



UNIVERSIDADE ESTADUAL DE CAMPINAS  
FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS

ITAMÁ OLIVEIRA MAGALHÃES COSTA

IMPACTOS DO TRATAMENTO CONSERVADOR NAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS  
DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO – REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

CAMPINAS

2021

ITAMÁ OLIVEIRA MAGALHÃES COSTA

IMPACTOS DO TRATAMENTO CONSERVADOR NAS MANIFESTAÇÕES CLÍNICAS  
DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO – REVISÃO SISTEMÁTICA E METANÁLISE

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Médicas da  
Universidade Estadual de Campinas como parte dos requisitos  
exigidos para obtenção do título de Mestra em Saúde,  
Interdisciplinaridade e Reabilitação, área de concentração  
Interdisciplinaridade e Reabilitação

ORIENTADORA: PROFA. DRA. MARIA FERNANDA BAGAROLLO  
CO-ORIENTADOR: PROFESSOR DOUTOR EDILSON ZANCANELLA

ESTE EXEMPLAR CORRESPONDE À VERSÃO FINAL DA  
DISSERTAÇÃO DEFENDIDA PELA ALUNA ITAMÁ OLIVEIRA  
MAGALHÃES COSTA ORIENTADA PELA PROF. DRA MARIA  
FERNANDA BAGAROLLO

CAMPINAS

2021

Ficha catalográfica  
Universidade Estadual de Campinas  
Biblioteca da Faculdade de Ciências Médicas  
Maristella Soares dos Santos - CRB 8/8402

C823i Costa, Itamá Oliveira Magalhães, 1980-  
Impactos do tratamento conservador nas manifestações clínicas da apneia obstrutiva do sono - revisão sistemática e metanálise / Itamá Oliveira Magalhães Costa. – Campinas, SP : [s.n.], 2021.

Orientador: Maria Fernanda Bagarollo.  
Coorientador: Edilson Zancanella.  
Dissertação (mestrado) – Universidade Estadual de Campinas, Faculdade de Ciências Médicas.

1. Apneia obstrutiva do sono. 2. Tratamento conservador. 3. Pressão positiva contínua nas vias aéreas. 4. Higiene do sono. I. Bagarollo, Maria Fernanda, 1981-. II. Zancanella, Edilson. III. Universidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas. IV. Título.

Informações para Biblioteca Digital

**Título em outro idioma:** Impacts of conservative treatment on clinical manifestations of obstructive sleep apnea - systematic review and meta-analysis

**Palavras-chave em inglês:**

Sleep apnea, Obstructive  
Conservative treatment  
Continuous positive airway pressure  
Sleep hygiene

**Área de concentração:** Interdisciplinaridade e Reabilitação

**Titulação:** Mestra em Saúde, Interdisciplinaridade e Reabilitação

**Banca examinadora:**

Maria Fernanda Bagarollo [Orientador]

Vanessa Veis Ribeiro

Margareth Guimarães Lima

**Data de defesa:** 21-12-2021

**Programa de Pós-Graduação:** Saúde, Interdisciplinaridade e Reabilitação

**Identificação e informações acadêmicas do(a) aluno(a)**

- ORCID do autor: <https://orcid.org/0000-0002-6550-6462>

- Currículo Lattes do autor: <http://lattes.cnpq.br/6327691244347462>

# **COMISSÃO EXAMINADORA DA DEFESA DE MESTRADO**

**ITAMÁ OLIVEIRA MAGALHÃES COSTA**

**ORIENTADOR: PROFA. DRA MARIA FERNANDA BAGAROLLO**

**CO-ORIENTADOR: PROF. DR. EDILSON ZANCANELLA**

## **MEMBROS TITULARES:**

**1. PROFA. DRA. MARIA FERNANDA BAGAROLLO**

**2. PROFA. DRA. VANESSA VEIS RIBEIRO**

**3. PROFA. DRA. MARGARETH GUIMARÃES LIMA**

Programa de Pós-Graduação em Saúde, Interdisciplinaridade e Reabilitação da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

A ata de defesa com as respectivas assinaturas dos membros encontra-se no SIGA/Sistema de Fluxo de Dissertação/Tese e na Secretaria do Programa da FCM.

**Data de Defesa: 21/12/2021**

## **AGRADECIMENTOS**

A Deus, pelo dom da vida e por me permitir realizar tantos sonhos nesta existência. Obrigada por me permitir errar, aprender e crescer. Por sua eterna compreensão e tolerância, por seu infinito amor, pela sua voz que não me deixou desistir. Obrigada por tudo. Ainda não descobri o que eu fiz para merecer tanto.

Aos orientadores Profr<sup>a</sup>. Dra. Fernanda e Prof. Dr. Edilson, obrigada pela competência, profissionalismo e empatia. Em meio a pandemia, tantas vezes tivemos que recuar, repensar e redesenhar as estratégias metodológicas. O que dizer das perdas que balançaram nosso chão? Isolamento, distanciamento, lockdowns, #ficaemcasa. Haja resiliência para lidar com o nunca vivido até então.

Não posso esquecer da equipe multidisciplinar do ambulatório ORL – Ronco e Apneia pelo apoio, incentivo e amizade. Com vocês estou indo mais longe.

Em especial, ao meu amado esposo Leo, por todo amor, incentivo, amizade e companheirismo. Tantos momentos difíceis nesta caminhada e você permaneceu ao meu lado.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001.

À instituição CAPES, juntamente com a UNICAMP, que me proporcionaram a oportunidade de possuir uma pós-graduação e a expansão de meus horizontes, obrigada!

Por fim, a todos aqueles que contribuíram, direta ou indiretamente, para a realização desta dissertação, o meu sincero agradecimento.

## RESUMO

**Introdução:** Caracterizada como fechamento das vias aéreas durante o sono, a síndrome da apneia obstrutiva do sono OSAS, é uma doença crônica e estima-se que afeta de 2 a 14% da população em geral. O tratamento é multidisciplinar e varia de acordo com a gravidade de cada caso. A pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), aparelhos orais e cirurgias são as principais escolhas terapêuticas. Terapias conservadoras não invasivas também podem ser utilizadas como tratamento principal ou apenas como tratamento complementar.

**Objetivo:** Analisar o impacto das terapias conservadoras não invasivas nas manifestações clínicas da SAOS comparando-o com outras intervenções

**Métodos:** Trata-se de uma revisão sistemática com metanálise. As buscas foram realizadas sem filtros por período, publicação ou idioma. Foram incluídos ensaios clínicos randomizados conduzidos em sujeitos acima de 18 anos com diagnóstico prévio de SAOS não tratada. As respostas à intervenção com tratamento conservador não invasivo foram comparadas às respostas das outras modalidades de tratamento. Os desfechos primários foram avaliados com a Escala de Sonolência de Epworth e/ou FOSQ.

**Resultados:** Um total de 8 estudos foram incluídos na revisão. A heterogeneidade de efeito foi estimada em 89,77%. Seis estudos compararam o tratamento conservador com CPAP, outro com aparelhos orais e outro com exercícios orofaríngeos. Usando medidas da Escala de Sonolência de Epworth, a diferença padronizada das médias estimada com base no modelo de efeitos aleatórios foi de 0,457 (IC 95% [1,082 a 0,169]) e o resultado médio não diferiu significativamente de zero ( $z = 1,43$ ,  $p = 0,153$ ).

**Conclusão:** As primeiras escolhas para tratamento da SAOS tem sido: CPAP, aparelhos orais e cirurgias. Neste estudo foi demonstrado que o tratamento conservador não invasivo, como a higiene do sono, apresentam resultados tão efetivos quanto os invasivos. Estudos posteriores serão necessários para confirmar este resultado validando seu uso como tratamento principal ou também como terapia complementar.

**PALAVRAS-CHAVE:** SAOS, tratamento conservador, CPAP, higiene do sono

## ABSTRACT

**Introduction:** Characterized as airway closure during sleep, obstructive sleep apnea syndrome OSAS is a chronic disease and is estimated to affect 2 to 14% of the general population. Treatment is multidisciplinary and varies according to the severity of each case. Continuous positive airway pressure (CPAP), oral appliances and surgery are the primary therapeutic options. Non invasive conservative treatments as sleep hygiene which promotes uninterrupted sleep by changes in daily routines as well as positional therapy, physical exercises and weight loss aim to reduce the aggravation of the disease while being complementary to the invasive primary treatment.

**Objective:** Analyze the impact of non invasive conservative therapies on the clinical manifestations of OSAS compared to other interventions.

**Method.** This is a systematic review with meta-analysis. The searches were performed without filters by period neither publication nor language. Randomized clinical trials in subjects over 18 years of age diagnosed with untreated OSAS were included. Responses to the non invasive conservative treatment were compared to the responses of the primary intervention. Primary outcomes were assessed with the Epworth Sleepiness Scale and/or FOSQ..

**Results:** A total of 8 studies were included in the review. The heterogeneity of the effect was estimated at 89.77%. Six studies compared the conservative treatment with CPAP, one with oral appliances, and one with oropharyngeal exercises. Using the Epworth Sleepiness Scale measurements, the standardized difference of the estimated means based on the random effects model was 0.457 (95% CI [1.082 to 0.169]) and the mean result did not significantly differ from zero ( $z = 1,43, p = 0.153$ ).

**Conclusion:** The primary treatments for OSAS are mostly CPAP, oral appliances and surgeries. This study demonstrated that non-invasive conservative treatment, such as sleep hygiene resulted to be as effective as the invasive ones. Further studies may be done to confirm whether conservative non-invasive therapies can be used as the primary treatment or else as a complementary one.

**KEYWORDS:** OSAS, conservative treatment, CPAP, sleep hygiene

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO.....	9
2. OBJETIVOS.....	11
3. MÉTODOS.....	11
Delineamento.....	11
Busca e critérios para seleção de estudos.....	11
4. RESULTADOS.....	14
Processo coleta de dados.....	15
Características dos estudos.....	15
Síntese dos resultados e metanálise.....	16
5. DISCUSSÃO.....	19
6. CONCLUSÃO.....	23
7. REFERÊNCIAS.....	25

## 1. INTRODUÇÃO

A síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é uma doença crônica e estima-se que afeta de 2 a 14% da população geral afetando mais os adultos de meia idade.<sup>1</sup> Condição caracterizada por colapso faríngeo repetitivo durante o sono resultando em fragmentação do sono, dessaturações de oxigênio e surtos simpáticos. De 10 a 25% dos adultos americanos são afetados com a doença e destes 10% são de moderada a grave.<sup>2</sup> Se não for adequadamente tratada pode aumentar morbidade cardiovascular, provoca sonolência diurna excessiva, pior função neurocognitivo e desempenho laboral, aumento de acidentes automobilísticos, aumento dos gastos com saúde e redução da qualidade de vida.<sup>2-4</sup>

O tratamento é multidisciplinar e varia de acordo com a gravidade do caso. O CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) é uma modalidade de tratamento eficaz que melhora sintomas e reduz o índice de apneia e hipopneia (IAH) e mortalidade, porém, a adesão é um problema importante a ser considerado.<sup>3-4</sup>

Outras opções de tratamento são os aparelhos orais de avanço mandibular e retenção lingual, modalidade considerada não invasiva que apresenta uma resposta satisfatória no controle da SAOS leve,<sup>5-6</sup> apesar de apresentar resultados inferiores ao CPAP.<sup>7</sup> As opções cirúrgicas são procedimentos aplicáveis para corrigir alterações anatômicas e algumas modalidades, como a reconstrutiva palatofaríngeo, apresentam relação custo-benefício para pacientes com apneia grave e intolerantes ao CPAP.<sup>3,8</sup>

O tratamento da SAOS envolve modalidades mais invasivas, como a cirurgia ortognática de avanço maxilomandibular,<sup>9</sup> a medidas mais simples como aconselhamento sobre higiene do sono, adequação da posição corporal durante o sono, emagrecimento, exercício físico e mudanças no estilo de vida.<sup>10-12</sup> São abordagens terapêuticas integradas aos tratamentos conservadores (TC) definidos como medidas clínicas que visam minimizar e/ou retardar o agravamento da doença. O objetivo contempla reduzir IAH e fragmentação, mudanças de longo prazo no estilo de vida, diminuir os fatores de risco, cessar o ronco, reduzir sonolência diurna e fadiga.<sup>13-14</sup>

Estudos mostraram relação entre perda de peso e redução de eventos respiratórios durante o sono,<sup>12</sup> relação do álcool com aumento da incidência da apneia obstrutiva<sup>15</sup>, privação e fragmentação do sono com maior colapsabilidade das vias aéreas superiores.<sup>16</sup> Estas e outras medidas favorecem a saúde global, melhoram as anormalidades respiratórias e conseqüentemente a qualidade do sono e as manifestações clínicas.<sup>10,17</sup> A higiene do sono não deve ser orientação educativa restrita para quem tem insônia, além de pacientes com SAOS leve

responderem positivamente ao tratamento conservador, a higiene do sono favorece organização da rotina de sono e auxilia na reabilitação e adesão aos tratamentos.<sup>18-19</sup> Apesar de serem medidas simples, o manejo das terapias conservadoras requer considerável habilidade clínica.<sup>20-21</sup>

Há escassez de dados na literatura associando higiene do sono à melhora clínica da AOS, talvez porque suas práticas foram elaboradas e integradas para combater a insônia e por muito tempo se manteve associada somente a tratamentos comportamentais deste transtorno. Todavia, os bons hábitos de higiene do sono são recomendados para diminuir sonolência diurna, depressão e melhorar a qualidade de vida independente da presença de algum transtorno de sono.<sup>11,12,18</sup> Os dispositivos posicionais são medidas simples de utilidade pública que podem ser combinados ou não a outras opções de tratamento e também como escolha terapêutica aos intolerantes ao CPAP e pessoas de baixa renda.<sup>21-23</sup>

O tratamento conservador são medidas de primeira linha recomendado como um complemento às opções de tratamentos com CPAP, aparelhos orais e cirúrgicos.<sup>7</sup>

## 2. OBJETIVOS

O objetivo desta revisão é comparar e analisar o impacto do TC com higiene do sono, perda de peso, terapia posicional e/ou exercício físico nas manifestações clínicas da SAOS comparado com outras intervenções.

## 3. MÉTODOS

### *Delineamento*

Trata-se de um estudo de revisão sistemática de literatura registrado na PROSPERO (Registro prospectivo Internacional de revisões sistemáticas) N° 209699 e seguiu os critérios PRISMA.

### *Busca e critérios para seleção de estudos*

A busca de estudos foi realizada por um colaborador não-autor que conduziu uma busca abrangente de publicações que contemplassem os critérios de elegibilidade na pesquisa. Foram analisadas as bases de dados eletrônicas: Pubmed, Pubmed Central, VBS (Lilac's, Medline), Cochrane, Scopus, Embase, Web of Science e EBSCohost. As estratégias de buscas foram personalizadas para cada base de dados e contemplaram unitermos relacionados a população e intervenção. Não foram adicionados filtros para período de publicação e idioma (*Fig. 1*).

Para elaborar a presente revisão utilizou-se o acrônimo PICO. A população foi constituída por adultos acima de 18 anos de ambos os sexos com diagnóstico prévio de SAOS não tratada baseada nas definições padronizadas da American Academy Sleep of Medicine (AASM).<sup>24</sup> Ensaios que usaram instrumentos de medida a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) que avalia sonolência excessiva diurna da apneia obstrutiva do sono e Functional Outcomes Of Sleep Questionnaire, (FOSQ) que avalia impacto da sonolência nas atividades diárias e estudos em que o tratamento conservador foi comparado com outra modalidade de intervenção. Os estudos foram restritos a ensaios clínicos randomizados e deveriam apresentar resultados em forma utilizável para metanálise, incluindo médias não ajustadas e desvio padrão (DP) ou intervalos de confiança de 95%. Critérios de inclusão e exclusão estão detalhados (*Tabela 1*). A presente revisão buscou investigar e responder a seguinte questão: em pacientes com SAOS, qual o efeito do tratamento conservador nas manifestações clínicas comparado com outras intervenções?

Tabela 1 – Critérios de inclusão e exclusão

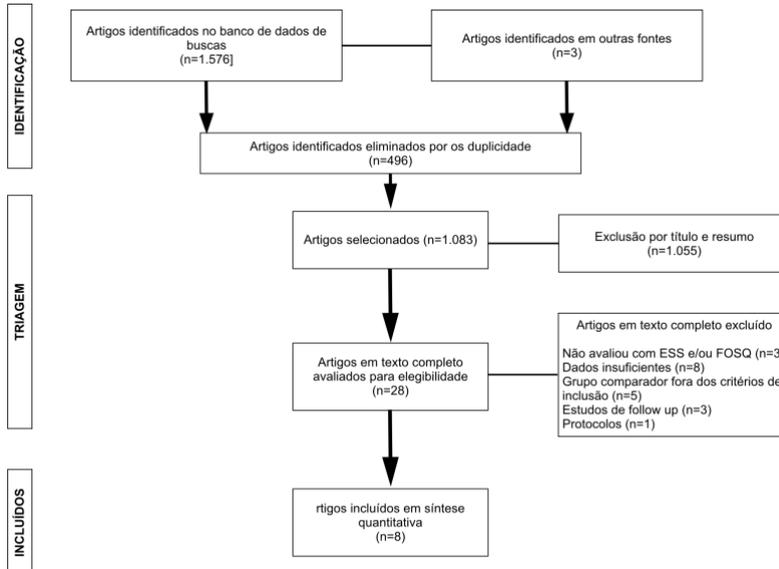
Inclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente com diagnóstico de apneia obstrutiva do sono</li> <li>• Estudos conduzidos apenas com indivíduos acima de 18 anos</li> <li>• Intervenção com terapias conservadoras higiene do sono, terapia posicional, perda de peso e/ou exercício físico em pacientes apneicos</li> <li>• Estudos que abordam alterações nas manifestações clínicas da AOS, como sonolência diurna, cansaço, ronco e dificuldade de concentração</li> <li>• Avaliação com Escala de Sonolência de Epworth e/ou FOSQ</li> <li>• Ensaios clínicos randomizados</li> <li>• Resultados estatísticos: médias e desvio padrão ou intervalo de confiança de 95%</li> </ul>
Exclusão	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Paciente sem diagnóstico de apneia obstrutiva do sono</li> <li>• Estudos conduzidos com indivíduos com idade inferior a 18 anos</li> <li>• Intervenção com outras terapias conservadoras além da higiene do sono, perda de peso, terapia posicional e/ou exercício físico em paciente apneicos</li> <li>• Terapia conservadora fornecida por outros motivos que não a SAOS</li> <li>• Terapia conservadora simultânea a outra terapêutica</li> <li>• Estudos que não avaliou com Escala de Sonolência de Epworth e/ou FOSQ</li> <li>• Estudos sem grupo comparador e estudo de caso</li> <li>• Estudo realizado com indivíduos com SAOS e doenças associadas</li> <li>• Revisão de literatura</li> </ul>



#### 4. RESULTADOS

O conjunto de dados foi finalizado com 1.579 referências para iniciar triagem. Dentro de ferramenta computadorizada foram excluídos 496 estudos por duplicidade e revisões sistemáticas. A seleção por título e resumo foi executada por 2 autores de forma independente e as divergências resolvidas por um terceiro membro do grupo. A análise de texto completo de 28 estudos foi realizada em ponto cego por 3 autores e os conflitos resolvidos por consenso. Conforme (Fig. 2), foram excluídos 3 estudos por não avaliar com ESE e/ou FOSQ, 8 artigos por apresentar dados insuficientes, 5 não tinham grupo comparador, 3 eram follow-up e 1 era protocolo. Apesar do contato com autores para solicitar dados, não houve resposta. No total, 8 artigos foram incluídos para metanálise.

Fig. 2 - Fluxograma

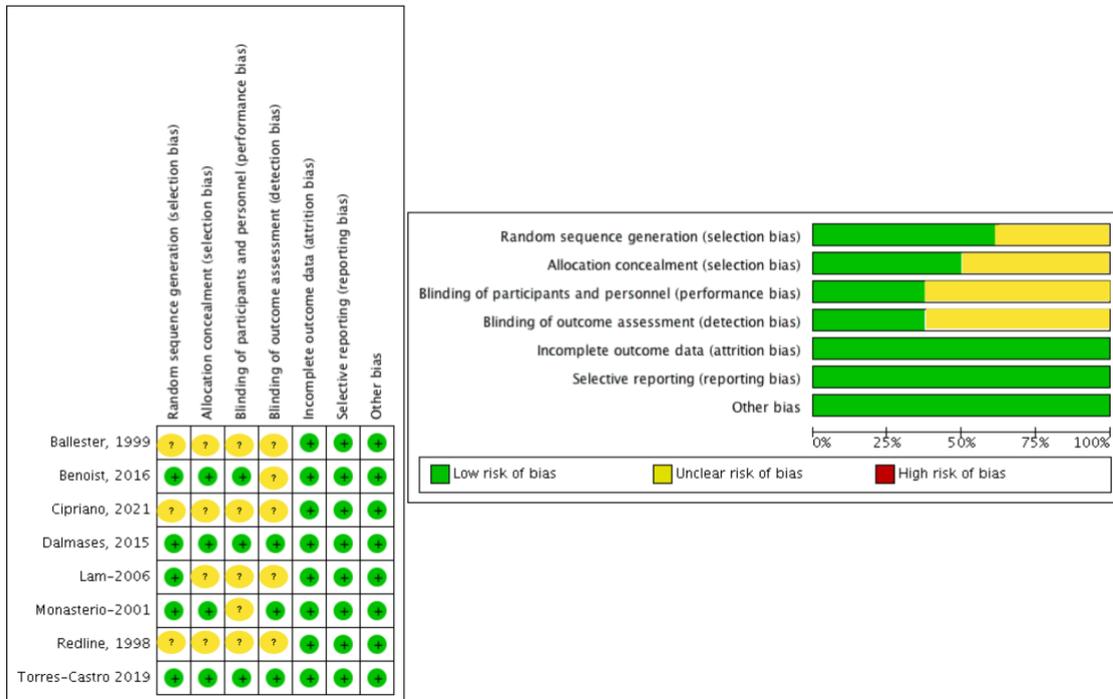


#### Análise de risco de viés

A ferramenta Collaboration Cochrane foi usada para avaliar risco de viés para cada ensaio clínico randomizado nas sete categorias (Fig. 3). No domínio 3, cegamento dos participantes e dos profissionais, não foi aplicável como risco de viés significativo pois não é possível cegar os envolvidos para o tipo de intervenção recebida. O risco de viés para cada estudo foi considerado baixo quando as informações necessárias constavam nos artigos ou em que a qualidade metodológica apontasse para um risco baixo. Três estudos tiveram risco de viés incerto no domínios geração de sequência randômica (1), quatro em ocultação de alocação (2), cinco em cegamento de participantes e pesquisadores (3), e cinco em verificação dos resultados

(4). Foi considerado risco de viés incerto pela ausência de informações sobre alocação e cegamento. Não foi considerado risco de viés que impactasse nos resultados da metanálise.

Fig. 3 – Análise de risco de viés



### Processo coleta de dados

Em todos os estudos foram realizados exame de polissonografia de noite inteira para diagnóstico da SAOS e relataram parâmetros de sono (IAH) baseada nas definições padronizadas da American Academy Sleep of Medicine. Os grupos experimentais de terapias conservadoras foram comparados com CPAP, aparelho intra-oral e exercícios orofaríngeo.

### Características dos estudos

Uma descrição das características dos estudos incluídos na metanálise é fornecida na Tabela 2. Os estudos tiveram um total de 671 participantes com SAOS predominantemente leve a moderada e/ou moderada a grave com faixa etária da vida adulta bem abrangente. Nem todos os estudos especificaram porcentagem de homens e mulheres, dessa forma, não foi possível calcular a média para sexo. Seis estudos fizeram comparador com CPAP, um com aparelho intra-oral e outro com exercícios orofaríngeo. Um estudo integrou à intervenção experimental

com tratamento conservador o uso de um dilatador nasal de efeito placebo, por esta razão considerou-se que o estudo contemplou os critérios de inclusão. Apesar de AOS e doenças associadas ter sido um critério de exclusão, optou-se por incluir um estudo em que o pesquisador separou os participantes hipertensivos e não-hipertensivos em seus resultados.

Tabela 2 – Resumo: características dos estudos

Referência	n= total	Faixa etária	Gravidade da SAOS	Objetivos	Duração do tratamento	Intervenção Experimental	Intervenção Comparador
Ballester et al 1999	105	Média 53	Moderada a grave	Avaliar a eficácia do CPAP na melhoria relacionada à SAOS: sintomas, função diurna, estado de saúde percebido e qualidade de vida	12 semanas	Experimental: higiene do sono + perda de peso (n=37)	Comparador: TC + CPAP (n=68)
Redline et al 1999	111	25 a 65 anos	Leve a moderado IDR 5 a 30	Avaliar o tratamento com CPAP versus terapia conservadora no bem-estar, humor e estado funcional em indivíduos com distúrbio respiratório leve do sono	12 semanas	Experimental – Tratamento Conservador + uso dilatador nasal mecânico (n=52)	Comparador – Terapia com CPAP (n=59)
Monasterio et al 2001	142	Média 54	Leve	Avaliar a eficácia do CPAP em pacientes com SAOS leve	6 meses	Experimental: TC - higiene do sono + perda de peso (n=65)	Comparador: TC + CPAP (n=77)
Lam et al 2006	106	Acima 18 anos	Leve a moderada	Avaliar a eficácia das três modalidades de tratamento não cirúrgico comumente usadas na AOS leve a moderada, com relação à sonolência diurna, QVRS e parâmetros fisiológicos.	10 semanas	Experimental: TC - higiene do sono + controle de peso (n=33)	Comparador: CPAP pressão pré-titulada (n=34) Comparador: AIO aparelho não ajustável (n=34)
Dalmases et al 2015	33	Acima de 65	Grave	Investigar se pacientes idosos com AOS apresentam déficits cognitivos e alterações funcionais e estruturais do cérebro que poderiam ser melhorados com o tratamento com CPAP	3 meses	Experimental: higiene do sono, dieta (n=15)	Comparador CPAP + TC (n=16)
Benoist et al 2016	99	média 48 anos	Leve a moderada	Avaliar a eficácia da terapia posicional em comparação com a terapia com aparelho oral em pacientes com a síndrome da apneia obstrutiva posicional leve a moderada.	3 meses	Experimental – Terapia Posicional com treinador (dispositivo vibratório) (n=51)	Comparador – Terapia com Aparelhos Oraís – n=48
Torres-Castro et al, 2019	27	40 e 85 anos	Moderada a grave	Investigar os efeitos de um programa combinado atividade física e exercícios orofaríngeos nos escores de IAH em pacientes com AOS moderada a grave.	8 semanas	Experimental: dieta, higiene do sono e atividade física (n=13)	Comparador: atividade física, exercícios orofaríngeos, dieta e higiene do sono (n=14)
Cipriano et al 2021	48	30 a 70 anos	Moderada a grave	Comparar os efeitos do CPAP de curto prazo (2 meses) e do treinamento físico aeróbio na modulação autonômica em pacientes com AOS moderada a grave por meio da análise da variação frequência cardíaca com e sem hipertensão	6 meses	Experimental: Treinamento Físico (TE) Hipertenso (n=7) Não-hipertenso (n=14)	Comparador: CPAP Hipertenso (n=9) Não-hipertenso (n=9)

### Síntese dos resultados e metanálise

A figura 3 é um resumo dos resultados do escore do questionário FOSQ pré e pós intervenção de dois estudos. A figura 4 mostra as diferenças padronizadas das médias da ESE que variaram de -2,3234 a 0,5873, com a maioria das estimativas sendo negativas (67%).

Fig. 3 – Resumo: resultado FOSQ

Monasterio et al 2001	<p><b>Tratamento Conservador</b> Pré – 100 (15) Pós – 102 (21)</p> <p><b>CPAP</b> Pré – 101 (18) Pós – 106 (20)</p>
Benoist et al 2016	<p><b>Terapia Posicional</b> Pré - 16.4 [12.9-18.1] Pós - 16.2 [13.1-18.6]</p> <p><b>Terapia AIO</b> Pré - 15.8 [12.4-18.3] Pós - 15.8 [12.5-18.8]</p>

Fig. 4 – Gráfico de floresta

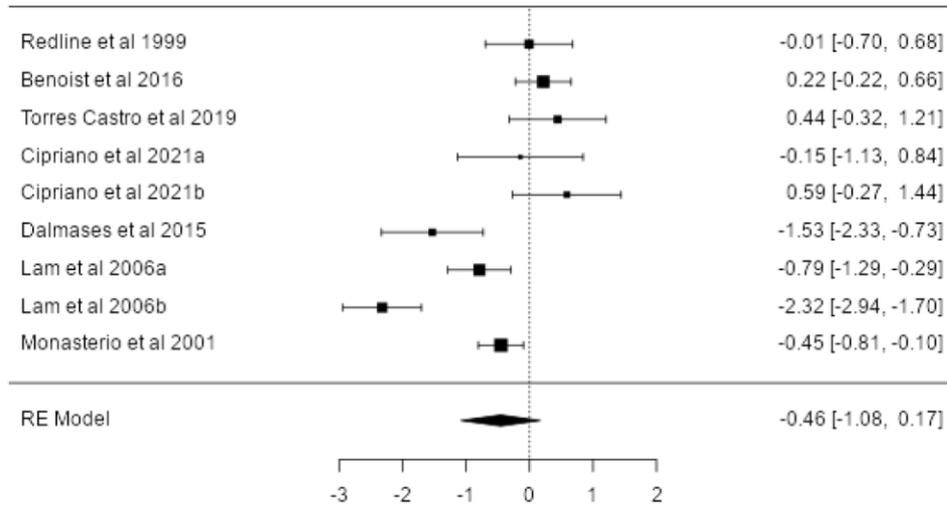
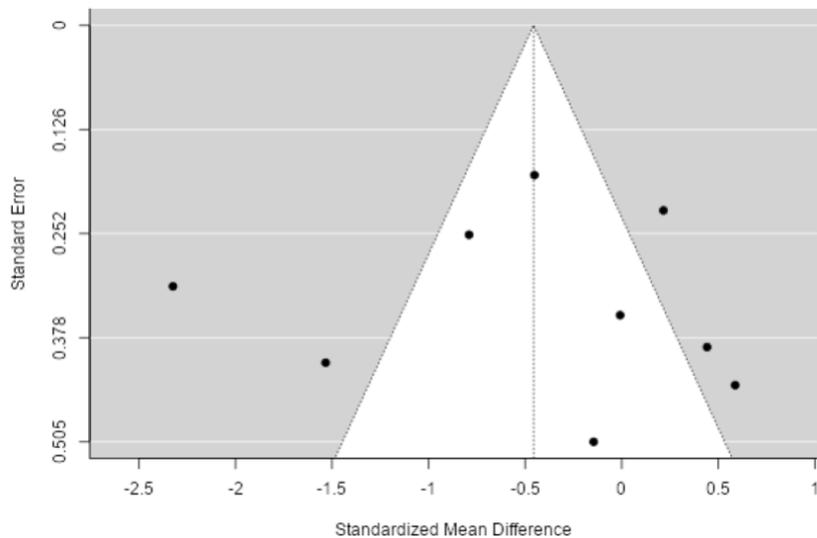


Fig. 4 - Resultados entre 0 e -3 mostram que a intervenção com CPAP e AIO foram melhores que TC.

A diferença padronizada das médias estimada com base no modelo de efeitos aleatórios foi de 0,457 (IC 95% [1,082 a 0,169]). Portanto, o resultado médio não diferiu significativamente de zero ( $z = 1,43$ ,  $p = 0,153$ ). No modelo de efeito randômico, no teste Q, os resultados verdadeiros parecem ser heterogêneos ( $Q(8) = 65,559$ ,  $p < 0,001$ ,  $\tau^2 = 0,7959$ ,  $I^2 = 89,77\%$ ). Um intervalo de predição de 95% para os resultados verdadeiros é dado por -2,3136 a 1,400. Portanto, embora o resultado médio seja estimado como negativo, em alguns estudos o verdadeiro resultado pode de fato ser positivo.

Fig. 4 – Gráfico de funil



A correlação de classificação do teste de Begg-Mazumbar ( $p=0,919$ ) e o teste de regressão de Egger ( $p=0,722$ ) indicam ausência de assimetria no gráfico de funil (*Fig. 4*). Resíduos studentizados e distâncias de Cook foram usados para examinar se os estudos podem ser discrepantes e/ou influentes do modelo. O exame studentizados dos resíduos revelou que o estudo (Ballester et al 1999) teve um valor maior que  $\pm 2,8070$  e pode ser um outlier potencial no contexto deste modelo. De acordo com as distâncias de Cook, o estudo pode ser considerado excessivamente influente. Dessa forma, optou-se por excluir Ballester 1999 e refazer a metanálise.

## 5. DISCUSSÃO

Esta é a primeira metanálise que avalia o impacto do tratamento conservador com higiene do sono, perda de peso, terapia posicional e exercício físico nas manifestações clínicas da apneia obstrutiva do sono.

A primeira revisão que abordou o tema não foi concluída por falta de ensaios publicados.<sup>11</sup> Uma pesquisa bibliográfica com ensaios clínicos randomizados publicada em 2008 investigou a efetividade do CPAP em relação à sonolência diurna, depressão e funções cognitivas em pacientes comparado com medidas mais conservadoras.<sup>25</sup> Porém, o impacto dos efeitos das terapêuticas não foram quantificados, principal objetivo desta revisão.

Dos estudos incluídos, apenas dois avaliaram o impacto da SAOS nas atividades diárias usando o questionário FOSQ. Monasterio 2001, mostrou uma ligeira melhora no pós intervenção no grupo que recebeu CPAP. Benoist 2016, apontou alteração mínima no grupo que recebeu tratamento conservador enquanto que o grupo AIO se manteve sem alterações. Nos dois estudos, a mudança não foi clinicamente relevante e a justificativa para este resultado não foi explorada pelos autores.

Dos estudos incluídos na metanálise, quatro tiveram seus resultados estimados entre positivos e negativos e três os resultados do tratamento conservador foram inferiores. A justificativa para esta diferença não é clara, pois o único aspecto metodológico prevalente na maioria dos estudos é a combinação do CPAP com TC.

A heterogeneidade de efeito estimada em 89,77% vem da diferença dos procedimentos dos estudos incluídos. Os fatores que podem contribuir para esta diferença em nossas análises são: disparidade no total das amostras, faixa etária estudada, gravidade da apneia e tipo de intervenção. Quanto ao tempo de seguimento ficou entre 2 e 6 meses, ou seja, cada grupo teve um tempo diferente para adaptar e consolidar o tratamento proposto. Para além disso, quatro estudos integraram à intervenção grupo comparador as orientações de higiene do sono, perda de peso e/ou atividade física.

As terapias conservadoras com orientações de higiene do sono, perda de peso, terapia posicional e atividade física melhorou a qualidade subjetiva do sono, porém as pontuações na ESE no pós tratamento não foram estatisticamente significativo. A redução do IAH foi superior nos grupos que recebeu CPAP e aparelho intra-oral. Estudos anteriores apontam a eficácia do CPAP na sonolência excessiva diurna, um dos principais sintomas relatados da AOS, através da ESE e o teste objetivo de Múltiplas Latência do Sono (TMLS).<sup>25-28</sup> Porém, Zhao, 2017 aponta que medidas conservadoras tem implicações clínicas importantes no tratamento da

apneia mesmo que o escore da ESE permaneça sem alterações.<sup>29</sup> Apesar de ser a principal queixa de pacientes com AOS, a sonolência diurna pode ser marcador de outras questões de sono,<sup>30</sup> e mesmo o CPAP sendo mais eficaz na redução dos distúrbios respiratórios os aparelhos orais apresentam melhor adesão.<sup>31</sup>

A intervenção com pressão positiva nas vias aéreas apresentou melhores resultados nos domínios abordados em todos os estudos que compararam TC com CPAP. A higiene do sono não mostrou redução significativa do IAH e sintomas da AOS. Porém, é unânime a conclusão de que pode ser a primeira abordagem e/ou recurso associado a qualquer opção terapêutica.<sup>21,32-33</sup> Estudos mais recentes mostram que a sonolência diurna e impactos na qualidade de vida de pessoas com AOS estão fortemente relacionados com a má higiene do sono dos investigados.<sup>18,34-35</sup> Além de apresentar correlação positiva nos sintomas subjetivos do paciente, uma boa higiene do sono pode estar relacionada com a qualidade geral do sono.<sup>36</sup>

Redline, 1999, foi o primeiro estudo que investigou e comparou modalidades de tratamento não cirúrgicas na AOS leve a moderada. Seus resultados mostraram que o impacto do CPAP foi significativamente maior no bem-estar, humor e estado funcional comparado com aconselhamentos de higiene do sono. Lam, 2006 comparou CPAP, aparelho intra-oral e conselhos de higiene do sono, três modalidades não cirúrgicas comumente usadas na AOS. Escores da ESE diminuíram significativamente nos três grupos, mas o grupo CPAP foi superior apesar de não ser consistente em casos mais leves. Um estudo de 2019 contradiz este achado afirmando que pacientes com AOS leve sentem o benefício do uso regular do CPAP e sugere mais estudos para avaliar se outras terapias alternativas são tão eficazes quanto o CPAP nesta população.<sup>36</sup> Redline e Lam mostraram que o grupo que recebeu higiene do sono não teve melhora nos parâmetros do sono e qualidade de vida relacionada à saúde.<sup>32,37</sup> Estes resultados também foram confirmados no estudo de Ballester, 1999, apesar de o escore da ESE reduzir em ambos os grupos, a melhora nos domínios avaliados foi superior no grupo que recebeu CPAP mais tratamento conservador, inclusive nos casos de apneia leve.<sup>38</sup>

Torres-Castro, 2019 e Benoist, 2016 se destacaram entre os estudos ao não incluir CPAP a nenhum grupo de intervenção ou controle. Torres-Castro<sup>39</sup> explorou no grupo 1 o impacto da atividade física + higiene do sono + dieta e no grupo 2 as mesmas intervenções + exercícios orofaríngeo. O IAH não diferiu entre os grupos, mas ao dividir por idade, os participantes abaixo de 60 anos tiveram redução significativa no pós intervenção e os mais velhos apresentaram pioras relacionadas ao sono. A literatura aponta que a atividade física reduz a gravidade da AOS, melhora a eficiência do sono e sonolência diurna com alterações mínimas no peso corporal.<sup>40-41</sup>

Benoist,<sup>42</sup> ao analisar eficácia da terapia posicional comparado com aparelho oral, observou que ambos foram igualmente eficazes na redução do IAH. No entanto, os autores deixam em aberto a necessidade de pesquisas futuras combinando as duas terapias sugerindo o potencial de eliminar AOS não supino. No quesito adesão, a terapia posicional foi melhor por não apresentar efeitos colaterais. De acordo a literatura, quanto melhor a adesão melhor a eficácia do tratamento.<sup>43-45</sup>

Cipriano e colaboradores comparou CPAP com treinamento físico dividindo os dois grupos em hipertensos e não hipertensos. Os achados mostraram que não houve diferença significativa na sonolência diurna em ambos os grupos, resultado justificado pela curta duração do tratamento.<sup>46</sup>

#### *Impactos na cognição e humor*

Dois estudos investigaram o impacto das intervenções nas funções diurnas e cognição. Ballester relatou melhora nas funções diurnas, energia e reações emocionais no grupo que recebeu CPAP.<sup>38</sup> Os achados de Dalmases mostraram que idosos acima de 65 anos com SAOS grave apresentou prejuízo cognitivo afetando principalmente as tarefas atencionais. Estas dificuldades podem ser revertidas com CPAP que melhora o funcionamento do lobo frontal, mas não apresentou nenhuma melhora com a terapia conservadora.<sup>47</sup> A literatura se empenha em elucidar os impactos da apneia do sono na cognição. Estudos evidenciam que pacientes com AOS apresentam problemas de atenção e declínio na memória de curto e longo prazo,<sup>48-49</sup> queixas relacionadas a controle emocional e motivação,<sup>50</sup> funções executivas e habilidades em novas aprendizagens. Apontam ainda que apneicos apresentam desempenho significativamente pior em testes de memória verbal,<sup>51-52</sup> resolução de problemas e julgamento,<sup>53</sup> flexibilidade e planejamento estratégico.<sup>54</sup>

Além dos prejuízos cognitivos, estudos fizeram levantamento sobre as alterações de humor em pessoas com AOS mostrando prevalência relatada de depressão e ansiedade mesmo em grau leve.<sup>27,55-56</sup> Um estudo de 2004 relatou depressão clinicamente significativa em mais de 40% dos pacientes apneicos.<sup>57</sup> Estes dados correspondem com achados em outros estudos clínicos que identificaram prevalência de depressão e ansiedade em indivíduos com SAOS.<sup>58-60</sup>

Estas evidências reforçam a importância de regular e estabilizar o sono para manutenção da saúde geral. O tratamento adequado e eficaz objetiva melhorar a qualidade do sono, extinguir

as queixas de sonolência diurna e fadiga e também proporcionar bom desempenho cognitivo e controle emocional.

## 6. CONCLUSÃO

As primeiras escolhas para tratamento da SAOS tem sido: CPAP, aparelhos orais e cirurgias. Neste estudo foi demonstrado que os tratamentos conservadores não invasivos, como a higiene do sono, apresentam resultados tão efetivos quanto os invasivos. Estudos posteriores serão necessários para confirmar este resultado validando seu uso como tratamento principal ou também como terapia complementar

### *Principais achados*

Nossa análise mostrou que não é possível apresentar qual intervenção foi realmente melhor porque os verdadeiros valores podem estar entre os negativos e positivos, na maioria dos estudos analisados. SAOS é uma doença multifatorial, e bem como seu tratamento, precisa levar em conta a individualidade e fenotipos de cada paciente.

O CPAP é o tratamento não cirúrgico de maior impacto positivo na saúde global do apneico. Mesmo com menor horas de uso, é mais eficiente que aparelhos orais e tratamento conservador. No entanto, estatisticamente, o impacto do tratamento com CPAP, aparelhos orais e exercícios orofaríngeos não são superiores que o impacto da higiene do sono, terapia posicional, perda de peso e exercício físico nas manifestações clínicas da SAOS. Estes resultados são divergente do encontrado na literatura.

Nosso estudo mostrou que o tratamento conservador reduz o IAH e apresenta uma melhora subjetiva das manifestações clínicas da SAOS, porém, em menor magnitude em relação ao CPAP e aparelhos orais.

### *Limitações*

Embora haja evidências empíricas sobre a efetividade do tratamento com CPAP na melhora das manifestações clínicas, persiste uma série de questões importantes. Nenhum estudo comparou subgrupo de apneicos de diferentes gravidades de AOS, questão identificada por Sánchez, 2008. Com a homogeneidade da gravidade da doença, faixa etária, sexo, ausência ou não de comorbidades fica difícil elucidar a eficácia de qualquer intervenção terapêutica.

A escassez de publicações, dados insuficientes na apresentação dos resultados de alguns estudos, seleção de instrumentos para avaliação mais específicas e duração da intervenção foram fatores limitantes para esta revisão.

As medidas conservadoras com higiene do sono, terapia posicional, dieta e atividade física exigem mudanças de hábitos no estilo de vida. Este importante desafio sem ofertar uma assistência constante e mais duradoura pode fragilizar a eficácia do tratamento.

## 7. REFERÊNCIAS

1. Semelka M; Jonathan W; Floyd R. Diagnosis and Treatment of Obstrutive Sleep Apnea in Adults. American Family Physician. Pennsylvania. Am Fam Physician. 2016, Sep 1;94(5:355-360.
2. Lichuan, et al., Spousal involvement and CPAP adherence: A dyadic perspective. Sleep Medicine Reviews 19 (2015) 67-74. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smr.2014.04.005>.
3. Tan KB, Toh ST, Guilleminault C, Holty JE. A cost-effectiveness analysis of surgery for middle-aged men with severe obstructive sleep apnea intolerant of CPAP. J Clin Sleep Med 2015;11(5):525–535.
4. Chai-Coetzer CL; Luo YM; Antic NA; Zhang XL; Chen BY; He QY; Heeley E; Huang SG; Anderson C; Zhong NS; McEvoy RD. Predictors of long-term adherence to continuous positive airway pressure therapy in patients with obstructive sleep apnea and cardiovascular disease in the SAVE study. SLEEP 2013;36(12):1929-1937.
5. Hoffstein V. Review of oral appliances for treatment of sleep-disordered breathing. Sleep Breath. 2007;11(1):1-22.
6. Millman RP, Rosenberg CL, Carlisle CC, Kramer NR, Kahn DM, Bonitati AE. The efficacy of oral appliances in the treatment of persistent sleep apnea after uvulopalatopharyngoplasty. Chest. 1998;113(4):992-6.
7. Freedman, Neil. Treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Clin Chest Med 31 (2010) 187–201. doi:10.1016/j.ccm.2010.02.012.
8. Jon-Erik C. Holty, Christian Guilleminault. Surgical Options for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea. Med Clin N Am 94 (2010) 479–515. doi:10.1016/j.mcna.2010.02.001.
9. Prinsell JR. Maxillomandibular advancement surgery in a site-specific treatment approach for obstructive sleep apnea in 50 consecutive patients. Chest. 1999;116(6):1519-29.
10. S.Cho, G.S. Kim, J.H. Lee. Psychometric evaluation of the sleep hygiene index: sample of patients with chronic pain, Health Qual. Life Outcomes 11 (2013) 213.

11. J. Shneerson, J. Wright. Lifestyle modification for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst. Rev.* 1 (2001), CD002875.
12. Smith PL, Gold AR, Meyers DA, Haponik EF, Bleecker ER. Weight loss in mildly to moderately obese patients with obstructive sleep apnea. *Annals of Internal Medicine* 1985;103:850-5.
13. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, Carrizo SJ, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012;307:2169-76.
14. Sullivan CE, Issa FG, Berthon-Jones M, Eves L. Reversal of obstructive sleep apnea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet.* 1981;1:862-5.
15. Issa FG, Sullivan CE. Alcohol, snoring and sleep apnea. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 1982;45:353-9.
16. Series F, Roy N, Marc I. Effects of sleep deprivation and sleep fragmentation on upper airway collapsibility in normal subjects. *American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine* 1994;150:481-5.
17. Oksenberg A, Silverberg D, Offenbach D, et al. Positional therapy for obstructive sleep apnea patients: a 6-month follow-up study. *Laryngoscope* 2006; 116: 1995–2000.
18. Kitamura, T.; Miyazaki, S.; Koizumi, H.; Takeuchi, S.; Tabata, T.; Suzuki, H. Sleep hygiene education for patients with obstructive sleep apnea. *Sleep Biol. Rhythm.* 2016, 14, 101–106.
19. Victor, L.D. Treatment of obstructive sleep apnea in primary care. *American Family Physician*, 69 (3), 561-568, 2004.
20. Hauri, J. Peter. Sleep hygiene, relaxation therapy, and cognitive interventions. In Hauri PJ (ed.) *Case studies in insomnia*, New York, NY: Plenum, 65-84, 1992.
21. Jackson, Melinda; Allison Collins; David Berlowitz; Mark Howard; Fergal O'Donoghue; Maree Barnes. Efficacy of sleep position modification to treat positional obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine* 16 (2015) 545–552, Elsevier. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2015.01.008>.

22. A Review by Veasey SC, Guilleminault C, Strohl KP et al. Medical therapy for obstructive sleep apnea: a review by the medical therapy for obstructive sleep apnea task force of the standards of practice committee of the American Academy of Sleep Medicine. *SLEEP* 2006;29(8): 1036-1044.
23. Asher Qureshi, Teofilo L. Lee-Chiong Jr. Medical Treatment of Obstructive Sleep Apnea. *SEMINARS IN RESPIRATORY AND CRITICAL CARE MEDICINE/VOLUME 26, NUMBER 1 2005*.
24. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3a. ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
25. Sánchez, Ana Isabel; Pilar Martínez; Elena Miró; Wayne A. Bardwell, Gualberto Buela-Casal. CPAP and behavioral therapies in patients with obstructive sleep apnea: Effects on daytime sleepiness, mood, and cognitive function. *Sleep Med Rev* 2009; 13 (3): 223 e 33 <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2008.07.002>.
26. Engleman HM, Martin SE, Deary IJ, Douglas NJ. Effect of continuous positive airway pressure treatment on daytime function in sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Lancet* 1994;343:572–5.
27. Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomised placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *Thorax* 1998;53:341–5.
28. Lojander J, Maasilta P, Partinen M, Brander PE, Salmi T, Lehtonen H. Nasal-CPAP, surgery, and conservative management for treatment of obstructive sleep apnea syndrome. A randomized study. *Chest* 1996;110:114–9.
29. Zhao, YY., Rui Wang, Kevin J. Gleason, Eldrin F Lewis, Stuart F. Quan, Claudia M. Toth, Michael Morrical, Michael Rueschman, Jia Weng, James H. Ware, Murray A. Mittleman, Susan Redline. Effect of Continuous Positive Airway Pressure Treatment on Health-Related Quality of Life and Sleepiness in High Cardiovascular Risk Individuals With Sleep Apnea: Best Apnea Interventions for Research (BestAIR) Trial, *Sleep*, Volume 40, Issue 4, 1 April 2017, zsx040, <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx040>.

30. Barbé, Durán-Cantolla, Capote, et al.: Long-term Effect of Continuous Positive Airway Pressure in Hypertensive Patients with Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 181. pp 718–726, 2010 DOI: 10.1164/rccm.200901-0050OC.
31. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BJ, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airways pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 1998;2:CD001106.
32. Redline S, Adams N, Strauss ME, Roebuck T, Winters M, Rosenberg C. Improvement of mild sleep-disordered breathing with CPAP compared with conservative therapy. *AM J RESPIR CRIT CARE MED* 1998;157:858–865.
33. Monasterio, Vidal, Duran, et al.: Effectiveness of Continuous Positive Airway Pressure in Mild Sleep Apnea–Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 164. pp 939–943, 2001.
34. Lee AS; Joon-Hyun Paek, Su-Hyun Han. Sleep hygiene and its association with daytime sleepiness, depressive symptoms, and quality of life in patients with mild obstructive sleep apnea. *Journal of the Neurological Sciences* 359 (2015) 445–449. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jns.2015.10.017>.
35. Jung, SY; Kim, H; Min, JY, Hwang, KJ; Kim, SW. Sleep hygiene-related conditions in patients with mild to moderate obstructive sleep apnea. *Auris Nasus Larynx* 46 (2019) 95–100 – Elsevier. <https://doi.org/10.1016/j.anl.2018.06.003>.
36. Wimms Alison J, Julia L Kelly, Christopher D Turnbull, et al.: Continuous positive airway pressure versus standard care for the treatment of people with mild obstructive sleep apnoea (MERGE): a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* 2019. [https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(19\)30402-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30402-3).
37. Lam, Bing, Kim Sam, Wendy YW Mok, Man Tat Cheung, Daniel YT Fong, Jamie CM Lam, David C L Lam, Loretta YC Yam, Mary SM Ip. Randomised study of three non-surgical treatments in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Thorax* 2007;62:354–359. doi: 10.1136/thx.2006.063644.
38. Ballester, Eugeni, Joan R. Badia, Lourdes Hernández, Eva Carrasco, Juan de Pablo, Consol Fornas, Robert Rodriguez-Roisin, and Josep M. Montserrat. Evidence of the

- Effectiveness of Continuous Positive Airway Pressure in the Treatment of Sleep Apnea/Hypopnea Syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* Vol 159. pp 495–501, 1999.
39. Torres-Castro, R, Jordi Vilaró, Joan-Daniel Martí, et al.: Effects of a Combined Community Exercise Program in Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Randomized Clinical Trial. *J. Clin. Med.* 2019, 8, 361; doi:10.3390/jcm8030361.
40. Iftikhar, I.H.; Kline, C.E.; Youngstedt, S.D. Effects of exercise training on sleep apnea: A meta-analysis. *Lung.* 2014, 192, 175–184.
41. Mendelson, M.; Bailly, S.; Marillier, M.; Flore, P.; Borel, et al.: Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Objectively Measured Physical Activity and Exercise Training Interventions: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front. Neurol.* 2018, 9, 73
42. Benoist Linda, Maurits de Ruiter, Jan de Lange, Nico de Vries. A randomized, controlled trial of positional therapy versus oral appliance therapy for position-dependent sleep apnea. *Sleep Medicine* 34 (2017) 109 e 117. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2017.01.024>
43. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis* 1993;147:887–95.
44. Pepin JL, Krieger J, Rodenstein D, et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. A European prospective study of 121 patients. *Am J Respir Crit Care Med* 1999;160:1124–9.
45. Engleman HM, Wild MR. Improving CPAP use by patients with the sleep apnoea/hypopnoea syndrome (SAHS). *Sleep Med Rev* 2003;7:81–99.
46. Cipriano LHC, Ytalo Gonçalves Borges, Helder Mauad, Maria Teresa Martins de Araújo, José Geraldo Mill, Sonia Alves Gouvea. Effects of short-term aerobic training versus CPAP therapy on heart rate variability in moderate to severe OSA patients. *Society for Psychophysiological Research, Psychophysiology.* 2021;58:e13771. <https://doi.org/10.1111/psyp.13771>.
47. Dalmases Mireia, Cristina Solé-Padullés, Marta Torres, et al.: Effect of CPAP on Cognition, Brain Function, and Structure Among Elderly Patients With OSA - A

- Randomized Pilot Study. CHEST 2015; 148(5):1214-1223. ClinicalTrials.gov; No.: NCT01826032.
48. Daurat A, Huet N, Tiberge M. Metamemory beliefs and episodic memory in obstructive sleep apnea syndrome. *Psychol Rep* 2010;107:289-302.
  49. Bédard M, Montplaisir J, Richer F, Rouleau I, Malo J. Obstructive sleep apnea syndrome: Pathogenesis of neuropsychological deficits. *J Clin Exp Neuropsychol.* 1991; 13:950–964.
  50. Chen CW, Yang CM, Chen NH. Objective versus subjective cognitive functioning in patients with obstructive sleep apnea. *Open Sleep J* 2012;5:33-42.
  51. Cynthia F. Salorio , Desiree A. White , Jay Piccirillo , Stephen P. Duntley & Matthew L. Uhles (2002) Learning, Memory, and Executive Control in Individuals With Obstructive Sleep Apnea Syndrome, *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 24:1, 93-100, DOI: 10.1076/jcen.24.1.93.973.
  52. Kielb Stephanie A., Sonia Ancoli-Israel, George W. Rebok, and Adam P. Spira. Cognition in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome (OSAS): Current Clinical Knowledge and the Impact of Treatment. *Neuromolecular Med.* 2012 September ; 14(3):. doi:10.1007/s12017-012-8182-1.
  53. Alvarez, J. A., & Emory, E. (2006). Executive function and the frontal lobes: A meta-analytic review. *Neuropsychology Review*, 16, 17–42.
  54. Saunama'ki, T., Himanen, S. L., Polo, O., & Jehkonen, M. (2009). Executive dysfunction in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *European Neurology*, 62, 237–242.
  55. Vaessen Tim JÁ, Sebastiaan Overeem, Margriet M. Sitskoorn. Cognitive complaints in obstructive sleep apnea. *Sleep Medicine Reviews* 19 (2015) 51-58. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2014.03.008>.
  56. Barnes M, Houston D, Worsnop J et al. A randomised controlled trial of continuous positive airway pressure in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:773–80.39.

57. Barnes M, McEvoy R.D, Banks S, Tarquinio N, Murray C.G, Vowles N, *et al.* Efficacy of positive airway pressure and oral appliance in mild to moderate obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*, 170 (2004), pp. 656-664.
58. Doherty LS, Kiely JL, Lawless G, McNicholas WT. Impact of nasal continuous positive airway pressure therapy on the quality of life of bed partners of patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2003;124:2209–14.63.
59. Akashiba T, Kawahara S, Akahoshi T *et al.* Relationship between quality of life and mood or depression in patients with severe obstructive sleep apnea syndrome. *Chest* 2002;122:861–5.
60. Borak J, Cieslicki JK, Koziej M, Matuszewski A, Zielinski J. Effects of CPAP treatment on psychological status in patients with severe obstructive sleep apnoea. *J Sleep Res* 1996;5:123–7.22.