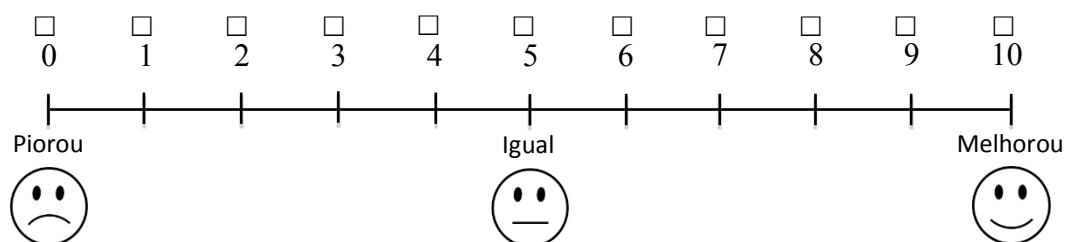
6. Que nota você daria ao seu sono?



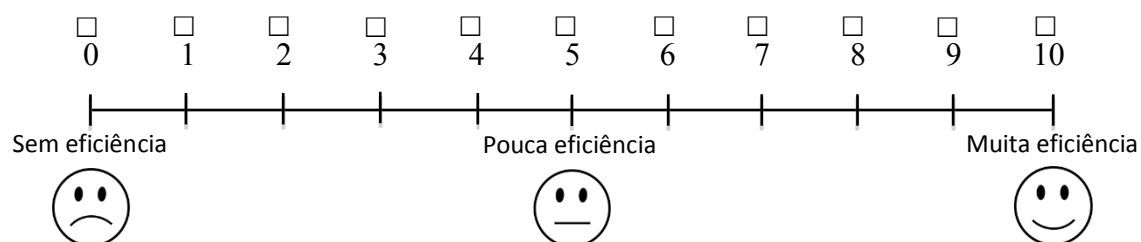
7. Quão satisfeito você está com seu tratamento?



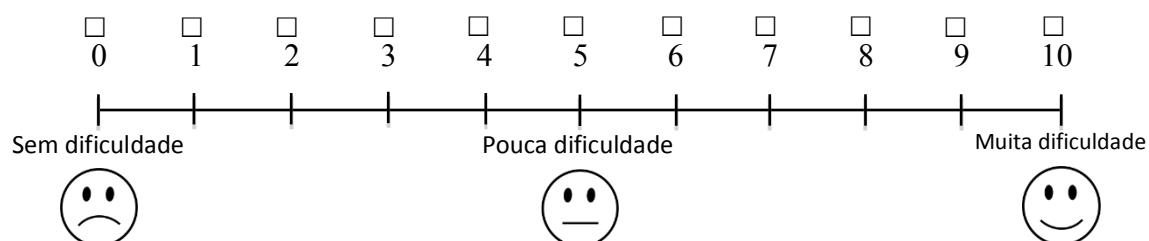
8. Quão o tratamento ajudou nas suas atividades diárias?



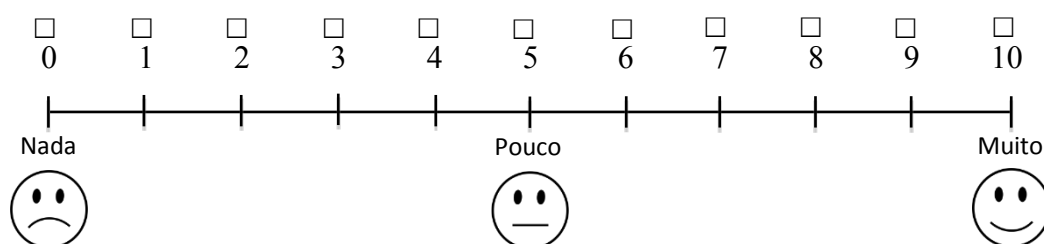
9. Quão eficiente você acha que seu tratamento foi para tratar a sua apneia?



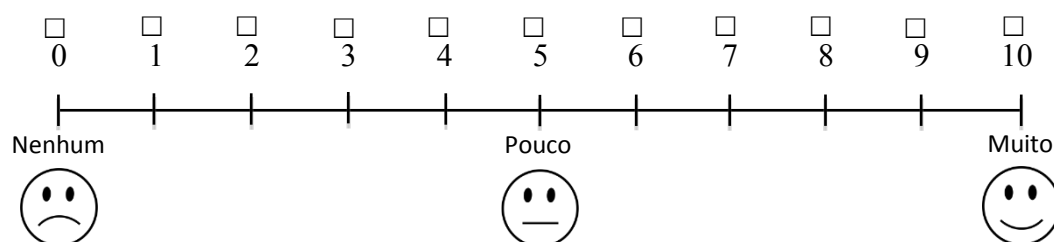
10. Você tem alguma dificuldade na utilização do seu tratamento?



11. Quão o tratamento interferiu na sua qualidade de vida?



12. Você se sente comprometido com o seu tratamento?



6.8 Anexo 8 - Diário de sono para uso do CPAP

Diário de sono: CPAP											
Complete pela manhã											
Anote a data	Ontem à noite, eu fui me deitar às:	Eu levantei esta manhã às:	Ontem à noite, eu "pequei" no sono em:	Eu acordei durante a noite: (registre o nº de vezes)	Quando eu acordei pela manhã, eu me senti: (anote uma alternativa).	Dormi a noite inteira com o CPAP	Tirei a máscara por volta das:	Fiquei sem a máscara nos seguintes períodos:	Acordei com o máscara no rosto	Senti algum desconforto por causa da máscara	O que me incomodou no uso da máscara foi:
Dia 1 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____
Dia 2 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____
Dia 3 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____
Dia 4 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____
Dia 5 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____
Dia 6 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____
Dia 7 Data: _____	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	(Min)	_____ vezes	☐ Descansado ☐ Mais ou menos cansado ☐ Cansado	☐ Sim ☐ Não	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	$\frac{\cdot}{\cdot}$ (h)	☐ Sim ☐ Não	☐ Sim ☐ Não	_____ _____ _____ _____

7 REFERÊNCIAS

Aloia MS, Di Dio L, Ilniczky N, Perlis ML, Greenblatt DW, Giles DE. Improving compliance with nasal CPAP and vigilance in older adults with OAHs. *Sleep Breath*. 2001;5(1):13-21.

Aloia MS, Smith K, Arnedt JT, Millman RP, Stanchina M, Carlisle C, Hecht J, Borrelli B. Brief behavioral therapies reduce early positive airway pressure discontinuation rates in sleep apnea syndrome: preliminary findings. *Behav Sleep Med*. 2007;5(2):89-104.

Amaral DG. The primate amygdala and the neurobiology of social behavior: implications for understanding social anxiety. *Biol Psychiatry*. 2002;51(1):11-7.

Amaro AC, Duarte FH, Jallad RS, Bronstein MD, Redline S, Lorenzi-Filho G. The use of nasal dilator strips as a placebo for trials evaluating continuous positive airway pressure. *Clinics*. 2012;67(5):469-74.

Andrade RG, Madeiro F, Genta PR, Lorenzi-Filho G. Oronasal mask may compromise the efficacy of continuous positive airway pressure on OSA treatment: is there evidence for avoiding the oronasal route? *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(6):555-62.

Antic NA, Catcheside P, Buchan C, Hensley M, Naughton MT, Rowland S, Williamson B, Windler S, McEvoy RD. The effect of CPAP in normalizing daytime sleepiness, quality of life, and neurocognitive function in patients with moderate to severe OSA. *Sleep*. 2011;34(1):111-9.

Axelsson J, Sundelin T, Ingre M, Van Someren EJ, Olsson A, Lekander M. Beauty sleep: experimental study on the perceived health and attractiveness of sleep deprived people. *BMJ*. 2010;341:c6614.

Badran M, Yassin BA, Fox N, Laher I, Ayas N. Epidemiology of sleep disturbances and cardiovascular consequences. *Can J Cardiol*. 2015;31(7):873-9.

Ballester E, Badia JR, Hernández L, Carrasco E, de Pablo J, Fornas C, Rodríguez-Roisin R, Montserrat JM. Evidence of the effectiveness of continuous positive airway pressure in the treatment of sleep apnea/hypopnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159(2):495-501.

Bedogni B, Powell MB. Hypoxia, melanocytes and melanoma - survival and tumor development in the permissive microenvironment of the skin. *Pigment Cell Melanoma Res*. 2009;22(2):166-74.

Benedetti F. Placebo and the new physiology of the doctor–patient relationship. *Physiol Rev*. 2013;93:1207-46.

Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, Vaughn BV. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.0. www.aasmnet.org, Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2012.

Blair IV, Judd CM, Chapleau KM. The influence of Afrocentric facial features in criminal sentencing. *Psychol Sci*. 2004;15(10):674-9.

Budhiraja R, Budhiraja P, Quan SF. Sleep-disordered breathing and cardiovascular disorders. *Respir Care*. 2010;55(10):1322-32.

Buscà R, Berra E, Gaggioli C, Khaled M, Bille K, Marchetti B, Thyss R, Fitsialos G, Larribère L, Bertolotto C, Virolle T, Barbry P, Pouysségur J, Ponzio G, Ballotti R. Hypoxia-inducible factor 1 α is a new target of microphthalmia-associated transcription factor (MITF) in melanoma cells. *J Cell Biol*. 2005;170(1):49-59.

Campos-Rodriguez F, Pena-Grinan N, Reyes-Nunez N, De la Cruz- Moron I, Perez-Ronchel J, De la Vega-Gallardo F, Fernandez-Palacin A. Mortality in obstructive sleep apnea-hypopnea patients treated with positive airway pressure. *Chest*. 2005;128:624-33.

Chen FF, Jing Y, Lee JM. The looks of a leader: Competent and trustworthy, but not dominant. *J Exp Soc Psychol*. 2014;51:27-33.

Chervin RD, Theut S, Bassetti C, Aldrich MS. Compliance with nasal CPAP can be improved by simple interventions. *Sleep*. 1997;20:284-9.

Chervin RD, Ruzicka DL, Vahabzadeh A, Burns MC, Burns JW, Buchman SR. The face of sleepiness: improvement in appearance after treatment of sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(9):845-52.

Christensen K, Johnson TE, Vaupel JW. The quest for genetic determinants of human longevity: challenges and insights. *Nat Rev Genet*. 2006;7(6):436-48.

Christensen K, Thinggaard M, McGue M, Rexbye H, Hjelmborg JV, Aviv A, Gunn D, van der Ouderaa F, Vaupel JW. Perceived age as clinically useful biomarker of ageing: cohort study. *BMJ*. 2009;339:b5262.

Cleeton GC, Knight FB. Validity of Character Judgments Based on External Criteria. *J Appl Psychol*. 1924;8(2):215.

Coetzee V, Perrett DI, Stephen ID. Facial adiposity: a cue to health? *Perception*. 2009;38(11):1700-11.

Cogsdill EJ, Todorov AT, Spelke ES, Banaji MR. Inferring character from faces a developmental study. *Psychol Sci*. 2014;25(5):1132-9.

Colloca L, Miller FG. Role of expectations in health. *Curr Opin Psychiatry*. 2011;24:149-55.

Cosmides L, Tooby J. Cognitive adaptations for social exchange. In Barkow JH, Cosmides L, Tooby J, editors. *The adapted mind: Evolutionary psychology and the generation of culture*. London: Oxford University Press; 1992. p.163-228.

Cunha JA. *Manual da versão em português das Escalas Beck*. São Paulo: Casa do Psicólogo, 2001.

DeMolles DA, Sparrow D, Gottlieb DJ, Friedman R. A pilot trial of a telecommunications system in sleep apnea management. *Med Care*. 2004;42:764-9.

Diederich NJ, Goetz CG. The placebo treatments in neurosciences: New insights from clinical and neuroimaging studies. *Neurology*. 2008;71(9):677-84.

Diplock AT, Charuleux JL, Crozier-Willi G, Kok FJ, Rice-Evans C, Roberfroid M, Stahl W, Vina-Ribes J. Functional food science and defence against reactive oxidative species. *Br J Nutr*. 1998;80(S1):S77-112.

Drummond SP, Brown GG, Gillin JC, Stricker JL, Wong EC, Buxton RB. Altered brain response to verbal learning following sleep deprivation. *Nature*. 2000;403:655-7.

Eberhardt JL, Davies PG, Purdie-Vaughns VJ, Johnson SL. Looking deathworthy: Perceived stereotypicality of Black defendants predicts capital-sentencing outcomes. *Psychol Sci*. 2006;17(5):383-6.

Engleman HM, Cheshire KE, Deary IJ, Douglas NJ. Daytime sleepiness, cognitive performance and mood after continuous positive airway pressure for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax*. 1993;48(9):911-4.

Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ Jr, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, Ramar K, Rogers R, Schwab RJ, Weaver EM, Weinstein MD. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *J Clin Sleep Med*. 2009;5(3):263-76.

Filtiness AJ, Reyner LA, Horne JA. One night's CPAP withdrawal in otherwise compliant OSA patients: marked driving impairment but good awareness of increased sleepiness. *Sleep Breath*. 2012;16:865-71.

Fitzpatrick TB. The validity and practicality of sun-reactive skin types I through VI. *Arch Dermatol*. 1988;124(6):869-71.

Gay P, Weaver T, Loube D, Iber C; Positive Airway Pressure Task Force.; Standards of Practice Committee.; American Academy of Sleep Medicine. Evaluation of positive airway pressure treatment for sleep related breathing disorders in adults. *Sleep*. 2006;29(3):381-401.

Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;3:CD001106.

Golay A, Girard A, Grandin S, Métrailler JC, Victorion M, Lebas P, Ybarra J, Rochat T. A new educational program for patients suffering from sleep apnea syndrome. *Patient Educ Couns*. 2006;60(2):220-7.

Goldsberry A, Hanke CW, Hanke KE. VISIA system: a possible tool in the cosmetic practice. *J Drugs Dermatol*. 2014;13(11):1312-4.

Gunn DA, Larsen LA, Lall JS, Rexbye H, Christensen K. Mortality is written on the face. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2016;71(1):72-7.

Harrison Y, Horne JA. The impact of sleep deprivation on decision making: a review. *J Exp Psychol Appl*. 2000;6:236-49.

Hollingworth HL. *Judging human character*. New York: D. Appleton; 1922.

Hoy CJ, Vennelle M, Kingshott RN, Engleman HM, Douglas NJ. Can intensive support improve continuous positive airway pressure use in patients with the sleep apnea/hypopnea syndrome? *Am J Respir Crit Care Med*. 1999;159:1096-100.

Huber R, Ghilardi MF, Massimini M, Tononi G. Local sleep and learning. *Nature*. 2004;430:78-81.

Hui DSC, Chan JKW, Choy DKL, Ko FWS, Li TST, Leung RCC, et al. Effects of augmented continuous positive airway pressure education and support on compliance and outcome in a Chinese population. *Chest*. 2000;117:1410-6.

Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep*. 1991;14:540-5.

Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest* 2007;132(3):1057-72.

Kimura M, Hjelmborg JV, Gardner JP, Bathum L, Brimacombe M, Lu X, Christiansen L, Vaupel JW, Aviv A, Christensen K. Telomere length and mortality: a study of leukocytes in elderly Danish twins. *Am J Epidemiol*. 2008;167(7):799-806.

Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Getsy JE, Schuett JS, Henry JN, Maislin G, Dinges DF. Effects of one night without nasal CPAP treatment on sleep and sleepiness in patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(5):1162-8.

Kripke DF, Garfinkel L, Wingard DL, Klauber MR, Marler MR. Mortality associated with sleep duration and insomnia. *Arch Gen Psychiatry*. 2002;59:131-6.

Kushida CA, Littner MR, Hirshkowitz M, Morgenthaler TI, Alessi CA, Bailey D, Boehlecke B, Brown TM, Coleman J Jr, Friedman L, Kapen S, Kapur VK, Kramer M, Lee-Chiong T, Owens J, Pancer JP, Swick TJ, Wise MS. Practice parameters for the

use of continuous and bilevel positive airway pressure devices to treat adult patients with sleep-related breathing disorders. *Sleep*. 2006;29(3):375-80.

Kushida CA, Chediak A, Berry RB, Brown LK, Gozal D, Iber C, Parthasarathy S, Quan SF, Rowley JA. Clinical guidelines for the manual titration of positive airway pressure in patients with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2008;4(2):157-71.

Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agusti AG. Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet*. 2005;365(9464):1046-53.

Marshall NS, Barnes M, Travier N, Campbell AJ, Pierce RJ, McEvoy RD, Neill AM, Gander PH. Continuous positive airway pressure reduces daytime sleepiness in mild to moderate obstructive sleep apnoea: a meta-analysis. *Thorax*. 2006;61(5):430-4.

Marshall NS, Wong KK, Phillips CL, Liu PY, Knuiman MW, Grunstein RR. Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study? *J Clin Sleep Med*. 2009;5(1):15-20.

Matsui MS, Schalka S, Vanderover G, Fthenakis CG, Christopher J, Bombarda PC, Bueno JR, Viscomi BL, Bombarda Júnior MS. Physiological and lifestyle factors contributing to risk and severity of peri-orbital dark circles in the Brazilian population. *An Bras Dermatol*. 2015;90(4):494-503.

Meurice JC, Ingrand P, Portier F, Arnulf I, Rakotonanahari D, Fournier E, Philip-Joet F, Veale D; ANTADIR Working Group "PPC", CMTS ANTADIR.. A multicenter trial of education strategies at CPAP induction in the treatment of severe sleep apnoea-hypopnoea syndrome. *Sleep Med*. 2007;8(1):37-42.

Montesi SB, Edwards BA, Malhotra A, Bakker JP. The effect of continuous positive airway pressure treatment on blood pressure: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Sleep Med*. 2012;8:587-96.

Morrell MJ, Jackson ML, Twigg GL, Ghiassi R, McRobbie DW, Quest RA, Pardoe H, Pell GS, Abbott DF, Rochford PD, Jackson GD, Pierce RJ, O'Donoghue FJ, Corfield

DR. Changes in brain morphology in patients with obstructive sleep apnoea. *Thorax*. 2010;65(10):908-14.

Nowak M, Kornhuber J, Meyrer R. Daytime impairment and neurodegeneration in OSAS. *Sleep*. 2006;29(12):1521-30.

Petrovic P, Kalso E, Petersson KM, Ingvar M. Placebo and opioid analgesia imaging a shared neuronal network. *Science*. 2002;295(5560):1737-40.

Phillips CL, Yang Q, Williams A, Roth M, Yee BJ, Hedner JA, Berend N, Grunstein RR. The effect of short-term withdrawal from continuous positive airway pressure therapy on sympathetic activity and markers of vascular inflammation in subjects with obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res*. 2007;16:217-25.

Piedimonte A, Benedetti F, Carlino E. Placebo-induced decrease in fatigue: evidence for a central action on the preparatory phase of movement. *Eur J Neurosci*. 2015;41(4):492-7.

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 Med*. 2009;6(8):e1000132.

Rantala MJ, Coetzee V, Moore FR, Skrinda I, Kecko S, Krama T, Kivleniece I, Krams I. Adiposity, compared with masculinity, serves as a more valid cue to immunocompetence in human mate choice. *Proc Biol Sci*. 2013;280(1751):20122495.

Re DE, Whitehead RD, Xiao D, Perrett DI. Oxygenated-blood colour change thresholds for perceived facial redness, health, and attractiveness. *PLoS One*. 2011;6(3):e17859.

Re DE, Rule NO. About Face New Directions for the Physician's General Survey. *Curr Dir Psychol Sci*. 2016;25(1):65-9.

Richards D, Bartlett DJ, Wong K, Malouff J, Grunstein RR. Increased adherence to CPAP with a group cognitive behavioral treatment intervention: A randomized trial. *Sleep*. 2007;30:635-40.

Sawyer AM, Gooneratne NS, Marcus CL, Ofer D, Richards KC, Weaver TE. A systematic review of CPAP adherence across age groups: clinical and empiric insights for developing CPAP adherence interventions. *Sleep Med Rev.* 2011;15(6):343-56.

Sies H. Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem.* 1993;215(2):213-9.

Smith CE, Dautz ER, Clements F, Puno FN, Cook D, Doolittle G, et al. Telehealth services to improve nonadherence: A placebo-controlled study. *Telemed J E Health.* 2007;12:289-96.

Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354:1435-9.

Stephen ID, Coetzee V, Smith ML, Perrett DI. Skin blood perfusion and oxygenation colour affect perceived human health. *PLoS One.* 2009;4(4):e5083.

Stepnowsky CJ, Palau JJ, Marler MR, Gifford AL. Pilot randomized trial of the effect of wireless telemonitoring on compliance and treatment efficacy of obstructive sleep apnea. *J Med Internet Res.* 2007;9(2):e14.

Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981;1(8225):862-5.

Tempaku PF, Mazzotti DR, Hirotsu C, Andersen ML, Xavier G, Maurya PK, Rizzo LB, Brietzke E, Belangero SI, Bittencourt L, Tufik S. The effect of the severity of obstructive sleep apnea syndrome on telomere length. *Oncotarget.* 2016;7(43):69216-24.

Tinlin RM, Watkins CD, Welling LL, DeBruine LM, Al-Dujaili EA, Jones BC. Perceived facial adiposity conveys information about women's health. *Br J Psychol.* 2013;104(2):235-48.

Todorov A, Olivola CY, Dotsch R, Mende-Siedlecki P. Social attributions from faces: Determinants, consequences, accuracy, and functional significance. *Annu Rev Psychol.* 2015;66:519-45

Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11(5):441-6.

Valentova JV, Varella MA, Havlíček J, Kleisner K. Positive association between vocal and facial attractiveness in women but not in men: A cross-cultural study. *Behav Processes.* 2017;135:95-100.

Valentova JV, Varella MA, Bártová K, Štěrbová Z, Dixon BJW. Mate preferences and choices for facial and body hair in heterosexual women and homosexual men: influence of sex, population, homogamy, and imprinting-like effect. *Evol Hum Behav.* In press 2017a.

Weaver TE, Laizner AM, Evans LK, Maislin G, Chugh DK, Lyon K, Smith PL, Schwartz AR, Redline S, Pack AI, Dinges DF. An instrument to measure functional status outcomes for disorders of excessive sleepiness. *Sleep.* 1997;20(10):835-43.

Weaver TE, Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Chugh DK, Maislin G, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, Gillen KA, Dinges DF. Night-to-night variability in CPAP use over the first three months of treatment. *Sleep.* 1997;20(4):278-83.

Weaver TE, Maislin G, Dinges DF, Bloxham T, George CF, Greenberg H, Kader G, Mahowald M, Younger J, Pack AI. Relationship between hours of CPAP use and achieving normal levels of sleepiness and daily functioning. *Sleep.* 2007;30(6):711-9.

Weaver TE, Grunstein RR. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5(2):173-8.

Weaver TE, Sawyer AM. Adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnoea: implications for future interventions. *Indian J Med Res.* 2010;131:245-58.

Wiese HJ, Boethel C, Phillips B, Wilson JF, Peters J, Viggiano T. CPAP compliance: Video education may help! *Sleep Med.* 2005;6:171-4.

Willis J, Todorov A. First impressions making up your mind after a 100-ms exposure to a face. *Psychol Sci.* 2006;17(7):592-8.

Winston JS, Strange BA, O'Doherty J, Dolan RJ. Automatic and intentional brain responses during evaluation of trustworthiness of faces. *Nat Neurosci*. 2002;5(3):277-83.

Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, Lichtman JH, Brass LM, Mohsenin V. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353:2034–41.

Yagihara F, Lorenzi-Filho G, Santos-Silva R. Nasal Dilator Strip is an Effective Placebo Intervention for Severe Obstructive Sleep Apnea. *J Clin Sleep Med*. 2017;13(2):215-21.

Yang Q, Phillips CL, Melehan KL, Rogers NL, Seale JP, Grunstein RR. Effects of short-term CPAP withdrawal on neurobehavioral performance in patients with obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2006;29:545–52.

Ye L, Pack AI, Maislin G, Dinges D, Hurley S, McCloskey S, Weaver TE. Predictors of continuous positive airway pressure use during the first week of treatment. *J Sleep Res*. 2012;21(4):419-26.