

Eficácia do tratamento não-ablativo com associação dos lasers Nd:YAG e Er:YAG para distúrbios respiratórios do sono analisada por parâmetros clínicos e moleculares – ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego

Mendes, V.¹; Azevedo, L.H.²; Silva, D.F.T.³; Zezell, D.M.⁴.

¹ Centro de Lasers e Aplicações - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares IPEN – CNEN. Pesquisador principal

² Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. Supervisionar a condução do ensaio clínico

³ Centro de Lasers e Aplicações - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares IPEN – CNEN. Gerenciar os dados e conduzir a análise estatística

⁴ Centro de Lasers e Aplicações - Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares IPEN – CNEN. Pesquisador responsável

Resumo:

A apneia obstrutiva do sono, condição de maior gravidade dos distúrbios respiratórios do sono (DRS), ainda é subdiagnosticada e continua a ser um grande fardo para os sistemas de saúde em todo mundo. Os exames de oximetria noturna de alta resolução (que permitem cálculo de índice de dessaturação de oxihemoglobina - IDO) propiciam diagnóstico mais precoce, e assim, tratamento mais rápido. Mas, outros parâmetros de saúde também precisam ser avaliados. O conhecimento da capacidade diagnóstica da análise salivar, que se mostra promissora para uso clínico, tem aumentado nos últimos anos. Devido à alta prevalência dos DRS, à alta complexidade da condição de saúde, à dificuldade no acesso ao diagnóstico, à baixa aderência ao tratamento com CPAP, considerado tratamento padrão-ouro e à resposta limitada das demais opções terapêuticas descritas na literatura, ainda se fazem necessárias novas opções de diagnóstico e tratamento que possam ser adotadas como primeira escolha, ou de forma combinada. Cento e trinta participantes voluntários de 25 a 65 anos, com ronco a AOS moderada, (IMC < 40 kg/m²) serão randomizados para grupos controle e laser. O grupo laser receberá quatro sessões de irradiação não-ablativa no palato mole, úvula e arcos palatoglosso/palatofaríngeo (λ 1064 nm, DE: 0,6 J/cm², 10 e 20 Hz; λ 2940 nm, DE: 5,0 J/cm² e 1,5 Hz, DE: 9,0 J/cm² e 2,0 Hz) enquanto o grupo controle receberá apenas uma luz guia, simulando a irradiação. Este estudo tem por objetivo avaliar os efeitos da irradiação com uma sequência não-ablativa de alta intensidade de dois lasers pulsados: Nd: YAG e Er: YAG no tratamento de pacientes com distúrbios respiratórios do sono, e a longevidade dos resultados no período de um ano. Os desfechos são definidos como a ocorrência de variação entre os diferentes períodos do estudo em relação às medidas realizadas na linha de base deste ensaio, para cada variável do estudo, tanto para 3, 6 e 12 meses após o tratamento. Como desfecho principal, avaliaremos a variação no índice de dessaturação de oxihemoglobina. Como desfechos secundários, a variação em lúmen de vias aéreas superiores em concordância com a Classificação de Mallampati modificada, em tempo de sono com ronco, na amplitude pico do ruído do ronco, também na análise espectral de potenciais biomarcadores para apneia obstrutiva do sono (AOS) e na pontuação de questionários para triagem de risco para AOS e sonolência diurna. A melhor compreensão de aspectos sistêmicos inerentes aos DRS, bem como da resposta ao tratamento proposto, pode contribuir na seleção da melhor abordagem diagnóstica e terapêutica, ampliando as possibilidades frente às opções já existentes.

Palavras-chave: índice de dessaturação de oxihemoglobina, biomarcadores salivares, espectroscopia Raman, FTIR, laser de alta intensidade, distúrbios respiratórios do sono, ronco, análise molecular da saliva.

O protocolo deste ensaio clínico será submetido ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, Brasil, na data de XX de XX de 202X (CAAE: XXXXXXXXXXXXXXXX- Número de Aceite: xx.xxx.xxx). Este ensaio será registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC TRIAL RBR-xxxxxx). Este estudo ainda não está recrutando. Data de emissão: xx de xxx de 202x.

Fontes e tipos de apoio financeiro, material e outros:

Este trabalho conta com o suporte de: CNPq (INCT-INTERAS 406761/2022-1), INCT-INFO (465763/2014-6); Sisfoton (440228/2021-2); PQ (314517/2021-9); CAPES Finance code 001 e Beauty Smile, Clínica Dental Laser.

Nome e informações de contato do patrocinador do estudo:

Não há patrocinadores.

Papel do patrocinador e financiadores do estudo, se houver:

Os financiadores não têm nenhum papel no desenho do estudo; na coleta, análise ou interpretação dos dados; na redação do manuscrito; ou na decisão de publicar os resultados.

Descrição da questão de pesquisa e justificativa para a realização do ensaio:

O tratamento não-ablativo dos distúrbios respiratórios do sono (DRS), com uso combinado dos lasers Er:YAG e Nd:YAG é eficaz quando comparado ao controle negativo? O resultado do tratamento pode ser confirmado por meio de parâmetros clínicos como diminuição do índice de dessaturação da oxi-hemoglobina, ampliação do lúmen de vias aéreas superiores (VAS), do tempo de ronco e da amplitude pico do ruído? Os achados da análise espectral de dos potenciais biomarcadores salivares para apneia obstrutiva do sono (AOS) se correlacionam ao índice de dessaturação de oxi-hemoglobina, obtido por polissonografia domiciliar, quanto à gravidade do DRS? A variação na pontuação das respostas aos questionários de Epworth e Stopbang, que avaliam a percepção do paciente para sonolência diurna e risco para apneia obstrutiva do sono, respectivamente, refletem os parâmetros clínicos e os biomarcadores analisados? O estudo será conduzido como ensaio clínico randomizado, controlado e duplo-cego (paciente e avaliador). Apesar da polissonografia tipo I ser o padrão-ouro para o diagnóstico de DRS e a terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) o tratamento de referência, o acesso limitado a esses recursos, o alto custo e a baixa adesão terapêutica representam importantes barreiras no manejo adequado da condição. As demais opções terapêuticas descritas em literatura também apresentam limitações. Essa realidade impulsiona a busca por alternativas mais acessíveis e eficazes. Estudos prévios sugerem o potencial do tratamento não-ablativo com lasers de alta intensidade (Er:YAG e Nd:YAG) no tratamento dos DRS, promovendo um remodelamento tecidual que surge como resposta ao dano térmico leve e controlado nos tecidos, decorrente da absorção da energia do laser, melhoria da patência das VAS e redução do número de eventos obstrutivos por hora de sono.

Este estudo propõe investigar a eficácia do tratamento não-ablativo com lasers Er:YAG e Nd:YAG em pacientes com DRS, avaliando seus efeitos sobre parâmetros clínicos e biomarcadores salivares para AOS.

O aspecto de originalidade desta pesquisa reside na metodologia e desenho de estudo adotados, testando a eficácia de métodos ópticos para diagnóstico, tratamento e monitoramento de distúrbios respiratórios do sono (DRS). No melhor do nosso conhecimento, ainda não há registros na literatura de análise comparativa entre avaliação espectral de biomarcadores salivares de AOS e índice de dessaturação da oxi-hemoglobina por polissonografia domiciliar, obtidos antes e após o tratamento com lasers para os distúrbios respiratórios do sono. A comparação desses parâmetros, assim como o seguimento da população de estudo até 12 meses, permitirá avaliar a eficácia terapêutica ao longo do tempo e a capacidade diagnóstica dos biomarcadores salivares, em comparação com a polissonografia domiciliar. A demonstração de eficácia e a facilidade de aplicação destes métodos poderão contribuir significativamente para ampliar o acesso ao diagnóstico e tratamento dos DRS, melhorando o manejo desta condição de alta prevalência e impacto na saúde pública. A obtenção de resultados positivos poderá fundamentar a incorporação de tecnologias baseadas em luz, nas diretrizes de manejo dos DRS, otimizando o cuidado com estes pacientes.

Explicação para a escolha de comparadores:

Serão considerados para participar do estudo, os indivíduos que, mesmo conscientes de seu problema de saúde e dos riscos inerentes a sua condição clínica, fizeram a opção pelo não-tratamento ou aqueles que desistiram do tratamento proposto e seguem também sem acompanhamento. Serão convidados a participar da pesquisa, receberão as explicações sobre o estudo, e assinarão o TCLE. Todos os participantes serão informados da possibilidade de inclusão em qualquer um dos grupos (controle ou laser). Também serão novamente informados sobre outras modalidades terapêuticas para tratamento dos DRS. Adicionalmente, terão o benefício do acompanhamento clínico e por polissonografia domiciliar em quatro ocasiões: antes da intervenção, 3, 6 e 12 meses após. Se o quadro clínico do participante apresentar piora no IDO superior a 25%, o participante será comunicado e encaminhado para demais alternativas de tratamento. Ao final dos 12 meses, será oferecida aos pacientes do grupo controle que desejarem, a possibilidade de tratamento com laser, se a abordagem se mostrar eficaz no controle do problema.

Objetivos ou hipóteses específicas:

Este estudo avalia a eficácia de um novo protocolo de tratamento não-ablativo usando lasers Nd:YAG e Er:YAG para DRS por parâmetros clínicos e por análise espectral de potenciais biomarcadores salivares. A hipótese do estudo é que, comparado ao grupo controle, o grupo laser demonstre redução no índice de dessaturação da oxihemoglobina (ODI), ampliação do lúmen das vias aéreas superiores, de acordo com o índice de Mallampati Modificado, menor tempo de ronco e amplitude pico do ruído e que essa melhora no quadro geral de saúde possa ser detectada pela análise espectral de potenciais biomarcadores salivares para AOS e percebida pelos pacientes, por meio das respostas aos questionários.

Resultados esperados:

Comparado ao grupo controle, é esperado que o grupo laser demonstre ampliação do lúmen das vias aéreas superiores, de acordo com o índice de Mallampati Modificado, redução no índice de dessaturação da oxihemoglobina (ODI), menor tempo de ronco e amplitude pico do ruído e que essa melhora no quadro geral de saúde possa ser detectada pela análise espectral de potenciais biomarcadores salivares para AOS e percebida pelos pacientes, pela resposta aos questionários.

Material e Métodos:**Desenho do ensaio:**

Este estudo é intervencionista, estruturado como ensaio de superioridade, com coleta de dados prospectiva. Será conduzido como um ensaio clínico controlado, randomizado de braços paralelos com taxa de alocação 1:1, duplo-cego (participante e avaliadores do desfecho principal).

Descrição dos cenários do estudo:

A pesquisa será conduzida no Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares IPEN – CNEN, Cidade Universitária, São Paulo, Brasil. Os pacientes serão atendidos para este estudo na Beauty Smile, Clínica Dental Laser, inscrita sob o CNPJ nº 48.418.458/0001-91, situada na Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 53 - 11º andar, Paraíso, São Paulo - SP, Cep: 04004-030. Essa referência pode ser obtida no registro deste estudo junto ao CEP FOU SP ou site REBEC.

Divulgação e o registro para participação no estudo:

A divulgação e o registro para participação no estudo serão realizados através dos sites do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares – IPEN-CNEN, e da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo. Os participantes convidados serão moradores do Estado de São Paulo informados sobre a pesquisa, seus procedimentos, riscos e benefícios. Se concordarem, assinarão o termo de consentimento livre e esclarecido (TCLE). Somente os participantes, que após lerem e concordarem com o protocolo, e assinarem o TCLE, farão parte do estudo.

Critérios de elegibilidade para participantes:

Critérios de inclusão: homens e mulheres, idade entre 25 e 65 anos, independentemente de cor ou classe social, que estão em risco de OSA, por triagem com o questionário Stopbang, com *wash out* mínimo de seis meses para outras terapias de DRS, que concordarem em participar do estudo, com assinatura do TCLE.

Critérios de exclusão: tratamento médico ou tratamento para DRS; fumantes; alcoólatras; oncológicos; com problemas pulmonares diagnosticados; pacientes com doenças cardíacas; em uso de mais de duas drogas anti-hipertensivas; com obstruções faríngeas ou nas narinas com indicação para resolução estritamente cirúrgica; com realização prévia de cirurgia em região de orofaringe; mulheres grávidas ou lactantes; histórico de fotossensibilidade (alergias); pacientes em uso de medicação fotossensível; IMC acima de 40 kg/m²; pacientes que não puderem comparecer às sessões de tratamento ou consultas de acompanhamento, ou que não realizarem os exames de acompanhamento conforme indicado pelos pesquisadores.

Declaração de envolvimento do participante e do público:

Participante do estudo ou público não estarão envolvidos na elaboração do desenho, recrutamento, condução ou análise do estudo.

Intervenções para cada grupo com detalhes suficientes para permitir a replicação, incluindo como e quando serão administradas:

O grupo Laser será irradiado em palato mole, úvula, arcos palatoglosso e palatofaríngeo e dorso da língua. A luz laser será entregue pontualmente às regiões tratadas. Seis passagens em cada linha, com quatro a cinco disparos por ponto, em cada uma das quatro etapas da sequência. O grupo Controle receberá apenas uma luz guia sem a entrega da energia do laser, simulando a irradiação. Todos os participantes estarão informados de que a escolha dos grupos será aleatória e que poderão pertencer a qualquer um dos grupos, fato que será revelado apenas ao final do estudo. Serão quatro irradiações com laser, em intervalos de 15 dias. Para o tratamento não-ablativo com laser será utilizado o equipamento Lightwalker Fotona. A irradiação com laser de Nd:YAG, para sensibilização térmica mais profunda (DE: 0,6 J/cm² em 10 Hz e 20 Hz) e com laser Er:YAG, para remodelação tecidual mais superficial no modo *Smooth* (DE: 5,0 J/cm² em 1,5 Hz e 9,0 J/cm² em 2,0 Hz). Precauções de segurança usuais relacionadas ao instrumento, biossegurança e proteção do operador, paciente e assistente serão seguidas. Não se faz necessária medicação pré-tratamento ou anestesia. Os participantes retornarão às suas atividades habituais imediatamente, sem nenhuma restrição. Os momentos do estudo considerados para avaliação serão: zero (antes da intervenção), três, seis e doze meses após a intervenção. As medidas para avaliações de resultado (pré e pós-intervenção, nos momentos do estudo já descritos) serão realizadas por análise espectral de biomarcadores salivares para AOS (com coleta de saliva no início e final do exame de polissonografia), índice de dessaturação de oxihemoglobina; tempo de sono com ronco, amplitude pico do ruído do ronco (por exame de polissonografia domiciliar), variação no lúmen de vias aéreas superiores de acordo com o índice de Mallampati modificado (por registro fotográfico do interior de boca) além da pontuação na resposta aos questionários.

Riscos da pesquisa:

Consideramos que o presente estudo possa trazer como risco para o participante da pesquisa, a terapia não ter o efeito desejado ou ter efeito transitório. Como desconforto, o relato da sensação de incômodo local, por sensação de calor intenso, porém muito breve, na região que receberá a irradiação *laser*. O pesquisador responsável se compromete a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber qualquer desconforto ao participante da pesquisa, decorrente do estudo. O pesquisador e a instituição assumem a responsabilidade de dar assistência integral a qualquer complicação e danos que porventura possam ocorrer.

Benefícios da execução da pesquisa:

O estudo avalia o uso não-ablativo de dois *lasers* pulsados de alta intensidade e seu benefício no tratamento dos DRS. O participante da pesquisa terá a possibilidade de ter a gravidade dos parâmetros de dessaturação de oxi-hemoglobina e do ronco diminuída ou eliminada, além da melhora da qualidade do sono. Com resultados positivos, no futuro, essa terapia *laser* pode representar uma nova abordagem de tratamento para DRS, contribuindo assim para a redução e

controle de doenças crônicas e uso de medicamentos, além de contribuir com a melhora da qualidade do sono e consequentemente, da qualidade de vida da população. Além disso, se a análise salivar se apresentar como bom preditor da gravidade do DRS, isso pode representar no futuro, uma nova possibilidade de rastreio dessa condição de saúde.

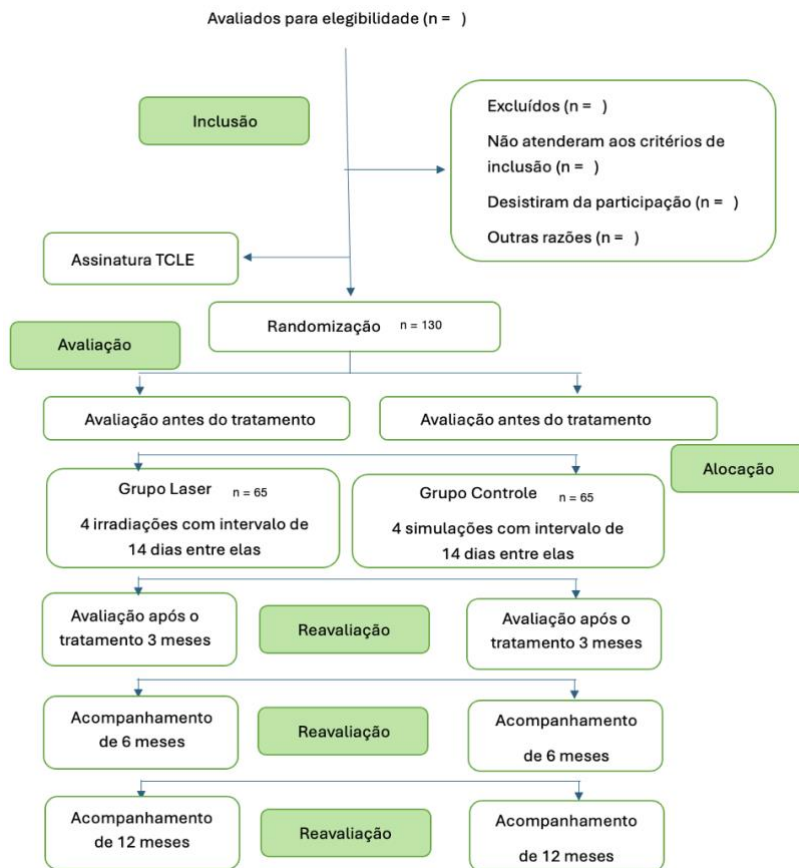
Critérios para descontinuar ou modificar intervenções alocadas para um determinado participante do ensaio:

Se um participante por motivos pessoais precisar se desligar do estudo, seu atendimento será descontinuado, mediante comunicação à equipe de pesquisa. Se um participante não comparecer a um dos oito agendamentos previstos neste estudo ou, se não realizar os exames necessários para seu correto acompanhamento, seu atendimento será descontinuado. Se o quadro clínico de um participante apresentar piora no IDO superior a 25%, o participante será comunicado, encaminhado para demais alternativas de tratamento e desligado do estudo.

Resultados primários e secundários:

Os desfechos são definidos como a ocorrência de variação (%) entre os diferentes períodos do estudo em relação às medidas realizadas na linha de base deste ensaio, para cada variável do estudo. Serão consideradas as medidas de tendência central e dispersão apropriadas para a análise de cada desfecho (determinadas após a realização dos testes de normalidade), nos quatro momentos do estudo (linha de base, 3, 6 e 12 meses após a intervenção). Como desfecho principal, avaliaremos a variação no índice de dessaturação de oxihemoglobina. Como desfechos secundários, a variação em lúmen de vias aéreas superiores em concordância com a Classificação de Mallampati modificada, em tempo de sono com ronco, na amplitude pico do ruído do ronco, também na análise espectral de potenciais biomarcadores para apneia obstrutiva do sono (AOS) e pontuação de questionários para triagem de risco para AOS e sonolência diurna. A melhor compreensão de aspectos sistêmicos inerentes aos DRS, bem como da resposta ao tratamento proposto, pode contribuir na seleção da melhor abordagem diagnóstica e terapêutica, ampliando as possibilidades frente às opções já existentes. O índice de dessaturação de oxihemoglobina reflete o número de eventos obstrutivos por hora de sono. Quanto menor o valor do índice, melhor o estado de saúde do paciente. O lúmen de vias aéreas superiores é preditor de gravidade para apneia obstrutiva do sono (AOS). Quanto menor o lúmen para a passagem do ar da respiração, maior o risco para AOS. O tempo de sono com ronco assim como a amplitude pico desse ruído estão positivamente relacionados à gravidade do distúrbio respiratório (o ruído é consequência do esforço respiratório para vencer a resistência tecidual imposta). A análise espectral de potenciais biomarcadores para AOS ainda não é bem estabelecida na literatura, mas existem evidências de que a α -amilase possa se mostrar mais pronunciada após uma noite com muitos eventos de obstrução respiratória.

Diagrama de fluxo do participante do estudo:



Número estimado de participantes necessários para atingir os objetivos do estudo:

http://estatistica.bauru.usp.br/calculoamostral/ta_diferenca_media_independente.php

O tamanho da amostra foi determinado de acordo com um estudo piloto, com população semelhante, apresentando distúrbio respiratório do sono. O cálculo foi realizado considerando a redução do índice de dessaturação de oxihemoglobina (IDO) como desfecho primário. Como os dados não seguiram distribuição normal naquele estudo, o intervalo interquartilico (88%) foi considerado, ao invés do desvio-padrão. O poder amostral de 80%, com erro bicaudal tipo 1 de 0,05 foi determinado. Como, de acordo com a literatura, uma redução igual ou superior a 50% do valor inicial do IDO é considerada sucesso no tratamento dos DRS, o valor de 50% para a mínima diferença a ser detectada no cálculo amostral foi estipulado. Usando a ferramenta da página para o cálculo e, considerando o teste t e amostras independentes, pois a variável de desfecho é quantitativa, obtivemos o n para o estudo atual estimado em 100. Como o seguimento após a intervenção será longo (1 ano), consideramos a perda aproximada de 25% dos elementos amostrais. Assim, estabeleceu-se n = 130.

Método de geração da sequência de alocação:

Alocação de participantes nos grupos: sequência de números aleatórios gerada por pesquisador externo, blocada (10 blocos com 13 participantes).

Mecanismo de implementação da sequência de alocação:

O sigilo de alocação será garantido por meio da estratégia de que os dados dos participantes serão inseridos dentro de envelopes de papel Craft e depois selados (pelo pesquisador externo). A cada envelope será atribuído um número, aleatoriamente

Quem gerará a sequência de alocação, quem inscreverá os participantes e quem atribuirá os participantes às intervenções:

A sequência de números aleatórios será gerada por pesquisador externo. O sigilo de alocação será garantido por meio da estratégia de que os dados dos participantes serão inseridos dentro de envelopes de papel Craft e depois selados (pelo pesquisador externo). A cada envelope será atribuído um número, aleatoriamente. Aqueles que inscrevem os participantes no estudo assim como o pesquisador que realizará as intervenções não terão acesso a essas informações.

Quem será cegado após a atribuição às intervenções:

Avaliadores do desfecho principal e participantes serão cegos à alocação dos grupos e intervenções propostas.

Métodos estatísticos para analisar resultados primários e secundários:

O teste de Kolmogorov-Smirnov será realizado para analisar a normalidade dos dados, pois temos 130 amostras e, assim, usar os testes de inferência apropriados.

O teste Poisson para duas amostras será utilizado para checar o poder amostral. Fica estabelecida a significância de 5% e poder amostral $\geq 80\%$. Assim, será considerado estatisticamente significativo um valor de $P < 0,05$.

Os dados descritivos serão apresentados em frequência relativa, com medidas de tendência central e dispersão, de acordo com a natureza das variáveis (por média $\pm$ desvio-padrão ou por mediana e intervalo interquartil). As características dos grupos no momento pré-intervenção serão comparadas pelo teste qui-quadrado. Estimamos que o teste t de Student para amostras independentes será o mais apropriado para buscar diferenças entre as médias dos dois grupos. O teste t pareado ou correspondente não-paramétrico será usado para comparar cada um dos grupos, nos diferentes períodos do estudo. Análises adicionais de subgrupos e ajustadas poderão ser realizadas para complementar análises principais trazendo maior esclarecimentos sobre os achados. As análises serão realizadas com o software Jamovi, versão 2.3.28, para todos os cálculos. Dados ausentes serão tratados por imputação múltipla, e será realizada análise de sensibilidade para avaliar a robustez dos resultados.

Disposições adicionais de consentimento para coleta e uso de dados de participantes e espécimes biológicos em estudos auxiliares:

Este ensaio clínico envolve a coleta e o uso de dados de participantes e espécimes biológicos para estudos auxiliares e disposições adicionais de consentimento estarão incluídas no Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

1. Descrição dos Estudos Auxiliares:

- Propósito específico: espera-se compreender quais parâmetros podem evidenciar a eficácia ou não da intervenção proposta no estudo.
- Por esse motivo, serão colhidos e utilizados os dados demográficos, antropométricos, clínicos, de imagem da cavidade bucal, de som do ruído do ronco e de espécimes biológicos, no caso deste estudo, a saliva.
- Métodos: Os pacientes que concordarem, responderão ao questionário Stopbang e realizarão coleta de saliva, registro fotográfico de orofaringe e polissonografia noturna domiciliar, com gravação do som do ronco. Responderão ao questionário de Epworth e posteriormente, serão submetidos a anamnese, exames clínicos/físicos, com medidas antropométricas (peso, altura, IMC), bem como a exame óptico da composição salivar. As amostras de saliva serão coletadas de forma não-estimulada e passiva, em tubos descartáveis, pelos próprios participantes, em dois momentos, em cada uma das quatro avaliações durante o estudo: na noite de realização do exame de polissonografia, imediatamente antes do início do exame e pela manhã, na primeira meia hora após o despertar e finalização do exame, para determinação das concentrações de biomarcadores para AOS. As avaliações serão realizadas antes do tratamento. As reavaliações, em 3, 6 e 12 meses após o tratamento serão comparadas com as de base.
- Potencial Benefício: Tais resultados trariam evidências de que a abordagem terapêutica por meio de lasers possa representar uma alternativa segura e eficaz aos tratamentos convencionais. Além disso, a análise espectral de biomarcadores salivares poderia se apresentar como novo método para diagnóstico e monitoramento dos DRS.

2. Uso de Dados e Espécimes Anonimizados: ficará claro no TCLE que os dados e espécimes serão usados em sua forma anonimizada. A confidencialidade do participante estará protegida.

3. Armazenamento e Segurança dos Dados e Espécimes: o TCLE indicará como os dados e espécimes serão armazenados e protegidos contra acesso não-autorizado e perda. Medidas de segurança serão implementadas para garantir a confidencialidade e a integridade dos dados.

4. Período de Armazenamento: será informado no TCLE que os dados e espécimes serão armazenados por tempo indeterminado.

5. Consentimento para estudos futuros: o consentimento obtido pelo TCLE deste estudo se estenderá a futuros estudos auxiliares que podem surgir além do escopo inicial do estudo, garantindo mecanismos de revisão, controle ético e confidencialidade.

6. Direito de Retirar o Consentimento: o participante poderá retirar seu consentimento para a participação nos estudos auxiliares a qualquer momento, sem penalização. Para isso, basta informar os pesquisadores responsáveis pelo estudo.

7. Acesso a Resultados: Os pacientes terão identidade preservada, sigilo e confidencialidade durante todo o período de pesquisa. Os dados serão publicados sem que haja exposição de informações pessoais dos participantes. Este protocolo será submetido à aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil, em XX de xxx de XXX (CAAE: xx.x...x...x...x...x...) — Número de Aceite: (x.xxx.xxx), incluindo o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido. O ensaio será registrado no Registro Brasileiro de Ensaio Clínicos (REBEC - XXXXXXXX), em xx de xxx de xxxx, UTN:xxxxxxxx, com acesso público ao protocolo completo. Todos os itens dos Dados de Registro de Ensaio da Organização

Mundial da Saúde estarão disponíveis no site do REBEC (Registro Brasileiro de Ensaios Clínicos). Qualquer modificação referente ao protocolo do estudo que se fizer necessária, será enviada ao Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Odontologia da Universidade de São Paulo como emenda, e uma versão atualizada será enviada ao REBEC. Após publicação deste protocolo, os dados serão coletados e os resultados, apresentados e publicados em periódico científico selecionado por área de interesse e fator de impacto. Ao final do estudo, os principais resultados serão compartilhados com os participantes por e-mail.

Como as informações pessoais sobre participantes potenciais e inscritos serão coletadas, compartilhadas e mantidas para proteger a confidencialidade antes, durante e depois do ensaio:

Todos os registros com informações pessoais dos participantes, como o TCLE assinado, serão armazenados em arquivos trancados, e transferidos para o repositório pela autora deste protocolo. Os participantes do estudo serão identificados por números, para proteger suas identidades. Todos os dados coletados serão armazenados, protegidos por senha e acessados, para análise estatística ou pelos demais pesquisadores que supervisionam este estudo. Informações complementares poderão ser obtidas no plano de gerenciamento de dados deste protocolo.

Interesses financeiros e outros interesses concorrentes para os investigadores principais para o ensaio e local do estudo:

Os autores declaram que não há conflitos de interesses neste trabalho.

Políticas de Acesso Aberto: Acesso aos dados, mediante autorização.

Restrições de Acesso: Dados sensíveis, isto é, dados protegidos por leis de privacidade serão mantidos confidenciais, como identidade dos participantes, registros fotográficos ou de som do ronco.

Medidas de Segurança: Para proteger os dados do estudo, haverá controle de acesso e backups regulares. Os dados dos participantes serão anonimizados para garantia de proteção à privacidade, por meio do uso de códigos. Os participantes da pesquisa serão informados sobre o acesso aberto aos dados e seu consentimento explícito será obtido para isso.

Procedimentos de Acesso: Para solicitação e concessão de acesso aos dados da pesquisa, uma carta de apresentação, com intenção, nome do pesquisador responsável, filiação e formulário de solicitação deverá ser enviada. Se aprovada pelo comitê de pesquisa, o acesso será concedido. O acesso aos dados, registro das atividades de download e uso serão monitorados.

Publicação do Plano: O plano de gerenciamento de dados da pesquisa será divulgado ao público por meio da publicação do protocolo de pesquisa, onde estará incluído. A implementação deste plano contribuirá para a transparência, o acesso aberto e a reutilização dos dados de pesquisa clínica, impulsionando o avanço da ciência e a melhoria da saúde.

Termo de consentimento livre e esclarecido e questionários utilizados neste estudo:

TCLE e questionários São encontrados ao final deste protocolo, anexos a este documento.

Planos para coleta, avaliação laboratorial e armazenamento de espécimes biológicos para análise molecular no ensaio atual e para uso futuro em estudos auxiliares, se aplicável:

Haverá necessidade de coletar amostras de saliva em tubos descartáveis, em dois momentos, em cada uma das quatro avaliações durante o estudo: na noite de realização do exame de polissonografia, imediatamente antes do início do exame e pela manhã, na primeira meia hora após o despertar e finalização do exame. Os participantes receberão os tubos descartáveis e um recipiente apropriado para armazenar os tubos contendo gelo seco (para o armazenamento adequado da saliva), além das instruções de como fazer a coleta e o exame do sono por vídeo, pelo celular.

A saliva coletada e armazenada nos tubos enviados, acondicionada em gelo seco, dentro de recipiente apropriado cedido ao participante, na sua própria casa e deverá ser levada para o laboratório do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares IPEN-CNEN. Após processada a amostra deverá ser fracionada e colocada em tubos plásticos identificados por números e letras, para a utilização única de cada fração da amostra. Posteriormente, será centrifugada, desidratada, e analisada quanto a composição sua molecular. As lâminas de análise ficarão armazenadas no bio-repositório da Instituição e poderão ser utilizadas em estudos futuros, mediante sua autorização. A saliva do participante não poderá ser devolvida, por conta do processo de análise a que será submetida (a saliva será desidratada, ou seja, ficará seca). Entretanto, a qualquer momento e se for da vontade do participante, poderemos remover a sua amostra do estudo.

Descarte do Material: As amostras de saliva terão a carga microbiana reduzida por tratamento em autoclave. Após resfriamento, os conteúdos líquidos serão eliminados no sistema de coleta de esgoto. Os conteúdos sólidos serão encaminhados para a incineração.

Cronograma de atividades

Fase	Início	Término
Recrutamento de voluntários	15/05/2025	30/03/2027
Atendimento de pacientes	20/05/2025	30/06/2027
Avaliação final	20/08/2027	30/09/2027
Análise dos resultados	20/05/2026	30/08/2027

Referências

1. Kryger FRCPC M. Principles and Practice of Sleep Medicine. 2017.
2. Benjafield A V., Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, Ip MSM, Morrell MJ, et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. Lancet Respir Med. 2019 Aug 1;7(8):687–98.
3. De P. Sergio Brasil Tufik DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO: EVOLUÇÃO NATURAL E FATORES ASSOCIADOS OBSERVADOS EM UM ESTUDO LONGITUDINAL.
4. Eckert DJ. Phenotypic approaches to obstructive sleep apnoea – New pathways for targeted therapy. Vol. 37, Sleep Medicine Reviews. W.B. Saunders Ltd; 2018. p. 45–59.

5. Lim DC, Sutherland K, Cistulli PA, Pack AI. P4 medicine approach to obstructive sleep apnoea. Vol. 22, *Respirology*. Blackwell Publishing; 2017. p. 849–60.
6. Iftikhar IH, Bittencourt L, Youngstedt SD, Ayas N, Cistulli P, Schwab R, et al. Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis. *Sleep Med*. 2017 Feb 1;30:7–14.
7. Xia F, Sawan M. Clinical and research solutions to manage obstructive sleep apnea: A review. Vol. 21, *Sensors*. MDPI AG; 2021. p. 1–19.
8. Schwab RJ, Gupta KB, Geftter WB, Metzger LJ, Hoffman EA, Pack AI. Upper Airway and Soft Tissue Anatomy in Normal Subjects and Patients with Sleep-Disordered Breathing Significance of the lateral Pharyngeal Walls.
9. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T, et al. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. Vol. 82, *J. Appl. Physiol*. 1997.
10. Se Ârie Ás F, Simoneau J a, St Pierre S. Muscle fiber area distribution of musculus uvulae in obstructive sleep apnea and non-apneic snorers [Internet]. Vol. 24, *International Journal of Obesity*. 2000. Available from: www.nature.com/ijo
11. Kovanen V. Intramuscular Extracellular Matrix: Complex Environment of Muscle Cells [Internet]. Vol. 30, *Exerc. Sport Sci. Rev*. 2002. Available from: www.acsm-essr.org
12. Varani J, Dame MK, Rittie L, Fligel SEG, Kang S, Fisher GJ, et al. Decreased collagen production in chronologically aged skin: Roles of age-dependent alteration in fibroblast function and defective mechanical stimulation. *American Journal of Pathology*. 2006;168(6):1861–8.
13. Dantas DADS, Mauad T, Silva LFF, Lorenzi-Filho G, Formigoni GGS, Cahali MB. The extracellular matrix of the lateral pharyngeal wall in obstructive sleep apnea. *Sleep*. 2012 Apr 1;35(4):483–90.
14. Zezell. MESTRADO PROFISSIONAL.
15. Zezell DM, Ana PA, Pereira TM, Correa PR, Veloso W. Geração de calor e Transferência em tecidos biológicos devido à irradiação a laser de alta intensidade [Internet]. Available from: www.onlinedoctranslator.com
16. Lukac M, Zorman A, Lukac N, Perhavec T, Tasic B. Characteristics of Non-Ablative Resurfacing of Soft Tissues by Repetitive Er:YAG Laser Pulse Irradiation. *Lasers Surg Med*. 2021 Nov 1;53(9):1266–78.
17. Iftikhar IH, Bittencourt L, Youngstedt SD, Ayas N, Cistulli P, Schwab R, et al. Comparative efficacy of CPAP, MADs, exercise-training, and dietary weight loss for sleep apnea: a network meta-analysis. *Sleep Med*. 2017 Feb 1;30:7–14.
18. Xia F, Sawan M. Clinical and research solutions to manage obstructive sleep apnea: A review. Vol. 21, *Sensors*. MDPI AG; 2021. p. 1–19.
19. Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 May 15;179(10):962–6.
20. Ieto V, Kayamori F, Montes MI, Hirata RP, Gregório MG, Alencar AM, et al. Effects of oropharyngeal exercises on snoring: A randomized trial. *Chest*. 2015 Sep 1;148(3):683–91.
21. Neruntarat C, Khuancharee K, Shoowit P. Er:YAG laser for snoring: a systemic review and meta-analysis. Vol. 35, *Lasers in Medical Science*. Springer; 2020. p. 1231–8.
22. Storch IF, Parker S, Bovis F, Benedicenti S, Amaroli A. Outpatient erbium:YAG (2940 nm) laser treatment for snoring: a prospective study on 40 patients. *Lasers Med Sci*. 2018 Feb 1;33(2):399–406.
23. Dvorsak D, Gabrijelcic J, Vizintin Z. NightLase TM-a New Laser Treatment Method for the Reduction of Snoring and Sleep Apnea-a Pilot Study.
24. Jovanovic J. NightLase TM-Laser-Assisted Snoring and Apnea Reduction, 9 Months of Experience.

25. Miracki K, Vizintin Z. Nonsurgical Minimally Invasive Er:YAG Laser Snoring Treatment. *Journal of the Laser and Health Academy* [Internet]. 2013(1):36–41. Available from: www.laserandhealth.com
26. Svahnström K. Er:YAG Laser Treatment of Sleep-Disordered Breathing. *Journal of the Laser and Health Academy* [Internet]. 2013;2013(2):13–6. Available from: www.laserandhealth.com
27. Sippus J. RELATO DE CASO: NightLase®Procedimento-Laser Ronco e Tratamento de redução da apneia do sono. *Jornal do Laser e Academia de Saúde* [Internet]. 2015. Available from: www.laserandhealth.com
28. Y. S. Lee C, C. Y. Lee C. Evaluation of a non-ablative Er: YAG laser procedure to increase the oropharyngeal airway volume: A pilot study. *Dent Oral Craniofac Res*. 2015;1(3).
29. correspondente A, Üşümez A. Efeitos histológicos do NightLase®no Palato Macio de Ratos: Um estudo piloto Tugba Unver1, Aslihan Usumez2*, Emre Aytugar1, Tugçe Kiran3. *Jornal do Laser e Academia de Saúde* [Internet]. 2015. Available from: www.laserandhealth.com
30. Cetinkaya EA, Turker M, Kiraz K, Gulkesen HK. Er: Yag laser treatment of simple snorers in an outpatient setting. *ORL*. 2016 Apr 1;78(2):70–6.
31. cb01_janjic.
32. Shiffman HS, Lukac M. NightLase ® : Minimally Invasive Laser-Assisted Uvulopalatoplasty. *Journal of the Laser and Health Academy* [Internet]. 2018(1):39–44. Available from: www.laserandhealth.com
33. Frelich H, Ścierański W, Marków M, Frelich J, Frelich H, Maciej M. Minimally invasive erbium laser treatment for selected snorers. *Lasers Med Sci*. 2019 Sep 1;34(7):1413–20.
34. Monteiro L, Macedo A, Corte-Real L, Salazar F, Pacheco JJ. Treatment of snoring disorder with a non-ablative Er:YAG laser dual mode protocol. An interventional study. *J Clin Exp Dent*. 2020 Jun 1;12(6):e561–7.
35. Shiffman HS, Khorsandi J, Cauwels NM. Minimally invasive combined Nd:YAG and Er:YAG laser-assisted uvulopalatoplasty for treatment of obstructive sleep apnea. *Photobiomodul Photomed Laser Surg*. 2021 Aug 1;39(8):550–7.
36. Picavet VA, Dellian M, Gehrking E, Sauter A, Hasselbacher K. Treatment of snoring using a non-invasive Er:YAG laser with SMOOTH mode (NightLase): a randomized controlled trial. *European Archives of Oto-Rhino-Laryngology*. 2023 Jan 1;280(1):307–12.
37. Hardy, M., Kelleher, L., de Carvalho Gomes, P., Buchan, E., Chu, H. O. M., & Goldberg Oppenheimer, P. (2021). Methods in Raman spectroscopy for saliva studies – a review. *Applied Spectroscopy Reviews*, 57(3), 177–233. <https://doi.org/10.1080/05704928.2021.1969944>
38. Li CX, Zhang L, Yan YR, Ding YJ, Lin YN, Zhou JP, Li N, Li HP, Li SQ, Sun XW, Li QY. A narrative review of exploring potential salivary biomarkers in respiratory diseases: still on its way. *J Thorac Dis*. 2021 Jul;13(7):4541–4553. doi: 10.21037/jtd-21-202. PMID: 34422380; PMCID: PMC8339781.
39. Park CS, Guilleminault C, Hwang SH, Jeong JH, Park DS, Maeng JH. Correlation of salivary cortisol level with obstructive sleep apnea syndrome in pediatric subjects. *Sleep Med*. 2013 Oct;14(10):978–84. doi: 10.1016/j.sleep.2013.05.012. Epub 2013 Jul 23. PMID: 23891237.
40. Bencharit S, Redenz RG, Brody ER, Chiang H. Salivary biomarkers associated with obstructive sleep apnea: a systematic review. *Expert Rev Mol Diagn*. 2021 Feb;21(2):223–233. doi: 10.1080/14737159.2021.1873132. Epub 2021 Jan 17. PMID: 33404265.
41. Yan YR, Zhang L, Lin YN, Wei Y, Li N, Sun XW, Zhou JP, Li QY. The Association of Salivary Biomarkers With the Severity of Obstructive Sleep Apnea and Concomitant Hypertension. *Am J Med Sci*. 2019 Jun;357(6):468–473. doi: 10.1016/j.amjms.2019.03.004. Epub 2019 Mar 22. PMID: 31126512.

42. Friedman M, Hamilton C, Samuelson CG, Lundgren ME, Pott T. Diagnostic value of the friedman tongue position and mallampati classification for obstructive sleep apnea: A meta-analysis. Vol. 148, Otolaryngology - Head and Neck Surgery (United States). 2013. p. 540–7.
43. Schulz KF, Altman DG, Moher D. CONSORT 2010 Statement: Updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. BMC Med. 2010 Mar 24;8.
44. Parrish JA, Rox Anderson R, Harrist E, Paul B, Murphy GF. Selective Thermal Effects with Pulsed Irradiation from Lasers: From Organ to Organelle.
45. Bashkatov AN, Genina EA, Kochubey VI, Tuchin V V. Optical properties of human skin, subcutaneous and mucous tissues in the wavelength range from 400 to 2000 nm. J Phys D Appl Phys. 2005 Aug 7;38(15):2543–55.
46. Cho KH, Yu SK, Lee MH, Lee DS, Kim HJ. Histological assessment of the palatal mucosa and greater palatine artery with reference to subepithelial connective tissue grafting. Anat Cell Biol. 2013;46(3):171.
47. Albrecht M, Schnabel C, Mueller J, Golde J, Koch E, Walther J. In vivo endoscopic optical coherence tomography of the healthy human oral mucosa: qualitative and quantitative image analysis. Diagnostics. 2020 Oct 15;10(10).
48. Yu SK, Cho Y, Seo YS, Kim JS, Kim DK, Kim HJ. Radiological evaluation of the bone and soft tissue thicknesses of the palate for using a miniscrew-supported maxillary skeletal expander. Surgical and Radiologic Anatomy. 2021 Jun 1;43(6):1001–8.
49. Lukac M, Zorman A, Bajd F. TightSculpting® : A Complete Minimally Invasive Body Contouring Solution; Part II: Tightening with FotonaSmooth® Technology. Journal of the Laser and Health Academy [Internet]. 2018(1). Available from: www.laserandhealth.com
50. Lukac M, Gaspar A, Bajd F. Dual Tissue Regeneration: Non-Ablative Resurfacing of Soft Tissues with FotonaSmooth® Mode Er:YAG Laser. Journal of the Laser and Health Academy [Internet]. 2018(1):1–15. Available from: www.laserandhealth.com
51. NightLase®: Uvulopalatoplastia Minimamente Invasiva Assistida por Laser.
52. Pang J. NightLase® Treatment for Sleep-Disordered Breathing. Journal of the Laser and Health Academy [Internet]. 2016(1). Available from: www.laserandhealth.com
53. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, da Silva Miozzo IC, de Barba MEF, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. Sleep Med. 2011 Jan;12(1):70–5.
54. Naimaier Bertolazi A, Chaves Fagundes S, Santos Hoff L, Dallagasperina Pedro V, Saldanha Menna Barreto S, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil* , ** Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil [Internet]. Vol. 35, J Bras Pneumol. 2009. Available from: www.jornaldepneumologia.com.br
55. Reis R, Teixeira F, Martins V, Sousa L, Batata L, Santos C, et al. Validation of a Portuguese version of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea: Analysis in a sleep clinic. Revista Portuguesa de Pneumologia (English Edition). 2015 Mar 1;21(2):61–8.

Glossário de termos

Índice de apneia-hipopneia (IAH): Número médio de apneias e hipopneias que ocorrem *por* hora de sono. Este índice tem sido usado para diagnóstico de AOS e classificação de gravidade (IAH < 5, sem AOS; 5 ≤ IAH < 15, AOS leve; 15 ≤ IAH < 30, AOS moderada; IAH ≥ 30, AOS grave) e tem orientado decisões de tratamento e tem correspondência validada para o índice de dessaturação de oxi-hemoglobina (IDO).

Escala de Sonolência de Epworth (ESS): Escala amplamente utilizada para avaliar a sonolência diurna com base em oito perguntas.

Saturação de oxigênio: Porcentagem de moléculas de hemoglobina saturadas com oxigênio em relação ao total de moléculas de hemoglobina no sangue arterial, usada como um indicador do nível de oxigênio no sangue, que podem ser medidos diretamente por meio de análise sanguínea ou indiretamente, por oxímetro de pulso. As leituras normais em adultos saudáveis variam de 94% a 100%.

Índice de dessaturação de oxi-hemoglobina (IDO): Número médio de episódios de dessaturação de oxi-hemoglobina por hora de sono. Um episódio de dessaturação de oxi-hemoglobina é definido como uma diminuição de 3 - 4 % ou mais abaixo da linha de base. Também tem sido usado para triagem de AOS e classificação de gravidade ($\text{IDO} < 5$, sem AOS; $5 \leq \text{IDO} < 15$, AOS leve; $15 \leq \text{IDO} < 30$, AOS moderada; $\text{IDO} \geq 30$, AOS grave) e tem orientado decisões de tratamento

Polissonografia (PSG): Considerado o procedimento diagnóstico padrão ouro, especialmente para diagnosticar distúrbios respiratórios relacionados ao sono, como AOS. Permite monitorar a arquitetura do sono, movimentos oculares, frequência cardíaca, parâmetros respiratórios, saturação de oxigênio e movimentos corporais. Pode ser realizado em laboratório (tipo I) ou fora do centro, sem supervisão (tipo II). Os estudos do tipo II podem ter tantos sensores de monitoramento quanto os estudos do tipo I em laboratório, mas geralmente não monitoram os níveis de dióxido de carbono e vídeo.

Estudos do sono tipo IV: Estudos tipo IV usam dispositivos que medem parâmetros cardíacos como a frequência cardíaca, variáveis respiratórias como dessaturação de oxi-hemoglobina e saturação de oxigênio, actigrafia, para registro de movimento e gravidade do ronco.

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) para participação na pesquisa

Título: Eficácia do tratamento não-ablativo para distúrbios respiratórios do sono com laser, analisada por índice de dessaturação da oxi-hemoglobina e análise espectral de biomarcadores salivares – ensaio clínico controlado, randomizado e duplo-cego

Nome dos Pesquisadores: Valeria Mendes, Denise Maria Zezell, Luciane Hiramatsu Azevedo e Daniela de Fátima Teixeira Leite.

Local: Beauty Smile, Clínica Dental Laser, inscrita sob o CNPJ nº 48.418.458/0001-91, situada na Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 53 - 11º andar, Paraíso, São Paulo - SP, Cep: 04004-030.

Convite: Convidamos a participar nessa pesquisa que avalia a eficácia do laser no tratamento do ronco e apnéia do sono.

Participante da pesquisa: Sua participação é voluntária e este consentimento poderá ser retirado a qualquer momento, sem prejuízos à continuidade do tratamento.

Justificativa para a pesquisa: As doenças respiratórias do sono estão relacionadas com maior risco de pressão alta, diabetes e uso de medicamentos. O ronco é o estágio inicial da apnéia obstrutiva do sono (AOS), bastante comum na população. Os tratamentos atuais envolvem procedimentos cirúrgicos com hospitalização e pós-operatório doloroso ou não cirúrgicos, mas dependentes da aderência do paciente para que se alcance o resultado esperado. Há necessidade de tratamentos não invasivos e eficazes.

Objetivos do estudo: avaliar se o tratamento com laser, que dispensa uso anestesia e internação, pode representar uma alternativa aos tratamentos já existentes, melhorando o fluxo de ar durante a respiração.

Tempo e Local: Você deverá comparecer em quatro sessões de tratamento de 20 a 30 minutos e intervalo de 14 dias entre elas, na sede da Beauty Smile, Clínica Dental Laser, na Rua Desembargador Eliseu Guilherme, 53 – Paraíso, São Paulo e para três acompanhamentos e reavaliação: em 3, 6 e 12 meses após tratamento.

Grupos de estudo: Consideramos como participantes não tratados para o ronco e apneia, todos aqueles que ao receberem o diagnóstico médico indicativo de sua condição de saúde bem como as opções de tratamento e decidiram de forma consciente a não aderir às mesmas ou ainda, as abandonaram por conta própria, depois de alguma tentativa sem êxito e que seguem sem monitoramento.

Serão atendidos para esta pesquisa 130 participantes, distribuídos de forma aleatória em 2 grupos de 65 participantes cada um. O grupo de controle e o grupo laser. Existe a possibilidade de que você seja incluído em qualquer um desses grupos.

Grupo 1 - grupo controle: Participando deste grupo, você não receberá o tratamento, mas será atendido da mesma forma, ou seja, para simular o laser real, será usada uma luz não funcionante. Será feita uma foto do interior da boca antes e depois da simulação do tratamento. Assim como você, o avaliador dos resultados desta pesquisa também não saberá quem participou do grupo controle e quem participou do grupo laser. Esta é, a forma mais apropriada de se verificar se o tratamento funciona de fato. Se ficar comprovada de forma positiva a utilização do laser para tratamento do ronco e apneia, os pacientes deste grupo que desejarem, receberão o tratamento.

Grupo 2 – grupo laser: Se estiver participando deste grupo, você será atendido para tratamento do ronco e apneia com o equipamento Fotona. Será feita uma foto do interior da boca antes e depois do tratamento. O laser de neodímio, com comprimento de onda de 1064 nm, em modo VLP será usado num primeiro momento, com o objetivo de criar uma condição de melhor aproveitamento do tratamento com o laser de érbio, no modo Smooth, utilizado na sequência. Durante o estudo, você não terá ciência de qual grupo é pertencente.

Procedimento:

Ao aceitar o convite para participar deste estudo, você assina deste documento e responde sim ou não um questionário com oito perguntas sobre o sono. Durante uma noite, em sua própria casa, o ronco será medido e gravado, e os seus dados de saúde (frequência cardíaca e quantidade de oxigênio no sangue) serão registrados em um exame do sono (chamado polissonografia), por meio de um telefone celular e equipamento de oximetria cedidos a você nessa ocasião, para essa finalidade. Você vai precisar coletar amostras de saliva em tubos descartáveis, em dois momentos, em cada uma das quatro avaliações durante o estudo: na noite de realização do exame de polissonografia, imediatamente antes do início do exame e pela manhã, na primeira meia hora após o despertar e finalização do exame. Você receberá os tubos descartáveis e um recipiente apropriado para armazenar os tubos contendo gelo seco (para o armazenamento adequado da saliva), além das instruções de como fazer a coleta e o exame do sono por vídeo, no seu celular. Você também vai responder um questionário de saúde e outro sobre ocorrência de sono durante o dia. Você será avisada sobre o agendamento do seu tratamento.

Tratamento: primeiramente será utilizado o laser de neodímio com comprimento de onda de 1064 nm para sensibilização térmica do tecido mais profundo e depois o laser de érbio, com comprimento de onda de 2940 nm (Fotona) nos modos VLP e *Smooth*, respectivamente. Serão quatro sessões de atendimento com uso de laser. Os parâmetros definidos para o tratamento seguem as indicações dos fabricantes, mas pequenas adaptações de condição de irradiação poderão ser necessárias. O número de pulsos por atendimento é variável, pois depende das características anatômicas de cada pessoa. Não se faz necessária medicação pré-tratamento ou anestesia. O participante da pesquisa e o operador utilizarão óculos de proteção para proteger os olhos da irradiação do laser. A região chamada de orofaringe (que compreende estruturas do céu da boca e início da garganta, por onde o ar passa durante nossa respiração) recebe a luz do laser. O equipamento fica a uma distância de aproximadamente dois centímetros dessas regiões (não há necessidade de encostar o equipamento). Como recomendações pós-tratamento, você poderá retomar sua rotina imediatamente. Nenhum cuidado especial após o tratamento com o laser é necessário.

Coleta e armazenamento da saliva e descarte: A saliva coletada e armazenada nos tubos enviados, acondicionada em gelo seco, dentro de recipiente apropriado cedido ao participante, na sua própria casa e deveser ser levada para o laboratório do Instituto de Pesquisas Energéticas e Nucleares IPEN-CNEN. Após processada a amostra deverá ser fracionada e colocada em tubos plásticos identificados por números e letras, para a utilização única de cada fração da amostra. Posteriormente, será centrifugada, desidratada, e

Rubrica do pesquisador: _____

Rubrica do participante da pesquisa: _____

analisada quanto a composição sua molecular. As lâminas de análise ficarão armazenadas no bio-repositório da Instituição e poderão ser utilizadas em estudos futuros, mediante sua autorização. Sua saliva não poderá ser devolvida, por conta do processo de análise a que será submetida (a saliva será desidratada, ou seja, ficará seca). Entretanto, a qualquer momento e se for sua vontade, poderemos remover a sua amostra do estudo. Descarte do Material: As amostras de saliva terão a carga microbiana reduzida por tratamento em autoclave. Após resfriamento, os conteúdos líquidos serão eliminados no sistema de coleta de esgoto. Os conteúdos sólidos serão encaminhados para a incineração.

Benefícios: O estudo avalia se o uso do laser pode trazer benefícios no tratamento do ronco e apneia. Você tem a possibilidade de ter seu ronco e apneia diminuídos ou eliminados, melhorando a qualidade do sono. Se os resultados forem positivos, no futuro, essa terapia pode representar uma nova abordagem de tratamento, contribuindo para a redução de doenças crônicas e uso de medicamentos, para a melhora da qualidade do sono e consequentemente da qualidade de vida das pessoas.

Riscos e desconfortos: O estudo pode trazer como risco para você, o fato de a terapia não ter o efeito desejado ou ter efeito transitório. Como desconforto, pode ocorrer a sensação de incômodo local, por sensação de calor leve, na região que recebe a luz. O pesquisador responsável se compromete a suspender a pesquisa imediatamente ao perceber que você sente qualquer desconforto decorrente do estudo. O pesquisador e a instituição assumem a responsabilidade de dar assistência integral a qualquer complicação e danos que porventura possam ocorrer.

Avaliação dos desfechos: Como principal resultado, espera-se responder à pergunta da pesquisa: O tratamento do ronco e apneia, com uso de lasers é eficaz? O resultado do tratamento pode ser confirmado clinicamente com aumento do espaço para passagem do ar na respiração, melhora da saturação, do tempo e ruído do ronco? Os achados da análise da saliva também detectam a melhora? Os questionários que avaliam sonolência e risco de apneia do sono refletem a melhora?

A avaliação do espaço para a passagem do ar da respiração será realizada por comparação da fotografia do interior de boca, antes e após o uso do laser, e nas consultas de acompanhamento de 3, 6 e 12 meses. Os dados coletados por questionários, gravações e exames realizados antes e depois do atendimento com o uso do laser, avaliam os seus dados de saúde (frequência cardíaca e quantidade de oxigênio no sangue) e dados do seu ronco, como tempo de sono com ronco e volume do ruído; sonolência diurna.

Ajuda de custo: Não haverá ajuda de custo aos voluntários participantes dessa pesquisa. Também não haverá nenhuma forma de pagamento pela sua participação.

Ressarcimento: Sua participação no estudo não implicará em custos adicionais. Isto quer dizer que você não terá qualquer despesa com a realização dos procedimentos previstos neste estudo. Quando houver necessidade de deslocamento apenas para fins deste estudo, o participante da pesquisa e seu(s) acompanhante(s), quando necessário, serão ressarcidos.

Métodos terapêuticos alternativos: Atualmente, as modalidades de tratamento envolvem a realização de cirurgias na região da garganta, uso do Cpap (aparelho que faz um fluxo pressurizado e contínuo de ar pelo nariz), uso de aparelhos colocados nos dentes para modificar a posição da boca durante o sono, os exercícios de fonoaudiologia para fortalecimento dos músculos da garganta, e a combinação de dieta com exercícios físicos para reduzir o peso.

Acesso ao prontuário: É assegurado ao participante da pesquisa o acesso aos dados contidos no prontuário após a finalização da pesquisa.

Consentimento de uso de imagem e voz: Estou ciente de que este documento também serve como termo de autorização para uso de minha imagem e voz, que no caso deste estudo, refere-se aos registros fotográficos do interior da boca e gravação do som do ronco, durante os exames de polissonografia.

Assistência em virtude de danos decorrentes da pesquisa: Asseguramos que o participante da pesquisa receberá assistência integral e imediata, de forma gratuita pelo tempo que for necessário em caso de danos decorrentes da pesquisa.

Rubrica do participante da pesquisa: _____
Rubrica do pesquisador: _____

Indenização: Asseguramos que o participante da pesquisa tem direito a indenização em caso de danos decorrentes do estudo.

Garantia do sigilo da identidade do participante da pesquisa: As informações fornecidas serão responsabilidade dos pesquisadores. Os participantes da pesquisa não serão identificados em nenhum momento, mesmo quando os resultados desta pesquisa forem divulgados em qualquer forma, pois os dados serão atrelados a códigos sem identificação do participante.

Reutilização dos dados:

Perguntamos se o participante da pesquisa autoriza a utilização dos dados anonimizados em outras pesquisas:

- () NÃO autorizo a utilização de dados em outra pesquisa
- () SIM autorizo a utilização de dados
- () NÃO quero ser consultado da utilização dos meus dados em outra pesquisa, desde que a nova pesquisa seja aprovada pelo Comitê de Ética em Pesquisa
- () SIM quero ser consultado da utilização dos meus dados

Liberdade de recusa em participar do estudo: Asseguramos que o participante da pesquisa tem plena liberdade de se recusar a participar do estudo a qualquer momento da pesquisa e que esta decisão não gerará penalização por parte dos pesquisadores.

Liberdade de retirada do consentimento: Asseguramos que o participante da pesquisa tem plena liberdade de retirar o seu consentimento a qualquer momento da pesquisa e que esta decisão não gerará penalização por parte dos pesquisadores.

Direito de desistir do estudo: Os participantes da pesquisa poderão desistir do estudo a qualquer momento sem nenhuma penalidade e sem perder os benefícios aos quais tenha direito. Os participantes da pesquisa receberão a assistência que for adequada, de forma gratuita, pelo tempo que for necessário.

Direito de desistir do tratamento: Os participantes da pesquisa poderão desistir do tratamento a qualquer momento sem nenhuma penalidade e sem perder os benefícios aos quais tenha direito como acompanhamento e assistência.

Fornecimento de uma via original do documento com assinatura e rubricas:

Asseguramos que o participante da pesquisa receberá uma via do documento, assinada pelo participante da pesquisa (ou seu representante legal) e pelo pesquisador responsável e rubricada em todas as páginas por ambos.

Pesquisadora responsável: Valeria Mendes (CRO 56166) – telefones: (11) 99538.7318, email: valeriamendes@usp.br Professora orientadora: Profa. Dra. Denise maria Zezell – telefones: (11) 3133.9370 ou (11) 99659.0714, email: zezell@usp.br; Professores colaboradores: Profa. Dra. Luciane Hiramatsu Azevedo (CRO 57630) – telefones: (11) 3091.7645 ou (11) 99728.8175, email: luazevedo@usp.br. e Profa. Dra. Daniela de Fátima Teixeira Leite – telefone: (11) 999720702, email: daniela.onn@gmail.com .

CEP-FOUSP

O comitê é um colegiado interdisciplinar e independente, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criado para defender os interesses dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade, para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos (Resolução CNS no. 466 de 2012). Situa-se à Av. Prof. Lineu Prestes, 2227, Cidade Universitária, São Paulo -SP. Suas dúvidas sobre a ética da pesquisa, poderão ser encaminhadas ao email: cepfo@usp.br que serão respondidas o mais breve possível ou pelo telefone: (11) 3091.7960.

Rubrica do participante da pesquisa: _____
Rubrica do pesquisador: _____

Após ler essas informações e de ter minhas dúvidas suficientemente esclarecidas pelo pesquisador, concordo em participar de forma voluntária neste estudo.

Nome do participante da pesquisa: _____

Endereço: _____

Telefone para contato: (____) _____

Local e data: _____

Assinatura do participante da pesquisa: _____

Assinatura dos pesquisadores: _____.

Valeria Mendes

Profa. Dra. Denise Maria Zezell

Pesquisadora responsável

Orientadora

Questionário de Saúde - Anamnese

Página 4 de 4

Pesquisadora responsável: Valeria Mendes - Cirurgiã-Dentista especialista em OPNE - CRO 56166

A participação neste estudo é voluntária e todos os dados serão colhidos e tratados forma anônima

O presente questionário atende as exigências legais e terapêuticas e tem por finalidade ajudar o profissional a conhecer aspectos de sua saúde geral que podem influenciar no seu tratamento. O que você declarar neste questionário torna-se informação confidencial, guardada por força de sigilo profissional (Art.9 do código de ética). Você, paciente, é responsável em casos de omissões ou falsas informações.

Nome: _____

Data de nascto: ____/____/____ estado civil: _____ profissão: _____

RG.: _____ CPF.: _____ idade: _____

Endereço Residencial: _____

Cidade/Estado: _____ Email: _____

Tel resid.: _____ Tel coml.: _____ Tel

cel.: _____

Está sob tratamento médico? ()sim ()não Qual? _____

Nome do médico: _____ tel.: _____

Tem alguma alergia? ()sim ()não Qual? _____

Já fez uso de cortisona ou esteróides? ()sim ()não Qto tempo? _____

Já fez tratamento hormonal? ()sim ()não Qto tempo? _____
Para mulheres: Está grávida ou amamentando? ()sim ()não

Toma anticoncepcional? ()sim ()não Qual? _____ Há qto tempo? ____

Já passou por avaliação médica nas seguintes áreas:

Endocrinologia ()sim ()não; Otorrinolaringologia ()sim ()não;

Neurologia ()sim ()não; Psiquiatria ()sim ()não; Cardiologia ()sim ()não; Medicina do Sono
()sim ()não;

Realiza atividade física? ()sim ()não; Qual? _____
Com que frequência? _____

Responda abaixo se apresenta ou não alguma das condições de saúde e, em caso afirmativo,
informe a medicação em uso para cada problema:

hipertensão arterial ()sim ()não _____

doença pulmonar ()sim ()não _____

asma/bronquite ()sim ()não _____

obstrução nasal - eventual ou constante? ()sim ()não _____

triglicérides/colesterol elevados ()sim ()não _____

diabetes ()sim ()não _____

epilepsia/convulsões ()sim ()não _____

doença renal ()sim ()não _____

hepatite ou outra doença do fígado ()sim ()não _____

úlcera/refluxo/gastrite ()sim ()não _____

reumatismo/febre reumática ()sim ()não _____

hipotireoidismo/hipertireoidismo ()sim ()não _____

menopausa/faz reposição hormonal? ()sim ()não _____

depressão/ansiedade ()sim ()não _____

distúrbios neurológicos ()sim ()não _____

artrite óssea, distúrbio muscular ou articular ()sim ()não _____

DST, AIDS ()sim ()não _____

_____ cancer ()sim ()não

Onde? _____

Já fez quimioterapia ou radioterapia? ()sim ()não Quando? _____ já

utilizou drogas ilícitas? ()sim ()não

Qual tipo, dose e frequência _____

Fuma? ()sim ()não quanto? _____

Bebe? ()sim ()não _____ quanto? _____

Faz uso de medicação fotossensível? ()sim ()não;

Qual? _____

_____ Já

apresentou alguma complicação após tratamentos médicos ou odontológicos?

()sim ()não Explique: _____

Faz uso de algum tratamento para ronco e/ou apneia? ()sim ()não;

Qual? _____

Relate alguma doença ou fato importante sobre sua saúde que não conste neste questionário: _____

Declaro que todas as informações por mim fornecidas neste questionário são verdadeiras.
Entendi todas as perguntas e nada omiti.

São Paulo, _____ de _____ de _____.

Assinatura

Questionário STOP-Bang

Nome: _____

Peso: _____ kg Altura: _____ m Idade: _____ anos

Perímetro Cervical: _____ cm Sexo: Homem (☐) Mulher (☐)

• Ronco: ressona alto (mais alto do que a conversar ou suficientemente alto para se ouvir através de portas fechadas)?

Sim (☐) Não (☐)

• Cansado: sente-se com frequência cansado, fadigado ou sonolento durante o dia?

Sim (☐) Não (☐)

• Observado: alguém já o viu parar de respirar durante o sono?

Sim (☐) Não (☐)

• Pressão arterial: tem pressão alta ou faz tratamento para a hipertensão?

Sim (☐) Não (☐)

• IMC superior a 35 kg/m²?

Sim (☐) Não (☐)

- Idade: Idade superior a 50 anos?

Sim (☐) Não (☐)

- Perímetro cervical: Perímetro cervical superior a 40 cm?

Sim (☐) Não (☐)

- Sexo: Homem?

Sim (☐) Não (☐)

Pontuação do questionário STOP-Bang:

Alto risco para AOS – responde “sim” a 3 ou mais itens.

Baixo risco para AOS – responde “sim” a menos de 3 itens

Adaptado de:

- Chung F et al. Título do artigo. Anesthesiology 2008 and BJA 2012
- Reis R, Teixeira F, Martins V, Sousa L, Batata L, Santos C, et al. Validation of a Portuguese version of the STOP-Bang questionnaire as a screening tool for obstructive sleep apnea: Analysis in a sleep clinic. Rev Port Pneumol. 2015;21:61-8.

Questionário de Epworth para Avaliação da Sonolência Diurna

NOME: _____
RG.: _____ TEL.: _____

ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH

Qual a probabilidade de você cochilar ou adormecer nas situações abaixo e não apenas sentir-se cansado?

Este questionário refere-se ao modo de vida habitual nos últimos tempos. Mesmo que não tenha passado por alguma dessas situações ultimamente, tente imaginar como é que elas o(a) afetariam. Use a escala que segue para escolher o número mais apropriado de cada situação:

- 0 - nenhuma - probabilidade de pegar no sono
- 1 - ligeira - probabilidade de pegar no sono
- 2 - moderada - probabilidade de pegar no sono
- 3 - forte - probabilidade de pegar no sono

situação	probabilidade de pegar no sono
sentado lendo um livro	
sentado vendo televisão	
sentado inativo em lugar público (sala de espera, cinema, reunião)	
como passageiro em um carro, durante uma hora sem parada	
deitado, descansando à tarde, quando as circunstâncias permitem	
sentado conversando com alguém	
sentado calmamente após um almoço sem ter bebido álcool	
ao volante, parado no trânsito por alguns minutos	

Data: _____ Soma dos pontos: _____