RAFAELA GARCIA SANTOS DE ANDRADE

Repercussões da máscara nasal e oronasal sobre a patência da via aérea superior durante uso de pressão positiva contínua para o tratamento de pacientes com apneia obstrutiva do sono

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho

São Paulo

2016

RAFAELA GARCIA SANTOS DE ANDRADE

Repercussões da máscara nasal e oronasal sobre a patência da via aérea superior durante uso de pressão positiva contínua para o tratamento de pacientes com apneia obstrutiva do sono

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

Programa de Pneumologia

Orientador: Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho

São Paulo

2016

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Andrade, Rafaela Garcia Santos de

Repercussões da máscara nasal e oronasal sobre a patência da via aérea superior durante uso de pressão positiva contínua para o tratamento de pacientes com apneia obstrutiva do sono / Rafaela Garcia Santos de Andrade. -- São Paulo, 2016.

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

Programa de Pneumologia.

Orientador: Geraldo Lorenzi Filho.

Descritores: 1.Apneia do sono tipo obstrutiva 2.Pressão positiva contínua nas vias aéreas 3.Terapêutica 4.Máscaras 5.Endoscopia 6.Transtornos do sono

USP/FM/DBD-130/16

Dedicatória

Ao meu esposo e cúmplice, **Bruno**. Obrigada por todo o seu apoio e incentivo durante toda esta jornada. Sem suas palavras de amor e carinho a caminhada teria sido bem mais difícil. Amo você!

Aos meus filhos, **Arthur e Lis**. Presentes de Deus na minha vida. Mesmo ainda pequenos me ensinam sem palavras. Amo vocês!

Aos meus pais, **Amauri e Marizete**. Por toda a plantação que fizeram em minha vida, certamente esta tese é fruto de todo trabalho e dedicação que investiram em minha vida. Vocês são exemplos de pessoas íntegras e irrepreensíveis. Amo vocês!

Thiago e Diogo, que além de irmãos são meus amigos e **SEMPRE** me ajudam e socorrem quando preciso. Amo vocês!

A todos os **pacientes**, que contribuíram para que este sonho se tornasse realidade.

A **Deus**, meu pai. Que me sonda e me conhece no meu mais íntimo. E sempre tem pensamentos de paz ao meu respeito para me dar o fim que eu desejo. Ao **Espírito Santo**, meu amigo, companheiro que me ensina todas as coisas.

Agradecimentos

Ao **Dr. Geraldo Lorenzi Filho** por gentilmente ter me orientado por este caminho. Sua dedicação, paciência e disposição são admiráveis. Obrigada por todo tempo e orientação disponibilizados, você é um exemplo para mim.

A minha **Família**, meu porto seguro. Obrigada por toda paciência e palavras de incentivo, vocês são essenciais na minha vida. Em especial, ao meu irmão Diogo, que sempre me salvou nas inúmeras figuras que tive que fazer e refazer.

Aos Amigos **Janduey e Eliane de Araújo** pelas inúmeras vezes que me ajudaram com os meninos na escola para que eu tivesse mais tempo livre para me dedicar ao trabalho.

Ao **Dr. Pedro Genta** por todo tempo e conhecimento compartilhados. Por ter iniciado esta linha de pesquisa no laboratório do sono.

A **Dra. Fernanda e Dra. Vivien**, companheiras de protocolo. Obrigada por todo empenho e dedicação na coleta dos exames. A conclusão deste trabalho também pertence a vocês.

A **Henrique Moriya**, engenheiro da Escola Politécnica da Universidade de São Paulo, que gentilmente disponibilizou seu tempo e seu conhecimento na elaboração de uma ferramenta para análise do fluxo oronasal.

A **Dra. Priscila Sardinha**, por todas as polissonografias laudadas e horas dedicadas a este trabalho.

Aos **amigos do Laboratório do Sono**, vocês foram fundamentais na conclusão deste trabalho. Obrigada por todas as palavras de incentivo, pela troca de conhecimento, pelas boas risadas e momentos de descontração que tivemos juntos. Vocês fizeram desta caminhada mais suave.

Aos técnicos de polissonografia **Paulo, Robson e Fabiana** pela amizade, dedicação e por sempre estarem disponíveis a ajudar afim de que tudo desse certo, obrigada!

A **Vanderléa**, mais conhecida como vandinha. Obrigada pela amizade e por sempre estar disponível a nos ajudar. Seu trabalho é muito importante para nós.

Aos professores **Dr. Rogério de Souza, Dr. Mario Terra Filho e Dr. Carlos Roberto Ribeiro Carvalho** pela oportunidade de ter participado como aluna do Programa de Pós Graduação em Pneumologia.

A todos os **pacientes**, que participaram voluntariamente deste estudo. Obrigada pela confiança e por terem dedicado o seu tempo. Na verdade, vocês são o cerne de tudo isso.

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 Annelise Carneiro da Cunha, Maria Júlia 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

Lista de Tabelas

Lista de Figuras

Resumo

Abstract

1	Introdução	2
1.1	Apneia Obstrutiva do Sono	2
1.2	Fisiopatologia.....	4
1.3	Sonoendoscopia	6
1.4	Tratamento.....	8
1.4.1	Tratamentos Gerais.....	8
1.4.2	Tratamento com pressão positiva	9
1.4.3	Interfaces.....	11
2	Objetivos	19
3	Métodos.....	21

3.1	Pacientes	21
3.2	Avaliações Iniciais.....	21
3.2.1	Polissonografia Basal.....	22
3.3	Sonoendoscopia	23
3.4	Mudança na rota de fluxo do CPAP	29
3.5	Avaliação da imagem.....	30
3.6	Análise estatística	34
4	Resultados	37
5	Discussão	47
5.1	Obstrução da via aérea superior durante a rota oronasal.....	48
5.2	Padrão do fluxo respiratório dos ensaios durante o CPAP transmitido pela rota oronasal	50
5.3	Sítio de obstrução da via aérea superior	50
5.4	Pontos fortes e limitações do estudo	52
5.5	Considerações finais e perspectivas futuras.....	54
6	Conclusão	57
7	Anexos	59
7.1	Anexo A - Carta de aprovação Comitê de ética	59

7.2	Anexo B – Termo de consentimento livre e esclarecido	60
7.3	Anexo C – Ficha de avaliação inicial	65
7.4	Anexo D – Tabela de referência para conversão de pixels em área e em comprimento	70
7.5	Anexo E - Tabela sumário do padrão de fluxo respiratório de todos os pacientes durante os <i>ensaios</i> na rota oronasal.....	71
8	Referências	74

Apêndices

Apêndice 1 Artigo de revisão (publicado no Jornal Brasileiro de
Pneumologia)

Apêndice 2 Impact of acute changes in CPAP flow route in sleep apnea
treatment (Aceito para publicação no Chest Journal)

Lista de Abreviaturas

AASM	Academia Americana de Medicina do Sono
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
CPAP	Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
DP	Desvio Padrão
IAH	Índice de Apneia Hipopneia
IMC	Índice de Massa Corpórea
InCor	Instituto do Coração
Pcrit	Pressão Crítica de Fechamento da Faringe
SpO ₂	Saturação Periférica de Oxigênio
VAS	Via Aérea Superior
vs	<i>versus</i>

Lista de Tabelas

Tabela 1 - Características antropométricas e da polissonografia basal.....37

Tabela 2 - Comparação da diferença entre as áreas e distâncias da orofaringe em diferentes rotas de CPAP45

Lista de Figuras

Figura 1: Registro de 120 segundos de polissonografia de um paciente apresentando apneias obstrutivas.	3
Figura 2: Registro de 120 segundos de polissonografia de um paciente apresentando hipopneias.	3
Figura 3: Desenho esquemático que ilustra o conceito do resistor de Starling.	6
Figura 4: Imagem da nasoendoscopia na região da orofaringe	7
Figura 5: CPAP nasal.....	9
Figura 6: Hipnograma de uma noite com CPAP	10
Figura 7: Imagem dos modelos de máscarasde CPAP.....	13
Figura 8: Desenho que ilustra os diferentes tipos de máscaras de CPAP....	14
Figura 9: Resumo da polissonografia, em sono natural, durante titulação de CPAP com máscara nasal e oronasal e nasoendoscopia.....	16
Figura 10: Desenho esquemático propondo aplicação de CPAP por máscara oronasal..	17
Figura 11: Máscara oronasal customizada com dois compartimentos independentes	23
Figura 12: Esquema que representa o desenho do estudo... ..	25
Figura 13: Imagem que ilustra a máscara oronasal customizada e válvula stopcock.....	26
Figura 14: Paciente monitorizado pela polissonografia utilizando a máscara oronasal customizada..	27

Figura 15: Um dia de coleta	28
Figura 16: Aparelhagem utilizada para desenvolver o método de conversão de <i>pixels</i> em área e em comprimento	31
Figura 17: Fotos do papel milimetrado.....	31
Figura 18: Tela do programa Image Pro Plus® para delimitar área.	32
Figura 19:Tela do programa Image Pro Plus® para delimitar comprimento..	32
Figura 20: Imagem de nasoendoscopia na região da orofaringe com as medidas de área e comprimento.....	34
Figura 21: Fluxograma que mostra de cima para baixo, pacientes recrutados, estudados e o padrão de fluxo predominante..	39
Figura 22: Exemplos das curvas de fluxo.	40
Figura 23: Gráfico que mostra a porcentagem de respiração nasal durante os ensaios oronasais	42
Figura 24: Imagem da orofaringe nas rotas de CPAP nasal, oronasal e oral.	43
Figura 25:Gráfico a área retroglossal e a distância entre a epiglote e base da língua nas rotas de CPAP nasal, oronasal e oral.....	44

Resumo

Andrade RGS. *Repercussões da máscara nasal e oronasal sobre a patência da via aérea superior durante uso de pressão positiva contínua para o tratamento de pacientes com apneia obstrutiva do sono* [Tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2016.

Introdução: A aplicação de Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas Superiores (CPAP) durante o sono é o padrão ouro no tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) e foi primeiramente descrito utilizando uma máscara nasal. No entanto, na prática clínica a máscara oronasal é comumente. Este estudo foi desenhado para determinar os efeitos agudos da mudança de rota de fluxo do CPAP de nasal para oronasal e oral na patência da via aérea superior durante o sono em pacientes com AOS. Nós hipotetizamos que a pressão transmitida pelo compartimento oral da máscara oronasal pode comprometer a eficácia do CPAP no tratamento da AOS por empurrar a língua posteriormente. **Métodos:** Dezoito pacientes (idade 44 ± 9 anos, índice de massa corpórea de $33,8 \pm 4,7$ kg / m², índice de apneia-hipopneia $49,0 \pm 39,1$ eventos/hora) dormiram com máscara oronasal customizada com dois compartimentos (nasal e oral) selados e independentes conectados a uma válvula multidirecional. O sono dos pacientes foi monitorizado pela polissonografia e induzido por baixas doses de midazolam ($3,1 \pm 2,2$ mg). O CPAP nasal foi titulado até a pressão de manutenção das vias aéreas superiores. A rota de fluxo do CPAP foi mudada de nasal para oronasal ($n = 18$) e oral ($n = 16$) durante o sono. A área retroglossal foi continuamente observada durante a nasoendoscopia. **Resultados:** O CPAP nasal ($14,8 \pm 4,1$ cmH₂O) foi suficiente para estabilizar a via aérea superior em todos os pacientes. Em contraste, o CPAP oronasal e oral promoveram eventos obstrutivos em 12 (66,7%) e 14 (87,5%) pacientes, respectivamente. Quando o CPAP foi transmitido pela rota oronasal e oral houve uma redução progressiva e significativa na distância

entre a epiglote e a base da língua e na área retroglossal em comparação com a respiração estável durante a rota nasal. **Conclusões:** Mudanças agudas na rota de fluxo do CPAP nasal para as rotas oronasal e oral induzem eventos obstrutivos e diminuem as dimensões da orofaringe em pacientes com AOS durante o sono. A máscara oronasal pode comprometer a efetividade do CPAP no tratamento da AOS.

Descritores: 1. apneia do sono tipo obstrutiva; 2. pressão positiva contínua nas vias aéreas; 3. terapêutica; 4. máscaras; 5. endoscopia; 6. transtornos do sono.

Abstract

Andrade RGS. *Impact of the nasal and oronasal mask on the patency of the upper airway during continuous positive airway pressure on treatment of patients with obstructive sleep apnea* [Tese]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo";2016.

Introduction: Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) is the gold standard treatment for obstructive sleep apnea (OSA) and was conceived to be applied by nasal route only. However, in clinical practice the oronasal mask is commonly used. This study was designed to determine the acute effects of changing the nasal CPAP route to oronasal and oral in upper airway patency during sleep in patients with. We hypothesized that the pressure transmitted by the oral compartment of oronasal mask will push the tongue backwards and will compromise CPAP effectiveness in OSA treatment. **Methods:** Eighteen patients with OSA (age: 44 ± 9 years, body mass index: 33.8 ± 4.7 Kg/m², apnea-hypopnea index: 49.0 ± 39.1 events/hour) slept with a customized oronasal mask with a nasal and oral sealed compartments connected to a multidirectional valve. Sleep was monitored by full polysomnography and induced by low dosis of midazolam (3.1 ± 2.2 mg). Nasal CPAP was titrated up to holding pressure and flow route was changed to oronasal (n = 18) and oral route (n = 16) during sleep. Retroglossal area was continuously observed by nasoendoscopy. **Results:** Nasal CPAP (14.8 ± 4.1 cmH₂O) was able to stabilize breathing in all patients. In contrast, CPAP delivered by oronasal and oral route promoted obstructive events in 12 (66.7%) and 14 (87.5%) patients, respectively. Compared to stable breathing during nasal route, there was a significant and progressive reduction in the distance between epiglottis and tongue base and the retroglossal area when CPAP was delivered by oronasal and oral route, respectively. **Conclusions:** CPAP delivered by oronasal route may compromise CPAP effectiveness to treat OSA.

Descriptors: 1. sleep, apnea, obstructive; 2.continuous positive airway pressure; 3. therapeutics; 4. masks; 5 endoscopy;6 sleep disorders.

1 INTRODUÇÃO

1 Introdução

1.1 Apneia Obstrutiva do Sono

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é caracterizada por obstruções repetidas parciais (hipopneias) ou completas (apneias) da faringe, associada à dessaturação de oxigênio e fragmentação do sono [1,2]. A polissonografia é o exame padrão ouro para o diagnóstico da AOS e consiste no registro simultâneo de variáveis eletroencefalográficas, de tônus muscular e movimentação ocular para estagiamento do sono e de variáveis respiratórias como oximetria de pulso, movimentação torácica e abdominal e cânula de pressão (para registro do fluxo aéreo) para avaliação dos eventos respiratórios [1]. O evento de apneia obstrutiva é caracterizado na polissonografia como ausência de fluxo aéreo, pelo sinal da cânula de pressão e concomitante movimentação das cintas de esforço torácica e abdominal. Hipopneia é caracterizada na polissonografia como redução parcial do fluxo aéreo pelo sinal da cânula de pressão. O principal parâmetro gerado pelo polissonografia é o índice de apneia e hipopneia (IAH), que indica o número de eventos (apneia + hipopneia) por hora de sono. O IAH é considerado normal de 0 - 5 eventos /h. O IAH de 5 -14, 15 – 29, >30 eventos /h classifica a AOS em leve, moderada e grave, respectivamente [3]. As imagens abaixo exemplificam um registro durante a noite de um paciente com AOS.

1 Introdução

Figura 1: Registro de 120 segundos de polissonografia de um paciente apresentando apneias obstrutivas (em rosa). Observe as interrupções do fluxo aéreo, mas com persistência de esforço respiratório (canais de cintas de esforço torácica e abdominal), terminando com despertares. Há queda da saturação de oxigênio (SpO_2), a qual tipicamente está atrasada em relação ao início da apneia. Este fenômeno se deve à reserva pulmonar de oxigênio, que é reduzida no decorrer da apneia.

Definição das abreviaturas: C3- M2, eletroencefalografia; Lower-Ribcage, tônus muscular; Cannula/Thermistor, fluxo respiratório; Thorax/Abdomen, cintas para monitorização de movimentação torácica e abdominal; SpO2, oximetria de pulso;

Figura 2: Registro de 120 segundos de polissonografia de um paciente apresentando hipopneias (em amarelo). Observe reduções do fluxo aéreo e a persistência de esforço respiratório, queda da saturação de oxigênio e despertar.

A síndrome da AOS é caracterizada por uma IAH entre 5 e 15 eventos/hora associado a algum sinal ou sintoma, que podem ser sonolência excessiva diurna, ronco, apneias presenciadas, sono não reparador, fadiga, ou um IAH maior que 15 eventos/hora de sono independente da presença de sintoma [3].

AOS é um problema de saúde pública em função da sua alta prevalência e graves consequências, quando não tratada. Um estudo com amostra representativa de adultos da cidade de São Paulo, que realizou polissonografia em 1042 indivíduos encontrou que, aproximadamente, 1 em cada 3 adultos (32,8%) preencheram os critérios para síndrome de AOS [4]. Mais recentemente um estudo, que realizou polissonografia domiciliar em 2121 indivíduos consecutivos na Suíça, com idade entre 40 – 85 anos, mostrou que a prevalência da apneia obstrutiva do sono moderada-grave (IAH > 15 eventos/hora de sono foi de 23,4 % nas mulheres e 49,7 % nos homens [5]. A AOS pode levar a múltiplas consequências, incluindo sono fragmentado e não reparador, sonolência excessiva diurna, perda da qualidade de vida e aumento de complicações cardiovasculares, como, por exemplo, hipertensão arterial sistêmica, arritmia cardíaca e risco aumentado de mortalidade [6,7,8,9].

1.2 Fisiopatologia

As razões para o colapso das vias aéreas superiores durante o sono em pacientes com AOS são múltiplas e não totalmente compreendidas. O colapso

das vias aéreas superiores depende das características anatômicas, da instabilidade ventilatória durante o sono e do controle neuromuscular do calibre da via aérea superior [10]. O modelo do resistor de Starling pode ajudar no entendimento da obstrução da via aérea superior. O resistor de Starling consiste em dois tubos rígidos intermediados por um tubo colapsável. Os tubos rígidos representam, no caso, o nariz e a traqueia, estruturas ósseas e cartilaginosas interpostas pela faringe, que é um tubo muscular e colapsável (Figura 3A). É importante observar que o conceito do resistor de Starling envolve variações de pressão na região proximal e a resistência e diâmetro dos tubos são fixos. O fluxo através da via aérea superior é proporcional ao gradiente pressórico, através de todo o circuito. Nesse modelo, a pressão crítica de fechamento (P_{crit}) é a pressão em que ocorre o fechamento total da faringe [11]. A tendência ao colapso da faringe depende tanto das pressões no nariz e na traqueia, como também das pressões em torno da faringe. Quando a P_{crit} é maior que a pressão no nariz e traqueia ocorre o colapso da via área superior (Figura 3B). Quando a pressão no nariz e na traqueia são maiores que a P_{crit} o fluxo de ar ocorre normalmente (Figura 3C).

Figura 3: Desenho esquemático ilustra o conceito do resistor de Starling. **A:** Dois tubos rígidos (nariz e traqueia) intermediados por um tubo colapsável (faringe). **B:** Colapso da faringe, em **C:** Via aérea superior pervia. Esquema adaptado de Gleadhill et al. 1991 [12]

1.3 Sonoendoscopia

Neste trabalho e em estudos anteriores utilizamos a sonoendoscopia como ferramenta para a análise da via aérea superior e por tal motivo este tema merece alguns esclarecimentos. A sonoendoscopia foi primeiramente descrita em 1991, por Croft e Pringle [13], com o objetivo de identificar e triar pacientes que seriam beneficiados pelo tratamento cirúrgico dos distúrbios respiratórios do sono. A técnica, tridimensional, envolve a indução farmacológica do sono e uma visualização direta da via aérea durante o dia, usando um endoscópio de fibra óptica flexível e inserido em uma das narinas. O endoscópio pode ser posicionado em diferentes níveis da via aérea: palato

mole, tonsilas, base da língua e epiglote, detectando diferentes níveis de obstrução [14,15].

Desde então, muitos estudos têm demonstrado que a sonoendoscopia é uma ferramenta segura e útil na avaliação da obstrução da via aérea superior, auxiliando, portanto, no diagnóstico da AOS.

Figura 4: Imagem da nasoendoscopia na região da orofaringe mostrando a parede posterior da faringe, epiglote e base da língua.

Nosso Laboratório vem estudando a indução do sono com baixas doses de midazolam, que mostrou ser uma alternativa para a determinação da colapsabilidade da faringe (Pcrit) e para a sonoendoscopia. A Pcrit determinada durante o dia, após a indução do sono com midazolam, é válida e similar à Pcrit

obtida durante o sono natural. A arquitetura do sono, após a indução do sono com baixas doses de midazolam, é semelhante ao sono natural [16]. O midazolam é um sedativo benzodiazepínico com meia vida de 3 horas [17] e amplamente utilizado como hipnótico por via oral ou para sedação em procedimentos ambulatoriais, como endoscopia digestiva e broncoscopia. É utilizado para indução do sono e endoscopia da faringe (sonoendoscopia), a fim de se determinar os sítios de obstrução [18,19].

1.4 Tratamento

1.4.1 Tratamentos gerais

Muitos são os tratamentos disponíveis para a AOS e levam em consideração a gravidade da doença. O tratamento envolve medidas simples como a perda de peso naqueles indivíduos com sobrepeso ou obesidade, evitar álcool ou sedativos, dormir na posição lateral. [20]. Dispositivos de avanço mandibular são amplamente utilizados, tendo maior benefícios na AOS leve e moderada [21]. Muitas técnicas cirúrgicas também estão disponíveis para o tratamento desta doença [22]. Mais recentemente, a terapia miofuncional, que envolve exercícios orofaríngeos com a fonoaudióloga, foram descritos para AOS leve e moderada [23,24] e a estimulação do nervo hipoglosso que mostrou ser eficaz na redução da gravidade da AOS [25].

1.4.2 Tratamento com pressão positiva

A aplicação de pressão positiva contínua (CPAP), na via aérea superior de forma não invasiva durante o sono, é considerada o tratamento padrão ouro para pacientes com AOS moderada a grave. O tratamento da AOS com CPAP foi primeiramente descrito por Sullivan, em 1981 [26]. A ideia chave era que a pressão positiva, quando aplicada através do nariz, funcionasse como uma tala pneumática capaz de manter a via aérea superior (VAS) aberta, empurrando o palato mole anteriormente.

Figura 5: Desenho adaptado de Sullivan, 1981 [26]. Ilustra o paciente com apnéia obstrutiva do sono (esquerda) e em seguida (à direita) em uso da pressão positiva com a via aérea superior completamente aberta.

O CPAP elimina os eventos respiratórios obstrutivos e foi testado em inúmeros trabalhos, sendo capaz de diminuir a sonolência excessiva diurna, risco cardiovascular, melhora a capacidade cognitiva e qualidade de vida [27,28,29].

Figura 6: Hipnograma de uma noite que mostra a primeira metade da noite sem o CPAP. Durante a primeira metade da noite, o paciente apresenta apneias e hipopneias com dessaturações importantes. Na segunda metade da noite, foi colocado o CPAP com diminuição dos eventos obstrutivos e a saturação de oxigênio se manteve estável.

Apesar de eliminar a AOS, a efetividade do CPAP é totalmente dependente da adesão, ou seja, o número de horas em que o aparelho é utilizado por noite. Infelizmente, a adesão à terapia com CPAP é extremamente variável (46-80%) [30,31]. Os fatores preditores de adesão ao CPAP são

múltiplos e incluem a gravidade da AOS, o grau de sonolência excessiva diurna, o estado socioeconômico, o nível de compreensão da terapia pelo paciente e o modelo da máscara [32,33,34,35].

1.4.3 Interfaces

Muitos pacientes com AOS apresentam obstrução nasal [36] sendo intolerante à máscara nasal. O uso da máscara oronasal é comum na prática clínica e aparentemente parece funcionar [37]. As máscaras nasal, oronasal e almofadas intranasais são os modelos de máscaras mais comumente conhecidos e estão representadas na Figura 7 e 8. Os materiais que compõem estas máscaras vão desde o silicone, gel, até tecidos, com o intuito de torná-las extremamente leves e confortáveis. Em geral, são formadas pelo encaixe de suas peças, sendo de fácil manuseio por parte dos pacientes. São comumente encontradas nos tamanhos P, M e G e fixadas ao rosto do paciente por fitas de velcro® ajustáveis. Possuem um porto exalatório que evita a reinalação do gás carbônico.

A máscara nasal recobre exclusivamente o nariz e deve circundá-lo de maneira a não comprimir a asa do nariz, ficando imediatamente superior ao lábio superior e próximo ao ângulo do olho. A maior parte das máscaras nasais possui um apoio de testa como componente estabilizador da máscara. Este ponto de apoio permite que 2 fitas paralelas partam da região superior para

fixar a máscara, e mais duas fitas da região inferior, compondo uma fixação em 4 pontos.

As almofadas nasais, ou *pillow* nasal, consistem em duas almofadas intranasais e surgiram como uma alternativa à máscara nasal por ser menor e ter menos contato com a face. Dela partem 2 fitas para fixar a máscara na região superior e posterior da cabeça, compondo uma fixação em 2 pontos.

A máscara oronasal recobre o nariz e a boca e permite que o paciente respire, tanto pelo nariz quanto pela boca. A interface oronasal deve estar posicionada próxima ao ângulo do olho, permeando toda a lateral do nariz até a boca e terminar abaixo do lábio inferior do paciente, permitindo que o paciente abra a boca. As máscaras oronasais, em geral, possuem apoio de testa como componente estabilizador da máscara. Este ponto de apoio permite que partam 2 fitas paralelas da região superior para fixar a máscara, e mais duas fitas da região inferior, compondo uma fixação em 4 pontos. As interfaces oronasais foram descritas, inicialmente, em situações de ventilação não invasiva para pacientes com insuficiência respiratória e alta demanda ventilatória [38]. Em um segundo momento, elas passaram a ser utilizadas em pacientes com AOS. A máscara oronasal tem sido progressivamente utilizada, pois muitos pacientes com AOS relatam algum grau de obstrução nasal [36] e consequentemente uma porcentagem de respirações orais [39].

A interface exclusivamente oral é conhecida como oracle®. É feita de silicone e lembra o formato de uma borboleta que se posiciona entre os lábios e os dentes. Da máscara oral partem 2 fitas em direção à região posterior da

cabeça para fixá-la ao rosto do paciente. A oracle® tem um componente posicionador da língua, que mantém a língua estabilizada e evita obstruções ao fluxo de CPAP. Na prática clínica, a máscara exclusivamente oral é pouco utilizada.

Figura 7: Imagem dos modelos de máscaras disponíveis no mercado. **A** Máscara Nasal. **B** Máscara Oronasal. **C** *Almofadas intranasais* Nasal. **D** Máscara Oral.

Figura 8: Desenho que ilustra os diferentes tipos de máscaras. A máscara nasal. B pillow nasal. C máscara oronasal e em D máscara oral.

Recentemente, o nosso grupo do Laboratório do Sono – InCor descreveu um caso que ilustra claramente a nossa inquietação quanto a efetividade da máscara oronasal. Paciente do sexo masculino, 69 anos, com AOS grave (76 eventos/hora) e saturação mínima de oxigênio 58%. Em titulação manual da pressão de CPAP, no laboratório do sono com máscara oronasal, a pressão alcançou 16 cmH₂O com IAHI residual de 32 eventos/hora e saturação mínima de oxigênio de 78%. O paciente retornou ao laboratório do sono e fez novo exame de titulação, sendo que, na primeira metade da noite, com máscara nasal e na segunda metade da noite, com máscara oronasal. A pressão de 7 cmH₂O com a máscara nasal foi suficiente para eliminar os

eventos respiratórios. Em contraste, a pressão de 16 cmH₂O com a máscara oronasal foi insuficiente para eliminar os eventos respiratórios. Levantamos então, a hipótese de que a língua estava sendo projetada para trás. Submetemos o paciente a um exame de sonoendoscopia para observar a região da orofaringe, sendo que a primeira parte com máscara nasal e a segunda com máscara oronasal. Com a máscara nasal, a orofaringe estava aberta com pressão de 7 cmH₂O enquanto que, com a máscara oronasal com pressão de 16 cmH₂O, a orofaringe estava parcialmente fechada devido à posteriorização da base da língua (Figura 9) [40].

Figura 9: Resumo da polissonografia, em sono natural, durante titulação da pressão positiva contínua em vias aéreas (CPAP) – na parte de cima. Imagens da sonoendoscopia – na parte de baixo, usando máscara nasal e oronasal. Durante a primeira parte do exame de titulação, CPAP nasal de 7 cmH_2O controlando adequadamente os eventos obstrutivos. Durante a segunda parte do exame foi usada a máscara oronasal. Observe a persistência dos eventos obstrutivos, mesmo com a elevação da pressão até 16 cmH_2O . A imagem de endoscopia capturada enquanto era usado o CPAP nasal de 7 cmH_2O mostra uma orofaringe aberta. Em contraste, a imagem tirada com a máscara oronasal, com pressão de 16 cmH_2O , mostra a base da língua disposta posteriormente, empurrando a epiglote e estreitando significativamente a luz da via aérea. Publicado em *European Respiratory Journal*, 2012 [40].

Definição das abreviaturas: SpO_2 saturação arterial de oxigênio medido por oxímetro de pulso. CA apneia central. OA apneia obstrutiva. MA apneia mista. Hypo hipopneia. PAP pressão arterial pulmonar. REM movimento rápido dos olhos. Os eventos respiratórios são mostrados em segundos.

Em recente revisão da literatura publicada no *Jornal Brasileiro de Pneumologia* [41], que segue anexada (Anexo E), concluímos que a máscara oronasal requer maiores níveis de pressão terapêutica de CPAP, mantém níveis maiores de IAH residual e os pacientes que usam este modelo de

máscara tem uma menor adesão, em número de horas por noite, do CPAP. Entretanto, na prática clínica, a máscara oronasal é comumente indicada para pacientes que referem respirar pela boca.

O nosso estudo se propõe a testar a hipótese de que a mudança aguda na rota de fluxo de nasal para oronasal e oral, em pacientes com AOS, pode interferir na eficácia do CPAP, no tratamento de pacientes com AOS.

Figura 10: Desenho esquemático propondo aplicação de CPAP por máscara oronasal. O esquema sugere que o CPAP quando transmitido por máscara oronasal pode empurrar a língua para trás e causar obstrução.

2 Objetivos

Determinar o efeito agudo da mudança de rota do CPAP em pacientes com diagnóstico de AOS em uso de CPAP durante sono induzido sobre o:

- Padrão de fluxo respiratório;
- Dimensões da orofaringe observada diretamente pela nasoendoscopia.

3 Métodos

3.1 Pacientes

Foram recrutados pacientes de ambos os sexos, maiores de 18 anos, com diagnóstico de AOS, que foram encaminhados ou que estão em acompanhamento no Grupo de Distúrbios do Sono da Disciplina de Pneumologia do Instituto do Coração – InCor. Foram excluídos os pacientes com doenças cardíacas e/ou pulmonares graves, diabetes, história de operações nasais, deformidades craniofaciais, história de obstrução nasal fixa e índice de massa corpórea (IMC) $> 40 \text{ kg/m}^2$. Os pacientes foram submetidos a uma anamnese detalhada, exame físico e nasoendoscopia.

O Comitê de Ética do Instituto do Coração aprovou o protocolo (SDC: 3830.12.086/ CAPPesq) (Anexo A). O consentimento livre e esclarecido foi obtido de todos os participantes do estudo (Anexo B).

3.2 Avaliações Iniciais

Todos os indivíduos foram submetidos à avaliação clínica e antropométrica detalhada, que incluiu idade, peso, altura e medidas da circunferência do pescoço e abdominal. O IMC foi calculado peso/altura^2 . Antecedentes mórbido-pessoais, medicações em uso, sintomas nasofaríngeos (Anexo C).

Todos os pacientes foram submetidos a uma avaliação clínica, aplicação de questionário e polissonografia diagnóstica, seguida pela sonoendoscopia, com CPAP pela manhã.

Foram aplicados os seguintes questionários:

- Questionário de Sonolência Excessiva Diurna de Epworth, que avalia sonolência excessiva diurna subjetiva, sendo positivo quando acima de 10 pontos (Anexo C);
- Questionário de Berlim, que avalia entre o risco alto ou baixo risco para AOS (Anexo C).

3.2.1 Polissonografia Basal

O paciente dormiu no laboratório do sono para realizar uma polissonografia padrão de noite inteira (Embla Systems Inc.,USA), com o intuito de determinar características basais do sono e quantificar a gravidade da apneia. O paciente foi monitorizado com eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiografia submentoniana e tibial, eletrocardiograma, oximetria de pulso, medidas de fluxo (termístor e cânula de pressão), cintas de esforço respiratório abdominal e torácica.

A apneia foi definida pelas regras da Academia Americana de medicina do sono (AASM), pela redução completa do fluxo (termístor) por pelo menos 10s e hipopneia por uma redução do fluxo > 30% (cânula de pressão) por

pelo menos 10s, associado a uma dessaturação de oxigênio de 3 pontos ou um despertar. O IAH foi definido para cada paciente [42].

3.3 Sonoendoscopia

Os pacientes foram avaliados na manhã seguinte à polissonografia completa, usando o mesmo sistema de monitorização, exceto pela cânula nasal e o termístor. O paciente foi convidado a dormir em supino, com a cabeça em posição neutra, usando uma máscara oronasal customizada (7900, Hans Rudolph, Kansas City, MO).

Figura 11: Máscara oronasal customizada com dois compartimentos independentes e selados. Em cada compartimento foi acoplado um pneumotacógrafo para avaliação das curvas de fluxo nasal e oral.

A máscara oronasal possui dois compartimentos (oral e nasal) independentes e selados. Para garantir uma boa fixação da máscara e

menos vazamentos, utilizamos uma cola (GBPI, Los Angeles, CA) entre a máscara e a pele do paciente. Dois pneumotacógrafos (3700A, Hans Rudolph, Kansas City, MO) conectados a transdutores de pressão diferencial (MP45-14-871, Validyne, Northridge, CA) foram ligados ao compartimento nasal e oral da máscara. A outra extremidade dos dois pneumotacógrafos foi ligada a um CPAP (Philips, Respironics, Murrysvil, PA) através de uma válvula multidireccional (Hans Rudolph, Kansas City, MO) (Figura 12). A válvula foi suspensa por braço mecânico, a fim de proporcionar conforto ao paciente e permitir que o pesquisador pudesse mudar a rota de fluxo sem contato com o paciente. O conjunto de transdutor diferencial de pressão/pneumotacógrafo foi calibrado utilizando uma seringa de 1 L (Hans Rudolph, Kansas City, MO). Os sinais de fluxo foram registrados por um sistema de aquisição de dados com uma frequência de amostragem de 200 Hz (LabVIEW, National Instruments, Austin, TX, EUA). Os 2 sinais de fluxo (nasal e oral) foram enviados para um computador exclusivo, bem como para o sistema de polissonografia. Os vazamentos de ar da máscara e entre os compartimentos foram meticulosamente excluídos por uma série de testes. Foram feitos testes preliminares para certificar ausência de vazamento:

- Inspeção por palpação e visualmente pelos investigadores e perguntado para o paciente sobre a presença de vazamentos
- Com o CPAP em 10 CmH₂O acoplado ao compartimento oral, foi pedido ao paciente que prendesse a respiração por alguns segundos. Foi então observado se existia algum fluxo pelo pneumotacógrafo nasal e oral. Depois

o procedimento foi repetido de forma inversa para garantir que não houve vazamentos entre os compartimentos.

O endoscópio ultra *slim* (2,8 mm de diâmetro, BFXP 160 F, Olympus, Japão) foi inserido na máscara, através de uma entrada específica, para visualização direta das vias aéreas superiores. O endoscópio foi posicionado a 10 mm da epiglote, com a ajuda de um fio guia numerado, passado pelo canal de trabalho do endoscópio. O vídeo (29,97 cenas/seg.) (510, Pinnacle Systems, USA) foi enviado para um computador exclusivo.

Figura 12: Esquema que representa o desenho do estudo. O paciente dormiu monitorizado com a PSG usando o CPAP, com máscara customizada com dois compartimentos (nasal e oral) independentes e selados (em destaque). O sinal de fluxo e da PSG foi enviado para um computador exclusivo. A região retroglossal foi diretamente visualizada pela nasoendoscopia..

Figura 13: Imagem que ilustra a máscara oronasal customizada e válvula stopcock que permite mudar a rota de fluxo do CPAP sem contato com o paciente

Figura 14: Paciente monitorizado pela polissonografia utilizando a máscara oronasal customizada. Dois pneumotacógrafos em cada compartimento acoplados a válvula multidirecional ligada ao CPAP. Braço mecânico que segura a válvula multidirecional e o nasoendoscópio e permite mudar a rota do CPAP sem contato com o paciente.

Figura 15: Imagem que exemplifica um dia de coleta com aquisição dos dados da polissonografia, fluxo e nasoendoscopia.

Depois de colocar a máscara oronasal e posicionar o endoscópio, o sono foi induzido por infusão intravenosa de midazolam, que foi lentamente titulado até ser observado na tela do computador o início do sono. A infusão de midazolam foi interrompida no início do sono e seria reiniciada se o paciente despertasse por mais de 2 minutos, como descrito anteriormente [16]. O CPAP foi inicialmente titulado com a rota de fluxo nasal para abolir a limitação de fluxo. Depois de pelo menos 2 minutos de sono estável (fase 2), a rota de CPAP foi mudada na seguinte sequência: de nasal para oral, de oral para o oronasal, de oronasal para oral e de oral para nasal. O paciente permaneceu pelo menos 2 minutos em cada rota de CPAP, que chamamos de *ensaio*. A sequência foi realizada duas vezes. O volume corrente foi medido em valores absolutos, utilizando uma rotina personalizada (Matlab,

The MathWorks, EUA) e um filtro Savitzky-Golay. Ao final do protocolo a pressão de manutenção da via aérea superior, pressão esta que mantém a via aérea plenamente aberta, foi titulada na rota de fluxo oronasal e oral.

3.4 Mudança na rota de fluxo do CPAP

Cada paciente teve pelo menos 3 *ensaios* durante a rota oral e oronasal.. O padrão respiratório em cada *ensaio* foi reconhecido de acordo com os critérios da AASM [42], em eventos obstructivos quando hipopneia e apneia foram observadas. O evento mais grave (hipopneia/apneia) caracterizou o *ensaio*. A respiração estável foi caracterizada pela permanência da respiração sem restrição fluxo e sem eventos obstructivos durante o *ensaio*. Os pacientes foram, então, divididos em um grupo de respiração estável ou no grupo de eventos obstructivos, levando em consideração o padrão de 2 dos 3 *ensaios*.

Durante a rota oronasal, o paciente pode respirar pelo nariz ou pela boca, então quantificamos a porcentagem de ventilação nasal e oral no trecho anterior (30 segundos) ao primeiro evento obstructivo ou durante a respiração estável depois da transição da rota, de acordo com a classificação de cada *ensaio*. Com este fim, utilizamos a fórmula: $(\text{volume corrente nasal} / (\text{volume corrente nasal} + \text{volume corrente oral}) \times 100)$ para quantificar a porcentagem de respiração nasal.

3.5 Avaliação da imagem

Atualmente não existe um método exato para medir a área do lúmen da via aérea superior. Isono *et al.* avaliaram a área do espaço retropalatal e retrolingual, por meio de imagens adquiridas pela fibra óptica do aparelho de endoscopia, em distâncias previamente definidas entre a ponta da fibra óptica e a região a ser analisada [43,44]. A distância entre a ponta do endoscópio e o sítio de observação é mensurada utilizando um fio guia, através do canal de aspiração do endoscópio. Nestas fotografias, os espaços retropalatal e retrolingual são delimitados por meio de um programa de análise de imagem (ImagePro Plus 4.5.0.29, USA) e os valores em *pixels* são convertidos em distâncias (mm) e área (mm²), utilizando uma tabela de referência previamente construída com imagens obtidas de papel milimetrado em alturas pré-estabelecidas. A técnica foi, então, reproduzida pelo nosso grupo.

Figura 16: A e B: 1: notebook com software para gravação das imagens , 2: trolley, 3: videobroncoscópio, 4: fibra óptica, 5: papel milimetrado, 6: fita métrica.

Figura 17: A, B, C e D: fotos de papel milimetrado obtidas em diferentes distâncias entre a ponta da fibra óptica e a superfície do papel (A: 5 mm de distância, B: 10 mm, C: 15 mm e D: 20 mm).

3 Métodos

Figura 18: Tela parcial do programa ImagePro Plus. Uma área específica de cada imagem foi manualmente delimitada para obtenção da quantidade de *pixels* (valores apresentados na coluna “área”).

Figura 19: Tela parcial do programa ImagePro Plus. Um comprimento em linha reta de cada imagem foi manualmente delimitado para obtenção da quantidade de *pixels* (valores apresentados na coluna “comprimento”).

Um investigador cego, que não conhecia em que rota de fluxo o paciente estava, nem o IAH do paciente, analisou a gravação do vídeo e escolheu a imagem com a menor área de secção transversal para cada rota

de fluxo. A média da área transversal dos 3 *ensaios* foi feita para cada rota de fluxo do CPAP. A análise das imagens foi calculada por meio da delimitação da área da orofaringe em um software comercial (ImagePro 4.5.0.29, EUA) e a comparação foi feita com um papel milímetro com a mesma distância [43,44], levando em consideração a nossa tabela de referência para conversão de *pixels* em comprimento e área (Anexo D). Cinco medidas foram feitas. Em primeiro lugar, a distância entre a epiglote e a parede posterior da faringe (A), a distância entre a base da língua e a epiglote (B) e a distância latero lateral (C) e as áreas compreendidas entre a base da língua e parede posterior da faringe (retroglossal), entre a parede posterior da faringe e epiglote (epiglote).

Figura 20: Imagem de nasoendoscopia na região da orofaringe. A linha A: distância entre a epiglote e parede posterior da faringe, B: distância entre epiglote e base da língua e C: distância entre as paredes laterais da faringe. Em branco, as áreas entre a parede posterior da faringe e epiglote, denominada retroglossal e a área compreendida entre a parede posterior da faringe e epiglote, denominada epiglote.

3.6 Análise estatística

Os dados foram expressos em média $\pm$ desvio padrão ou mediana (25 – 75 centil), quando apropriado. Para comparar as medidas obtidas de área e comprimento para os três diferentes grupos (nasal, oronasal e oral) utilizamos o teste não paramétrico de Friedman (Conover, 1999). Para as variáveis que apresentaram uma diferença significativa no teste de Friedman utilizamos o teste de wilcoxon pareado para verificar quais grupos foram diferentes, dois a dois. O teste para análise de variância de medidas

repetidas foi utilizado para testar diferença entre a pressão de manutenção do CPAP durante as rotas nasal, oronasal e oral. O pacote estatístico utilizado foi R Core Team, 2013. A significância estatística foi estabelecida em $p < 0,05$.

4 Resultados

Um total de 25 indivíduos foram recrutados, um paciente foi excluído por obstrução nasal com hipertrofia de cornetos bilateral e desvio de septo a direita grau III observada em nasoendoscopia, um paciente por não ter AOS e cinco por problemas técnicos com o sinal de fluxo ou do vídeo. As características antropométricas e gravidade da AOS dos 18 pacientes estudados estão descritos na Tabela 1.

Tabela 1. Características antropométricas e da polissonografia basal

		<i>mínimo – máximo</i>
Nº. De Pacientes	18	
Homens, %	55	
Idade, anos	44 ± 9	30 – 61
IMC, kg/m ²	33,8 ± 4,7	26,7 – 43,2
Circunferência do pescoço, cm	41 ± 4	32 – 50
IAH, eventos por hora	49,0 ± 39,1	5,1 – 122,4
Min. SaO ₂ , %	81,4 ± 9,1	52,0 – 91,0
Epworth	12 ± 6	2 – 22

Valores são expressos em média ± DP. IMC: índice de massa corpórea; IAH: índice de apneia e hipopneia. Min SaO₂: saturação mínima.

O tempo médio do exame de nasoendoscopia com CPAP foi de 27,9 $\pm$ 7,7 min e a dose média de midazolam foi de 3,1 $\pm$ 2,2 mg. Todos os pacientes apresentaram uma respiração estável durante CPAP nasal com pressão média de 14,8 $\pm$ 4,1 cmH₂O (intervalo: 7,0-20,0 cmH₂O).

Dezoito e 16 pacientes tiveram pelo menos 3 *ensaios* válidos com o CPAP na rota oronasal e oral, respectivamente. Na rota oral 2 pacientes tiveram dados insuficientes para análise por instabilidade do sono durante a coleta. Seis dos 18 pacientes apresentaram respiração estável durante o CPAP oronasal. Em contraste, a maioria dos pacientes (n = 12) apresentaram eventos obstrutivos (predominantemente hipopneias em 6 pacientes e apneias em 6 pacientes) durante a rota oronasal. Apenas 2, dos 16 pacientes, apresentaram respiração estável durante o CPAP oral. Enquanto que, 14 pacientes apresentaram eventos obstrutivos (predominantemente hipopneias em 4 pacientes e apneias em 10 pacientes). O fluxograma dos pacientes que foram recrutados, incluídos e o padrão de fluxo predominante de cada paciente, assim como o padrão de cada *ensaio* está sumarizado na figura 21.

Figura 21: Fluxograma que mostra de cima para baixo, pacientes recrutados, estudados e o padrão de fluxo predominante. O padrão de fluxo de todos os ensaios esta demonstrado nas caixas da última linha.

Figura 22: Exemplos das curvas de fluxo. Em **A** paciente em respiração estável caracterizando o *ensaio* como respiração estável durante o CPAP nasal. Em **B e C** os *ensaios* foram caracterizados como eventos obstrutivos e aconteceram durante a rota oronasal. Em **B** observamos hipopneias e em **C** apneias.

A análise da porcentagem da respiração nasal em cada *ensaio*, individualmente, durante o CPAP transmitido pela rota oronasal foi expressa em mediana (25 - 75 centil) e esta demonstrada na Figura 23. Todos os *ensaios* com <50% de respiração nasal apresentaram eventos obstrutivos. Em contraste, *ensaios* com >50% de respiração nasal apresentaram respiração estável. Entretanto, muitos *ensaios* apresentaram eventos obstrutivos mesmo com respiração nasal predominante ou até 100% de respiração nasal imediatamente antes (30 segundos) ao evento respiratório durante o CPAP oronasal.

A dimensão da orofaringe foi determinada por nasoendoscopia em todos os pacientes. O efeito da rota no qual o CPAP foi transmitido nas dimensões da orofaringe em um paciente esta exemplificado na Figura 24.

Figura 24: Imagem da via aérea superior na região retroglotal durante a rota nasal, oronasal e oral. Uma redução significativa na área retroglotal foi observada. Área retroglotal nas rotas nasal (7,88 mm²), oronasal (2,41 mm²) e oral (0,0 mm²). A linha branca delimita as áreas retroglotal e da epiglote. A: distância entre a epiglote e parede posterior da faringe. B: distância entre a epiglote e a base da língua C: distância entre as paredes laterais da faringe.

Os dados do grupo mostraram uma redução importante na distância entre a epiglote e a base da língua durante o CPAP oronasal e oral quando comparado ao CPAP nasal (Figura 25A). Houve uma redução significativa na área retroglotal durante o CPAP oronasal e oral quando comparado ao CPAP nasal (Figura 25B).

Figura 25: Em **A**, a distância entre a epiglote e a base da língua, em **B**, área retroglossal durante o CPAP transmitido pelas rotas nasal, oronasal e oral. Cada ponto representa a média da distância entre a epiglote e a base da língua (**A**) e a média da área retroglossal (**B**) obtida dos 3 *ensaios* de cada paciente nas rotas nasal, oronasal e oral. As barras representam a mediana (25 - 75 centil) do grupo. * $p < 0.05$

Em contraste, não houve diferença significativa entre as distâncias entre epiglote e parede posterior da faringe, entre as paredes laterais da faringe e a área da epiglote quando comparado as rotas nasal, oronasal e oral (Tabela 2).

Tabela 2 - Comparação da diferença entre as áreas e distâncias da orofaringe durante o CPAP nasal, oronasal e oral.

	Nasal	Oronasal	Oral	p 1	p 2	p 3
Retroglossal, mm ²	15,0 (11,8 – 46,7)	8,1 (1,5 – 15,7)	2,3 (0,0 – 5,0)	0,0290	0,0092	0,7436
Epiglote, mm ²	4,7 (1,4 -10,9)	0,3 (0,0 – 1,9)	0,0 (0,0 – 0,5)	1,0000	0,2979	0,5966
Dist. A, mm	1,1 (0,5 – 2,3)	0,1 (0,0 – 0,6)	0,0 (0,0 – 0,3)	0,9399	0,8999	0,8209
Dist. B, mm	0,7 (0,2 – 1,7)	0,1 (0,0 – 1,0)	0,0 (0,0 – 0,0)	0,0145	0,0084	0,7798
Dist. C, mm	5,3 (4,9 – 10,2)	4,2 (1,0 – 5,3)	1,9 (0,0 – 3,3)	0,2522	0,1928	0,7436

Os dados estão expressos em mediana (25 – 75 centil). A: distância entre a epiglote e a parede posterior da faringe. B: distância entre a epiglote e base da língua. C: distância entre as paredes laterais da faringe. p1 nasal vs oronasal, p2 nasal vs oral e p3 oronasal vs oral. Nível de significância adotado $p < 0.05$.

A pressão de manutenção da via aérea superior foi titulada durante o CPAP oronasal e oral em 10 pacientes ao final do protocolo. Dois pacientes, durante a rota oronasal, permaneceram com limitação de fluxo mesmo com a pressão de CPAP de 20 cmH₂O. Durante a rota oral 4 pacientes apresentaram eventos respiratórios mesmo com a pressão de CPAP de 20 cmH₂O e 1 paciente não dormiu durante a titulação de CPAP na rota oral. A pressão de manutenção nos pacientes que tiveram todos os dados (n=9) foi de 14,1±3,5, 16,1±3,7 e 17,2±4,0 durante a rota nasal, oronasal e oral, respectivamente ($p = 0,003$). A comparação *post hoc* mostrou que a pressão de manutenção durante a rota nasal foi diferente das demais rotas, enquanto que a pressão de manutenção na rota oronasal e oral não alcançaram diferença estatística.

5 Discussão

Nosso estudo foi desenhado para avaliar o impacto agudo da mudança na rota de fluxo do CPAP nasal para a rota de fluxo oronasal e oral durante o sono, em pacientes tratados para AOS. Como esperado, o CPAP nasal foi capaz de estabilizar a ventilação em todos os pacientes. Em contraste, a maioria dos pacientes apresentaram eventos obstrutivos quando a rota de fluxo foi alterada para oronasal (66,7%) e oral (87,5%). Em comparação com CPAP nasal, a observação direta das vias aéreas superiores avaliada por nasoendoscopia mostrou uma obstrução progressiva das vias aéreas superiores, no nível da área retroglossal, durante a rota de fluxo oronasal e oral. A obstrução ocorreu em razão de um deslocamento posterior da língua, como demonstrado pela redução significativa na distância entre epiglote e base da língua. A pressão de CPAP que mantém a via aérea pérvia em 9 pacientes durante a rota oronasal e oral foi significativamente maior que na rota nasal. Em 2 e 4 pacientes a titulação da pressão de manutenção na rota oronasal e oral, respectivamente, foi difícil. Estes pacientes apresentaram eventos obstrutivos mesmo com a pressão de CPAP de 20 cmH₂O. Por fim, os *ensaios* oronasais avaliados individualmente mostraram que a respiração estável aconteceu em *ensaios* com respiração exclusivamente nasal. Os eventos respiratórios aconteceram tanto nos *ensaios* com respiração oral predominante quanto nos *ensaios* com respiração nasal predominante, surpreendendo-nos. Nossos resultados

obtidos durante a mudança aguda da rota de fluxo são consistentes com a hipótese de que a máscara oronasal pode comprometer a efetividade do CPAP no tratamento da AOS.

5.1 Obstrução da via aérea superior durante a rota oronasal

As razões pelas quais o CPAP oronasal pode induzir a obstrução das vias aéreas superiores não são totalmente compreendidas. Uma possibilidade é que a máscara oronasal pode empurrar o queixo e a língua para trás, induzindo a obstrução das vias aéreas superiores [45]. A estabilização mandibular pode diminuir a colapsabilidade da orofaringe nas regiões retropalatal e retroglossal durante o sono induzido [46]. Manter a mandíbula estável pode ainda reduzir a resistência da via aérea superior [45] e o nível da pressão de CPAP [47]. Durante o nosso estudo esta variável foi bem controlada, porque foi utilizada uma máscara customizada que estabiliza o queixo e o percurso do fluxo foi alterado sem contato com o paciente. No entanto, não fomos capazes de controlar a abertura mínima boca. A abertura da boca está associada a uma redução significativa nas áreas de secção transversal retropalatal e retroglossal em indivíduos acordados [48] e com uma pressão crítica de fechamento da faringe mais positiva durante o sono [49] e sedação com midazolam [50]. Um estudo recente com 38 pacientes que já tratavam a AOS com CPAP mostrou que o uso da máscara oronasal no tratamento da AOS predispõe o paciente a abrir mais a boca durante o sono [51]. Em contraste, o CPAP nasal reduz o

tempo de sono despendido com respiração oral [52], assim como reduz a amplitude de abertura da boca [53]. A explicação mais atraente para o nosso resultado é que o CPAP oronasal aplica pressão positiva, tanto na nasofaringe como na orofaringe, anulando o gradiente pressórico e os efeitos do CPAP no tratamento da AOS, permitindo assim, que a língua e palato mole se desloquem para trás e causem obstrução da via aérea superior [54,55]. Apoiando essa hipótese, Smith et al. mostraram que o CPAP oronasal foi incapaz de abrir a via aérea superior mesmo com pressões de CPAP superiores à pressão crítica de fechamento da faringe obtida com a máscara nasal [56]. Em linha com esta observação Ebben, et al. constataram recentemente que, em contraste com CPAP nasal, o CPAP oronasal não foi capaz de abrir a via aérea superior em pacientes com AOS e acordados avaliados por exame de ressonância magnética [57]. Em adição, outros estudos [58,59] corroboram o nosso achado em 9 pacientes, que a pressão de manutenção foi em média 2.0 cmH₂O mais alta do que com a máscara nasal. Portanto, nossos resultados são compatíveis com o conceito de que a máscara oronasal aumenta a resistência das vias aéreas superiores [45] e pode induzir a eventos obstrutivos. Nossos resultados podem ajudar a explicar a recente observação feita em pacientes com AOS, que mesmo sendo tratados com o CPAP com máscara oronasal, persistem com sintomas clínicos [60].

5.2 Padrão do fluxo respiratório dos ensaios durante o CPAP transmitido pela rota oronasal

Durante a rota de fluxo oronasal o paciente pode respirar através do nariz ou através da boca. Levando em consideração esta situação, também testamos a hipótese de que os eventos obstructivos seriam precedidos pela respiração predominantemente oral. Em linha com esta hipótese, todos os pacientes que respiraram predominantemente pela boca, imediatamente antes ao evento obstructivo, apresentaram eventos de hipopneia ou apneia. No entanto, muitos pacientes que respiraram predominantemente ou até 100% pelo nariz, imediatamente antes ao evento obstructivo, apresentaram obstrução da via aérea superior (Figura 22). Especulamos que a pressão positiva possa ter sido transmitida pela boca e empurrado a língua para trás, apesar de não existir nenhum fluxo detectável. No entanto, futuros estudos são necessários para elucidar tal achado.

5.3 Sítio de obstrução da via aérea superior

O local de obstrução da via aérea superior é variável e tem sido amplamente discutido na literatura. A avaliação da região de colapso comumente é feito ou por sonoendoscopia ou por ressonância magnética durante o sono. A maior parte dos estudos parecem concordar que o colapso da região retropalatal é o mais frequente, seguido do colapso da região retroglossal [61,62]. Pacientes que apresentam colapso em vários

níveis da via aérea superior ao mesmo tempo tem o IAH significativamente maior [61,63]. As obstruções na porção retrolingual e as obstruções combinadas em mais de um sítio parece ser uma situação bem mais frequente em estudos que fazem a indução do sono com sedativos do que em estudos que utilizam o sono natural [64,65]. Kavcic, et al. mostraram em estudo com 20 pacientes com AOS durante o sono natural e ressonância magnética, que nos casos onde o palato mole estava encostado na base da língua durante o evento respiratório foi observado um estreitamento importante do espaço retrolingual. Enquanto que, nos pacientes onde o palato mole não encostava na base da língua não houve estreitamento da região retrolingual durante o evento respiratório [62]. Estudos de imagem anteriores mostraram que a obstrução retrolingual sempre vem combinada com obstrução retropalatal [66,67]. No nosso estudo foi avaliado apenas a região retroglossal, que sofreu uma redução significativa em suas dimensões durante o CPAP oronasal e oral quando comparado ao CPAP nasal (Figura 23 e 24). Mais estudos são necessários no sentido de avaliar o impacto do CPAP oronasal nos demais níveis da via aérea superior.

A posição que o paciente dorme parece ter influência direta no local de obstrução. Lee, et al. mostrou em estudo com sono induzido com midazolam em 85 indivíduos que na posição supina a estrutura que mais contribui com a obstrução da via aérea superior é o palato mole seguido pela base da língua, enquanto que na posição lateral é a parede lateral da faringe. A prevalência de obstrução no palato mole, base da língua e na laringe, na altura da epiglote diminui significativamente quando a posição do

indivíduo é mudada de supino para decúbito lateral [68]. Em concordância Safiruddin, et al. mostrou que a simples rotação da cabeça quer para a direita, quer para a esquerda diminui significativamente a colapsabilidade da via aérea superior [69].

A obstrução da via aérea superior durante o sono em pacientes com AOS não é um processo constante e contínuo, pelo contrário, é um processo dinâmico que pode acontecer em vários níveis da via aérea superior e de diversas maneiras. A obstrução pode se dar no sentido ântero - posterior, latero – lateral e de forma concêntrica. Elucidando que este é um assunto complexo e que pode variar de acordo com as características individuais de cada paciente.

5.4 Pontos fortes e limitações do estudo

Nosso estudo apresenta pontos fortes e limitações que merecem ser destacados.

Um dos pontos mais fortes do nosso estudo é a observação direta da via aérea superior durante o sono, através do exame de nasoendoscopia, que permite a verificação em tempo real do fenômeno. Outro ponto foi a aquisição do fluxo por pneumotacógrafos independentes para o nariz e a boca. São poucos os estudos que usam esta mesma metodologia.

O presente estudo tem várias limitações. Estudamos pacientes com AOS durante o sono induzido, usando baixas doses de midazolam que

poderiam, pelo menos em teoria, promover a obstrução das vias aéreas superiores. Contudo, nosso grupo mostrou, previamente, que a pressão crítica de fechamento da faringe, um marcador claro da colapsibilidade das vias aéreas superiores, é semelhante durante o sono natural e durante o sono induzido por baixas doses de midazolam [16]. Além disso, o CPAP nasal foi capaz de abolir os eventos obstrutivos e estabilizar a via aérea em todos os pacientes. Outra limitação é que, por causa do grande número de variáveis, fizemos a opção de manter fixos, ao longo de todo o estudo, os níveis pressóricos de CPAP, utilizando a pressão de CPAP que manteve a via aérea estável durante a rota de fluxo nasal. É possível que pressões mais elevadas fossem suficientes para eliminar os eventos obstrutivos durante a rota oronasal. Por outro lado, houve vários pacientes que foram difíceis na titulação da pressão de manutenção na rota oronasal e oral, o que sugere que o aumento dos níveis de CPAP não necessariamente elimina a AOS. Além disso, a sequência fixa que foi usada (nasal - oral - oronasal) durante o estudo pode ter influenciado nos resultados. A observação de que a obstrução das vias aéreas superiores foi mais grave durante a rota oral do que durante a rota oronasal é consistente com a hipótese de que a rota oral pode comprometer a eficácia do CPAP (Figura 23). Outro ponto é que nós só avaliamos a via aérea superior na região retroglossal. É possível que o CPAP, quando transmitido através da rota de fluxo oronasal, também tenha impacto na área retropalatal. Em nosso estudo só foram incluídos pacientes sem obstrução nasal durante as mudanças agudas na rota de fluxo do CPAP. É concebível que o comportamento das vias aéreas superiores

durante o sono seja diferente em pacientes com obstrução nasal, que são necessariamente respiradores orais e já utilizam o CPAP com máscara oronasal há algum tempo. Por fim, quando o CPAP foi transmitido exclusivamente para o nariz ou para a boca, por causa da válvula multidirecional a outra rota foi mantida obstruída, o que é ligeiramente diferente do que ocorre clinicamente. Por exemplo, ao usar um CPAP nasal, a boca pode ser aberta para a pressão atmosférica. No entanto, a boca normalmente permanece fechada ou pode ser ajudada a permanecer fechada através de uma queixeira.

5.5 Considerações finais e perspectivas futuras

A AOS é uma doença muito prevalente na população geral e o CPAP é o padrão ouro no tratamento desta doença. A interface tem ação direta na adesão e eficácia do tratamento da AOS com CPAP. Nosso estudo mostra que a alteração aguda da rota de fluxo durante o sono a partir da rota nasal para oronasal e oral, induz a eventos obstrutivos e diminui as dimensões da orofaringe.

Nosso estudo levanta sérias preocupações, mas não permite a extrapolação direta e conclusões definitivas sobre a prática clínica do CPAP oronasal no tratamento da AOS. Pacientes que tem AOS e são tratados com a máscara oronasal devem ser acompanhados de perto e cuidadosamente. Estudos futuros são necessários para esclarecer por que alguns pacientes

que já usam a máscara oronasal estão, aparentemente, bem adaptados e vêm sendo tratados adequadamente.

6 CONCLUSÃO

6 Conclusão

Mudanças agudas na rota de fluxo do CPAP, durante o sono, de nasal para oronasal e oral:

- Induz a eventos obstrutivos caracterizados como hipopneia e apneia na maior parte dos pacientes;
- Diminui a distância entre a epiglote e a base da língua e o tamanho da área da orofaringe.

Nosso estudo levanta um alerta que o CPAP transmitido pela rota oronasal pode comprometer a eficácia do tratamento da AOS.

7 Anexos

7.1 Anexo A - Carta de aprovação Comitê de ética

Hospital das Clínicas da FMUSP 3830/12/086
Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq

PROJETO DE PESQUISA

Título: REPERCUSSÕES DA MÁSCARA NASAL E ORONASAL SOBRE A PATÊNCIA DA VIA AÉREA SUPERIOR DURANTE USO DE PRESSÃO POSITIVA CONTINUA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO.
Pesquisador Responsável: Geraldo Lorenzi-Filho **Versão:** 2
Pesquisador Executante: Rafaela Garcia Santos de Andrade **CAAE:** 08327912.0.0000.0068
Co-autores: Pedro Rodrigues Genta
Finalidade Acadêmica: Doutorado
Instituição: HCFMUSP
Departamento: COMISSÃO CIENTÍFICA DO INCOR

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Registro on-line: 9810
Número do Parecer: 191.808
Data da Relatoria: 01/02/2013 Ad-referendum
Apresentação do Projeto: Projeto muito bem apresentado, mostra embasamento adequado da literatura.
Objetivo da Pesquisa: Bem elaborados e claros
Avaliação dos Riscos e Benefícios: Adequado
Comentários e Considerações sobre a Pesquisa: Projeto é exequível.
Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória: Foi solicitado aos pesquisadores que reformulassem o termo de consentimento livre e esclarecido com termos mais simples, a fim de facilitar a compreensão dos pacientes. As modificações foram realizadas adequadamente
Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações: Modificações realizadas.
Situação do Parecer: Aprovado
Necessita Apreciação da CONEP: Não
Considerações Finais a critério do CEP: Em conformidade com o item IX.2 da Resolução CNS nº 196/96 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

São Paulo, 01 de Fevereiro de 2013

Prof. Dr. Luiz Eugênio Garcez Leme
Coordenador
Comissão de Ética para Análise de
Projetos de Pesquisa-CAPPesq

Rua Dr. Ovídio Pires de Campos, 225 - Prédio da Administração - 5º andar
CEP 05403-010 - São Paulo - SP.
55 11 2661-7585 - 55 11 2661-6442 ramais: 16, 17, 18 | marcia.carvalho@hc.fm.usp.br

COMISSÃO CIENTÍFICA
RECEBIDO
01/02/13
CAPPesq

7.2 Anexo B – 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 (____) _____

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 (____) _____

DADOS SOBRE A PESQUISA

3. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: REPERCUSSÕES DA MÁSCARA
NASAL E ORONASAL SOBRE A PATÊNCIA DA VIA AÉREA SUPERIOR DURANTE USO DE

PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.

PESQUISADOR : Geraldo Lorenzi Filho

CARGO/FUNÇÃO: Prof. Livre docente/ Diretor do Laboratório do Sono InCor

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 52063

UNIDADE DO HCFMUSP: Serviço de Pneumologia

4. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO	X	RISCO MÉDIO	☐
RISCO BAIXO	☐	RISCO MAIOR	☐

5.DURAÇÃO DA PESQUISA : Novembro 2012 a Novembro 2014

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 visa avaliar os efeitos da máscara que cobre só o nariz e da máscara que cobre o nariz e boca no tamanho da sua garganta quando administrado o dispositivo de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), que é o tratamento padrão para apneia obstrutiva do sono.

A apneia obstrutiva do sono caracteriza-se pelo colapso repetido da garganta durante o sono. Esta doença pode acarretar diversos problemas para a saúde como, por exemplo, cansaço, sonolência e doenças cardiovasculares. O tratamento de 1ª opção para a apneia obstrutiva do sono é o aparelho de CPAP. Ele funciona como uma bomba pneumática que mantém a garganta aberta durante todo o sono. Apesar de haver diversas opções de máscaras para serem usadas com o CPAP, a efetividade pode não ser igual. Alguns estudos mostraram que a máscara que cobre o nariz e a boca pode exigir maior pressão de CPAP do que a máscara que cobre só o nariz, por exemplo. No presente estudo, pretendemos comparar o tamanho da área da garganta quando você estiver utilizando a máscara que cobre só o nariz ou só a boca, e que cobre a boca e nariz ao mesmo tempo. Caso

concorde em participar do estudo, você responderá algumas perguntas sobre problemas de saúde passados e/ou atuais, medicamentos que usa normalmente, problemas nasais e sobre o risco de cochilar durante o dia. Você fará uma série de exames para avaliar seu sono. Os exames são os seguintes:

Avaliação endoscópica sob sono induzido: Você deverá estar de jejum por pelo menos 6 horas. O seu nariz e sua garganta serão anestesiados com xilocaína tópica. Será feita uma punção venosa para aplicação de soro com uma dose baixa de sedativo (midazolam) que vai fazer você dormir por aproximadamente 40 minutos. Durante este exame, seu sono será monitorizado através de eletrodos colocados na cabeça e a respiração através de cintas no tórax e abdômen. O seu nariz e sua garganta serão examinados por um aparelho endoscópico fino e flexível, que permite-nos olhar diretamente o nariz e a garganta. Esse aparelho é parecido com o aparelho de endoscopia que é usado para quem tem problemas de estômago. A diferença é que esse aparelho é mais fino e é colocado diretamente pelo nariz. Você usará uma máscara especial que cobrirá o seu nariz e boca. Esta máscara nos permitirá direcionar o fluxo de ar exclusivamente pelo nariz, exclusivamente pela boca ou para ambos. O endoscópio será passado através da máscara e chegará até o seu nariz. A máscara será conectada a um aparelho de CPAP. Pode haver um pequeno desconforto quando for trocado o fluxo de ar do nariz para boca ou vice-versa, o que pode fazer com que você desperte. Todo o exame será registrado no computador e filmado, o que nos permitirá medir o tamanho da área da sua garganta. O risco do exame é baixo, você estará sob contínua vigilância médica e em caso de necessidade será administrado oxigênio pelo nariz. Não será realizado nenhum corte ou biópsia, ou até mesmo cirurgia durante o exame. O exame envolve apenas um desconforto (incômodo) à passagem do aparelho pelo nariz. Após o exame, será necessário um breve repouso de aproximadamente 30 minutos, no laboratório do sono até passar o efeito da medicação por completo. De forma semelhante a um exame de

endoscopia do estômago, você precisará de um acompanhante para ir para casa após o exame. Você não deverá dirigir qualquer tipo de automóvel, operar máquinas ou nem mesmo exercer atividades que exijam muita atenção.

Em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecer eventuais dúvidas. O principal investigador é o *Dr. Geraldo Lorenzi Filho* que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44 - 7º andar (Laboratório do Sono). Telefone(s) 11 26615486. Caso tenha 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: 3069-6442 ramais 16, 17, 18 ou 20 – e-mail: cappesq@hcnet.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 neste estudo serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgado a identificação de nenhum paciente. Você terá o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais e finais do estudo.

Não há despesas pessoais para o participante em qualquer fase do estudo, incluindo exames e consultas. Também não há compensação financeira relacionada à sua participação. Se existir qualquer despesa adicional, ela será absorvida pelo orçamento da pesquisa. O pesquisador se compromete a utilizar os dados e o material coletado somente para esta pesquisa.

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

Acredito ter sido suficientemente informado a respeito das informações que li ou que foram lidas para mim, descrevendo o estudo” REPERCUSSÕES DA MÁSCARA NASAL E ORONASAL SOBRE A PATÊNCIA DA VIA AÉREA SUPERIOR DURANTE

USO DE PRESSÃO POSITIVA CONTÍNUA PARA O TRATAMENTO DE PACIENTES COM APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO.”

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 hospitalar quando necessário. 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 ____ / ____ / ____

7.3 Anexo C – Ficha de avaliação inicial

Nome: () F ()		Sexo: M
RG HC:		Data Avaliação:
Endereço:		
Telefone: Idade:		Data de Nascimento:
Estado Civil:		Profissão:
Queixa Principa :		
Antecedentes:		
Medicamentos:		
Cirurgias Prévias Cirurgia Nasal Sim () Não () Especifique:		

☐ Ronco () SIM () NÃO ☐ Sonolência Diurna Excessiva () SIM () NÃO ☐ Sintomas nasais () SIM _____	☐ Amígdalas Hipertróficas () SIM _____ () NÃO ☐ DIABETES ☐ AVC OBESIDADE ☐ TABAGISMO _____maço ano ☐ EX TABAGISMO _____anos	☐ ATIVIDADE FÍSICA ____x/sem Qual _____ ☐ ALCOOLISMO ____x/semana ICC ☐ IAM ☐ Insuficiência renal ☐ CIRURGIAS PRÉVIAS _____
--	---	---

☐ NÃO ☐ Alterações anatômicas face ☐ SIM _____ ☐ NÃO	(____maços/ano) ☐ DLP ☐ HAS ☐ SEDENTARISMO	☐ OUTROS _____ ☐ OXIGENIOTERAPIA ☐ SIM _____L/min ☐ NÃO
--	--	---

Respirador (observação do investigador): Oral ☐ nasal ☐

Respirador (ponto de vista do paciente): Oral ☐ nasal ☐

Friedman tongue position (FTP)

EXAME FÍSICO (____/____/____)		Peso:	Alt:	IMC:	CA:
CC:	Insp. Nasal:	PA:		FC:	SO ₂ :
Prótese dentária: Sim ☐ Não ☐					
EX. LAB.: (____/____/____)		Hb:	Glic:	HBA1C:	Coolest:
HDL:	Triglic:	Cr:	Ur:	Na:	K:
T4 livre:	TGO:	TGP:	Ác. úrico:		
PSG (____/____/____):		TTS (min):	Eficiência (%):		N1 (%):
					N2 (%):

N3 (%):	REM (%):	SO ₂ mín (%):		Arousals (nº) _/ (índice):		
IAH:	Nº eventos:		IH:	Hipopnéias:		IA:
Apneias:						
PRESSÃO CRÍTICA DE FECHAMENTO DA FARINGE (____/____/____) Holding pressure:						
Dose Midazolam (mg):		Endoscopia: Sim ☐ Não ☐			PCrit:	
TRATAMENTO INDICADO: CPAP ☐ (Pressão: _____)						Fono ☐
Disp. Intra Oral ☐						
Comentários:						

SINTOMAS NASOFARÍNGEOS

Levando em consideração o último mês, marque a intensidade dos sintomas abaixo descritos:

SINTOMAS	AUSENTE	LEVE	MODERADO	INTENSO
Espirro	0	1	2	3
Coriza	0	1	2	3
Prurido	0	1	2	3
Ressecamento	0	1	2	3
Obstrução	0	1	2	3
Sangramento	0	1	2	3

nasal				
-------	--	--	--	--

(1)Leve: presença esporádica, sem comprometimento da atividades diárias; (2)moderado: sintomas freqüente com incômodo nas atividades diárias; (3) Intenso: sintomas constantes, com comprometimento das atividades diárias

Escala de Sonolência de Epworth:

Sentado e lendo chance de cochilar: () 0 () 1 () 2 () 3

Assistindo TVchance de cochilar: () 0 () 1 () 2 () 3

Sentado em lugar público.....chance de cochilar: () 0 () 1 () 2 () 3

Como passageiro de trem, carro ou ônibuschance de cochilar () 0 () 1 () 2 () 3

Deitando-se para descansar á tarde chance de cochilar: () 0 () 1 () 2 () 3

Sentado e conversando com alguém..... chance de cochilar: () 0 () 1 () 2 () 3

Sentado calmamente após o almoço chance de cochilar: () 0 () 1 () 2 () 3

Dirigindo um carro com trânsito intenso. chance de cochilar: () 0 () 1 () 2 () 3

TOTAL _____

BERLIM

<p>1. Complete o seguinte: Altura _____ Idade _____ Peso _____ Masculino/Feminino _____ O seu peso mudou? _____</p> <p>2. Você ronca? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei</p> <p>Se roncar:</p> <p>3. Seu ronco é... ☐ Ligeiramente mais alto que a respiração ☐ Tão alto quanto a fala ☐ Mais alto que a fala ☐ Muito alto</p> <p>4. Com que frequência você ronca? ☐ Quase todos os dias ☐ 3-4 vezes por semana ☐ 1-2 vezes por semana ☐ Nunca ou quase nunca</p> <p>5. Seu ronco incomoda outras pessoas? ☐ Sim ☐ Não</p> <p>6. Alguém já notou que você pára de respirar durante o sono? ☐ Quase todos os dias ☐ 3-4 vezes por semana ☐ 1-2 vezes por semana ☐ Nunca ou quase nunca</p>	<p>7. Você acorda cansado? ☐ Quase todos os dias ☐ 3-4 vezes por semana ☐ 1-2 vezes por mês ☐ Nunca ou quase nunca</p> <p>8. Você fica cansado no seu tempo desperto? ☐ Quase todos os dias ☐ 3-4 vezes por semana ☐ 1-2 vezes por mês ☐ Nunca ou quase nunca</p> <p>9. Você já cochilou ou dormiu enquanto dirigia? ☐ Sim ☐ Não</p> <p>Se sim, com que frequência isso ocorre? ☐ Todos os dias ☐ 3-4 vezes por semana ☐ 1-2 vezes por semana ☐ 1-2 vezes por mês ☐ Nunca ou quase nunca</p> <p>10. Você tem a pressão sanguínea alta? ☐ Sim ☐ Não ☐ Não sei</p>
---	--

Categoria I (perguntas 2-6)☐ Alto risco:2 ou mais respostas positivas
(respostas em MAIÚSCULAS E
NEGRITO)**Categoria II (perguntas 7-9)**☐ Alto risco2 ou mais respostas positivas
(respostas em MAIÚSCULAS E
NEGRITO)**Categoria III (perguntas 10)**☐ Alto risco:

Uma resposta SIM e/ou IMC > 30

2 ou mais categorias assinaladas
indicam alta probabilidade de
apnéia do sono

7.4 Anexo D - Tabela-referência para conversão de pixels em área e em comprimento, de acordo com a distância entre a ponta da fibra óptica e a estrutura a ser estudada. FO – EA (Fibra óptica – estrutura analisada)

Distância da FO					
– EA (mm)	5	10	15	20	25
Área (mm ²)	4	36	100	100	100
Pixels	43197	75355	79456	47925	28714
	39470	74821	83040	50538	28860
	42386	75816	82138	52973	28718
	40934	74365	77762	47313	29142
	41281	75197	84921	47916	28495
Média	41453.6	75110.8	81463.4	49333	28785.8
Comprimento					
(mm)	2	6	10	10	10
Pixels	204.4	273.64	286.24	213.47	168.96
	198.08	284.88	285.44	225.28	162.98
	198.08	287.68	289.61	219.53	161.3
	199.44	284.34	292.06	215.93	162.08
	201.37	278.56	295.92	216.48	158.8
Média	200.274	281.82	289.854	218.138	162.824

7.5 Anexo E – Tabela sumário do padrão de fluxo respiratório de todos os pacientes durante os *ensaios* na rota oronasal.

Paciente		<i>ensaio 1</i>	<i>ensaio 2</i>	<i>ensaio 3</i>
1	% Resp. nasal	100	100	100
	Evento	Respiração estável	Respiração estável	Respiração estável
2	% Resp. nasal	100	100	100
	Evento	Respiração estável	Respiração estável	Respiração estável
3	% Nasal	100	100	61
	Evento	Respiração estável	Respiração estável	Respiração estável
4	% Resp. nasal	77	87	71
	Evento	Respiração estável	Respiração estável	Respiração estável
5	% Resp. nasal	100	86	100
	Evento	Hipopneia	Respiração estável	Respiração estável
6	% Resp. nasal	81	94	100
	Evento	Hipopneia	Respiração estável	Respiração estável
7	% Resp. nasal	100	100	100
	Evento	Respiração estável	Apneia	Apneia
8	% Resp. nasal	65	73	100
	Evento	Respiração estável	Hipopneia	Hipopneia
9	% Resp. nasal	100	100	100
	Evento	Apneia	Respiração estável	Hipopneia
10	% Resp. nasal	100	100	100
	Evento	Hipopneia	Hipopneia	Respiração estável
11	% Resp. nasal	100	100	100
	Evento	Hipopneia	Hipopneia	Respiração estável
12	% Resp. nasal	16	0	0
	Evento	Apneia	Apneia	Hipopneia
13	% Resp. nasal	26	34	77
	Evento	Hipopneia	Hipopneia	Apneia
14	% Resp. nasal	100	34	100

Continua

	Evento	Apneia	Apneia	Apneia
15	% Resp. nasal	34	28	18
	Evento	Hipopneia	Hipopneia	Hipopneia
16	% Resp. nasal	64	100	100
	Evento	Apneia	Hipopneia	Apneia
17	% Resp. nasal	100	100	100
	Evento	Apneia	Apneia	Hipopneia
18	% Resp. nasal	96	91	100
	Evento	Hipopneia	Hipopneia	Apneia

Tabela que relaciona o evento respiratório (apneia e hipopneia) ou respiração estável com a % de respiração nasal. A % respiração nasal corresponde a mediana da porcentagem de respiração nasal durante os 30 segundos logo após a mudança para rota oronasal ou antes do primeiro evento respiratório observado.

8 Referências

1. FORCE, A.A.O.S.M.T., Sleep related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research the report of an American Academy of Sleep Medicine task force. *Sleep*. 1999. 22: p. 667-689.
2. Young, T., P.E. Peppard, D.J. Gottlieb. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002. 165(9): p. 1217-39.
3. Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2014 Feb 22;383(9918):736-47
4. Tufik, S. Santos-Silva R, Taddei J A, et al. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010. 11(5): p. 441-6.
5. Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, Marti-Soler H, Andries D, Haba-Rubio J, et al. Prevalence of sleep disordered breathing in the general population: the HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015; 3 (4):310-318.].
6. Young, T., P.E. Peppard, D.J. Gottlieb. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002. 165(9):1217-39
7. Baranchuk A. Sleep apnea, cardiac arrhythmias and conduction disorders. *J Electrocardiol*. 2012;45:508-512

8. Drager, L F, Ladeira R T, Brandão-Neto R A, et al. Síndrome da apneia obstrutiva do sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica: evidências atuais. *Arq Bras Cardiol.* 2002;78(5):531-53
9. Marín, J M, Carrizo S J, Vicente E, et al. 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;365:1046-1053
10. Eckert D, Malhorta A, Jordan A. Mechanism of apnea. *Prog Cardiovasc Dis.* 2009;51:313-323.
11. Gold A R, Schwartz, A R. The pharyngeal critical pressure: the whys and how of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. *Chest.* 1996; 110:1077-1088
12. Gleadhill IC, Schwartz AR, Schubert N, et al. Upper airway collapsibility in snorers and in patients with obstructive hypopnea and apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1991;143:1300-3.
13. Croft CB e Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and obstructive sleep apnoea. *Clinical otolaryngology and Allied Sciences.* 1991;16(5):504-509.
14. Johal, A., Hector, M. P., et al. Impact of sleep nasendoscopy on the outcome of mandibular advancement splint therapy in subjects with sleep related breathing disorders. *Journal of Laryngol e otology.* 2007. 121: 668-675

15. Eichler, C., Sommer, J. C., Stuck, B. A., et al. Does drug induced sleep endoscopy change the treatment concept of patients with snoring and obstructive sleep apnea? *Sleep Breath*. 2012.
16. Genta PR, Eckert DJ, Gregorio MG, Danzi NJ, Moriya HT, Malhotra A, Lorenzi-Filho G. Critical closing pressure during midazolam induced sleep. *J Appl Physiol*. 2011;111(5):1315-22.
17. Amrein R, Hetzel W. Pharmacology of dormicum (midazolam) and anexate (flumazenil). *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1990;92:6-15.
18. Gregorio M G, Jacomelli M, Figueiredo A, Cahali M, Pedreira Junior W, Lorenzi-Filho G. Evaluation of airway obstruction by nasopharyngoscopy: Comparison of the muller maneuver versus induced sleep. *Rev Bras Otorrinolaringol*. 2007;618-622.
19. Kezirian E, White D, Malhorta A, Ma W, McCulloch, Goldberg A. Interrater reliability of drug induced sleep endoscopy. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2010;136:393-397.
20. Tuomilehto HP, Seppä JM, Partinen MM, Peltonen M, Gylling H, Tuomilehto JO, Vanninen EJ, Kokkarinen J, Sahlman JK, Martikainen T, Soini EJ, Randell J, Tukiainen H, Uusitupa M; Lifestyle intervention with weight reduction: first-line treatment in mild obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Feb 15;179(4):320-7.
21. Cuccia A M, Caradonna C. Mandibular advancement devices: indications and predictors of treatment outcome. A review. *Minerva Stomatol*. 2007;56:427-443

22. Aurora RN, Casey KR, Kristo D, Auerbach S, Bista SR, Chowdhuri S, Karippot A, Lamm C, Ramar K, Zak R, Morgenthaler TI. Practice parameters for the surgical modifications of the upper airway for obstructive sleep apnea in adults. *Sleep*. 2010 Oct;33(10):1408-13
23. Guimarães K C, Drager L F, Genta P R, Marcondes B F, Lorenzi-Filho G. Effects of Oropharyngeal Exercises on Patients with Moderate Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179, (10): 962-966
24. Ieto V, Kayamori, F; Montes M I, Hirata R P, Gregório M G, Alencar A M, Drager L F, Genta P R, Lorenzi-Filho G, Effects of Oropharyngeal Exercises on Snoring:A Randomized Trial. *Chest*. 2015;148(3):683-691
25. Strollo Jr PJ, Soose RJ, Maurer JT, et al. Upper airway stimulation for obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2014; 370: 139-149
26. Sullivan C E, Issa F G, Berthon Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1:862-865
27. Jenkinson C, Davies R, Mullins R, Stradling J. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnea: a randomized prospective parallel ensaios. *Lancet*. 1999;353:2100–5
28. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006; 3:CD001106.

29. Sharma, S K, Agawal S, Domodoran D. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl Med.* 2011;365:2277 – 2286
30. Kribbs N B, Pack A I, Kline L R, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis.* 1993; 147:887-895.
31. Pepin J L, Krieger J, Rodenstien D, et al. Effective compliance during the first 3 months of continuous positive airway pressure. *Am J Respir Cri Care Med.* 1999;160:1124-1129
32. Weaver T E. Adherence to positive airway pressure therapy. *Curr Opin Pulm Med.* 2006;12 (6):409-413.
33. Billings M E, Auckley D, Benca R, et al. Race and residential socioeconomic status as predictors of CPAP adherence. *Sleep.* 2011;34(12):1653-1658.
34. Kohler M, Smith D, Tippet V, et al. Predictors of long term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax.* 2010;65:829-832.
35. Mortimore I L, Whittle A T, Douglas N J. Comparison of nose and face mask CPAP therapy for sleep apnoea. *Thorax.* 1998; 53:290-292.
36. Olsen K D, Kern E B, Westbrook P R. Sleep and breathing disturbances secondary to nasal obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 1981;89: 804-810.
37. Sanders M H, Kern N B, Stiller R A, Strollo P J, Martin T J, Atwood C W. CPAP therapy via oronasal mask for obstructive sleep apnea. *Chest.* 1994;106:774-779.

38. Barach AL, Martin J, Eckman M et al. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonar edema. *Ann Intern Med.* 1938;12:754-795
39. Lavie P. Redesccovering the importance of nasal breathing in sleep or, shut your mouth and save your sleep. *J Laryngol Otol.* 1987; 101 (6):558-563
40. Schorr F, Genta P R, Gregório M G, et al. Continuous positive airway pressure delivered by oronasal mask may not be effective for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 2010;40:503-505
41. Andrade RGS, Piccin VS, Nascimento JA, Genta PR, Lorenzi – Filho G. Tratamento Da Apnea Obstrutiva Do Sono: O Impacto do Tipo de Interface. *J Bras Pneumo.*2014;40(6)
42. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL and Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2. www.aasmnet.org. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
43. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol.* 1997 Apr;82(4):1319-26. PubMed PMID: 9104871. eng.

44. Isono S, Tanaka A, Nishino T. Lateral position decreases collapsibility of the passive pharynx in patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2002 Oct;97(4):780-5. PubMed PMID: 12357140. eng.
45. Borel J C, Gakwaya J F, Masse J F. Impact of CPAP interface and mandibular advancement device on upper airway mechanical properties assessed with phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients. *Respir Physiol Neurobiology*. 2012; 183:170-176.
46. Choi JK, Hur Yk, Lee JM, Clark GT. Effects of mandibular advancement on upper airway dimension and collapsibility in patients with obstructive sleep apnea using dynamic upper airway imaging during sleep. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2010;109:712-719
47. Kaminska M et al. Higher effective oronasal versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: effect of mandibular stabilization. *Can Respir J*. 2014; 21:234-238
48. Lee, S. H., Choi, J. H., Shin, C., Lee, H. M., Kwon, S. Y. and Lee, S. H. How Does Open-Mouth Breathing Influence Upper Airway Anatomy? *Laryngoscope*. 2007;117: 1102–1106
49. Meurice J C, Marc I, Carrier G and Series F. Effects of mouth opening on upper airway collapsibility in normal sleeping subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:255-259

50. Ayuse T, Inazawa T, Kurata S, et al. Mouth opening increases upper airway collapsibility without changing resistance during midazolam sedation. *J Dent Res*. 2004; 83(9):718-722
51. Lebret M, Arnol N, Contal O, Martinot J B, Tamisier R, Pepin J L, Borel J C. Nasal obstruction and male gender contribute to the persistence of mouth opening during sleep in CPAP treated obstructive sleep apnoea. *Respirology*. 2015;20:1123-1130
52. Bachour A, Maasilta P. Mouth breathing compromises adherence to nasal continuous positive airway pressure therapy. *Chest* 2004;126:1248-1254/ Ruhle K H, Nilius G. Mouth breathing in obstructive sleep apnea prior to and during nasal continuous positive airway pressure. *Respiration*. 2008;76:40-45
53. Senny F, Maury G, Cambron L, Leroux A, Detiné J, Poirrier R. Mandible behavior in obstructive sleep apnea patients under CPAP treatment. *Open Sleep J*. 2012;5:1-5
54. Liang Y, Kimball W R, Kacmarek R M, Zapol W M, , Jiang Y. Nasal ventilation is more effective than combined oral-nasal ventilation during induction of general anesthesia in adults subjects. *Anesthesiology*. 2008,108:998-1003
55. Kuna S T, Remmers J E. Neural and anatomic factors related to upper airway occlusion during sleep. *Med Clin North AM*. 1985;69:1221-1242
56. Smith P L, Wise R A, Gold A R, et al. Upper Airway pressure flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol* 1988;64:789-795.

57. Ebben M R, Milrad S, Dyke J P, Phillips C D, Krieger A C. Comparison of the upper airway dynamics of oronasal and nasal masks with positive airway pressure treatment using cine magnetic resonance imaging. *Sleep Breath*. 2015. DOI 10.1007/s11325-015-1187-x.
58. Benttizzoli M, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Corda L, Redolfi S, Ferliga M, et al. Oronasal masks require higher levels of positive airway pressure than nasal masks to treat obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014
59. Borel J C, Tamisier R, Domingos S D, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *Plos One*. 2013; 8 (5): e64382
60. Westhoff M and Litterst P. Obstructive sleep apnoea and non restorative sleep induced by the interface. *Sleep Breath*. 2015. DOI 10.1007/s11325-015-1173-3.
61. Vroegop AV, Vanderveken OM, Boudewyns AN, Scholman J, Saldien V, Wouters K, Braem MJ, Van de Heyning PH, Hamans E. Drug induced sleep endoscopy in sleep disordered breathing report on 1249 cases. *Laryngoscope*. 2014;124:797-802
62. Kavcic P, Koren A, Koritinik B, Fajdiga I, Groselj LD. Sleep magnetic resonance imaging with electroencephalogram in obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2015;125:1485-1490
63. Ravesloot MJL and Vries N. One Hundred consecutive patients undergoing drug induced sleep endoscopy: results and evaluation. *Laryngoscope*. 2011;121:2710-2716.

64. Stuck BA, Maurer JT. Airway evaluation in obstructive sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2008;12:411-436,
65. Hong SD, Dhong HJ, Kim HY, Sohn JH, Jung YGJ, Chung SK, Park JY, Kim KK. Change of obstruction level during drug induced sleep endoscopy according to sedation depth in obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2013;123:2896-2899].
66. Barrera J E. Sleep magnetic resonance imaging: dynamic characteristics of the airway during sleep in obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2011; 121:1327-1335
67. Moon IJ, Han DH, Kim JW, et al. Sleep magnetic resonance imaging as a new diagnostic method in obstructive sleep apnea syndrome. *Laryngoscope*. 2010;120:2546-2554
68. Lee CH, Kim DK, Kim SY, Rhee CS, Won TB. Changes in site of obstruction in obstructive sleep apnea patients according to sleep position: A DISE study. *Laryngoscope*. 2015;125:248-254.
69. Safiruddin F, Koutsourelakis I, Vries N. Analysis of the influence of head rotation during drug induced sleep endoscopy in obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 2014;124:2195-2199.

APÊNDICES

Review Article

Impact of the type of mask on the effectiveness of and adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea*

O impacto do tipo de máscara na eficácia e na adesão ao tratamento com pressão positiva contínua nas vias aéreas da apneia obstrutiva do sono

Rafaela Garcia Santos de Andrade, Vivien Schmeling Piccin,
Juliana Araújo Nascimento, Fernanda Madeiro Leite Viana,
Pedro Rodrigues Genta, Geraldo Lorenzi-Filho

Abstract

Continuous positive airway pressure (CPAP) is the gold standard for the treatment of obstructive sleep apnea (OSA). Although CPAP was originally applied with a nasal mask, various interfaces are currently available. This study reviews theoretical concepts and questions the premise that all types of interfaces produce similar results. We revised the evidence in the literature about the impact that the type of CPAP interface has on the effectiveness of and adherence to OSA treatment. We searched the PubMed database using the search terms "CPAP", "mask", and "obstructive sleep apnea". Although we identified 91 studies, only 12 described the impact of the type of CPAP interface on treatment effectiveness ($n = 6$) or adherence ($n = 6$). Despite conflicting results, we found no consistent evidence that nasal pillows and oral masks alter OSA treatment effectiveness or adherence. In contrast, most studies showed that oronasal masks are less effective and are more often associated with lower adherence and higher CPAP abandonment than are nasal masks. We concluded that oronasal masks can compromise CPAP OSA treatment adherence and effectiveness. Further studies are needed in order to understand the exact mechanisms involved in this effect.

Keywords: Sleep apnea, obstructive; Continuous positive airway pressure; Masks.

Resumo

O tratamento com *continuous positive airway pressure* (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas) é o padrão ouro na apneia obstrutiva do sono (AOS). Apesar de a CPAP ter sido originalmente aplicada através de máscara nasal, várias interfaces são atualmente disponíveis. Revisamos conceitos teóricos e questionamos a premissa de que todas as máscaras produzem resultados semelhantes. Compilamos as evidências na literatura sobre o impacto do tipo de máscara na eficácia e na adesão ao tratamento com CPAP em pacientes com AOS. Foram pesquisados artigos escritos em inglês na base de dados PubMed com as palavras-chave "CPAP", "mask" e "obstructive sleep apnea". Dos 91 artigos encontrados, somente 12 foram selecionados por descrever o impacto do tipo de máscara sobre a efetividade ($n = 6$) ou a adesão ($n = 6$) ao tratamento. Apesar de alguns resultados conflitantes, não encontramos efeitos significativos da máscara *pillow* nasal e da máscara oral na eficácia ou adesão ao tratamento da AOS. Em contraste, a maior parte dos estudos mostrou que a máscara oronasal é menos efetiva e mais frequentemente associada a menor adesão e maior abandono do tratamento do que a máscara nasal. Concluímos que a máscara oronasal pode comprometer a eficácia e a adesão ao tratamento da AOS com CPAP. Estudos futuros são necessários para a compreensão dos mecanismos exatos envolvidos neste efeito.

Descritores: Apneia do sono tipo obstrutiva; Pressão positiva contínua nas vias aéreas; Máscaras.

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by repeated episodes of partial pharyngeal obstruction (hypopnea) or complete pharyngeal obstruction (apnea) associated with oxygen desaturation and sleep fragmentation.^(1,2) Polysomnography is the gold standard for the diagnosis of OSA,

*Study carried out in the Sleep Laboratory, Department of Pulmonology, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

Correspondence to: Geraldo Lorenzi Filho. Laboratório do Sono, Instituto do Coração, Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, Avenida Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 44, 7º andar, CEP 05403-000, São Paulo, SP, Brasil.

Tel. 55 11 2661- 5486. E-mail: geraldo.lorenzi@incor.usp.br

Financial support: None.

Submitted: 8 May 2014. Accepted, after review: 27 June 2014.

and the main parameter is the apnea-hypopnea index (AHI), which indicates the number of apnea and hypopnea events per hour of sleep. In a recent study, in which a representative sample of patients in the city of São Paulo, Brazil, underwent polysomnography ($n = 1,042$), it was found that approximately one in every three adults (32.8%) met the criteria for OSA syndrome, characterized by an AHI of more than 5 events/hour of sleep with symptoms or an AHI of more than 15 events/hour of sleep with or without symptoms.⁽³⁾ The consequences of OSA are many, including sleep fragmentation, nonrestorative sleep, excessive daytime sleepiness, impaired quality of life, and increased cardiovascular complications, such as systemic arterial hypertension, cardiac arrhythmia, and increased risk of mortality.⁽⁴⁻⁹⁾

Application of continuous positive airway pressure (CPAP) during sleep is the gold standard for the treatment of patients with moderate to severe OSA. In patients with OSA, treatment with CPAP can reduce excessive daytime sleepiness,^(10,11) improve cognitive function, improve quality of life,⁽¹¹⁾ reduce blood pressure in those with hypertension, and reduce the risk

of cardiovascular morbidity and mortality.^(12,13) The efficacy of the treatment depends on the use of CPAP each night during sleep.⁽¹⁴⁾ However, adherence to CPAP therapy is extremely variable (46-80%).^(15,16) Predictors of adherence to CPAP therapy include the severity of OSA, the degree of daytime sleepiness, the socioeconomic status, the level of patient understanding of the therapy, and the type of mask used.⁽¹⁷⁻²⁰⁾

Treatment of OSA with CPAP was first described by Sullivan et al. in 1981.⁽²¹⁾ The key idea was that CPAP applied with a nasal mask acted as a pneumatic splint to maintain upper airway patency, moving the soft palate anteriorly. An increasing number of masks that are lighter and more comfortable are becoming available for use in patients with nasal obstruction. Currently available types of masks include nasal masks, nasal pillows, oronasal masks, and oral masks (Figure 1). Nasal masks cover only the nose and must surround it so as not to compress the nasal alae, sitting just above the upper lip and near the angle of the eye. Nasal pillows consist of two nasal inserts and have emerged as an alternative to nasal masks because they are smaller and have less contact

Figure 1 - Photographs showing the types of continuous positive airway pressure masks currently available for the treatment of obstructive sleep apnea: nasal mask, in A; oronasal mask, in B; nasal pillows, in C; and oral mask, in D. Source: Sleep Laboratory, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*.

with the face. Oronasal masks cover the nose and the mouth and allow patients to breathe through their nose and their mouth. Oronasal masks were initially described for noninvasive ventilation in patients with respiratory failure and high ventilatory demand.⁽²²⁾ Oronasal masks are considered an option for OSA patients with complaints of nasal obstruction and mouth breathing.⁽²³⁻²⁵⁾ Oral masks are made of silicone and resemble a butterfly, sitting between the lips and teeth. Oral masks include a tongue guide designed to hold the tongue in place and prevent it from blocking the flow of air from the CPAP. In clinical practice, oral masks are not widely used. With the objective of improving CPAP treatment adherence, a variety of materials are used in the manufacture of CPAP masks, including silicone, gel, and fabrics. A Google® search returns approximately 1,600,000 results for the search terms “nasal mask”, “oronasal mask”, and “nasal pillows”; this illustrates the diversity of interfaces and materials that are currently available. Despite this diversity, the level of scientific evidence for the efficacy of new models and their impact on treatment adherence have been questioned. In the present review, we sought to answer two questions: Can the type of mask affect the efficacy of CPAP treatment for OSA? Can it influence adherence to CPAP treatment?

The impact of the type of interface on the efficacy of OSA treatment with CPAP

The mechanisms of airway obstruction in patients with OSA and the effects of CPAP can be explained by the Starling resistor model. The Starling resistor consists of two rigid tubes connected by a collapsible tube. The two rigid tubes represent the nose and the trachea, which are bony and cartilaginous structures. The pharynx, which is a collapsible, muscular tube, lies between the two. In this model, the pharyngeal critical pressure is the pressure at which complete pharyngeal collapse occurs.⁽²⁶⁾ The trend toward pharyngeal collapse depends on nasal and tracheal pressure, as well as on the pressure surrounding the pharynx. The fundamental concept is that the pressure that nasal CPAP applies to the pharyngeal lumen is greater than the pharyngeal critical pressure, thus ensuring pharyngeal patency (Figure 2). It is of note that the Starling resistor model involves variations in nasal pressure. It is clear that the model assumes that the mask is nasal

rather than oronasal. Accordingly, Sullivan et al. proposed that CPAP be applied via a nasal mask when they first described the treatment of OSA with CPAP.⁽²¹⁾ Although it works, the application of CPAP via an oronasal mask for the treatment of OSA violates the principles of the Starling resistor model (Figure 2) and those of the model originally described by Sullivan et al. (Figure 3). From a conceptual standpoint, the pressure that opens the pharynx when applied nasally can also lead to pharyngeal collapse when applied orally.

The efficacy of oronasal masks can be questioned on theoretical and experimental grounds. Upper airway resistance during sleep and the propensity for obstructive apneas are significantly greater during mouth breathing than during nasal breathing.⁽²⁷⁾ A study of 6 patients with severe OSA⁽²⁸⁾ showed that the pressure required to maintain upper airway patency with the use of a nasal mask was insufficient to maintain upper airway patency when an oronasal mask was used. A study of 11 patients with OSA showed that oropharyngeal resistance was higher with the use of an oronasal mask than with the use of a nasal mask or a nasal mask with a mandibular advancement device.⁽²⁹⁾ The deleterious effect of the oronasal mask was reversed by concomitant use of the mandibular advancement device. Therefore, the authors of that study hypothesized that the increased resistance observed with the use of an oronasal mask was caused by posterior tongue displacement. This hypothesis was confirmed in a study of two patients with Down syndrome,⁽³⁰⁾ in whom CPAP applied via an oronasal mask resulted in posterior tongue displacement and reduced upper airway patency. We have recently reported the case of a 69-year-old male patient with severe OSA and persistent sleepiness, despite adequate use of CPAP applied with an oronasal mask.⁽³¹⁾ We conducted an oronasal CPAP titration study and found a residual AHI of 32 events/hour of sleep, despite the fact that CPAP was gradually increased to 16 cmH₂O. A new CPAP titration study confirmed that the interface was affecting the efficacy of CPAP; we found that a nasal CPAP of 7 cmH₂O was enough to eliminate OSA in the first half of the study. The nasal mask was changed to an oronasal mask during the second half of the study, and the latter was found to be ineffective in eliminating OSA. In order to

Figure 2 – Schematic illustration of the Starling resistor. In A, the nose and the trachea are represented by two rigid tubes connected by a collapsible segment (the pharynx). In B, pharyngeal collapse occurs when the pharyngeal critical pressure (P_{crit}) is greater than the upper airway pressure (P_{nasal}). In C, nasal continuous positive airway pressure (CPAP) applied to the upper airway is greater than P_{crit} and can therefore maintain upper airway patency. In D, oronasal CPAP; the hypothesis is that upper airway collapse occurs when oral pressure (P_{oral}) is greater than P_{crit} . Source: Sleep Laboratory, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*.

Figure 3 – In A, schematic illustration of the normal upper airway (left) of a patient with obstructive sleep apnea, showing retropalatal obstruction during negative pressure generated during inhalation (center) and during continuous positive airway pressure (right). In B, schematic illustration of a patient wearing an oronasal mask, and, in C, patient with significant mouth breathing. The tongue (red) is displaced posteriorly and obstructs the upper airway. Adapted from Sullivan et al.⁽²¹⁾ Source: Schorr et al.⁽³¹⁾

clarify the mechanisms involved in this apparent paradox, we conducted a CPAP titration study during midazolam-induced sleep.⁽³¹⁾ The mask was customized to allow passage of the endoscope for direct visualization of the oropharynx. As expected, a nasal CPAP of 7 cmH₂O opened the oropharynx during sleep. In contrast, the

oropharynx was found to be partially obstructed by posterior displacement of the base of the tongue with the use of an oronasal CPAP of 16 cmH₂O (Figure 4).⁽³²⁾ In that patient, oral CPAP caused posterior tongue displacement, which affected the efficacy of nasal CPAP. The case of that patient does not appear to be unique; our observations are couched in a solid theoretical framework and are corroborated by the findings of several experimental studies, prompting us to conduct the present literature review.

Methods

We searched the PubMed database using the search terms “CPAP”, “mask”, and “obstructive sleep apnea”. The process of selection of articles for the review was divided into three stages. First, we selected the titles of interest. Second, we analyzed the abstracts of the selected articles to ensure that the studies addressed the impact of the type of CPAP mask on OSA treatment adherence, efficacy, or both. Although we thus identified 91 studies, only 12 met the inclusion

Figure 4 – In A, polysomnography summary of a continuous positive airway pressure (CPAP) titration study during natural sleep. In B and C, sleep endoscopy images showing the patient wearing a nasal mask and an oronasal mask, respectively. During the first half of the CPAP titration study, a nasal CPAP of 7 cmH₂O was enough to control obstructive events. During the second half of the CPAP titration study, an oronasal mask was used. Obstructive events persist, despite the fact that the pressure was gradually increased to 16 cmH₂O. The endoscopic image obtained when a nasal CPAP of 7 cmH₂O was used (B) shows that the oropharynx is open. In contrast, the image obtained when an oronasal CPAP of 16 cmH₂O was used (C) shows posterior displacement of the base of the tongue, which pushes the epiglottis and significantly narrows the airway lumen. Respiratory events are expressed in seconds (sec). SpO₂ measured by pulse oximetry. CA: central apnea; OA: obstructive apnea; MA: mixed apnea; Hypo: hypopnea; PAP: pulmonary artery pressure; and REM: rapid eye movement.

criteria. A study comparing nasal and oronasal masks in only 5 patients receiving CPAP was inconclusive and was therefore not included in the final analysis.⁽³³⁾ Of the 12 studies included in the review, 6 described the impact of the type of CPAP interface on treatment efficacy. Of those, 2 also addressed treatment adherence and were therefore analyzed in conjunction with the 6 studies describing the impact of the type of CPAP interface on treatment adherence. The included articles were divided into observational studies and randomized studies.

Impact of the type of mask on the efficacy of OSA treatment with CPAP

We found 6 studies evaluating the efficacy of CPAP masks in the treatment of OSA. Table 1 shows an overview of the studies. Of the 6 studies, 3 were observational studies⁽³⁴⁻³⁶⁾ and 3 were randomized studies. Of those, 2 were crossover studies^(37,38) and 1 was an open-label

study.⁽³⁹⁾ Comparisons were made between nasal masks and oronasal masks, in 3 studies⁽³⁶⁻³⁸⁾; among nasal masks, oronasal masks, and nasal pillows, in 2^(25,39); and among nasal masks, oronasal masks, and oral masks, in 1.⁽³⁴⁾

The patients included in the 3 observational studies reviewed here had moderate to severe OSA. Beecroft et al.⁽³⁴⁾ studied 98 patients, who were shown nasal masks, oronasal masks, and an oral mask for CPAP treatment and were allowed to choose one. Most (66%) of the patients chose a nasal mask, whereas 27% chose the oral mask (27%) and 7% chose an oronasal mask. Although the three groups of patients were similar in terms of anthropometric measurements and OSA severity, optimal CPAP (as determined by a CPAP titration study) was on average 2 cmH₂O higher and the residual AHI was on average 3 events/hour of sleep higher in those who used an oronasal mask than in those who used a nasal mask. Although the difference was not statistically significant, all parameters were worse in those who used

Table 1 – Studies examining the efficacy of continuous positive airway pressure masks in the treatment obstructive sleep apnea.

Study	Type of study	Patients, n	Types of masks	Baseline AHI, events/h	Residual AHI, events/h	CPAP, mmH ₂ O	Performance*
Beecroft et al. ⁽²⁴⁾	Observational study	98	N, ON, and O	40.6 ± 25.8	N: 6.7 ± 13.3; ON: 9.8 ± 12.8; O: 10.9 ± 20.1 (ns)	N: 7.7 ± 2.1; ON: 9.7 ± 3.2; O: 8.8 ± 2.0 (ns)	N≈ON≈O
Borel et al. ⁽²⁵⁾	Observational study	2,311	N, ON, and NPs	41.0 ± 21.0	ND	N: ≈ 8.8; ON: ≈ 9.6; NPs: ≈ 8.3 (p < 0.05 for all)	NPs>N>ON
Bettinzoli et al. ⁽²⁶⁾	Observational study	109	N and O	41.1 ± 20.5	N: 2.6 ± 2.5; ON: 4.5 ± 4.4 (p < 0.05)	N: 10.0 ± 2.0; ON: 11.2 ± 2.1 (p < 0.05)	N>ON
Teo et al. ⁽²⁷⁾	Randomized crossover study	24	N and O	47.0 ± 15.2	N: 5.3 ± 3.4; ON: 11.0 ± 10.4 (p = 0.01)	N: 11.4 ± 1.9; ON: 11.8 ± 2.4 (ns)	N>ON
Bakker et al. ⁽²⁸⁾	Randomized crossover study	12	N, ON, and ON+CS	59.8 ± 28.6	N: 0.61 (IR: 1.1); ON: 2.4 (IR: 3.7); ON+CS: 1.7 (IR: 4.0) (p = 0.03 for all)	N: 11.0; ON: 11.1; ON+CS: 11.1 (ns)	N>ON≈ON+CS
Ebben et al. ⁽²⁹⁾	Randomized open-label study	55	N, ON, and NPs	ND	ΔCPAP (ON and ND N): Moderate OSA: +2.8 ± 2.1; Severe OSA: +6.0 ± 3.2 (p < 0.001)		N≈NPs>ON

AHI: apnea-hypopnea index; CPAP: continuous positive airway pressure; N: nasal mask; ON: oronasal mask; O: oral mask; NPs: nasal pillows; ON+CS: oronasal mask + chin strap; ND: no data; ns: not significant; IR: interquartile range; and OSA: obstructive sleep apnea. *Performance: summary/conclusion of the study.

an oronasal mask. In addition, one third of the patients who initially chose an oronasal mask chose to change it to a different type of mask during follow-up.⁽²⁴⁾ The oral mask also showed a trend toward a worse performance, the residual AHI being higher in those who used it than in those who used a nasal mask. Borel et al.⁽²⁵⁾ conducted an observational cohort study of 2,311 OSA patients who had received a prescription for CPAP treatment and found that nasal masks, oronasal masks, and nasal pillows were used by 62%, 26%, and 11%, respectively. There were statistically significant differences among the three groups of patients regarding CPAP, which was higher in those who used oronasal masks than in those who used nasal masks, being higher in the latter than in those who used nasal pillows. In a multivariate analysis, oronasal masks were associated with subtherapeutic CPAP and low adherence to CPAP treatment (Table 2).⁽²⁵⁾ Bettinzoli et al.⁽²⁶⁾ evaluated 109 patients who were allowed to choose between nasal masks (67%) and oronasal masks (42%)

for a home titration period of 3–4 nights with an automated CPAP device. Therapeutic CPAP and the residual AHI were significantly higher (+1.2 cmH₂O and +1.9 events/h, respectively) with the use of an oronasal mask. In a multivariate analysis, the oronasal mask was associated with higher pressure levels.⁽²⁶⁾ The observational studies reviewed here showed that oronasal masks had the worst performance. The results of those studies should be interpreted with caution because they seem to suggest a potential lack of effectiveness with oronasal mask use.

In a randomized crossover study, Teo et al.⁽²⁷⁾ evaluated 24 patients with moderate to severe OSA and no history of oronasal surgery or signs of significant nasal obstruction. The therapeutic CPAP level as determined during titration was similar for nasal and oronasal masks. However, the residual AHI was on average 5.7 events/h higher with the use of an oronasal mask than with the use of a nasal mask (p = 0.01). The standard deviation of the residual AHI was on average 3

Table 2 – Studies examining the impact of the types of masks on adherence to continuous positive airway pressure treatment.

Study	Type of study	Patients, n	Types of masks	Baseline AHI, events/h	Treatment adherence	Performance*
Beecroft et al. ⁽³⁴⁾	Observational study	98	N, ON, and O	40.6 ± 25.8	Nights/week in the acclimatization period: N: 5.8 ± 1.7; ON: 3.8 ± 3.0; O: 6.6 ± 0.8 (p < 0.01 for all)	N≈O>ON
Borel et al. ⁽³⁵⁾	Observational study	2,311	N, ON, and NPs	41.0 ± 21.0	N: 5.7 ± 2.2 h/night; ON: 5.1 ± 2.3 h/night (p < 0.0001)	N≈NPs>ON
Bachour et al. ⁽⁴⁰⁾	Observational study	703	N, ON, and NPs	ND	N: 5.8 ± 2.8 h/night; ON: 4.7 ± 2.8 h/night; NPs: 4.7 ± 3.2 h/night (p < 0.001 for all)	N>NPs≈ON
Mortimore et al. ⁽²⁰⁾	Randomized crossover study	20	N and ON	34.0 ± 5.2	N: 5.3 ± 0.4 h/night; ON: 4.3 ± 0.5 h/night (p = 0.01)	N>ON
Massie et al. ⁽⁴²⁾	Randomized crossover study	39	N and NPs	47.1 ± 35.4	% days of use: N: 85.7 ± 23.5%; NPs: 94.1 ± 8.3% (p = 0.02)	NPs>N
Ryan et al. ⁽⁴³⁾	Randomized crossover study	21	N and NPs	52.4 ± 21.6	N: 5.1 ± 1.9 h/night; NPs: 5.0 ± 1.7 (ns)	NPs≈N
Anderson et al. ⁽⁴¹⁾	Randomized crossover study	25	N and O	85.0 ± 36.0	N: 3.8 h/night; O: 3.5 h/night (ns)	N≈O
Khanna et al. ⁽⁴⁴⁾	Randomized open-label study	38	N and O	N: 63.0 ± 39.0; O: 58.5 ± 34.8	1st month: N: 4.3 ± 2.6 h/night; O: 4.6 ± 2.1 h/night (ns) 2nd month: N: 4.6 ± 2.5 h/night; O: 5.5 ± 2.6 h/night (ns)	N≈O

AHI: apnea-hypopnea index; N: nasal mask; ON: oronasal mask; O: oral mask; NPs: nasal pillows; ND: no data; and ns: not significant. *Performance: summary/conclusion of the study. Source: Sleep Laboratory, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*.

times higher with the oronasal mask (10.4 vs. 3.4 events/h), indicating a higher variability in the residual AHI. Arousals and leaks were also greater with the oronasal mask.⁽³⁷⁾ Bakker et al.⁽³⁸⁾ evaluated 12 patients with severe OSA and showed that changing from a nasal mask to an oronasal mask significantly increased leak and the residual AHI; however, there was no difference between the two types of masks in terms of the CPAP level. Ebben et al.⁽³⁹⁾ evaluated 55 patients with mild, moderate, or severe OSA. Patients were randomized to CPAP titration with a nasal mask, an oronasal mask, or nasal pillows. The nasal mask and nasal pillows were similar in terms of CPAP levels. Although the oronasal and nasal masks were similar in terms of the residual AHI,

the former required higher pressures than did the latter. This difference increased as the degree of OSA severity increased, being $+2.8 \pm 2.1$ cmH₂O in patients with moderate OSA and $+6.0 \pm 3.2$ cmH₂O in those with severe OSA.⁽³⁹⁾ Therefore, all of the randomized studies reviewed here showed consistent results, showing that the performance of oronasal masks is worse than that of nasal masks. The studies also show that the performance of nasal pillows is similar to that of nasal masks.

Impact of the type of mask on adherence to OSA treatment with CPAP

We found 8 studies evaluating the impact of the type of mask on adherence to CPAP treatment

(Table 2). As previously mentioned, 2 of the studies describing the impact of the type of mask on adherence to CPAP treatment also included relevant data on the impact of the type of mask on treatment efficacy,^(34,35) their characteristics being therefore described in Tables 1 and 2. Of the 8 included studies, 3 were observational studies^(24,35,40) and 5 were randomized studies; of those, 4 were crossover studies^(20,41–43) and 1 was an open-label study.⁽⁴⁴⁾ Comparisons were made between nasal and oronasal masks, in 1 study⁽²⁰⁾; between nasal masks and nasal pillows, in 2^(42,43); between nasal and oral masks, in 2^(41,44); among nasal masks, nasal pillows, and oronasal masks, in 2^(35,40); and among nasal, oronasal, and oral masks, in 1.⁽³⁴⁾

The 3 observational studies reviewed here examined a total of 3,112 patients with moderate to severe OSA and showed lower adherence to CPAP treatment with the use of an oronasal mask than with the use of a nasal mask.^(34,35,40) Beecroft et al. showed that dropout rates were higher in patients receiving long-term CPAP applied via an oronasal mask than in those receiving long-term CPAP applied via a nasal mask.⁽³⁴⁾ Treatment adherence was higher with the use of nasal pillows than with the use of nasal masks in one study⁽³⁵⁾ but lower in another.⁽⁴⁰⁾

In a randomized crossover study of 20 patients with moderate to severe OSA, Mortimore et al.⁽²⁰⁾ initially performed CPAP titration with the use of a nasal mask and subsequently randomized patients to nasal CPAP or oronasal CPAP for 4 weeks each. Adherence to oronasal CPAP was approximately 1 h lower than adherence to nasal CPAP, and 19 of the 20 participants preferred the nasal mask.⁽²⁰⁾ Oronasal masks have also been associated with poorer sleep quality, less slow-wave sleep, more leaks, less satisfaction, and less comfort when compared with nasal masks.^(37,38,42)

Two randomized crossover studies compared nasal masks and nasal pillows in terms of adherence to CPAP treatment. Massie et al. evaluated 39 OSA patients using nasal masks and nasal pillows for 3 weeks each and found that treatment adherence was significantly higher with the use of nasal pillows.⁽⁴²⁾ Ryan et al. studied 21 severe OSA patients using nasal masks and nasal pillows for 4 weeks each.⁽⁴³⁾ The authors found no differences between the two types of CPAP masks in terms of their impact on treatment adherence. However, the participants complained of nasal congestion,

nasal dryness, nosebleeds, and headaches more frequently when they used nasal pillows than they did when they used nasal masks.⁽⁴³⁾ Two studies showed that oral and nasal masks were similar in terms of their impact on treatment adherence.^(41,44) However, oral masks are not widely accepted and are rarely used in clinical practice.

Final considerations

We conclude that the type of mask can influence the efficacy of and adherence to CPAP treatment in patients with OSA. Nasal pillows constitute an alternative to nasal masks and appear to be effective in the treatment of OSA. Nasal pillows are lighter, and their initial acceptance might be higher. However, they can cause more nasal problems, particularly when a CPAP > 12 cmH₂O is used. A recent study showed that nasal pillows can be used even at pressures ≥ 12 cmH₂O.⁽⁴⁵⁾ Oral masks appear to be effective in the treatment of OSA because they hold the tongue in place with a tongue guide; however, they are rarely used in clinical practice because their level of acceptance is low. Several theoretical and experimental studies have shown that oronasal masks can affect the efficacy of and adherence to OSA treatment with CPAP.^(20,26,31,36,37) In comparison with nasal masks, oronasal masks often require higher CPAP levels and are associated with a higher residual AHI and lower adherence to treatment. How can we treat OSA patients who breathe through their mouth either by habit or because of nasal obstruction? We believe that the first step is to treat their nasal obstruction, either clinically or surgically. Another important point is that mouth breathing does not necessarily mean that nasal masks are contraindicated. For example, there is evidence that the use of nasal CPAP leads to a change of habit, reducing mouth opening and the number of oral breaths.^(40,46,47) However, many patients adapt well to oronasal masks and show perfect OSA control. Our review suggests two conclusions: first, nasal interfaces (i.e., nasal masks and nasal pillows) should always be the first choice; second, patients using oronasal masks must be monitored because the risks of CPAP treatment failure, nonadherence, and discontinuation are higher. Further studies are needed in order to understand the exact mechanisms by which oronasal interfaces affect the efficacy of OSA treatment with CPAP.

References

1. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The Report of an American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999;22(5):667-89.
2. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-39. <http://dx.doi.org/10.1164/rccm.2109080>
3. 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): p. 441-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005>
4. Baranchuk A. Sleep apnea, cardiac arrhythmias and conduction disorders. *J Electrocardiol*. 2012;45(5):508-12. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jelectrocard.2012.03.003>
5. Drager LF, Ladeira RT, Brandão-Neto RA, Lorenzi-Filho G, Bense-or IM. Síndrome da apnéia obstrutiva do sono e sua relação com a hipertensão arterial sistêmica: evidências atuais. *Arq Bras Cardiol*. 2002;78(5):531-53. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2002000500013>
6. Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, Agustí 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(05\)71141-7](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(05)71141-7)
7. Lorenzi-Filho G, Genta PR, Pedrosa RP, Drager LF, Martinez D. Cardiovascular consequences of obstructive sleep apnea syndrome [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2010;36 Suppl 2:38-42.
8. Bruin PF, Bagnato Mda C. Cognitive impairment in obstructive sleep apnea syndrome [Article in Portuguese]. *J Bras Pneumol*. 2010;36 Suppl 2:32-7. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132010001400010>
9. Engleman HM, Martin SE, Kingshott RN, Mackay TW, Deary IJ, Douglas NJ. Randomized placebo controlled trial of daytime function after continuous positive airway pressure (CPAP) therapy for the sleep apnoea/hypopnea syndrome. *Thorax*. 1998;53(5):341-5. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.53.5.341>
10. Jenkinson C, Davies RJ, Mullins R, Stradling JR. Comparison of therapeutic and subtherapeutic nasal continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea: a randomized prospective parallel trial. *Lancet*. 1999;353(9170):2100-5. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)10532-9](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(98)10532-9)
11. Giles TL, Lasserson TJ, Smith BH, White J, Wright J, Cates CJ. Continuous positive airway pressure for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(3):CD001106.
12. Sharma SK, Agrawal S, Damodaran D, Sreenivas V, Kadiravan T, Lakshmy R, et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *N Engl J Med*. 2011;365(24):2277-86. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1103944>
13. Chai CL, Pathinathan A, Smith BJ. Continuous positive airway pressure delivery interfaces for obstructive sleep apnoea. *Cochrane Database Syst Rev*. 2006;(4):CD005308.
14. 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. <http://dx.doi.org/10.1513/pats.200708-119MG>
15. Kribbs NB, Pack AI, Kline LR, Smith PL, Schwartz AR, Schubert NM, et al. Objective measurement of patterns of nasal CPAP use by patients with obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*. 1993;147(4):887-95. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm/147.4.887>
16. Pépin JL, Krieger J, Rodenstein D, Cornette A, Sforza E, Delguste P, 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(4):1124-9. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.160.4.9802027>
17. Weaver TE. Adherence to positive airway pressure therapy. *Curr Opin Pulm Med*. 2006;12(6):409-13. <http://dx.doi.org/10.1097/01.mcp.0000245715.97256.32>
18. Billings ME, Auckley D, Benca R, Foldvary-Schaefer N, Iber C, Redline S, et al. Race and residential socioeconomic status as predictors of CPAP adherence. *Sleep*. 2011;34(12):1653-8.
19. Kohler M, Smith D, Tippet V, Stradling JR. Predictors of long-term compliance with continuous positive airway pressure. *Thorax*. 2010;65(9):829-32. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.2010.135848>
20. Mortimore IL, Whittle AT, Douglas NJ. Comparison of nose and face mask CPAP therapy for sleep apnoea. *Thorax*. 1998;53(4):290-2. <http://dx.doi.org/10.1136/thx.53.4.290>
21. 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. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(81\)92140-1](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(81)92140-1)
22. Barach AL, Martin J, Eckman M, Martin J. Positive pressure respiration and its application to the treatment of acute pulmonary edema. *Ann Intern Med*. 1938;12(6):754-95. doi:10.7326/0003-4819-12-6-754 <http://dx.doi.org/10.7326/0003-4819-12-6-754>
23. Olsen KD, Kern EB, Westbrook PR. Sleep and breathing disturbances secondary to nasal obstruction. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1981;89(5):804-10.
24. Lavie P. Rediscovering the importance of nasal breathing in sleep or, shut your mouth and save your sleep. *J Laryngol Otol*. 1987;101(6):558-63. <http://dx.doi.org/10.1017/S0022215100102245>
25. Figueiredo AC, Lorenzi MC, Prezzoti S, Cabral MM, Sennes LU, Lorenzi-Filho G. Efeitos da pressão positiva contínua em vias aéreas sobre os sintomas nasofaríngeos em pacientes com a síndrome da apnéia obstrutiva do sono. *J Bras Pneumol*. 2004;30(6):535-9. <http://dx.doi.org/10.1590/S1806-37132004000600008>
26. Gold AR, Schwartz AR. The pharyngeal critical pressure. The whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. *Chest*. 1996;110(4):1077-88. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.110.4.1077>
27. Fitzpatrick MF, McLean H, Urton AM, Tan A, O'Donnell D, Driver HS. Effect of nasal or oral breathing route on upper airway resistance during sleep. *Eur Respir J*. 2003;22(5):827-32. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.03.00047903>
28. Smith PL, Wise RA, Gold AR, Schwartz AR, Permutt S. Upper airway pressure-flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1998;64(2):789-95.
29. Borel J C, Gakwaya J F, Masse J F. Impact of CPAP interface and mandibular advancement device on upper

- airway mechanical properties assessed with phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients *Respir Physiol Neurobiol*. 2012;183(2):170-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.resp.2012.06.018>
30. Flecker RJ Jr, Mahmoud M, McConnell K, Shott SR, Gutmark E, Amin RS. An adverse effect of positive airway pressure on the upper airway documented with magnetic resonance imaging. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;139(6):636-8. <http://dx.doi.org/10.1001/jamaoto.2013.3279>
31. Schorr F, Genta PR, Gregório MG, Danzi-Soares NJ, Lorenzi-Filho G. Continuous positive airway pressure delivered by oronasal mask may not be effective for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2012;40(2):503-5. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.00145111>
32. Genta PR, Eckert DJ, Gregorio MG, Danzi NJ, Moriya HT, Malhotra A, et al. Critical closing pressure during midazolam-induced sleep. *J Appl Physiol* (1985). 2011;111(5):1315-22. <http://dx.doi.org/10.1152/japplphysiol.00508.2011>
33. Prosise GL, Berry RB. Oral-nasal continuous positive airway pressure as a treatment for obstructive sleep apnea. *Chest*. 1994;106(1):180-6. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.106.1.180>
34. Beecroft J, Zanon S, Lukic D, Hanly P. Oral continuous positive airway pressure for sleep apnea: effectiveness, patient preference and adherence. *Chest*. 2003;124(6):2200-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.124.6.2200>
35. Borel JC, Tamisier R, Dias-Domingos S, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *PLoS One*. 2013;8(5):e64382. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0064382>
36. Benttizioli M, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Corda L, Redolfi S, Ferliga M, et al. Oronasal masks require higher levels of positive airway pressure than nasal masks to treat obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014 Feb 15. [Epub ahead of print]
37. Teo M, Amis T, Lee S, Falland K, Lambert S, Wheatley J. Equivalence of nasal and oronasal masks during initial CPAP titration for obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2011;34(7):951-5.
38. Bakker JP, Neil AM, Campbell AJ. Nasal versus oronasal continuous positive airway pressure masks for obstructive sleep apnea: a pilot investigation of pressure requirement, residual disease, and leak. *Sleep Breath*. 2012;16(3):709-16. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-011-0564-3>
39. Ebben MR, Oyegbile T, Pollak CP. The efficacy of three different mask styles on PAP titration night. *Sleep Med*. 2012;13(6):645-9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.sleep.2012.02.004>
40. Bachour A, Vitikainen P, Virkkula P and Maasilta P. CPAP interface: satisfaction and side effects. *Sleep Breath*. 2013;17(2):667-72. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-012-0740-0>
41. Anderson FE, Kingshott RN, Taylor DR, Jones DR, Kline LR, Whyte KF. A randomized crossover efficacy trial of oral CPAP (Oracle) compared with nasal CPAP in the management of obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2003;26(6):721-6.
42. Massie CA, Hart RW. Clinical outcomes related to interface type in patients with obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome who are using continuous positive airway pressure. *Chest*. 2003;123(4):1112-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.123.4.1112>
43. Ryan S, Garvey JF, Swan V, Behan R, McNicholas WT. Nasal pillows as an alternative interface in patients with obstructive sleep apnoea syndrome initiating continuous positive airway pressure therapy. *J Sleep Res*. 2011;20(2):367-73. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1365-2869.2010.00873.x>
44. Khanna R, Kline LR. A prospective 8 week trial of nasal interfaces vs. a novel oral interface (Oracle) for treatment of obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *Sleep Med*. 2003;4(4):333-8. [http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457\(03\)00063-7](http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457(03)00063-7)
45. Zhu X, Wimms AJ, Benjafield AV. Assessment of the performance of nasal pillows at high CPAP pressures. *J Clin Sleep Med*. 2013;9(9):873-7.
46. Heinz K, Nilius G. Mouth breathing in obstructive sleep apnea prior to and during nasal continuous positive airway pressure. *Respiration*. 2008;76(1):40-5. <http://dx.doi.org/10.1159/000111806>
47. Senny F, Maury G, Cambron L, Leroux A, Destin J, Poirrier R. Mandible behavior in obstructive sleep apnea patients under CPAP treatment. *Open Sleep J*. 2012;5:1-5. <http://hdl.handle.net/2268/129588>

About the authors

Rafaela Garcia Santos de Andrade

Doctoral Student. Sleep Laboratory, Department of Pulmonology, Heart Institute, University of So Paulo School of Medicine *Hospital das Clnicas*, So Paulo, Brazil.

Vivien Schmeling Piccin

Research Physical Therapist. Sleep Laboratory, Department of Pulmonology, Heart Institute, University of So Paulo School of Medicine *Hospital das Clnicas*, So Paulo, Brazil.

Juliana Arajo Nascimento

Physical Therapist. Sleep Laboratory, Department of Pulmonology, Heart Institute, University of So Paulo School of Medicine *Hospital das Clnicas*, So Paulo, Brazil.

Fernanda Madeiro Leite Viana

Otolaryngologist and Sleep Specialist. Sleep Laboratory, Department of Pulmonology, Heart Institute, University of So Paulo School of Medicine *Hospital das Clnicas*, So Paulo, Brazil.

Pedro Rodrigues Genta

Attending Physician. Sleep Laboratory, Department of Pulmonology, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil; and Postdoctoral Student, Division of Sleep Medicine, Brigham and Women's Hospital/Harvard University, Boston (MA) USA.

Geraldo Lorenzi-Filho

Director. Sleep Laboratory, Department of Pulmonology, Heart Institute, University of São Paulo School of Medicine *Hospital das Clínicas*, São Paulo, Brazil.

CHEST

Preview

From: EditorialOffice@chestnet.org

To: rafaela.garcia@hotmail.com.br, fmadeiroviana@yahoo.com.br, vspiccin@uol.com.br, geraldo.lorenzi@gmail.com, htmoriya@gmail.com, fabiola_pel@yahoo.com.br, prisardinha@hotmail.com, marcelogervilla@gmail.com, prgenta@gmail.com

CC:

Subject: CHEST - Decision on Manuscript ID CHEST-15-2625.R3

Body: DL-22

15-Apr-2016

CC: Andrade, Rafaela; Madeiro, Fernanda; Piccin, Vivien; Moriya, Henrique; SCHORR, FABIOLA; Sardinha, Priscila; Gregório, Marcelo; Genta, Pedro; Lorenzi-Filho, Geraldo

Dear Dr. Geraldo Lorenzi-Filho:

It is a pleasure to accept your revised manuscript entitled "Impact of acute changes in CPAP flow route in sleep apnea treatment" for publication in CHEST. .

The editorial staff at CHEST will contact Dr. Geraldo Lorenzi-Filho, the corresponding author for this manuscript, if needed as the paper moves through production. Any queries to CHEST regarding this manuscript should come from the corresponding author.

Dr. Lorenzi-Filho will receive proofs to review before your article is published.

Thank you for your fine contribution. On behalf of the Editors of CHEST, we look forward to your continued contributions to the Journal.

Sincerely,
Richard S. Irwin, MD, Master FCCP
Editor in Chief, CHEST

Note: Because all authors as well as CHEST staff are being copied on decision letters, please be advised, if you hit "Reply All" to this e-mail, EditorialOffice@chestnet.org will receive a copy of your reply and any confidential comments may be shared with the CHEST editorial staff.

Date Sent: 15-Apr-2016

Impact of acute changes in CPAP flow route in sleep apnea treatment

Andrade RGS¹, Madeiro F¹, Piccin VS¹, Moriya HT², Schorr F¹, Sardinha PS¹, Gregório GM¹, Genta PR¹, Lorenzi-Filho G¹

¹ Sleep Laboratory, Pulmonary Division, Heart Institute (InCor), University of São Paulo - São Paulo, Brazil.

² Biomedical Engineering Laboratory of Escola Politécnica. University of São Paulo - São Paulo, Brazil

Corresponding Author: Correspondence and requests for reprints should be addressed to Geraldo Lorenzi-Filho, Sleep Laboratory, Pulmonary Division, Heart Institute (InCor),

Av. Enéas Carvalho de Aguiar 44, São Paulo, Brazil. E-mail: geraldo.lorenzi@incor.usp.br

Author contributions: Each author had full access to the data and takes responsibility for the integrity and accuracy of the analysis. All authors contributed to and approved of the final submitted manuscript.

Funding Sources: No potential conflict of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

Abstract

Introduction: CPAP is the gold standard treatment for obstructive sleep apnea (OSA) and was conceived to be applied through a nasal interface. This study was designed to determine the acute effects of changing the nasal CPAP route to oronasal and oral in upper airway patency during sleep in patients with OSA. We hypothesized that the oronasal route may compromise CPAP effectiveness to treat OSA. **Methods:** Eighteen patients (age: 44 ± 9 years, body mass index: 33.8 ± 4.7 Kg/m², apnea-hypopnea: 49.0 ± 39.1 events/hour) slept with a customized oronasal mask with an nasal and oral sealed compartments connected to a multidirectional valve. Sleep was monitored by full polysomnography and induced by low doses of midazolam. Nasal CPAP was titrated up to holding pressure. Flow route was acutely changed to oronasal (n = 18) and oral route (n = 16) during sleep. Retroglossal area was continuously observed by nasoendoscopy. **Results:** Nasal CPAP (14.8 ± 4.1 cmH₂O) was able to stabilize breathing in all patients. In contrast, CPAP delivered by the oronasal and oral route promoted obstructive events in 12 (66.7%) and 14 (87.5%) patients, respectively. Compared to stable breathing during the nasal route, there was a significant and progressive reduction in the distance between the epiglottis and tongue base and the retroglossal area when CPAP was delivered by oronasal and oral route, respectively. **Conclusions:** CPAP delivered through the oronasal route may compromise CPAP effectiveness to treat OSA.

Keywords: Continuous Positive Airway Pressure, Nasal Mask and Oronasal Mask.

Obstructive sleep apnea (OSA) is characterized by recurrent episodes of partial or complete upper airway obstruction during sleep, leading to hypopneas and apneas, respectively [1]. OSA is common in the general population [2,3] and may cause multiple consequences including excessive daytime somnolence, poor quality of life and cardiovascular complications [4,5]. Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) is the gold standard treatment for patients with moderate to severe OSA [6]. CPAP acts as a pneumatic splint to avoid upper airway obstruction. CPAP was conceived to be used with a nasal interface to treat OSA. The pressure delivered through the nose seals the soft palate against the tongue [6]. CPAP is able to alleviate symptoms and improve cardiovascular outcomes [7].

In clinical practice, oronasal mask is apparently well tolerated [8]. A significant proportion of OSA patients are currently on oronasal masks because they were considered to be intolerant of an exclusively nasal route for delivery of CPAP. However, there is mounting evidence that oronasal masks may compromise CPAP efficacy to treat OSA. One recent systematic review of all observational and randomized trials comparing nasal and oronasal masks showed that the oronasal mask is less effective to treat OSA and has lower CPAP adherence than the nasal mask [9]. We have documented one patient with severe OSA that was successfully treated with a nasal CPAP at 7 cmH₂O. In contrast, when an oronasal mask was used, CPAP was not effective despite CPAP titration up to 16 cmH₂O. Direct observation of the upper airway using nasoendoscopy during induced sleep showed that the oronasal mask was associated with a backward

displacement of the tongue that caused upper airway obstruction [10]. This observation motivated the present study which was designed to evaluate the acute effects of changing CPAP route to oronasal and oral route in flow pattern and oropharyngeal patency in patients with OSA during sleep.

2. Materials and Methods

We recruited patients of both sexes, age between 18 to 70 years old, recently referred to the Sleep Laboratory, Heart Institute, University of São Paulo Medical School with suspicion of OSA. We excluded patients with body-mass index $> 40 \text{ kg/m}^2$, severe nasal obstruction, maxillofacial deformities, previous upper airway surgery, diabetes and significant heart or pulmonary disease as well as patients with no OSA. All subjects underwent a detailed clinical history and physical examination. The local Ethics Committee approved the protocol (SDC: 3830/12/086). Informed consent was obtained from each participant before entering the study.

2.1 Polysomnography

All participants underwent a standard overnight polysomnography (PSG) (N7000, Embla, USA) including electroencephalography, electro-oculography, electromiography, pulse oxymetry, thermistor and nasal pressure for airflow monitoring, and measurement of ribcage and abdominal movements during breathing as previously described by the American Academy of Sleep Medicine (AASM). Apnea was defined as complete cessation of airflow for at least 10 seconds. Hypopnea was defined as a reduction of at least 30% of the nasal pressure signal for at least 10 seconds,

associated with oxygen desaturation of at least 3% or arousal [11]. The Apnea Hypopnea Index (AHI) was calculated as the total number of respiratory events (apnea plus hypopnea) per hour of sleep. OSA was defined by an AHI > 5 events /hour.

2.2 Study set up

All patients were studied in the sleep laboratory during the morning, immediately after the diagnostic PSG. Patients were monitored with the same PSG set up except for the nasal cannula and thermistor. Patients were invited to sleep wearing a customized oronasal mask (7900 series, Hans Rudolph, Kansas City, MO) that had 2 independent and sealed compartments (nasal and oral). The mask was sealed to the skin using spirit gum (GBPI, Los Angeles, CA). Two pneumotachographs (3700A, Hans Rudolph, Kansas City, MO) connected to differential pressure transducers (MP45-14-871, Validyne, Northridge, CA) were attached to the nasal and oral compartments of the mask. The other end of the 2 pneumotachographs was attached to a CPAP device (Philips, Respironics, Murrysville, PA) through a multidirectional valve (Hans Rudolph, Kansas City, MO). The stopcock valve was hung to a pole in order to provide comfort to the patient allowing the investigator to change CPAP route without touching the patient. The 2 flow signals (nasal and oral) were recorded using a data acquisition system at a sampling frequency of 200 Hz (LabVIEW, National Instruments, Austin, TX, USA) and saved to a dedicated computer system as well as to the polysomnography system. Mask air leaks and communication between the nasal and oral compartments were meticulously excluded by regular

testing. The mask had a sealed port for the insertion of an ultra slim endoscope (2.8 mm diameter, BFXP 160 F, Olympus, Japan). Endoscopic images were acquired at a sampling frequency of 30 frames per second, using an analog to digital converter (510, Pinnacle Systems, USA) and recorded. All endoscopies were performed by the same investigator that was blind to the patient's AHI. (Figure 1)

2.3 Study Protocol

Sleep was induced by intravenous infusion of midazolam, which was slowly titrated and stopped at sleep initiation. The infusion was restarted if the patient awoke for more than 2 minutes, as previously described [12]. The endoscope was positioned at 10 mm from the epiglottis with the aid of a guidewire that was passed through the endoscope's working channel. CPAP was initially delivered through the nasal route and titrated to abolish flow limitation (holding pressure). After at least 2 minutes of stable sleep (stage 2) at holding nasal CPAP, 2 minutes trials on oral and oronasal route were started. The objective was to obtain 3 trials on oronasal and oral route for each patient. At the end of the protocol CPAP was titrated to the holding pressure on oronasal and oral routes were obtained.

2.4 Evaluations

Respiratory events (hypopneas and apneas were recognized according to the American Academy of Sleep Medicine (AASM) criterion [11]. The patient's respiratory pattern on oronasal and oral route were classified according to the predominant respiratory behavior during the 3 trials as

unstable breathing if respiratory events were observed). We classified as stable breathing all trials that had absence of respiratory events. Because during oronasal route the patients had the possibility to breathe through the nose or mouth we hypothesized that the occurrence of obstructive events would be preceded by predominant oral breathing. In order to test this hypothesis we analyzed all trials independently and determined the percentage of nasal/oral breathing according to the formula: $(\text{nasal tidal volume} / (\text{nasal} + \text{oral tidal volume})) \times 100$ of all breaths in the first 30 seconds at the onset of oronasal flow route or up to the initiation of respiratory event.

The video recordings of the upper airway images were analyzed by an investigator that was not aware of the flow route. The minimal cross sectional area during each trial was analyzed. The analysis consisted of 5 measurements: 1. Area between the tongue base and posterior pharyngeal wall (Retroglossal); 2. Area between the epiglottis and posterior pharyngeal wall (Epiglottis); 3. Distance between epiglottis and posterior pharyngeal wall (A); 4. Distance between tongue base and epiglottis (B); 5. Distance between lateral pharyngeal walls (C). Airway area was determined by delimiting the airway lumen using a commercial software (ImagePro Plus 4.5.0.29, USA). The number of pixels obtained from the delimited image was then converted to mm^2 and mm using the number of pixels per mm^2 or mm obtained from the recording of a graph paper at the same distance as previously described [13,14]. Because each patient had 3 trials on each route, the mean value of

all trials was calculated to describe distances and the minimum area of each route.

2.5 Statistical analysis

Data were expressed as mean $\pm$ SD or median (25th – 75th percentile) when appropriate. Friedman and Wilcoxon tests were used to test for differences on retroglossal and epiglottic areas, distance between epiglottis and posterior pharyngeal wall, tongue base and epiglottis and lateral pharyngeal walls. Repeated measure ANOVA was used to test for differences on nasal, oronasal and oral holding pressure. The statistical package used was R Core Team, 2013. Statistical significance was set at < 0.05 .

3. Results

A total of 25 subjects were recruited for the study. One patient was excluded because a severe nasal obstruction, 1 patient had no OSA and 5 patients were excluded because of technical problems with flow or video signals. The study sample ($n=18$) consisted of middle-aged males and females with a wide range of OSA severity (Table 1). The mean study duration was 27.9 ± 7.7 min. Sleep was induced with a mean total midazolam dose of 3.1 ± 2.2 mg.

Eighteen and 16 patients had at least 3 valid CPAP trials through the oronasal and oral routes, respectively. Two patients had insufficient data on oral route because of instability of sleep. All patients showed stable breathing during nasal CPAP at a mean holding pressure of 14.8 ± 4.1 cmH₂O. Out of the 18 patients, 6 patients showed stable breathing during

CPAP delivered through the oronasal route. In contrast, the majority of the patients ($n = 12$) showed obstructive events (predominantly hypopneas in 6 patients and apneas in 6 patients) during CPAP delivered through the oronasal route. Only 2, out of 16 patients showed stable breathing during CPAP delivered by oral route. The remaining 14 patients showed obstructive events (predominantly hypopneas in 4 patients and apneas in 10 patients). The flowchart of the patients initially evaluated, included and the predominant flow pattern of each patient as well as the pattern of each trial, is summarized in Figure 2.

The independent analysis of all trials on oronasal CPAP expressed as the median (25th-75th percentiles) of the percentage of nasal breathing at the onset of oronasal CPAP (30 seconds) are demonstrated in Figure 3. All trials with $<50\%$ of nasal breathing resulted in obstructive events. In contrast, stable breathing occurred only when predominant ($>50\%$) nasal breathing was observed. However, respiratory events were also observed in trials that were preceded by predominant or even 100% of nasal breathing.

Oropharyngeal dimensions were determined during each experimental trial in all patients. The effect of CPAP route on oropharyngeal dimensions is exemplified in one patient (Figure 4). Group data showed that there was a reduction in the distance between epiglottis and tongue base during oronasal and oral routes as compared to nasal route (Figure 5A). There was a significant reduction in the retroglossal area during oronasal and oral routes as compared to nasal route (Figure 5B). In contrast, the distances between epiglottis and posterior pharyngeal wall, lateral pharyngeal walls and the

epiglottis area did not change significantly (data not shown for the sake of simplicity).

We attempted to perform CPAP titration on oronasal and oral routes in 10 patients at the end of the protocol. Two patients remained showing flow limitation despite titration up to 20 cm H₂O on oronasal route. During oral route 4 patients showed respiratory events despite titration up to 20 cmH₂O and 1 patient was unable to sleep during CPAP titration on oral route. The holding pressures in the patients that had all set of data (n=9) were 14.1 ± 3.5 , 16.1 ± 3.7 and 17.2 ± 4.0 during nasal, oronasal and oral, respectively (p=0.003). Post hoc comparison showed that nasal CPAP was different from the remaining routes, while oronasal and oral did not reach statistical difference.

4. Discussion

Our study was designed to evaluate the acute impact of changing CPAP route from nasal to oronasal and oral during sleep in patients treated for OSA. As expected, nasal CPAP was able to stabilize ventilation in all patients. In contrast, the majority of patients showed obstructive events when the flow route was changed to oronasal (66.7%) and oral (87.5%) route. As compared to nasal CPAP, the direct observation of the upper airway evaluated by nasoendoscopy showed a progressive obstruction of the upper airway at the level of the retroglossal area during oronasal and oral CPAP. Airway obstruction occurred due to a posterior displacement of the tongue as demonstrated by a significant decrease in the distance between epiglottis and tongue base. Holding CPAP pressures during oronasal and oral routes were difficult to obtain in some patients because of persistent obstructive

events despite titration up to 20 cmH₂O and were on average significantly higher than on nasal route. Finally, during oronasal CPAP trials, stable breathing occurred only during predominant nasal breathing. While respiratory events occurred in all trials with predominant oral breathing, respiratory events could also be found during trials with predominant nasal breathing. Our results obtained during acute flow route change are consistent with the hypothesis that oronasal mask may compromise the effectiveness of CPAP to treat OSA.

The reasons why oronasal CPAP may induce upper airway obstruction are not totally understood. One possibility is that the oronasal mask pushes the chin and the tongue backwards, inducing upper airway obstruction [15]. Mandibular stabilization can decrease oropharyngeal collapsibility during midazolam induced sleep at the retropalatal and retroglossal region [16]. Mandibular stabilization can also reduce velopharyngeal resistance [15] and oronasal CPAP level [17]. In our study this variable was well controlled because we used a mask that stabilizes the chin, and the flow route was changed without patient contact. However, we were not able to control for minimal mouth opening. Mouth opening is associated with a significant reduction in retropalatal and retroglossal cross sectional areas in awake subjects [18] and with a more positive pharyngeal critical closing pressure during natural sleep and during midazolam sedation [19,20]. The most attractive explanation for our findings is that oronasal CPAP applies positive pressure in both nasopharyngeal and oropharyngeal compartments without generating a pressure gradient, allowing gravity to displace the tongue and

soft palate backwards and causing airway obstruction [21,22]. Supporting this hypothesis, Smith, et al. showed that oronasal CPAP was unable to open the upper airway even with CPAP above the critical closing pressure obtained with a nasal mask [23]. In line with this observation Ebben, et al. found that in contrast to nasal CPAP, oronasal CPAP mask was not able to open the upper airway in awake patients with OSA evaluated by magnetic resonance imaging [24]. Moreover, and in accordance to other studies [25, 26] the holding pressures evaluated in 9 patients during oronasal CPAP were on average 2.0 cmH₂O higher than during nasal CPAP. Therefore, our results are compatible with the concept that oronasal mask increases upper airway resistance [15] and may induce obstructive events. Our results may help to explain the recent observation of persistent clinical symptoms among patients with OSA treated with oronasal CPAP [27].

Since oronasal CPAP allows nasal, oral or mixed oronasal breathing we also tested the hypothesis that obstructive events would be preceded by predominantly oral breathing. Consistent with this hypothesis, all patients that showed predominantly oral breathing at the onset of oronasal CPAP showed obstructive events. However, several patients showed upper airway obstruction during oronasal CPAP despite predominant or even 100% nasal breathing preceding the obstructive event (Figure 3). We speculate that positive pressure was transmitted through the mouth and pushed the tongue posteriorly despite no detectable flow. However, future studies are necessary to elucidate this finding.

This study has several potential limitations. We studied patients under induced sleep using low doses of midazolam that could, at least in theory, promote upper airway obstruction. However, we have previously shown that the pharyngeal critical closing pressure, a marker of upper airway collapsibility, is similar during natural sleep and during sleep induced by low doses of midazolam [12]. Moreover, nasal CPAP was able to abolish OSA in all patients. Because there were several variables studied, we made the option of maintaining the levels of CPAP obtained during nasal route. It is possible that higher pressures would be sufficient to eliminate OSA on oronasal route. On the other hand, there were several patients that were difficult to titrate on oronasal and oral route, suggesting that increasing CPAP levels does not necessarily eliminate OSA. Additionally, the fixed sequence that was used (nasal – oral – oronasal) during the study may have influenced the results. On the other hand, the observation that the upper airway obstruction was more severe during oral than oronasal CPAP is consistent with the hypothesis that oral route may compromise CPAP effectiveness (Figure 5). We only evaluated the retroglossal area. It is possible that oronasal flow also affects retropalatal area. We only studied patients without nasal obstruction during acute changes of CPAP route. It is conceivable that the behavior of the upper airway during sleep is different in patients with nasal obstruction that are mouth breathers and use an oronasal mask for prolonged periods. Finally, when CPAP was offered through either the nose or mouth, the other route was kept obstructed, which is slightly different from what occurs clinically. For instance, when using a nasal CPAP, the mouth

may be open to atmospheric pressure. However, the mouth usually remains closed or can be forced to remain closed using a chinstrap. Therefore, our study raises serious concerns, but does not allow direct extrapolation and definitive conclusions about the clinical practice of CPAP delivered by oronasal mask to treat OSA.

In conclusion, we showed that acute changes of flow route during sleep from nasal to oronasal and oral routes induce obstructive events in the vast majority of patients with OSA and decrease oropharyngeal dimensions. Our study raises a warning and shows that oronasal CPAP may compromise OSA treatment effectiveness. Our study suggests that patients changing from a nasal to an oronasal interface should be submitted to CPAP re-titration because oronasal interface may compromise CPAP efficacy. Future studies are necessary to evaluate patients with OSA that area apparently well treated with CPAP using oronasal mask.

Author Contributions

Rafaela G S Andrade: Study desing, data Collection, analisys and manuscript preparation;

Fernanda Madeiro: Data Collection and analysis ;

Vivien S Piccin: Data Collection

Henrique T Moriya: Developed software for data analisys and interpretation;

Fabiola Schorr: Data Collection;

Priscila S Sardinha: Polysomnography analisys;

Marcelo G Gregório: Data Collection;

Pedro R Genta: Study Design and manuscript preparation;

Geraldo Lorenzi – Filho: Study Design and manuscript preparation.

Table 1: Baseline characteristics and overnight polymnsonography parameters

		<i>Range</i>
No. of subjects	18	
Male, %	55	
Age, years	44 ± 9	30 – 61
BMI, kg/m ²	33.8 ± 4.7	26.7 - 43.2
Neck circumference, cm	41 ± 4	32 – 50
AHI, events/hour	49.0 ± 39.1	5.1 - 122.4
Min SaO ₂ ,%	81.4 ± 9.1	52.0 - 91.0
ESS	12 ± 6	2 – 22

Values are expressed in mean ± SD. BMI: body mass index; ESS: Epworth sleepiness scale; AHI: apnea-hypopnea index; Min SaO₂: minimum oxygen saturation

Figure 1 – Schematic representation of the study setup. The patient slept with PSG monitoring using CPAP connected to a customized oronasal mask that had 2 independent and sealed compartments (highlighted). The flow signal and PSG recordings were sent to a dedicated computer. Retroglossal area was directly evaluated by nasoendoscopy.

Figure 2 – Flowchart showing from the top to the bottom patients recruited, studied and the predominant flow pattern. The flow pattern of all trials is shown in the bottom box.

Figure 3 Each dot represents one single trial of oronasal CPAP. The trials were grouped in Stable Breathing, Hypopnea or Apnea according to the respiratory pattern observed during oronasal CPAP (x axis). Each dot is expressed as the median (25th-75th percentiles) of the percentage of nasal breathing during 30 seconds initiated at the onset of oronasal CPAP or up to the first respiratory event (hypopnea or apnea). The dots across the top of the graph represent trials with 100% of nasal breathing (the absence of error bars indicates absence of variability on the percentage of nasal breathing). The graph shows that all trials with <50% of nasal breathing resulted in obstructive event. In contrast, stable breathing occurred only when predominant (>50%) nasal breathing was observed. However, respiratory events were also observed in trials that were preceded by predominant or even 100% of nasal breathing.

Figure 4 – Upper airway images of the retroglottal airway during nasal, oronasal and oral routes. A significant reduction of the retroglottal area was observed in nasal (7.88 mm²), oronasal (2.41 mm²) and oral (0 mm²) routes. The white lines delimit retroglottal and epiglottic areas. A: distance between epiglottis and

posterior pharyngeal wall. B: distance between epiglottis and tongue base C: distance between lateral pharyngeal wall.

Figure 5 – Distance between epiglottis and tongue base (A) and Retroglossal area (B) during CPAP delivered by nasal, oronasal and oral routes. Each dot represents the average of the distance between epiglottis and tongue base (A) and the average of the retroglossal area (B) obtained from 3 trials of each individual on nasal, oronasal and oral routes. The solid bars represent the median (25th-75th percentile) of the group data. * $p < 0.05$

References

1. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.
2. Peppard P, Young T, Barnet J, Palta M, Hagen E, Hla K. Increased Prevalence of Sleep Disordered Breathing in Adults. *American Journal of Epidemiology*. 2013;177(9):1006-1014.
3. 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):441-446.
4. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165(9):1217-1239.
5. Drager LF, Togeiro SM, Polotsky VY, et al. Obstructive sleep apnea: a cardiometabolic risk in obesity and the metabolic syndrome. *J Am Coll Cardiol*. 2013;62:569-576.

6. Sullivan C E, Issa F G, Berthon Jones M, et al. Reversal of obstructive sleep apnoea by continuous positive airway pressure applied through the nares. *Lancet*. 1981;1:862-865
7. Marin JM, Agusti A, Villar I, Forner M, Nieto D, et al. Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *Jama*. 2012;307: 2169–2176.
8. Sanders M H, Kern N B, Stiller R A, Strollo P J, Martin T J, Atwood C W. CPAP therapy via oronasal mask for obstructive sleep apnea. *Chest*.1994;106:774-779.
9. Andrade RG, Piccin VS, Nascimento JA, Viana FM, Genta PR, Lorenzi-Filho G. Impact of the type of mask on the effectiveness of and adherence to continuous positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *J Bras Pneumol*.2014; 40(6):658-68.
- 10.Schorr F, Genta P R, Gregório M G, et al. Continuous positive airway pressure delivered by oronasal mask may not be effective for obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2010;40:503-505
- 11.Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL and Vaughn BV for the American Academy of Sleep Medicine. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.2.www.aasmnet.org. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2015.
- 12.Genta PR, Eckert DJ, Gregorio MG, Danzi NJ, Moriya HT, Malhotra A, Lorenzi-Filho G. Critical closing pressure during midazolam induced sleep. *J Appl Physiol*.2011;111(5):1315-1322.
- 13.Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *J Appl Physiol*. 1997;82(4):1319-1326.
- 14.Isono S, Tanaka A, Nishino T. Lateral position decreases collapsibility of the passive pharynx in patients with obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2002;97(4):780-785.
- 15.Borel J C, Gakwaya S, Masse J F, Melo-Silva C A, Sériès F. Impact of CPAP interface and mandibular advancement device on upper airway mechanical properties assessed with phrenic nerve stimulation in sleep apnea patients. *Respiratory Physiology & Neurobiology*. 2012;183:170–176

16. Choi JK, Hur Yk, Lee JM, Clark GT. Effects of mandibular advancement on upper airway dimension and collapsibility in patients with obstructive sleep apnea using dynamic upper airway imaging during sleep. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod* 2010;109:712-719.
17. Kaminska M et al. Higher effective oronasal versus nasal continuous positive airway pressure in obstructive sleep apnea: effect of mandibular stabilization. *Can Respir J* 2014; 21:234-238
18. Lee, S. H., Choi, J. H., Shin, C., Lee, H. M., Kwon, S. Y. and Lee, S. H. How Does Open-Mouth Breathing Influence Upper Airway Anatomy?. *The Laryngoscope*. 2007;117: 1102–1106.
19. Meurice J C, Marc I, Carrier G and Series F. Effects of mouth opening on upper airway collapsibility in normal sleeping subjects. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153:255-259
20. Ayuse T, Inazawa T, Kurata S, et al. Mouth opening increases upper airway collapsibility without changing resistance during midazolam sedation. *J Dent Res*. 2004; 83(9):718-722
21. Liang Y, Kimball W R, Kacmarek R M, Zapol W M, , Jiang Y. Nasal ventilation is more effective than combined oral-nasal ventilation during induction of general anesthesia in adults subjects. *Anesthesiology*. 2008,108:998-1003
22. Kuna S T, Remmers J E. Neural and anatomic factors related to upper airway occlusion during sleep. *Med Clin North AM*.1985;69:1221-1242
23. Smith P L, Wise R A, Gold A R, Schwartz A R, Permutt S. Upper airway pressure flow relationships in obstructive sleep apnea. *J Appl Physiol*. 1998;64(2):789-795
24. Ebben M R, Milrad S, Dyke J P, Phillips C D, Krieger A C. Comparison of the upper airway dynamics of oronasal and nasal masks with positive airway pressure treatment using cine magnetic resonance imaging. *Sleep Breath*. 2015.DOI 10.1007/s11325-015-1187-x.
25. Benttizzoli M, Taranto-Montemurro L, Messineo L, Corda L, Redolfi S, Ferliga M, et al. Oronasal masks require higher levels of positive airway pressure than nasal masks to treat obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014
26. Borel J C, Tamisier R, Domingos S D, Sapene M, Martin F, Stach B, et al. Type of mask may impact on continuous positive airway pressure adherence in apneic patients. *Plos One* 2013; 8 (5): e64382
27. Westhoff M and Litterst P. Obstructive sleep apnoea and non restorative sleep induced by the interface. *Sleep Breath*.2015. DOI 10.1007/s11325-015-1173-3.