

Thays Crosara Abrahão Cunha

**Adenotonsilectomia e Expansão Rápida da Maxila
na Apneia Obstrutiva do Sono Infantil**

*Adenotonsillectomy and Rapid Maxillary Expansion in
Pediatric Obstructive Sleep Apnea*

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da
Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção
do Título de Doutor em Odontologia, Área de Clínica
Odontológica Integrada.

Uberlândia

2019

Thays Crosara Abrahão Cunha

**Adenotonsilectomia e Expansão Rápida da Maxila na
Apneia Obstrutiva do Sono Infantil**

*Adenotonsillectomy and Rapid Maxillary Expansion in Pediatric
Obstructive Sleep Apnea*

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da
Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção
do Título de Doutor em Odontologia na Área de
Clínica Odontológica Integrada.

Orientador: Prof. Dr. Paulo Cezar Simamoto Junior

Co-orientadora: Prof. Dra. Lia Rita Azeredo Bittencourt

Banca Examinadora:

Prof. Dr. Paulo Cezar Simamoto Junior

Prof. Dra. Lia Rita Azeredo Bittencourt

Prof. Dr. Robinson Sabino

Prof. Dr. Gustavo Moreira

Prof. Dra. Fabiana Maria Ferreira

Profa. Dra. Marlete Ribeiro da Silva

Prof. Dr. Rodrigo Russo

Uberlândia

2019

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)
Sistema de Bibliotecas da UFU, MG, Brasil.

- C972a
2019 Cunha, Thays Crosara Abrahão, 1978
Adenotonsilectomia e expansão rápida da maxila na apneia obstrutiva do sono infantil = Adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion in pediatric obstructive sleep apnea [recurso eletrônico] / Thays Crosara Abrahão Cunha. - 2019.
- Orientador: Paulo Cezar Simamoto Junior.
Coorientadora: Lia Rita Azeredo Bittencourt.
Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Programa de Pós-Graduação em Odontologia.
Disponível em: <http://dx.doi.org/10.14393/ufu.te.2019.1264>
Inclui bibliografia.
Inclui ilustrações.
1. Odontologia. 2. Apneia obstrutiva do sono. 3. Crianças - Doenças. 4. Tonsilectomia. 5. Maxila. I. Simamoto Junior, Paulo Cezar, 1977, (Orient.). II. Bittencourt, Lia Rita Azeredo, 1964, (Coorient.). III. Universidade Federal de Uberlândia. Programa de Pós-Graduação em Odontologia. IV. Título.

CDU: 616.314

Angela Aparecida Vicentini Tzi Tziboy – CRB-6/947



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Av. Pará, 1720, Bloco 4L, Anexo B, Sala 35 - Bairro Umarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
Telefone: (34) 3225-8115/8108 - www.ppgoufu.com - copod@umarama.ufu.br



ATA

Ata da defesa de TESE DE DOUTORADO junto ao Programa de Pós-graduação em Odontologia da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia.

Defesa de: Tese de Doutorado COPOD

Data: 22/02/2019

Discente: **Thays Crosara Abrahão Cunha (11513ODO017)**

Título do Trabalho: **Adenotonsilectomia e expansão rápida da maxila no tratamento da apnéia obstrutiva do sono infantil**

Área de concentração: Clínica Odontológica Integrada.

Linha de pesquisa: Tratamento das deformidades e dor orofacial e das disfunções tempormandibulares

Projeto de Pesquisa de vinculação: Tratamento das deformidades e dor orofacial e das disfunções tempormandibulares

As **nove horas** do dia **vinte e dois de fevereiro de 2019** no Anfiteatro Bloco 4L Anexo A, sala 23 Campus Umarama da Universidade Federal de Uberlândia, reuniu-se a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em janeiro de 2019, assim composta: Professores Doutores: Robinson Sabino da Silva (UFU); Fabiane Maria Ferreira (UniRV); Lia Rita Azeredo Bittencourt (UNIFESP); Gustavo Antonio Moreira (UNIFESP); e orientador(a) do(a) candidato(a) **Paulo César Simamoto Júnior**.

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa **Dr. Paulo César Simamoto Júnior** apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos (às) examinadores (as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Finalizada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu os conceitos finais.

Em face do resultado obtido, a Banca Examinadora considerou o(a) candidato(a) (a)provado(a).

Esta defesa de Tese de Doutorado é parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do

Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos às 13__ horas e 00__ minutos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada eletronicamente pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Paulo Cezar Simamoto Junior, Professor(a) do Magistério Superior**, em 22/02/2019, às 13:05, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Robinson Sabino da Silva, Professor(a) do Magistério Superior**, em 22/02/2019, às 13:06, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Lia Rita Azeredo Bittencourt, Usuário Externo**, em 22/02/2019, às 13:07, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Gustavo Antonio Moreira, Usuário Externo**, em 22/02/2019, às 13:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Fabiane Maria Ferreira, Usuário Externo**, em 22/02/2019, às 13:09, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **1041728** e o código CRC **00E3EF54**.

DEDICATÓRIA

Este trabalho eu dedico ...

Ao meu pai, **Geraldo Abrahão Júnior**, que me fez entender que o conhecimento está acima de qualquer bem material.

A minha mãe, **Galba Luzia Crosara Abrahão**, minha melhor e mais sincera amiga, por não me deixar desistir apesar de tudo...e por me fazer acreditar que valeria a pena.

Ao meu marido, **Thúlio Marquez Cunha**, meu companheiro incondicional, por me fazer acreditar que conseguiria trabalhar sem abrir mão de ser esposa, que conseguiria estudar sem abrir mão de ser mãe e por acreditar mais em mim do que eu mesma.

Aos meus filhos, **Thulio, Thiago e Theo**, ..., por vocês....para vocês....e com vocês... sempre...

Aos meus irmãos, **Rodrigo e João Luiz**, vocês são a minha referencia do que somos como família, de onde viemos e de onde podemos chegar... como é bom olhar para a vida de vocês e ver o cuidado de Deus... sei que posso contar com vocês sempre...

À minha sogra, **Lucia Cristina Vilela Marquez**, pela ajuda, disponibilidade e tanto carinho com meus pequenos,, sem a sua presença constante, nada disso seria possível...

AGRADECIMENTOS

A Deus, porque os seus caminhos são mais altos do que os meus, seus sonhos são maiores do que os meus, por sua misericórdia que se renova a cada manhã sobre a minha vida, e por sua mão poderosa cuidando de mim e me conduzindo sempre....

Ao meu orientador **Prof. Dr. Paulo César Simamoto Júnior**, por ter aberto as portas do Doutorado para mim, por ter acreditado que daria certo, por me permitir enxergar, através da sua vida e da sua casa, que este projeto foi apenas um meio para um fim maior...

À minha co-orientadora **Prof. Dra. Lia Rita Azeredo Bittencourt**, por me apresentar os estudos em sono, por todo carinho, atenção, e disponibilidade de sempre. É um privilégio te-la como referencia em pesquisa, não apenas por sua reconhecida competência profissional, mas pela forma positiva, firme e humana com que lida conosco, seus orientados. Meu muito obrigada!!

Ao **Prof. Dr. Robinson Sabino**, **Prof. Dr. Luis Ricardo Goulart** e aos pós-graduandos **Emília, Leia, Paula e Mario**, por abrirem as portas dos laboratórios, pelo incentivo, esforço e pelas preciosas informações para a realização deste trabalho.

Aos **Profs. Dr. Ricardo Mauricio Novaes**, **Dra. Lourdes de Fátima Gonçalves Gomes**, **Dr. Guilherme Araújo Almeida**, seus **residentes e toda equipe de trabalho**, pela ajuda, parceria e colaboração durante toda a execução deste estudo.

Às amigas e companheiras de projeto **Maria Cecilia Monteiro Guimarães** (Iniciação Científica), **Ana Júlia Lopes** (Mestrado) e

Fernanda Bacchin (Mestrado), sem vocês seria impossível a conclusão deste trabalho... **MUITO OBRIGADA!!!**

Ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Odontológica Integrada da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, na pessoa dos coordenadores durante meu período de Doutorado; Prof. Dr. Carlos José Soares, Prof. Dr. Paulo Cesar Simamoto Júnior e Profa. Dra. Gisele Rodrigues, meu reconhecimento pela dedicação e esforço em construir uma odontologia baseada em evidências com tanto critério e empenho...

Aos pacientes e seus responsáveis, por se permitirem fazer parte deste projeto de pesquisa, pela paciência e empenho em responder a cada questionário e a realizar cada exame... o meu eterno respeito, admiração e agradecimento... cada um de vocês contribuiu para a melhoria na saúde e qualidade de vida que os resultados deste trabalho irão proporcionar à comunidade.

As crianças saudáveis e seus responsáveis, que participaram deste trabalho, colhendo saliva e preenchendo questionários... muito obrigada pela disponibilidade....a participação de vocês foi essencial!!!!

À FAPEMIG pelo fomento à pesquisa.

À CAPES pela bolsa de estudos a nível de Doutorado.

"Deus não escolhe os capacitados, capacita os escolhidos. Fazer ou não fazer algo, só depende da nossa vontade e perseverança."

Albert Einten

Anexo 3	Questionario OSA-18.....	83
Anexo 4	Questionário Sleep Behavior Questionnaire.....	84
Anexo 5	QUADAS Statement.....	85

LISTA DE ABREVIATURAS

AOS - Apneia Obstrutiva do Sono

FOP - Forame Oval Patente

ERM - Expansão Rápida da Maxila

VAS - Via aérea Superior

REM - Rapid Eye Movement

SUS - Sistema Único de Saúde

OMS - Organização Mundial de Saúde

HCUFU - Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia

NREM - No Rapid Eye Movement

CPAP - Continuous Positive Airway Pressure

PSG - Polissonografia

EEG - Eletroencefalograma

EOG - Eletreoculograma

EMG - Eletromiografia

ECG - Eletrocardiograma

IAH - Índice de Apneia e Hipopnéia

RESUMO

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) acomete cerca de 2% das crianças na fase pré- escolar e esta associada a diferentes comorbidades, algumas das quais tendo implicações na vida adulta. Trata-se de doença sub-diagnosticada e sub-tratada tanto pelo alto custo quanto pela dificuldade de acesso à polissonografia e à cirurgia de adenotonsilectomia. O objetivo deste trabalho foi verificar o efeito da expansão rápida da maxila (ERM) no tratamento de crianças portadoras de AOS. Esta tese é composta de uma introdução e três capítulos. **Capítulo 1:** Comparação dos efeitos da adenotonsilectomia e da expansão rápida da maxila na apneia obstrutiva do sono infantil - estudo prospectivo randomizado controlado. Avaliamos o efeito da ERM e da ADT nos parâmetros subjetivos e objetivos do sono, ecodopplercardiograma, espirometria e na qualidade de vida de crianças portadoras de AOS. Crianças com $IAH \geq 2$, hipertrofia de tonsilas e alterações craniofaciais foram selecionadas e randomizadas em dois grupos: ADT e ERM. Os exames e questionários foram aplicados antes e após 4 meses das intervenções. Nossos resultados demonstram que ambos os tratamentos reduzem o IAH de forma significativa, mas apenas uma das intervenções não foi capaz de normalizar todos os parâmetros polissonográficos. Mais estudos são necessários para a determinação de preditores de sucesso e estabelecimento de sequencia para protocolo terapêutico. Recomenda-se a sobreposição das terapias e o atendimento multiprofissional. **Capítulo 2:** Capacidade Diagnóstica de Biomarcadores Salivares na Apneia Obstrutiva do Sono - Revisão Sistemática da Literatura. Esta revisão sistemática aderiu ao check list PRISMA e foi registrada no PROSPERO sob o número: CRD42016037278. A α -amilase e a proteína AHSG foram identificadas como possíveis biomarcadores salivares para diagnóstico da AOS, entretanto a diversidade entre as amostras estudadas, o pequeno tamanho das amostras, a diferença na definição de classificação para a AOS, bem como a ausência de estudos que validem estes achados, dificultam o seu delineamento de uso para prática clínica. O desenvolvimento e a validação de biomarcadores salivares economicamente aceitáveis, podem melhorar o diagnóstico e acelerar o acesso ao tratamento de

indivíduos com suspeita de AOS. **Capítulo 3:** Expansão Rápida da Maxila suprime Forame Oval Patente em criança portadora de Apneia Obstrutiva do Sono - Relato de Caso Clínico. A comunicação entre o lado direito e esquerdo do coração é denominado Forame Oval Patente (FOP) e é considerado um fator de risco para doenças associadas a embolia. Uma criança portadora de AOS e FOP foi submetida a ERM e observou-se melhora nos parâmetros subjetivos e objetivos do sono, na qualidade de vida, nos parâmetros tomográficos além da supressão total do FOP. Postulamos que o ganho em área e o aumento da região mais estreita da Via Aérea Superior proporcionaram uma menor resistência à passagem de fluxo aéreo, e como consequência, uma melhora nos parâmetros pressóricos da caixa torácica favorecendo o fechamento do FOP. Esses resultados sugerem uma relação entre AOS e a presença do FOP além da possibilidade de reversão do quadro clínico por meio da ERM.

Palavras chave: apneia obstrutiva do sono, criança, tratamento, expansão rápida da maxila, tonsilectomia.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas.....	09
Resumo / Palavras Chave.....	10
Abstract / Keywords.....	11
1. Introdução e Referencial Teórico.....	13
1.1 Sono.....	13
1.2 Apneia Obstrutiva do Sono na Infância.....	13
1.2.1 Conceito.....	13
1.2.2 Fisiopatologia.....	13
1.2.3 Prevalência.....	16
1.2.4 Diagnóstico.....	16
1.2.4.1 Preditores Clínicos.....	17
1.2.4.2 Polissonografia.....	18
1.2.4.3 Biomarcadores.....	19
1.2.5 Consequências.....	20
1.2.5.1 Condição Clínica.....	20
1.2.5.1 Qualidade de Vida.....	21
1.2.6 Tratamento.....	21
1.2.6.1 Adenotonsilectomia.....	22
1.2.6.2 Expansão Rápida da Maxila.....	24
1.2.6.3 Outros Tratamentos.....	25
1.3 Objetivos.....	26
1.4 Referências Bibliográficas.....	27
2. Capítulos.....	35
2.1 Capítulo 1 Comparação dos efeitos da adenotonsilectomia e da expansão rápida da maxila na apneia obstrutiva do sono infantil - estudo prospectivo randomizado controlado.....	35
2.2 Capítulo 2 Salivary Diagnostic Biomarkers For Obstructive Sleep Apnea - A Systematic Review.....	53
2.3 Capítulo 3 Rapid maxillary expansion treatment suppresses patent foramen ovale in a child with obstructive sleep apnoea - a case report.....	75
3. Anexos.....	81
Anexo 1 Comitê de Ética em Pesquisa.....	81
Anexo 2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.....	82

ABSTRACT

Obstructive Sleep Apnea (OSA) affects about 2% of pre-school children and is associated with different comorbidities, some of which have implications in adult life. It is an underdiagnosed and under-treated disease due to the high cost and difficulty of access to polysomnography and adenotonsillectomy surgery. The objective of this study was to verify the effect of rapid maxillary expansion (RME) in the treatment of children with OSA. This thesis is composed of an introduction and three chapters. **Chapter 1:** Comparison of the effects of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion in obstructive sleep apnea in children - a controlled randomized prospective study. We evaluated the effect of RME and adenotonsillectomy (ADT) on the subjective and objective parameters of sleep, Doppler echocardiography, spirometry and quality of life of children with OSA. Children with $AHI \geq 2$, tonsil hypertrophy and craniofacial changes were randomly selected in two groups: ADT and RME. The exams and questionnaires were applied before and after 4 months of the interventions. Our results demonstrate that both treatments significantly reduced AHI, but only one of the interventions failed to normalize all polysomnographic parameters. More studies are needed to determine predictors of success and establishment of sequencing for therapeutic protocol. The overlap of therapies and multiprofessional care is recommended. **Chapter 2:** Diagnostic Capacity of Salivary Biomarkers in Obstructive Sleep Apnea - Systematic Review of Literature. This systematic review adhered to the PRISMA check list and was registered at PROSPERO under the number: CRD42016037278. The α -amylase and the AHSG protein were identified as possible salivary biomarkers for diagnosis of OSA, however the diversity among the samples studied, the small sample size, the difference in the definition of OSA classification, as well

!11

as the absence of studies that validate these findings, hinder their design of use for clinical practice. The development and validation of economically acceptable salivary biomarkers can improve

diagnosis and accelerate access to treatment of suspected OSA patients. **Chapter 3:** Rapid Expansion of the Maxilla Suppresses Oval Patent Foramen in a Child with Obstructive Sleep Apnea - Clinical Case Report. Communication between the right and left sides of the heart is called the Oval Patent Foramen (OPF) and is considered a risk factor for diseases associated with embolism. A child with OSA and OPF underwent ERM and observed improvement in subjective facets and objectives of sleep, quality of life, tomographic parameters in addition to total suppression of FOP. We postulated that the area gain and the increase of the narrower Upper Airway region provided less resistance to the airflow passage, and as a consequence, an improvement in the pressures of the thoracic cavity favoring the closure of the OPF. These results suggest a relationship between OSA and the presence of FOP besides the possibility of reversion of the clinical picture through ERM.

Keywords: Sleep Apnea, Obstructive; Child; Rapid Maxillary Expansion; Therapeutics; Tonsillectomy.

1. INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

1.1 Sono

O sono é uma atividade que ocupa de um terço à metade de nossas vidas sendo fundamental para uma boa saúde mental e emocional, além de ser essencial na manutenção saudável do organismo. Os padrões eletroencefalográficos bem como a duração dos diferentes estágios de sono modificam-se ao longo da vida. As crianças têm necessidades diferentes dos adultos, e os adultos, por sua vez, com idades e estágios de vida diversos, também apresentam necessidades individuais.¹

1.2 Apneia Obstrutiva do Sono na Infância 1.2.1 CONCEITO

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) apresenta-se como distúrbio respiratório relacionado ao sono, caracterizada pela obstrução total ou parcial das vias aéreas superiores, levando a despertares. A hipóxia intermitente, hipercapnia e fragmentação do sono frequentes, desencadeiam estresse, inclusive, nos níveis celular e bioquímico, prejudicando assim a homeostasia do organismo.²

Na infância ela foi descrita pela primeira vez em 1976, e apresenta características distintas à AOS no adulto. A criança apresenta mais alterações comportamentais, pouco rendimento escolar, hiperatividade, enurese noturna, terror noturno, depressão, insônia, problemas psicológicos e sonolência excessiva diurna.³⁻⁵

1.2.2 FISIOPATOLOGIA

A fisiopatologia é multifatorial, envolve mecanismos genéticos, anatômicos e funcionais abrangendo a conformação da estrutura craniofacial, os tecidos moles adjacentes à via aérea, assim como o tônus muscular. Entretanto, os detalhes destes mecanismos e suas interações não foram elucidados. Sabe-se que a hipertrofia adenotonsilar, o aumento da pressão crítica de fechamento das vias aéreas, a alteração da mecânica da parede torácica e anormalidades do controle ventilatório estão relacionadas a AOS infantil⁶, podendo estar associadas a diferentes condições clínicas.

A hipertrofia de amígdalas e adenóides, é o preditor clínico mais comum. Por si só ela diminui o diâmetro da VAS, e pode limitar também o desenvolvimento das estruturas esqueléticas craniofaciais inerentes ao quadro de respiração bucal. Ambas as circunstâncias aumentam o potencial de colapsabilidade da via aérea superior durante o sono.

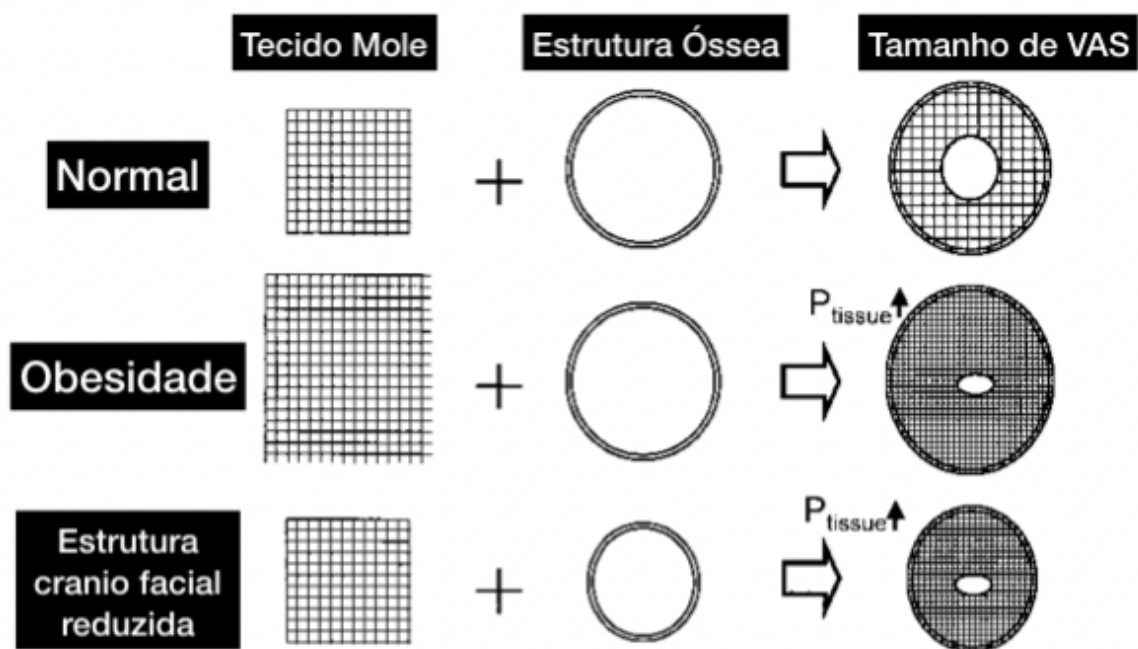
É importante ressaltar que a AOS infantil também pode estar relacionada a outras condições clínicas. Crianças com malformações craniofaciais e condições sindrômicas, portadoras de estrutura esquelética craniofacial diminuída, apresentam também restrição no volume da VAS o que favorece seu colapso durante o sono. Nestas crianças, outros fatores como o tônus muscular e o controle neuronal também podem estar comprometidos influenciando no potencial de colapsabilidade e portanto, na gravidade da AOS.⁷

As desordens neuromusculares primárias podem levar tanto a AOS quanto a outros distúrbios respiratórios não obstrutivos como a hipoventilação. Nestas condições tanto o tônus muscular quanto a mecânica da parede torácica são afetados e a criança pode começar a apresentar estes distúrbios respiratórios em qualquer idade, dependendo da gravidade e da progressão da doença.⁷

Uma das condições clínicas mais preocupantes é a obesidade infantil. O potencial de comprometimento entre as duas doenças é bi-direcional. A criança obesa apresenta 4 vezes mais chance de ter apneia obstrutiva, enquanto que a AOS pode contribuir para a progressão da síndrome metabólica. Entretanto, ainda não está estabelecido na literatura uma relação de causa e efeito entre as duas condições, uma vez que crianças obesas não necessariamente apresentam AOS e nem todo apneico é obeso.⁷

Em 2002 foi descrita a interação entre estrutura óssea e tecidos moles. Pacientes com peso adequado podem desenvolver AOS por restrição de tamanho craniofacial, enquanto que, pacientes obesos, tipicamente apresentam aumento das partes moles. Ambas as situações restringem o diâmetro das vias aéreas favorecendo seu colapso. (Figura 1)

Figura 1 - Interação de tecidos moles e estrutura craniofacial em obesos e normotróficos portadores de AOS.



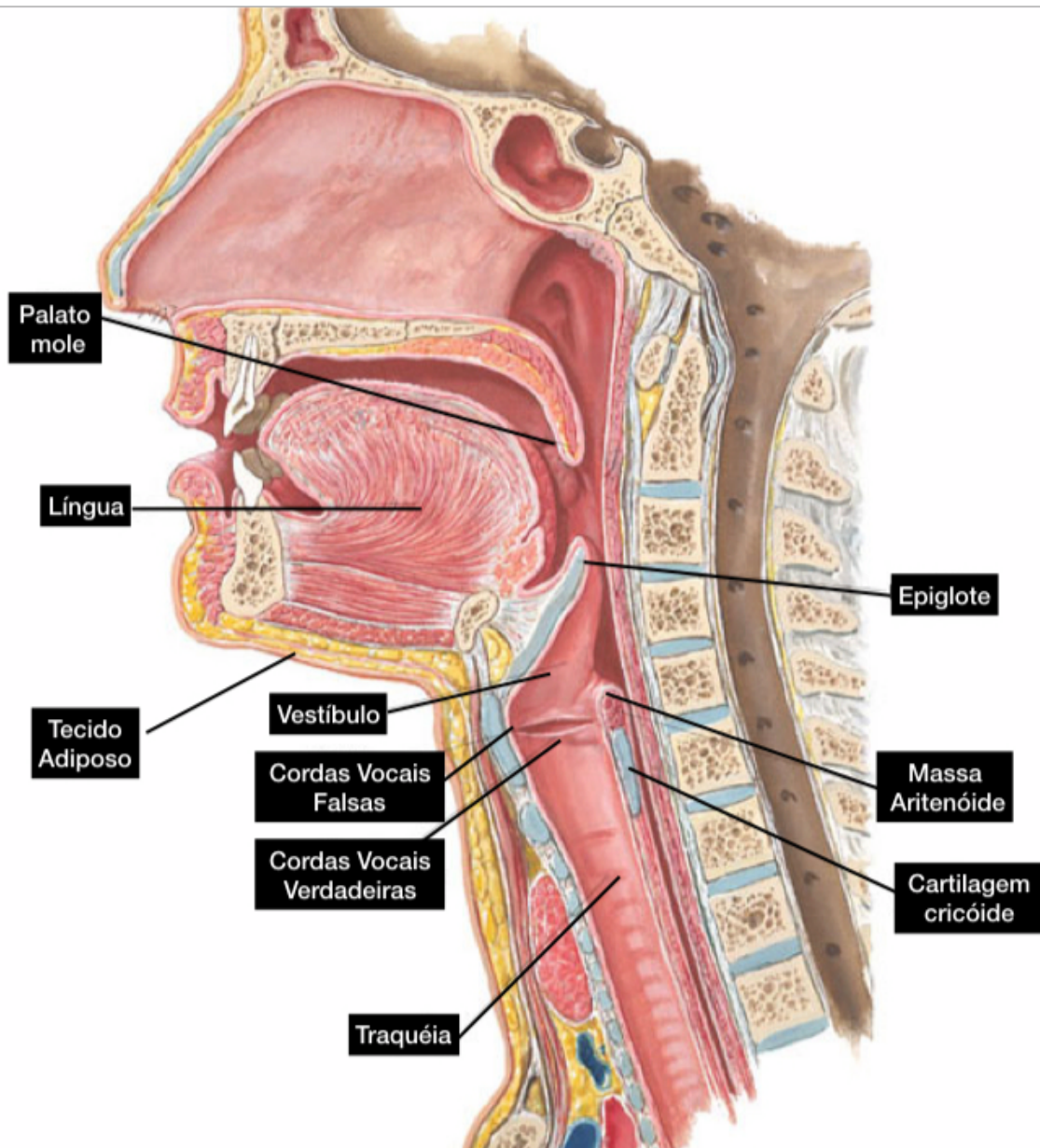
Legenda: o potencial de colabamento da VAS é maior tanto em indivíduos obesos quanto em portadores de alteração craniofaial.

Adaptado de: Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 260-5 ⁸

Como mencionado, o tônus muscular é fator preponderante para o desenvolvimento da Apneia Obstrutiva do Sono em qualquer idade. Sabe-se que o controle do tônus muscular difere entre a vigília, e os estágios do sono. É durante o sono REM (Rapid Eye Movement) que temos o menor controle do tônus muscular, e esta condição é evidente na musculatura que constitui as paredes das VAS.

A faringe sendo um tubo sem nenhum suporte rígido é passível de colabamento. Ela é constituída por músculos esqueléticos e tecidos moles, e suporta além da parte respiratória, funções como sucção, deglutição, vocalização e fonação. (Figura 2).

Figura 2: Faringe suportada apenas por tecidos moles



Legenda: estruturas adjacentes à faringe. Adaptada de: GI Motility online 2006 doi: 10.1038/gimo25⁹

O sono provoca modificações fundamentais no tonus muscular da faringe e respostas reflexas, podendo levar ao estreitamento e aumento da resistência das vias aéreas superiores. Além disto, normalmente o sono ocorre em posição de reclínio e o grau de decúbito influencia no diâmetro da via aérea devido a ação da

gravidade e pressão atmosférica.³ Neste estudo discutiremos sobre a apneia obstrutiva do sono na infância em decorrência de hipertrofia de amígdalas e adenóides.

1.2.3 PREVALÊNCIA

Em crianças na idade pré-escolar, a incidência da AOS é estimada em 2%, enquanto que o ronco primário é mais comum e estima-se que ocorra entre 6 e 9%.¹⁰ Em 2001, Sanchez-Armengol e colaboradores relataram que a prevalência da AOS era estimada em 1,9% para os adolescentes.¹¹ Não se sabe se este distúrbio aparece na adolescência como uma extensão da alteração encontrada nas crianças, ou seja, onde o principal fator de risco é a hipertrofia adenotonsilar, ou se representa manifestação precoce da doença encontrada nos adultos, sendo a obesidade e o retrognatismo mandibular os fatores de risco.¹²

É importante ressaltar que trata-se de doença sub-diagnosticada devido tanto à desinformação por parte da população, quanto à falta de avaliação clínica pelos profissionais da saúde, mas principalmente à dificuldade de acesso aos exames de diagnóstico.¹³

1.2.4 DIAGNÓSTICO

Em 2012, a Academia Americana de Pediatria (AAP)¹⁴ sugeriu nas suas diretrizes de prática clínica, que todas as crianças e adolescentes deveriam ser investigadas para o ronco e que o exame de polissonografia (PSG) deveria ser realizado nos pacientes pediátricos que roncavam e apresentavam sinais e sintomas clínicos de AOS.¹⁵

A investigação clínica, preditora para diagnóstico de apneia obstrutiva se baseia inicialmente na história do paciente, na avaliação clínica e no exame físico. Questionários e exames de imagem como a videonasoendoscopia, cefalometria e ressonância magnética, podem ser utilizadas como preditores, mas o padrão ouro de diagnóstico é o exame de PSG de noite completa realizada em laboratório de sono. Porém, na prática clínica, ela é pouco utilizada, pois trata-se de exame caro, de difícil execução, existem

poucos leitos disponíveis e não é uma realidade no Sistema Único de Saúde (SUS).

1.2.4.1 Preditores Clínicos

Vários estudos tem avaliado sinais e sintomas clínicos como preditores de diagnóstico da AOS infantil. Fatores anatômicos de risco aparentemente estão correlacionados com as estruturas adjacentes à VAS afetando tanto a sua forma quanto o tamanho. As medidas craniofaciais têm sido avaliadas, partindo da hipótese que, na tentativa de compensar a diminuição do fluxo aéreo durante o sono, as crianças modificam o posicionamento da cabeça, da língua e da mandíbula alterando o volume da VAS, sendo que estas alterações posturais afetam a morfologia crânio-dento-facial. Neste sentido, várias técnicas como radiografia lateral do pescoço, cefalometria, tomografia computadorizada e ressonância nuclear magnética têm demonstrado que a via aérea de crianças com apneia é menor em relação a de crianças saudáveis.^{16,17}

As alterações comumente observadas são a retração mandibular, o posicionamento inferiorizado do osso hioide em relação ao plano mandibular e a atresia maxilar.^{18,19} É possível também, que a orientação tridimensional desses tecidos, e como eles se sobrepõem na via aérea, sejam fatores preponderantes e possam afetar significativamente a resistência da via aérea, favorecendo ou não o seu colapso.¹²

Certal et al 2012, observou que o tamanho das tonsilas e o ronco relatado pelos pais ou cuidadores apresentaram uma alta sensibilidade para o diagnóstico da AOS, mas foram pouco específicos, ou seja, trata-se de critério adequado para se identificar possíveis doentes, porém crianças poderiam ser suspeitas de terem a doença e na realidade serem saudáveis.¹³ Por outro lado, a sonolência excessiva diurna, apneias testemunhadas e a dificuldade respiratória durante o sono apresentaram alta especificidade e baixa sensibilidade. Ou seja, a criança que apresentar estes sinais clínicos, dificilmente não será portadora de AOS, entretanto, o fato dela não apresentá-los, não descartaria a presença da doença. Utilizando portando estes critérios poderíamos considerar saudáveis, crianças que na realidade são portadoras da doença. Devido a diversidade dos

estudos incluídos, não foi possível formular um algoritmo com sensibilidade e especificidade satisfatórios. Os autores concluem que ainda não existem preditores clínicos isolados ou em combinação que sejam capazes de prever o diagnóstico da apneia obstrutiva do sono na infância, e chamam a atenção para a necessidade de métodos que tenham melhor acurácia.²⁰

Alguns estudos têm discutido a relação entre o distúrbio respiratório do sono e a fase de desenvolvimento (infância e adolescência). Guilleminault et al 1996, notaram alterações na morfologia craniofacial em adolescentes com apnéia e histórico de obstrução das vias aéreas superiores durante a infância.²⁰ Esses autores relataram, ainda, que a predisposição destes pacientes a esse distúrbio estaria relacionada a fatores genéticos que resultariam em alterações no crescimento craniofacial ou a alterações secundárias do padrão de crescimento em resposta à hipertrofia adenotonsilar.¹³ Em um outro estudo retrospectivo, foi relatado que a AOS era freqüente em adolescentes que foram submetidos à adenotonsilectomia durante a infância²¹, possivelmente pela não correção das alterações craniofaciais provocadas pela respiração bucal.

Outro fator importante é a crescente obesidade infantil. Esta condição parece estar associada tanto com a prevalência quanto com a gravidade da AOS. A obesidade pode levar ao desenvolvimento da AOS como uma comodidade pelo acúmulo de gordura na língua e em outros músculos das vias aéreas. Crianças portadoras de AOS apresentam maior circunferência de cintura, de quadril, e menor proporção pescoço/cintura com distâncias intermaxilares mais estreitas, contudo a observação com relação à altura de palato ainda são inconclusivas.²²

Apesar da presença de ronco, apneias testemunhadas, respiração bucal, sonolência excessiva diurna e tamanho das tonsilas serem os preditores clínicos mais descritos, a história clínica e a avaliação física ainda não são suficientes para se diferenciar crianças saudáveis das portadoras de SAOS. A noite completa de polissonografia permanece como o padrão ouro de diagnóstico para estes pacientes.²³

1.2.4.2 Polissonografia

O uso da polissonografia em laboratório especializado com acompanhamento de profissionais treinados permite avaliar o registro do eletroencefalograma (EEG), do eletreoculograma (EOG), da eletromiografia (EMG) não invasiva do mento e dos membros inferiores, das medidas do fluxo oronasal, do movimento torácico-abdominal, do eletrocardiograma (ECG), da oximetria de pulso e da posição corporal. Com esses registros, podemos calcular o IAH (índice de apneia e hipopneia por hora de sono), a dessaturação da oxi-hemoglobina, as porcentagens dos estágios do sono, a eficiência e a fragmentação do sono, que podem ser atribuídas aos eventos respiratórios.²⁴

A apneia em crianças é o esforço respiratório contínuo com uma terminação absoluta do fluxo de ar através do nariz e da boca, com duração de 2 ou mais ciclos respiratórios consecutivos. A hipopnéia obstrutiva é definida como evento respiratório anormal com pelo menos 30% de redução no fluxo de ar, juntamente com estimulação ou dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$ da linha de base. O IAH foi definido como o número total de apneias e hipopneias por hora de sono e determina a gravidade da doença. A criança apresenta AOS leve quando o IAH é maior ou igual a 1 e menor do que 5 eventos por hora de sono. Na AOS moderada o IAH é maior ou igual a 5 e menor do que 10 eventos por hora de sono, enquanto que da AOS grave a criança deve apresentar mais do que 10 eventos por hora de sono.²⁴

1.2.4.3 Biomarcadores

Tanto os parâmetros de diagnóstico como de tratamento da AOS tem sofrido avanços substanciais. Apesar das crescentes evidências de aumento de incidência e prevalência desta doença tão deletéria a saúde geral da criança, a avaliação de rotina na prática clínica não é frequente. Uma das principais razões para este fato, é a dificuldade de acesso e o alto custo da polissonografia. Os biomarcadores plasmáticos, urinários e salivares, tem sido estudados, na tentativa de identificar e se estabelecer uma opção de diagnóstico, de preditor de sucesso clínico para determinadas terapêuticas, assim como de se

identificar marcadores de gravidade da doença, como por exemplo, a sobreposição com distúrbios cardiovasculares e síndrome metabólica.²⁵

Nos últimos anos, a utilização da saliva como fluido de diagnóstico para algumas doenças, e a avaliação da efetividade do tratamento, têm sido empregada como possibilidade de exame complementar. A simplicidade da coleta, o custo reduzido, a facilidade de estoque e transporte, a possibilidade de coleta sem dor e com menor risco de contaminação, demonstram que esta é uma técnica promissora para a rotina clínica e odontológica, inclusive no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Devido às características de sua coleta, este procedimento permite análises rápidas, por tempos prolongados, e com estresse bastante reduzido. Os diagnósticos salivares são atualmente uma ciência sofisticada que pode ser usada para um grande número de diagnósticos moleculares, agora reconhecidos com papel central em áreas básicas, biomédicas, translacionais e clínicas.²⁶

Tanto o cortisol quanto a amilase salivar são biomarcadores promissores para SAOS^{27,28}, assim como a proteína AHSG.²⁹ No entanto, ainda apresentam fatores limitantes como alto custo para aquisição dos kits de dosagens, o fato destes hormônios serem liberados obedecendo um ritmo circadiano, além dos níveis glicêmicos que podem interferir nos resultados.

Mais pesquisas são necessárias para explorar o valor diagnóstico desta abordagem e seu valor para a tomada de decisão clínica. A validação desta abordagem deve permitir o delineamento de critérios específicos para a tomada de decisão clínica, e permitir atribuições de prioridade para o tratamento e monitoramento de resultados em crianças consideradas em risco aumentado.³⁰

1.2.5 CONSEQUÊNCIAS

1.2.5.1 Condição Clínica

Já está estabelecido na literatura a associação da AOS com o aumento significativo de morbidades cardiovasculares, metabólicas

e neurocognitivas. ³¹ Os mecanismos que levam a estas alterações clínicas parecem estar relacionados à interação de hipóxia intermitente, hipercapnia, despertares freqüentes e variações nas pressões intratorácicas.

Apesar de adultos com AOS terem maior risco de morbimortalidade cardiovascular, relatou-se que crianças apneicas apresentam elevação da pressão arterial noturna, hipertensão arterial sistêmica, mudanças da geometria e função ventricular esquerda, assim como, alterações endoteliais. ³² Além disso, crianças com AOS apresentam ativação mantida do sistema nervoso simpático, inflamação sistêmica e alteração no metabolismo da glicose e dos lipídeos, levando ao início e propagação de processos de aterogênese. ³²

Em uma revisão sistemática publicada em 2017, foram incluídos 34 estudos que analisaram a performance cognitivas de crianças com SAOS. Os parâmetros avaliados foram: atenção, memória, linguagem, função executiva, performance acadêmica e problemas comportamentais. Segundo os autores, as crianças portadoras de AOS podem ter prejuízo em suas habilidades intelectuais no que se refere a processamento e habilidade psicomotora, e não necessariamente nos domínios de linguagem, memória, atenção e função executiva. Neste mesmo estudo não foi observado prejuízo no desempenho acadêmico e os problemas comportamentais apresentaram baixos índices de evidência científica.² Ainda com relação à performance comportamental e cognitiva, estudos tem mostrado que crianças portadoras de SAOS apresentam-se mais agitadas, agressivas e hiperativas. ^{33,34}

1.2.5.2 Qualidade de Vida

A Organização Mundial da Saúde (OMS) definiu qualidade de vida como “a percepção do indivíduo de sua posição na vida no contexto da cultura e sistema de valores nos quais ele vive e em relação aos seus objetivos, expectativas, padrões e preocupações”. Na década de 1990, consolidou-se a ideia de que os instrumentos de mensuração da qualidade de vida devem considerar a perspectiva das pessoas e não se restringir à perspectiva de profissionais de saúde e pesquisadores.

A qualidade de vida é um dos parâmetros que tem sido utilizado para avaliar o impacto da doença ou de determinada comorbidade na vida do indivíduo, bem como o efeito do tratamento, não só de acordo com marcadores biológicos, mas também de acordo com a percepção do indivíduo.

No contexto da AOS infantil, o questionário validado para a língua portuguesa mais utilizado é o OSA - 18.³⁵ Trata-se de um instrumento para medir qualidade de vida, do tipo específico. Ele se baseia em características especiais da criança com apneia obstrutiva do sono, sobretudo avaliando os aspectos físicos e os efeitos do tratamento através do tempo. Oferecendo assim maior capacidade de discriminação e predição sendo portanto útil para ensaios clínicos.³⁶ A literatura tem descrito melhora na qualidade de vida, medida pelo OSA-18 após o tratamento para AOS.³⁷⁻³⁹ Entretanto não é do nosso conhecimento estudos que a tenham utilizado como ferramenta de comparação para sucesso terapêutico entre a ADT e ERM.

Garetz & Arbor (2008)⁴⁰ relataram em uma metanálise, onde se utilizou diferentes ferramentas de avaliação, que a ADT melhora a qualidade de vida de crianças portadoras de AOS. A melhora foi observada principalmente nos parâmetros de comportamento, índices de hiperatividade e problemas de agressão; melhora de escores em tarefas de memória, atenção e desempenho acadêmico.

1.2.6 TRATAMENTOS

O tratamento imediato ao início dos sintomas da AOS pode prevenir os efeitos adversos nas funções vitais, oferecendo um argumento forte para diagnóstico e tratamento precoces.¹⁴

A estratégia de tratamento para AOS na infância depende de uma série de fatores que incluem a gravidade da síndrome, a etiologia da obstrução e a adesão ao tratamento.

Como o principal fator etiológico da AOS infantil é a hipertrofia de amígdalas e adenoides, a sua remoção cirúrgica é o tratamento de escolha. Entretanto, esta técnica cirúrgica apresenta vários riscos e em alguns casos, apresentam uma grande chance de recidiva. Outras opções de tratamento incluem os aparelhos intra-orais, o

CPAP (Continuous Positive Airway Pressure) em alguns casos, algumas medicações também podem ser consideradas como terapia de suporte. ⁴¹

1.2.6.1 Adenotonsilectomia (ADT)

Tonsilectomia associada a adenoidectomia é a combinação cirúrgica que tem sido usada no tratamento da apneia obstrutiva do sono infantil.⁴² esta intervenção tem sido estudada e os índices de sucesso tem sofrido algumas variações. A primeira metanálise publicada sobre o assunto, afirmava que o procedimento era efetivo em 82,9% dos casos, dado não confirmado em estudos subsequentes. ⁴³

Estudos mais recentes tem relatado melhoras significativas porém sem a completa resolução da patologia em todos os pacientes. Em 2006, uma revisão sistemática identificou 14 séries de casos, somando 28 crianças que foram submetidas a adenotonsilectomia para tratamento da AOS, os resultados mostraram uma redução de 16.8 para 2.4 eventos/hora de sono em média.⁴⁴ Friedman e colaboradores observaram que em 59% dos casos o IAH ficou abaixo de 1 evento/hora de sono, enquanto que em 66% dos pacientes este índice ficou abaixo de 5 eventos/hora de sono. ⁴⁵

A literatura demonstra que crianças obesas respondem menos a esta terapêutica quando comparadas às não obesas. Em 2016 Anderson et al descreveu que 76% das crianças obesas permaneciam apneicas após a intervenção cirúrgica, enquanto que este fato ocorreu em apenas 28% das crianças não-obesas.⁴⁶ Também em 2016, Lee e colaboradores relataram que em 34% das crianças obesas e em 47% das não obesas o IAH após a cirurgia ficou abaixo de 1 evento/hora de sono. Neste mesmo estudo, 84% das crianças alcançaram um IAH abaixo de 5 eventos/hora de sono, sendo que este índice foi observado em 61% das crianças obesas e em 87% das não obesas.⁴⁷ Desta forma podemos afirmar que a obesidade pode influenciar negativamente no sucesso desta terapêutica.

Podemos observar grande variedade nos resultados obtidos, provavelmente devido tanto a critérios de inclusão de pacientes, quanto a técnica cirúrgica e aos métodos de avaliação no pós tratamento. ^{43,48,49} O sucesso no tratamento por meio da

adenotonsilectomia parece estar relacionado a uma série de fatores clínicos além da obesidade, tais como o tamanho das tonsilas, formato do palato, anormalidades craniofaciais e a presença de síndromes genéticas.⁴²

A adenotonsilectomia é um procedimento cirúrgico e invasivo, inerente a complicações, principalmente respiratórias.^{14,50} Em 2017 uma revisão da literatura avaliou parâmetros polissonográficos pré operatórios, buscando identificar possíveis preditores de complicações respiratórias pós-cirúrgicas em crianças. Os autores consideraram como complicações respiratórias maiores a necessidade de CPAP, intubação orotraqueal, readmissões não planejadas, assim como a ocorrência de edema pulmonar ou a morte após a cirurgia. Uma das limitações desta metanálise, foi a inclusão de muitos pacientes que já apresentavam alto risco para complicações respiratórias. Os autores relataram a ocorrência de complicações em 5.8% das crianças, sendo o IAH compatível para AOS moderada a grave o único preditor identificado. Segundo estes autores, o índice de complicações respiratórias seguidas da adenotonsilectomia pediátrica é baixo, mesmo em crianças de alto risco.⁵¹

A eficácia da adenotonsilectomia também já foi avaliada e confirmada em sintomas clínicos, qualidade de vida e comportamentais.^{43,48,49} Já foi descrito também a melhora no quadro clínico de crianças asmáticas⁵², em marcadores cardiovasculares assim como nos padrões neurocognitivos.⁵³

Entretanto, ainda que esta cirurgia melhore a permeabilidade nasal e faríngea, ela não corrige as alterações morfológicas comuns na criança respiradora oral, tais como: hipotonia de mandíbula, palato duro elevado, alterações posturais e mastigatórias. É importante considerar também além do risco cirúrgico, o custo elevado e a dificuldade de acesso no SUS. No ambulatório de otorrino-pediatria do hospital de clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCUFU), a fila de espera para sua realização chega a 3000 crianças, sendo que aproximadamente 90 destas, estão hoje em caráter de urgência por apresentarem sinais e sintomas de apneia obstrutiva do sono, levando a outras comorbidades clínicas. Um tempo de espera de aproximadamente 3 a 4 anos, considerado

longo demais devido a evolução dos efeitos negativos da AOS em crianças.⁵⁴

Desta forma, observando a variabilidade nos índices de sucesso, os riscos cirúrgicos, o alto custo, a grande demanda por tratamento e as consequências da AOS, fica evidente a necessidade de identificarmos previamente quem são os possíveis respondedores ao tratamento, bem como desenvolvermos opções terapêuticas mais seguras, menos invasivas e igualmente efetivas.

1.2.6.2 Expansão Rápida da Maxila (ERM)

A expansão rápida da maxila promove distração osteogênica ao nível da sutura palatina proporcionando o seu aumento transversal, assim como, do espaço volumétrico da cavidade nasal, resultando em melhora no índice de distúrbio respiratório em crianças.⁵⁵⁻⁶⁰ Por outro lado, indiretamente, a disjunção da maxila, associada ao reposicionamento anterior da mandíbula resultam em aumento do espaço orofaríngeo pela modificação da posição de repouso da língua promovendo o retorno da função mastigatória normal.^{58,61}

De forma isolada a expansão rápida da maxila foi avaliada por Villa e colaboradores (2007) em tratamento de crianças com sinais e sintomas da AOS.⁶² Após 12 meses de acompanhamento, 92,8% desses pacientes deixaram de ser respiradores bucais, o que de acordo com esses autores sugere que a cavidade nasal foi aumentada. Sendo relatada a persistência destes resultados em até 36 meses após a intervenção.⁶³

Com o objetivo de avaliar a instabilidade do sono NREM antes e após ERM, Villa e colaboradores (2009) avaliaram 9 crianças entre 4 e 8 anos de idade, portadoras de apneia do sono.⁶⁴ Embora a expansão do maxilar tenha proporcionado uma normalização na arquitetura do sono e melhorado os distúrbios respiratórios durante a noite, a microestrutura do sono e os parâmetros respiratórios não foram totalmente re-estabelecidos, demonstrando ser este um tratamento sub-ótimo para a doença. Entretanto, até o momento, não é do nosso conhecimento outros estudos que tenham avaliado a microestrutura do sono antes e após não só a ERM quanto também a adenotonsilectomia ou o CPAP. Demonstrando assim a carência de estudos abordando também este parâmetro.

Outro estudo interessante foi o descrito por Villa MP e colaboradores (2014).⁶⁴ Os autores selecionaram 52 crianças portadoras de AOS e as dividiram em 3 grupos. As que apresentavam quadro mais brando da doença foram encaminhadas para a ERM já as com quadro mais grave foram encaminhadas para cirurgia de amígdalas e adenoides. Após as intervenções observou-se a redução do IAH em ambos os procedimentos, mas as crianças que foram submetidas a cirurgia e ainda persistiam apneicas foram submetidas a ERM, estabelecendo então o terceiro grupo de tratamento. Observou-se melhora do quadro clínico da AOS nos três grupos tratados. Segundo os autores a idade de início e a gravidade da AOS devem ser os principais fatores envolvidos na escolha do tratamento. Entretanto, embora as crianças tenham sido divididas em grupos de intervenção e os resultados comparados, este estudo alocou os participantes de forma não randomizado inferindo viés importante em seus resultados.⁶⁴ Sendo assim, mais estudos são necessários para definir as características dos pacientes que podem se beneficiar mais dos tratamentos ortodônticos e para avaliar a eficácia a longo prazo de tal tratamento.

Estudos de revisão sistemática com o objetivo de avaliar o potencial de normalização do IAH após a ERM tem sido publicados. Observa-se uma redução significativa do IAH (70%), entretanto em apenas 25,6% ele se enquadrou nos parâmetros de normalidade ($IAH < 1$) após a intervenção. Os autores concluem que a ERM, pode ser considerada como opção terapêutica para a AOS em crianças portadoras de alterações craniofaciais, promovendo a melhora no quadro clínico.^{41,60}

As evidências apontam que tanto a expansão maxilar quanto a adenotonsilectomia podem levar a melhora no quadro clínico da apneia obstrutiva do sono infantil. Entretanto, estudos clínicos randomizados são ainda necessários para se comprovar a eficácia destas modalidades terapêuticas de acordo com o fenótipo de cada paciente, uma vez que o sucesso do tratamento para as duas modalidades tem sido observado para algumas, mas não para todas as crianças tratadas.

1.2.6.3 Outros tratamentos

A literatura descreve outras opções terapêuticas para a AOS infantil.

Entendendo a importância da relação entre obesidade e a AOS, a redução do índice de massa corporal é uma recomendação para as crianças que apresentam as duas doenças, embora, a literatura ainda seja restrita nesta área.²³

O tratamento medicamentoso envolve o uso de medicações anti-inflamatórias como corticóides nasais, anti-histaminicos sistêmico de uso diário, e o montelucaste (antagonista de leucotrieno). Os leucotrienos e seus receptores estão presentes no tecido adenotonsilar, e estudos in vitro têm demonstrado que os antagonistas de leucotrienos levam a redução da proliferação adenotonsilar, reduzindo assim o tamanho das tonsilas. Vários estudos clínicos tem sido descritos na literatura, e observa-se a redução do IAH em polissonografias, assim como a melhora nos índices de saturação durante o sono.⁶⁶

Kheirandish et al demonstrou que o uso de corticóide tópico nasal e antiinflamatório, tipo anti-leucotrienos tem sua eficácia em crianças portadoras de AOS leve e também nos casos de AOS residual após 12 semanas de uso da medicação.^{66,67} Em um estudo prospectivo, onde 46 crianças fizeram uso de montelucaste e corticóide intranasal por 12 semanas, observou-se uma redução da hipertrofia de adenóides propiciando também a redução do IAH.⁶⁸ Uma revisão sistemática publicada recentemente, selecionou 6 estudos somando 668 pacientes para uma metanálise. Os autores concluíram que o montelucaste e os esteróides intranasais podem ser utilizados como um tratamento de curto prazo com bons resultados para AOS leve. Porém, mais estudos são necessários para a avaliação em AOS moderada e grave, preditores de sucesso e nos efeitos a longo prazo.⁶⁶

O CPAP é o tratamento de escolha para a AOS moderada e grave no adulto. Trata-se de um aparelho que gera e direciona um fluxo constante de ar na VAS formando uma coluna de ar que impede sua obstrução durante o sono. Ele tem sido utilizado em casos de AOS grave, em crianças obesas, e em casos que apresentam contra-indicações cirúrgicas ou nas portadoras de doenças neuromusculares. No que se refere às crianças, esta terapêutica

apresenta dificuldades de adesão, tolerância e principalmente efeitos colaterais craniofaciais.^{23,69}

Enquanto a adenotonsilectomia e da expansão rápida da maxila revelam uma abordagem curativa, a perda de peso, as medicações e o CPAP talvez devam ser consideradas paliativas, uma vez que, enquanto o paciente se mantiver magro, em uso das medicações ou dormindo com a máscara do CPAP ele não apresentará os eventos respiratórios, entretanto este quadro tende a se reverter à AOS caso a frequência de uso também se altere.

1.3 Objetivos:

Neste estudo discutiremos a respeito da AOS em crianças portadoras de hipertrofia de amígdalas e adenóides associadas a alterações coraiofaciais.

O presente trabalho propõe-se a avaliar os efeitos da expansão rápida da maxila em comparação à adenotonsilectomia no tratamento de pacientes infantis portadores de Apneia Obstrutiva do Sono. A avaliação foi realizada por meio de polissonografia, questionário de qualidade de sono (SBQ) e questionário de qualidade de vida (OSA-18).

Como objetivo secundário iremos investigar e identificar possíveis biomarcadores salivares que possam ser utilizados como preditores de diagnóstico e gravidade da AOS, assim como preditores de sucesso clínico terapêutico para as duas modalidades propostas.

A hipótese é que a ERM em pacientes infantis portadores de AOS se apresente como uma opção terapêutica à adenotonsilectomia, promovendo o reestabelecimento do padrão de sono normal através de um tratamento de menor custo, mais acessível, com menos efeitos colaterais e riscos à saúde da criança.

1.4 Referências Bibliográficas

1. Andersen ML, Tufik S. Bases neurais e fisiologia do sono. In: Dal-Fabbro C, Chaves-Junior CM, Tufik S. **A odontologia na medicina do sono**. 1 ed. Maringá: Dental Press editora; 2010.
2. Cardoso TSG, Pompéia S, Miranda MC. Cognitive and behavioral effects of obstructive sleep apnea syndrome in children: A systematic literature review. **Sleep Medicine** (2018). DOI: [10.1016/j.sleep.2017.12.020](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.12.020)
3. Lin H-C (ed): Sleep Related Breathing Disorders. **Adv Otorhinolaryngol**. 2017, Basel, Karger, vol 80, pp 136–144. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06065-2>
4. Choi JH, Kim EJ, Choi J, Kwon SY, Kim TH, Lee SH, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Child Is Not Just a Small Adult. **Ann Otol Rhinol Laryngol**. 2010 Oct; 119(10):656-661. <https://doi.org/10.1177/000348941011901002>
5. Guilleminault C, Stoohs R. Chronic snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children. **Lung**. 1990;168 Suppl:912–919. <https://doi.org/10.1007/BF02718227>
6. Tan HL, Gozal, D., & Kheirandish-Gozal, L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. **Nat Sci Sleep**, 2013, 5, 109–123. <https://doi.org/10.2147/NSS.S51907>
7. Muzumdar H, Arens R. Physiological effects of obstructive sleep apnea syndrome in childhood. **Respir Physiol Neurobiol**. 2013. Sep 15;188(3):370-82. <https://doi.org/10.1016/j.resp.2013.05.006>
8. Watanabe T1, Isono S, Tanaka A, Tanzawa H, Nishino T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. **Am J Respir Crit Care Med**. 2002 Jan 15;165(2):260-5. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.2.2009032>
9. Jones B. Radiographic evaluation of motility of mouth and pharynx. **GI Motility** online 2006.

10. Brunetti L1, Rana S, Lospalluti ML, Pietrafesa A, Francavilla R, Fanelli M, Armenio L. Prevalence of obstructive sleep apnea syndrome in a cohort of 1207 children of southern Italy. **Chest**, 2001, v.120, n.6, p.1930-1935. <https://doi.org/10.1378/chest.120.6.1930>
11. Sánchez-Armengol A, Fuentes-Pradera MA, Capote-Gil F, García-Díaz E, Cano-Gómez S, Carmona-Bernal C. Sleep-related breathing disorders in adolescents aged 12 to 16 years: clinical and polygraphic findings. **Chest**. 2001 May;119(5):1393-400. <https://doi.org/10.1378/chest.119.5.1393>
12. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. **Sleep**, 2004, v.27, n.5, p. 997-1019. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.5.997>
13. Certal V, Catumbela E, Winck JC, Azevedo I, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Clinical Assessment of Pediatric OSA. *Laryngoscope* 122: **Laryngoscope**, 2012, 122:2105–2114. <https://doi.org/10.1002/lary.23465>
14. AAP - American Academy of Pediatrics. Section on Pediatric Pulmonology. Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. **Pediatrics** 2002, 109:704-712. <https://doi.org/10.1542/peds.109.4.704>
15. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al., American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. **Pediatrics**. 2012;130:576–84. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1671>
16. Arens R, McDonough JM, Costantino AT, Mahboubi S, Tayag-Kier CE, Maislin G, et al. Magnetic resonance imaging of upper airway structure of children with obstructive sleep apnea syndrome. **Am J Respir Crit Care Med**, 2001, v.164, n.4, p.698-703. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.164.4.2101127>
17. Gozal D, Burnside JJ. Increased upper airway collapsibility in children with obstructive sleep apnea during wakefulness. **Am J**

Respir Crit Care Med. 2004 Jan 15;169(2):163-7. Epub 2003 Oct 2. <https://doi.org/10.1164/rccm.200304-590OC>

18. Villa MP, Rizzoli A, Miano S, Malagola C. Efficacy of rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 36 months of follow-up. **Sleep Breath.** 2011;15:179-184. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0505-1>

19. Cistulli PA, Palmisano RG, Wilcox I. Treatment of snoring and obstructive sleep apnoea by rapid maxillary expansion. **Aust NZ J Med.** 1996;26:428- 429. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.1996.tb01941.x>

20. Guilleminault C, Pelayo R, Leger D, Clerk A, Bocian RC. Recognition of sleep- disordered breathing in children. **Pediatrics**, 1996. v.98, p.871- 882

21. Morton S, Rosen C, Larkin E, Tishler P, Aylor J, Redline S. Predictors of sleep- disordered breathing in children with a history of tonsillectomy and/or adenoidectomy. **Sleep**, v.24, p.823-829, 2001. <https://doi.org/10.1093/sleep/24.7.823>

22. Smith DF, Dalesio NM, Benke JR et al. Identifiers of OSA in Children. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, Vol. 12, No. 9, 2016. <https://doi.org/10.5664/jcsm.6132>

23. Ehsan Z, Ishman SL. Pediatric Obstructive Sleep Apnea . **Otolaryngol Clin N Am** 49 (2016) 1449–1464. <https://doi.org/10.1016/j.otc.2016.07.001>

24. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Jr, Quan SF. The American Academy of Sleep Medicine (AASM) Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. **Westchester, IL**: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

25. Kheirandish-Gozal L and Gozal D, Pediatric OSA Syndrome Morbidity Biomarkers. The Hunt Is Finally On! **CHEST** 2017; 151(2): 500-506. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.09.026>

26. Malamud D, Rodriguez-Chavez IR. Saliva as a Diagnostic Fluid. **Dent Clin North Am**, 2014, 55: 159-178. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.08.004>

27. Park CS, Son H, Hong H. Association between the activity of salivary alpha- amylase and the severity of pediatric sleep disordered breathing (SDB). **Sleep Medicine** 2013. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.11.662>
28. Park CS, Guilleminault C, Park HJ, Cho JH, Lee HK, Son HL et al., Correlation of salivary alpha amylase level and adenotonsillar hypertrophy with sleep disordered breathing in pediatric subjects. **J Clin Sleep Med**. 2014 May 15;10(5):559-66. <https://doi.org/10.5664/jcsm.3712>
29. Zheng H, Li R, Zhang J, Zhou S, Ma Q, Zhou Y et al. Salivary biomarkers indicate obstructive sleep apnea patients with cardiovascular diseases. **Sci Rep**. 2014, 4:7046. <https://doi.org/10.1038/srep07046>
30. Gozal D, Jortani S, Snow AB, Kheirandish-Gozal L, Bhattacharjee R, Kim J, Capdevila OS. Two-dimensional differential in-gel electrophoresis proteomic approaches reveal urine candidate biomarkers in pediatric obstructive sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med** 2009; 180:1253–1261. <https://doi.org/10.1164/rccm.200905-0765OC>
31. Kushida CA. Obstructive sleep apnea: diagnosis and treatment. **New York (US): Informa healthcare**. (2007). <https://doi.org/10.1201/9781420061819>
32. Capdevilla OS, Kheirandish-Gozal L, Dayya T, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea. Complications, management and long term outcomes. **Proc Am Thorac Soc**, 2008, 5(2):274-282. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-138MG>
33. O'brien, LM & Gozal, D. Behavioural and neurocognitive implications of snoring and obstructive sleep apnea in children: facts and theory. **Paediatric Respir Rev**, 2002, 3, 3-9. <https://doi.org/10.1053/prrv.2002.0177>
34. Blunden, S., Lushington, K., & Kennedy, D. Cognitive and behavioural performance in children with sleep-related obstructive breathing disorders. **Sleep Medicine Reviews**, 2001, 5(6), 447–461. <https://doi.org/10.1053/smr.2001.0165>

35. Batista BHB, Nunes ML. Validação para Língua Portuguesa de Duas Escalas para Avaliação de Hábitos e Qualidade de Sono em Crianças. **J Epilepsy Clin Neurophysiol** 2006; 12(3):143-148. <https://doi.org/10.1590/S1676-26492006000500006>
36. Silva VC, Leite AJM. Quality of life in children with sleep-disordered breathing: evaluation by OSA-18. **Rev Bras Otorrinolaringol** 2006;72(6):747-56. [https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)31041-7](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31041-7)
37. Zhao G, Li Y, Wang X, Ding X. Wang C, Xu W · Han D. The predictive value of polysomnography combined with quality of life for treatment decision of children with habitual snoring related to adenotonsillar hypertrophy. **European Archives of Oto-Rhino-Laryngology**.
38. Garetz SL, Mitchell RB, Parker PD, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, et al. Quality of Life and Obstructive Sleep Apnea Symptoms After Pediatric Adenotonsillectomy **Pediatrics**. February 2015 Volume 135/issue 2. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0620>
39. Chervin RD, Ruzicka DL, Giordani BJ, Weatherly RA, Dillon JE, Elise K. ET AL. Sleep-Disordered Breathing, Behavior, and Cognition in Children Before and After Adenotonsillectomy **PEDIATRICS** 2006 , Volume 117, Number 4. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1837>
40. Garetz SL, Arbor A. Behavior, cognition, and quality of life after adenotonsillectomy for pediatric sleep-disordered breathing: Summary of the literature. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, 2008 138: S19-S26. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2007.06.738>
41. Vale F, Albergaria M, Carrilho E, Francisco I, Guimarães A, Caramelo F, et al. Efficacy of rapid maxillary expansion in the treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: a systematic review with meta-analysis, **The Journal of Evidence-Based Dental Practice** (2017). <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2017.02.001>
42. Reckley LK, Fernandez-Salvador C, Camacho M. The effect of tonsillectomy on obstructive sleep apnea: an overview of systematic

reviews. **Nature and Science of Sleep** 2018;10 105–110. <https://doi.org/10.2147/NSS.S127816>

43. Alonso-Álvarez ML, Brockmann PE, Gozal D. Tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño en niños: más opciones, más confusión. **Arch Bronconeumol**. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.12.011>

44. Brietze SE, Gallagher D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/ hypopnea syndrome: a meta-analysis. **Otolaryngol Head Neck Surg**. 2006;134: 979–984. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.02.033>

45. Friedmann M, Wilson M, Lin H, Chang H. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. **Otolaryngol Head Neck Surg**. 2009; 140: 800–808. <https://doi.org/10.1016/j.otohns.2009.01.043>

46. Anderson IG, Holm J, Homoe P. Obstructive sleep apnea in obese children and adolescents, treatment methods and outcome of treatment. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol**. 2016;87:190–197. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.06.017>

47. Lee CH, Hsu WC, Chang WH, Lin MT, Kang KT. Polysomnographic findings after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnoea in obese and non-obese children: a systematic review and meta-analysis. **Clin Otolaryngol**. 2016;41:498–510. <https://doi.org/10.1111/coa.12549>

48. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al., American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. **Pediatrics**. 2012;130:576–84. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1671>

49. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: Diagnosis and management. **Eur Respir J**. 2016;47:69–94. <https://doi.org/10.1183/13993003.00385-2015>

50. McColley SA, April MM, Carroll JL, Naclerio RM, Loughlin GM. Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. **Arch Otolaryngol Head Neck Surg.** 1992;118(9):940-3. <https://doi.org/10.1001/archotol.1992.01880090056017>
51. Saur JS, Brietzke SE. Polysomnography results versus clinical factors to predict post-operative respiratory complications following pediatric adenotonsillectomy. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.** 2017;98: 136–142. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.05.004>
52. Kohli N, De Carlo D, Goldstein NA, Silverman J. Asthma outcome after adenotonsillectomy: a systematic review. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.** 2016;90:107– 112. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.08.030>
53. Song SA, Tolisano AM, Cable BB, Camacho M. Neurocognitive outcomes after pediatric adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. **Int J Pediatr Otorhinolaryngol.** 2016;83:205–210. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.02.011>
54. Beebe DW, Wells CT, Jeffries J, Chini B, Kalra M, Amin R. Neuropsychological effects of pediatric obstructive sleep apnea. **J Int Neuropsychol Soc.** 2004 Nov;10(7): 962-75. <https://doi.org/10.1017/S135561770410708X>
55. Villa MP, Bernkopf E, Pagani J, Broia V, Montesano M, Ronchetti R. Randomized controlled study of an oral jaw-positioning appliance for the treatment of obstructive sleep apnea in children with malocclusion. **A. J Respir Crit Care Med** 2002, 165:123-27. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.1.2011031>
56. Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome. **Sleep** 2004, 27(4):761-6. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.4.761>
57. Pirelli P, Saponara M, Attanasio G. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (OSAS) and rhino-tubary dysfunction in children: therapeutic effects of RME therapy. **Prog Orthod** 2005, 6(1):48-61.

58. Principato JJ. Upper airway obstruction and craniofacial morphology. **Otolaryngol Head Neck Surg** 1991, 104:881-90. <https://doi.org/10.1177/019459989110400621>
- 59 Schütz TC, Dominguez GC, Hallinan MP, Cunha TC, Tufik S. Class II correction improves nocturnal breathing in adolescents. **Angle Orthod**. 2011, 81(2): 222-8. <https://doi.org/10.2319/052710-233.1>
60. Camacho M, Chang ET, Song SA, Abdullatif J, Zaghi S, Pirelli P, et al. Rapid maxillary expansion for pediatric obstructive sleep apnea: A systematic review and meta- analysis. **Laryngoscope**. 2017;127:1712–9. <https://doi.org/10.1002/lary.26352>
61. Pirelli P. Espansione rapida del mascellare: effetti sulla funzionalità respiratoria eduditiva. **Mondo Ortod**, 1995, v.20, p. 129-135.
62. Villa MP, Malagola C, Pagani J, Montesano M, Rizzoli A, Guilleminault C, Ronchetti R. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 12 month follow-up. **Sleep Med**. 2007. Mar;8(2): 128-34. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.06.009>
63. Villa MP1, Rizzoli A, Miano S, Malagola C. Efficacy of rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 36 months of follow-up. **Sleep Breath**. 2011 May;15(2): 179-84. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0505-1>
64. Miano S, Rizzoli A, Evangelisti M, Bruni O, Ferri R, Pagani J, Villa MP. NREM sleep instability changes following rapid maxillary expansion in children with obstructive apnea sleep syndrome. **Sleep Med**. 2009 Apr;10(4):471-8. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.04.003>
65. Villa MP, Castaldo R, Miano S, Paolino MC, Vitelli O, Tabarrini A, et al. Adenotonsilectomy and orthodontic therapy in pediatric obstructive sleep apnea. **Sleep Breath**. 2014 Sep; 18(3):533-9. <https://doi.org/10.1007/s11325-013-0915-3>

2. CAPÍTULOS

2.1 Capítulo 1 Comparação dos efeitos da adenotonsilectomia e da expansão rápida da maxila na apneia obstrutiva do sono infantil - estudo prospectivo randomizado controlado.

Thays Crosara Abrahão Cunha, Thulio Marquez Cunha, Ricardo Maurício Novaes, Lourdes de Fátima Gonçalves Gomes, Fernanda Bacchin, Guilherme Araújo Almeida, Lia Rita Azeredo Bittencourt, Paulo César Simamoto Júnior.

Resumo:

Objetivo: Avaliar o efeito da expansão rápida da maxila e da adenotonsilectomia nos parâmetros subjetivos e objetivos do sono, ecodopplercardiograma, espirometria e na qualidade de vida de crianças portadoras de apneia obstrutiva do sono.

Métodos: Crianças com hipertrofia de amígdalas e adenóides grau III e IV, com queixa de ronco e paradas respiratórias durante a noite, foram selecionadas de forma consecutiva no ambulatório de otorrinopediatria da Universidade Federal de Uberlândia. Em seguida, elas foram avaliadas por um único ortodontista. As que apresentavam alterações craniofaciais que propiciassem o procedimento de expansão rápida da maxila foram encaminhadas para a polissonografia. Crianças com IAH ≥ 2 foram selecionadas e randomizadas por sorteio individual em dois grupos: adenotonsilectomia - ADT (n=13) e expansão rápida da maxila - ERM (n=17). Exames de polissonografia e espirometria, foram realizados por técnicos treinados. O ecodopplercardiograma foi realizado por médicos cardiologistas. Os questionários OSA-18 e SBQ foram aplicados por dentistas. Todos os laudos foram feitos por médicos especialistas em conformidade com o exame e cegos tanto para a patologia que estava sendo investigada quanto para o tempo de tratamento em que a criança estava. Os exames e questionários foram aplicados antes e após 4 meses das

intervenções. A ADT foi realizada por residentes de otorrinopediatria da UFU que não tinham conhecimento deste estudo. A ERM foi realizada por um único ortodontista não cego para a gravidade da AOS.

Resultados: A amostra foi composta de 30 crianças, sendo 15 do sexo masculino, com idade de 8 ± 2 anos; IMC: $18.5 \pm 4,7$ Kg/m². Após as intervenções terapêuticas observou-se melhora significativa no IAH ($p < 0,001$ / $p = 0,003$ / $p = 0,007$) saturação ($p = 0,01$ / $p = 0,006$ / $p = 0,03$), qualidade de vida ($p < 0,001$ / $p < 0,001$ / $p = 0,04$) e comportamento do sono ($p = 0,01$ / $p = 0,009$ / $p = 0,60$) para a amostra total, ADT e ERM respectivamente. Entretanto, apenas 46% dos pacientes submetidos à cirurgia e 23% dos submetidos ao tratamento ortodôntico tiveram a normalização do IAH após a intervenção. Quando comparadas as duas intervenções observou-se superioridade terapêutica para a adenotonsilectomia nos parâmetros de escore total (0,01), sintomas durante o sono ($P = 0,01$), e opinião do informante ($p = 0,005$) do OSA-18, bem como no escore total do SBQ ($p = 0,009$). A espirometria e o ecodoppler colorido não demonstraram alterações significativas para nenhuma das modalidades terapêuticas estudadas.

Conclusão: Nossos resultados demonstram que ambos os tratamentos reduzem o IAH de forma significativa, mas para crianças portadoras de alterações craniofaciais e hipertrofia grau III ou IV de tonsilas, apenas uma das intervenções não foi capaz de normalizar todos os parâmetros polissonográficos. Mais estudos são necessários para a determinação de preditores de sucesso e estabelecimento de sequencia para protocolo terapêutico. Recomenda-se a sobreposição das terapias e o atendimento multiprofissional.

Palavras chave: tonsilectomia, Expansão Maxilar, tratamento, Apneia Obstrutiva do Sono, criança

Introdução:

A Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) é um distúrbio respiratório relacionado ao sono, caracterizada pela obstrução total ou parcial das vias aéreas superiores (VAS), levando a despertares. A hipóxia intermitente, hipercapnia e fragmentação do sono frequentes,

desencadeiam estresse, inclusive, nos níveis celular e bioquímico, prejudicando assim a homeostasia do organismo. ¹

Na infância ela foi descrita pela primeira vez em 1976 ² com características distintas à AOS no adulto. A criança apresenta mais alterações comportamentais, baixo rendimento escolar, hiperatividade, enurese noturna, terror noturno, depressão, insônia e em alguns casos a sonolência excessiva diurna. ³⁻⁵

A hipertrofia de tonsilas é o preditor clínico mais comum por diminuir o diâmetro das VAS.⁶ Entretanto, ela favorece também a respiração bucal, influenciando negativamente no desenvolvimento das estruturas craniofaciais. Ambas as circunstâncias aumentam o potencial de colapsabilidade das vias aéreas. ⁶

Sendo assim, o padrão ouro para tratamento da AOS infantil é a remoção de tonsilas e adenóides. A eficácia da adenotonsilectomia (ADT) já foi avaliada e confirmada em sintomas clínicos, qualidade de vida e comportamento.⁷⁻⁹ Já foi descrito também a melhora no quadro clínico de crianças asmáticas¹⁰, em marcadores cardiovasculares ¹¹⁻¹⁴ assim como nos padrões neurocognitivos. ¹⁵ Com relação a este procedimento, a literatura descreve resposta em 60% das crianças, sendo que, quando a obesidade está associada, o sucesso descrito é de 30%.^{16,17} É importante considerar também, que trata-se de um procedimento de alto custo, cirúrgico e invasivo, inerente a complicações, principalmente respiratórias. ^{18,19}

A expansão rápida da maxila (ERM) tem sido avaliada como uma boa opção terapêutica. Trata-se de um procedimento não invasivo e de custo reduzido, porém indicada apenas para portadores de alterações craniofaciais como micrognatia, retrognatia, palato ogival e atresia maxilar, características frequentes em crianças que apresentam apneia do sono.²⁰ Por meio dela se promove uma distração óssea a nível de sutura palatina, levando a expansão maxilar, o aumento na dimensão transversal, assim como no espaço volumétrico da cavidade nasal. A literatura tem demonstrado também uma melhora nos índices de distúrbios respiratórios em crianças.²¹⁻²⁸ Em revisões sistemáticas e estudos de metanálise a ERM tem sido avaliada em crianças portadoras de AOS leve a moderada e tem demonstrado uma redução significativa nos níveis de IAH em 70% das crianças tratadas,

alcançando níveis de normalidade em cerca de 30% dos pacientes.

26

O objetivo deste estudo clínico, é comparar a eficácia da ADT x ERM em crianças não obesas, portadoras de IAH ≥ 2 eventos/hora de sono no tratamento da AOS.

Materiais e Métodos

Pacientes

Crianças que estavam aguardando na fila do hospital de clínicas da Universidade Federal de Uberlândia para realização de ADT, que atendessem aos critérios de inclusão e exclusão descritos na tabela 1, foram convidados a participar deste estudo. Os interessados assinaram termo de consentimento livre e esclarecido. Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da Universidade Federal de Uberlândia com o registro: 1.794.892.

Tabela 1: Critérios para seleção dos pacientes.

Criterios de Inclusão	Critérios de Exclusão
Ambos os sexos	Doenças neuromusculares
Idade entre 5 e 11 anos	Síndromes genéticas
Tonsilas Grau III ou IV ^a	Malformações craniofaciais
Alterações craniofaciais que permitissem a ERM ^b	Alterações dentárias que inviabilizassem a ERM ^d
Sinal ou Sintoma clínico para AOS ^c	IAH < 2 eventos/hr
IMC < 25 ^e	

^a Avaliados por Otorrinolaringologistas - de acordo com a escala de Friedman ²⁹

^b Avaliados pelo mesmo ortodontista - mordida cruzada, mordida profunda, palato ogival ou retrognatia mandibular

^c Ronco ou apneia testemunhadas

^d Perdas dentárias, cáries ou problemas periodontais ^e IMC - Índice de Massa Corporal

Desenho do Estudo

As crianças foram selecionadas no ambulatório de otorrinopediatria do Hospital de Clínicas da Universidade Federal de Uberlândia (HCUFU). Foram submetidas a exame de PSG de noite completa em laboratório de sono, espirometria, ecodopplercardiograma colorido, preencheram questionário de qualidade subjetiva de sono (SBQ) e questionário de qualidade de vida (OSA-18). Após o diagnóstico polissonográfico, a inclusão nos grupos (ERM e ADT) ocorreu de forma consecutiva e a randomização foi realizada de forma aleatória por sorteio individual. Após 4 meses da intervenção terapêutica, todos os pacientes repetiram os exames e questionários.

Polissonografia (PSG)

Exame polissonográfico foi realizado em noite completa de sono e interpretado por profissionais previamente treinados utilizando o equipamento ALICE 6 (Respironics®). Canais de eletroencefalograma (EEG) (C3/A2, C4/A1, O1/A2, O2/A1), eletrooculograma bilateral (EOG) e eletromiografia submentoniana (EMG) foram utilizadas para realização do estagiamento do sono. O fluxo aéreo foi avaliado utilizando canula nasal com transdutor de pressão, e o termistor foi utilizado para respiração oral e nasal. Os movimentos torácicos e abdominais foram medidos utilizando pletismografia de indutância não calibrada, a saturação da oxihemoglobina foi avaliada medindo oximetria de pulso e o ronco foi medido por microfone traqueal. A posição do sono foi determinada utilizando sensor de posição. Utilizou-se também o Eletrocardiograma (ECG - V2 modificado). O estagiamento do sono foi realizado de acordo com o critério de Rechtschaffen and Sales.

³⁰ Os eventos respiratórios foram analisados de acordo com a *American Academy of Sleep Medicine (AASM)*. ³¹

O índice de apneia / hipopnéia obstrutiva do sono (IAH) foi utilizado como a medida para diagnóstico e classificação de AOS. Foi considerado como portador de AOS leve o paciente que apresentou $1 < \text{IAH} \leq 5$ eventos/hora de sono, AOS moderada o $5 < \text{IAH} \leq 10$ e AOS grave, quando o $\text{IAH} \geq 10$ eventos/hora de sono.

A apneia em crianças foi definida como esforço respiratório contínuo com uma terminação absoluta do fluxo de ar através do nariz e da boca, com duração de 2 ou mais ciclos respiratórios consecutivos. A hipopnéia obstrutiva foi definida como um evento respiratório anormal com pelo menos 30% de redução no fluxo de ar, juntamente com uma estimulação ou dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$ da linha de base. O IAH foi definido como o número total de apneias e hipopneias por hora de sono eletroencefalográfico e registrado na análise.³¹

Espirometria

A espirometria foi realizada por técnicos treinados e analisados por um único médico pneumologista cego para o estágio e evolução terapêutica. O exame foi executado antes e após a administração de broncodilatador, de acordo com os critérios da *American Thoracic Society (ATS)* para avaliar a sobreposição da AOS e distúrbios obstrutivos pulmonares. ³²

Ecodopplercardiograma

O ecodopplercardiograma convencional transtorácico foi realizado por médico cardiologista treinado, não tendo conhecimento do estágio e evolução terapêutica dos tratamentos. Sendo executado de acordo com os critérios da Academia Americana de cardiologia, para investigar hipertensão pulmonar, funcionamento de ventrículo

direito e *corpulmonare*.³³ Os pacientes não apresentavam sinal ou sintoma clínico de cardiopatia.

Avaliação Subjetiva

Os pais/cuidadores responderam a dois questionários. O *Obstructive Sleep Apnea - 18* (OSA - 18)³⁴, que avalia de forma específica a qualidade de vida de crianças portadoras de AOS e o *Sleep Behaviour Questionnaire* (SBQ)³⁵, para avaliar a qualidade subjetiva de sono das crianças. Para ambos, o escore elevado revela maior comprometimento de qualidade de vida e sono respectivamente. Os examinadores foram treinados e calibrados para o preenchimento dos questionários, os mesmos não tinham conhecimento dos resultados dos exames e da evolução terapêutica.

Adenotonsilectomia

A cirurgia foi realizada atendendo as recomendações da academia americana de otorrinolaringologia³⁶, pela equipe de otorrinolaringologia do hospital de clínicas da Universidade Federal de Uberlândia, sob e supervisão de tutores altamente treinados e qualificados. As crianças foram submetidas a anestesia geral em ambiente médico- hospitalar. A dissecação das tonsilas foi realizada sob visão direta por meio de acesso oral associadas a curetagem das adenóides no mesmo ato cirúrgico.

Expansão Rápida da Maxila (ERM)

A ERM foi realizada por um único ortodontista treinado e qualificado, através do aparelho HIRAX modificado fixo na arcada

superior (Figura 1). A ativação inicial foi composta de quatro quartos de volta (cada quarto de volta corresponde a 0,25 mm), finalizando uma volta completa do parafuso expansor ou 1,00 cm de expansão. Como método de ativação diária, o aparelho recebeu uma volta, duas vezes ao dia, durante aproximadamente dez dias, dependendo da atresia maxilar apresentada por cada paciente. O limite máximo de ativação ocorreu quando a cúspide palatina de molares superiores entraram em contato com a cúspide vestibular de molares inferiores. Neste momento a expansão maxilar foi suspensa, o parafuso foi travado e o paciente retornava mensalmente para avaliação até completarem 4 meses. Informamos que não houve possibilidade de cegamento, mas o operador não tinha contato com os exames de polissonografia.

Figura 1 : Aparelho tipo HIRAX modificado



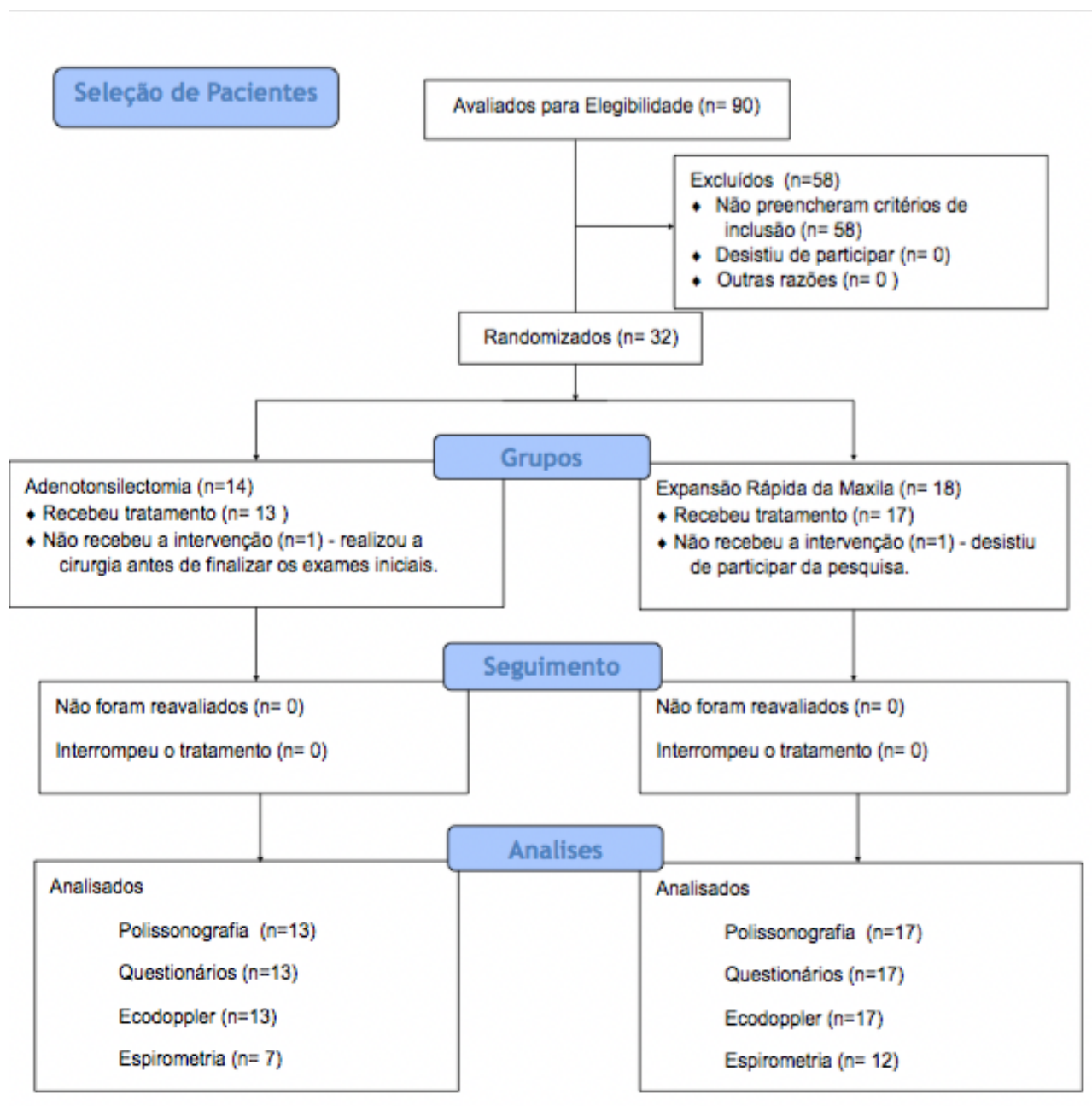
Análise Estatística

A análise estatística foi realizada no programa SPSS (versão 21.0 para Windows). Para verificação da normalidade das variáveis contínuas foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov. Foi utilizado o Z score para a padronização dos dados que não seguiam a curva da normalidade. Para a caracterização dos grupos foi utilizada a análise descritiva por meio de médias $\pm$ desvios-padrão. Para a análise das variáveis de polissonografia, questionários e dos parâmetros da espirometria foi utilizado o teste do Modelo Linear Geral (GLM) medidas repetidas para comparação entre os grupos com o tratamento. Para a análise transversal, foi assumido o teste GLM univariado. A análise das variáveis categóricas foi realizada pelo teste de Qui-Quadrado e quando necessário Teste de Fisher. O valor de significância adotado foi de $\alpha \leq 0.05$.

Resultados

32 crianças foram selecionadas de acordo com os critérios de inclusão e exclusão previamente estabelecidos (Tabela 1) e completaram o estudo: 17 no grupo ERM e 13 no grupo adenotonsilectomia. (Figura 2).

Figura 1 - Desenho Experimental



!43

Os pacientes apresentaram idade, sexo, IMC e IAH similares entre os grupos previamente à intervenção terapêutica (Tabela 2).

Tabela 2 - Tabela descritivos dos dados entre os grupos

	ADT (n=13)	ERM (n=17)	P
Idade	8,15 ± 2,11	8,50 ± 2,00	0,68
Sexo Feminino	5 (38,5%)	8 (61,5%)	0,26
IMC (kg/m²)	16,72 ± 3,92	19,60 ± 4,90	0,11

IAH (eventos/h)	9,20 ± 6,82	12,70 ± 7,78	0,22
------------------------	-------------	--------------	------

Parâmetros Polissonográficos

Com relação aos parâmetros polissonográficos a amostra apresentou-se homogênea para os dois tratamentos propostos antes das intervenções e demonstraram uma melhora significativa nos níveis de saturação (REM - $p=0,01$, NREM - $p=0,01$) e no IAH ($p < 0,001$ / IAH em REM - $p=0,001$ / IAH em NREM $p < 0,001$) após os tratamentos. Os demais parâmetros polissonográficos não apresentaram diferenças estatisticamente significantes. A tabela 3 demonstra

normalização do IAH após o tratamento para as duas intervenções para a amostra total e de acordo com a gravidade previamente ao tratamento.

Tabela 3: Comparação de sucesso do tratamento da AOS entre os grupos

	Adenotonsilectomia			ERM		
	Pre- tto	Pos- tto IAH < 1	%	Pre- tto	Pos- tto IAH < 1	%
Leve	6	4	60%	3	1	33%
Moderado	2	0	0%	3	1	33%
Grave	5	2	40%	11	2	18,18%
Total	13	6	46,15%	17	4	23,52%

Avaliando de forma independente as duas intervenções, não foi observada grau de superioridade de tratamento entre elas em nenhum parâmetro analisado (tabela 4). Ambas foram significativas em: saturação em NREM (ADT $p = 0,006$ e ERM $p= 0,03$), IAH (ADT $p=0,003$ e ERM $p=0,007$), IAH em REM (ADT $p=0,02$ e ERM $p= 0,01$) e no IAH em NREM (ADT $p=0,002$ e ERM p

!44

$= 0,005$) . De forma adicional, a ERM apresentou melhora também nos níveis de saturação durante o sono REM ($p=0,02$).

Tabela 4 - Avaliação Polissonográfica entre os grupos:

Variável	Adenotonsilectomia (n=13)	Expansão Rápida da Maxila (n=17)	Temp	Interac
----------	---------------------------	----------------------------------	------	---------

variáveis	Pré Tratamento	Pós Tratamento	P	Pré Tratamento	Pós Tratamento	P	tempo	interação
Sat Med Desp	89,33±28,16	89,67±28,25	0,46	97,47±0,87	97,47±1,23	1,00	0,57	0,57
Sat Min Desp	82,42±25,99	84,50±26,67	0,32	86,47±9,32	88,35±9,01	0,28	0,15	0,94
SAT REM	97,33±0,98	97,83±0,72	0,12	97,00±1,84	97,65±1,37	0,02*	0,01*	0,72
SAT NREM	96,83±0,94	97,58±0,79	0,006*	97,00±1,17	97,47±1,01	0,03*	0,01*	0,40
IAH	9,21±6,83	2,58±1,56	0,003*	12,71±7,79	7,69±7,24	0,007*	<0,001*	0,54
IAH REM	11,93±14,43	4,10±2,67	0,02*	14,52±8,99	7,21±8,94	0,01*	0,001*	0,90
IAHNREM	9,02±6,69	2,29±1,60	0,002*	12,81±7,68	7,62±7,04	0,005*	<0,001*	0,56
TTR	498,33±51,29	484,42±39,93	0,35	494,47±37,86	472,12±37,13	0,08	0,07	0,60
TTS	455,17±66,81	452,04±51,20	0,87	466,26±38,87	441,26±36,38	0,12	0,26	0,38
Eficiência	92,78±8,24	94,95±7,45	0,50	96,25±2,51	93,58±11,00	0,32	0,90	0,25
Latencia do sono	7,17±10,94	17,50±31,49	0,56	15,51±41,20	27,85±54,68	0,41	0,33	0,93
Temp Vig	33,42±37,88	23,79±33,49	0,33	18,26±12,32	17,21±14,99	0,89	0,40	0,50
Despertares	63,50±33,80	75,42±36,41	0,27	71,18±29,03	78,00±33,21	0,45	0,18	0,71
ID	9,60±4,12	11,67±4,70	0,16	9,96±4,24	12,27±6,10	0,14	0,05*	0,91
E1	4,15±5,08	21,32±12,16	0,07	2,96±2,69	12,77±7,08	0,35	<0,001*	0,07
E2	21,32±12,16	17,18±9,36	0,23	12,77±7,08	15,79±7,57	0,29	0,80	0,11
E3	62,36±14,17	67,24±12,37	0,33	67,84±9,12	67,25±9,37	0,89	0,51	0,41

!45

REM	13,01±4,62	13,87±5,18	0,69	16,42±6,88	14,91±5,46	0,42	0,82	0,41
MPMT	1,60±0,70	1,92±1,99	0,52	1,88±1,33	1,48±0,97	0,34	0,89	0,27

Media FC	82,00±12,75	77,08±5,36	0,11	79,90±9,42	80,99±10,46	0,66	0,33	0,13
Freq mais elevada sono	96,50±13,57	91,42±5,62	0,18	95,12±9,47	97,88±13,53	0,38	0,63	0,12
Frequencia mais elevada gravação	99,83±13,48	93,75±6,65	0,07	97,59±9,37	99,59±12,82	0,46	0,34	0,06

Teste do Qui Quadrado, $p < 0,05$

Questionário sobre o comportamento do sono (SBQ)

A amostra total melhorou de forma significativa o comportamento durante o sono ($p=0,01$), entretanto quando analisamos de forma independente, apenas a adenotonsilectomia apresentou uma melhora estatisticamente significante ($p= 0,009$).

Tabela 5 - Dados do SBQ

Teste GLM medidas repetidas, $p < 0,05$

Questionário de qualidade de vida (OSA-18)

A média de escore na mostra total antes do tratamento foi de 77,26 (impacto moderado) e no pós-operatório, de 54,92 (impacto baixo), demonstrando melhora significativa na qualidade de vida de todas as crianças. ($p < 0,001$). De forma independente, tanto a adenotonsilectomia quanto a ERM revelam parâmetros de melhora significativa (tabela 6). Entretanto a adenotonsilectomia se mostrou superior no escore total do questionário, nos sintomas durante o sono e na opinião dos informantes (Tabela 5).

Tabela 6 - Dados do questionário OSA-18

--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

TOTAL (N=30)			ADT (N=13)			ERM (N=17)			P ADT X ERM
Pré-tto	Pós-tto	P	Pré-tto	Pós-tto	P	Pré-tto	Pós-tto	P	

73,13± 13,20	64,06± 15,55	0,01 *	72,62± 13,86	58,54± 16,32	0,009 *	73,53 ± 13,10	68,29± 13,97	0,23	0,01*

!46

OSA-18	Total (n=30)			ADT (N=13)			ERM (N=17)			P ADT X ERM
	Pré-tto	Pós-tto	P	Pré-tto	Pós-tto	P	Pré-tto	Pós-tto	P	
Impacto total	77±26 ± 23,86	54,92± 2 2,17	<0,001 *	79,23± 22,27	45,85± 22,43	<0,001 *	74,73± 26,36	62,80 ± 19,34	0,04*	0,01*
Distúrbio do sono	19,10± 6,83	10,46± 5 ,65	<0,001 *	20,69± 5,95	8,08± 4,17	<0,001 *	17,93± 7,50	12,53 ± 6,05	0,009*	0,01*
Sintoma físico	20,78± 4,92	13,78± 6 ,52	0,001*	21,20± 4,78	13,00± 6,68	0,001*	21,36± 5,05	17,18 ± 5,95	0,05*	0,18
Problema emocional	11,70± 6,50	8,85± 4,45	0,04*	11,33± 6,34	8,83± 4,51	0,19	11,57± 6,74	8,86± 4,49	0,13	0,93
Problema do cotidiano	12,00± 4,60	9,90± 3,80	0,08	12,08± 3,95	9,15± 4,12	0,06	11,60± 5,46	10,60 ± 3,54	0,49	0,37
Opinião do informante	20,00± 6,30	14,89± 7 ,70	0,003*	19,69± 6,80	10,15± 6,72	<0,001 *	20,07± 5,99	19,07 ± 6,29	0,60	0,005*

Teste GLM medidas repetidas, p<0,05

Espirometria

Todos os 30 pacientes foram submetidos a prova de função pulmonar (espirometria) pré e após o uso de broncodilatador, antes e após cada tratamento. Entretanto, devido à dificuldade de execução e idade baixa, algumas crianças não conseguiram completar de forma efetiva o exame. Somente foram incluídas na análise estatística, as crianças que conseguiram realizar as quatro espirometrias (adenotonsilectomia (n=7) e ERM (n=12)). Os dados mostram que não houve diferenças estatisticamente significantes no antes e após o tratamento da amostra total, em nenhum dos parâmetros analisados. Apesar dos resultados não terem sido estatisticamente significantes, observou-se que 2 dos pacientes portadores de AOS grave (IAH>15), apresentavam também grau moderado de obstrução pela espirometria, e após a ERM, apesar de não terem atingido a normalização do IAH , reduziram em mais de 50% o seu índice e passaram a apresentar um grau leve de obstrução.

Ecocardiograma

Nenhuma criança apresentava sinais ou sintomas de doenças cardiovasculares. O ecodoplercardiograma demonstrou que independente do IAH apresentado antes ou após as intervenções, seus parâmetros, embora tenham sofrido algumas variações estatisticamente significantes após a adenotonsilectomia (tamanho do ventrículo direito



!47

($24,00 \pm 13,22$ para $21,20 \pm 7,93$ $p=0,03$) e diminuição na fração de ejeção ($71,30 \pm 6,22$ para $54,90 \pm 27,39$ $p=0,04$), se mantiveram dentro dos padrões de normalidade.

Discussão:

Nossos resultados sugerem que em amostra de crianças não obesas, portadoras de AOS, hipertrofia tonsilar e alterações craniofaciais, tanto a adenotonsilectomia quanto a ERM melhoram de forma significativa o IAH e os níveis de oxigenar durante o sono após as intervenções. Entretanto a cirurgia se mostra superior nos índices de qualidade de vida e parâmetros subjetivos do sono, enquanto que tanto o ecodoplercardiograma quanto a espirometria não apresentaram diferença para as terapêuticas avaliadas.

A remoção das tonsilas e das adenóides é o tratamento padrão ouro para AOS na infância e é frequentemente utilizado como primeira escolha nestes pacientes.³⁷ O fator limitante é a dificuldade de acesso, o alto custo e os riscos cirúrgicos.³⁸ Opções terapêuticas que sejam seguras, efetivas, acessíveis e de custo reduzido são necessárias. A ERM, tem se mostrado satisfatória para melhorar os sinais e sintomas clínicos da AOS nas crianças portadoras de alteração craniofacial pertinentes com sua execução.²⁵⁻²⁸ Embora a adenotonsilectomia melhore a permeabilidade nasal e faríngea, ela não corrige as alterações morfológicas comuns na criança respiradora oral, tais como: hipotonia de mandíbula, palato duro elevado além de alterações posturais e mastigatórias, que são comuns também no apneico adulto.³⁹ Pereira e colaboradores

demonstraram o efeito positivo no crescimento craniofacial de crianças submetidas a ERM após a cirurgia de adenotonsilectomia em comparação às que não realizaram o tratamento ortodôntico subsequente.³⁹ Considerando desta forma, a correção das alterações craniofaciais poderiam inclusive proteger para a AOS na fase adulta.

Embora os dois tratamentos tenham reduzido de forma significativa o número de eventos respiratórios durante o sono, apenas 46 % das crianças submetidas à cirurgia e 24% das crianças submetidas à ERM alcançaram índices de normalidade após o tratamento (Tabela 3) corroborando com dados representados em revisões sistemáticas e metanálises publicadas recentemente sobre estas abordagens terapêuticas.²⁶ Guillemineault e colaboradores, em estudo semelhante demonstrou também que apenas uma das intervenções, de forma isolada, não foi efetiva para a normalização dos índices respiratórios durante o sono.⁴⁰ Embora Pia Villa ⁴¹ e colaboradores tenham encaminhado os pacientes portadores de AOS grave para a ADT e os portadores de um nível mais

148

brando da doença para a ERM, nossos resultados corroboram com estes autores, uma vez que eles também observaram a normalização do IAH em cerca de 40% das crianças submetidas à cirurgia. Esta mesma autora ⁴¹ descreve que 4 pacientes submetidos à ERM tiveram o IAH aumentado após a intervenção, fato também observado em 3 dos nossos 17 pacientes encaminhados para o tratamento ortodôntico. É importante ressaltar, que embora o IAH tenha aumentado, os níveis de saturação no tempo total de sono, bem como no sono REM e NREM se mantiveram constantes e em um destes pacientes teve o aumento de 2 pontos percentuais. Desta forma podemos dizer que talvez o IAH, de forma isolada, possa não ser um bom critério de escolha para o melhor tratamento a ser adotado. Esta condição pode ser justificada pela variabilidade polissonográfica entre as noites ou ainda pela maior ocorrência de reações alérgicas (respiratória) comum nestas crianças que devido a inflamação da VAS favorecem ainda mais os eventos obstrutivos. ⁴¹

Quando nós analisamos os resultados obtidos pelo questionário OSA - 18 confirmamos o que literatura já tem relatado, o tratamento melhora a qualidade de vida das crianças.⁴³⁻⁴⁶ Entretanto não é do nosso conhecimento outro estudo que tenha comparado o efeito terapêutico da ADT e da ERM na qualidade de vida de crianças com AOS. Nossos resultados demonstram superioridade do tratamento cirúrgico no score total, no comportamento durante o sono (ronco, apneias testemunhadas e despertares) e na opinião dos responsáveis (o quanto a condição de saúde geral da criança ainda preocupa os responsáveis), com certeza os critérios clínicos mais importantes na anamnese dirigida para sono. Não existe dúvidas quanto a validade de utilização do IAH no diagnóstico da AOS. Entretanto, até que ponto os parâmetros subjetivos do sono e de qualidade de vida podem contribuir para se estabelecer primariamente um tratamento mais ou menos invasivo, ou ainda se prever o sucesso terapêutico, merecem ser mais investigados.

Sabendo que a AOS persistente pode causar hipoxemia crônica e hipercapnia podendo levar a uma disfunção no ventrículo direito e hipertensão pulmonar⁴⁷, investigou-se parâmetros ecodopplercardiográficos e espirométricos antes e após ambas as intervenções terapêuticas. O objetivo destes exames foi detectar possíveis alterações e correlaciona-las com os achados polissonográficos. Embora tenha-se observado variações estatisticamente significantes eles se mantiveram dentro dos padrões de normalidade. Sendo assim, a amostra estudada, não apresentou alterações ecodopplercardiográficas ou espirométricas previamente ao estudo, e se manteve dentro dos padrões de normalidade após as intervenções terapêuticas. Porém o fato de alterações significativas terem ocorrido, demonstram o potencial de ação das intervenções nas condições clínicas dos pacientes, sugerindo que, mesmo alterações

!49

significativas não terem sido observadas, os estudos se mostraram importantes em casos graves, com sérios riscos a saúde de pacientes pediátricos se não devidamente visto ou tratados. Nesse estudo foi observado para dois pacientes em exames de espirometria e para uma paciente no exame cardiológico que o tratamento cirúrgico ou de expansão foi efetivo para melhoras

pulmonares e cardíacas. Estudos futuros devem avaliar o efeito das duas modalidades de tratamento exclusivamente nessas populações e observar a integridade dos seus efeitos concomitantes com outras formas clássicas de tratamento. Esta hipótese se baseia também na melhora observada em pacientes adultos apneicos portadores de comprometimento cardiovascular, que após tratados para AOS, quer seja por CPAP ou aparelho reposicionador mandibular, apresentam melhora também nestas comorbidades.⁴⁸ Nesse momento associamos esses resultados de eco e espirometria com qualidade de vida desses pacientes e mostramos a importância da associação de informações subjetivas com os sinais clínicos. O comprometimento clínico geral das crianças incluídas neste estudo dificultou tanto a execução dos exames de espirometria, uma maior dificuldade durante os exames de polissonografia, como também da cirurgia de ADT.

A literatura tem descrito o potencial terapêutico da ERM para AOS nos parâmetros polissonográficos, entretanto mais estudos são necessários para se verificar a normalização de alterações cardiovasculares, pulmonares e metabólicas em pacientes que aprendem estas condições comprometidas pela doença.

Conclusão

Nossos resultados demonstram que para crianças de 5 a 11 anos, não obesas, portadoras de hipertrofia de tonsilas e alterações craniofaciais, tanto a ADT quanto a ERM melhoram o IAH mas não são totalmente efetivas na sua normalização, quando realizadas de forma isolada. Embora os dois tratamentos melhorem a qualidade de vida e os parâmetros subjetivos do sono, a adenotonsilectomia demonstra superioridade terapêutica nestes parâmetros.

Referencias Bibliográficas

1. da Silva TGC, Pompéia S, Miranda MC, Cognitive and behavioral effects of obstructive sleep apnea syndrome in children: A systematic literature review, Sleep Medicine (2018), doi: 10.1016/j.sleep.2017.12.020. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2017.12.020>
2. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. Pediatrics 58 (1976) 23–30.

3. Lin H-C (ed): Sleep-Related Breathing Disorders. Adv Otorhinolaryngol. Basel, Karger, 2017, vol 80, pp 136–144. <https://doi.org/10.1159/isbn.978-3-318-06065-2>
4. Choi JH, Kim EJ, Choi J, Kwon SY, Kim TH, Lee SH, et al. Obstructive Sleep Apnea Syndrome: A Child Is Not Just a Small Adult. Ann OtolRhinolLaryngol. 2010 Oct;119(10):656-661. <https://doi.org/10.1177/000348941011901002>
5. Guilleminault C, Stoohs R. Chronic snoring and obstructive sleep apnea syndrome in children. Lung. 1990;168 Suppl: 912–919. <https://doi.org/10.1007/BF02718227>
6. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. Sleep, v.27, n.5, p.997-1019, 2004. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.5.997>
7. Alonso-Álvarez ML, Brockmann PE, Gozal D. Tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño en niños: más opciones, más confusión. Arch Bronconeumol. 2017. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2017.12.011>
8. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al., American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. Pediatrics. 2012;130:576–84. <https://doi.org/10.1542/peds.2012-1671>
9. Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: Diagnosis and management. Eur Respir J. 2016;47:69–94. <https://doi.org/10.1183/13993003.00385-2015>
10. Kohli N, DeCarlo D, Goldstein NA, Silverman J. Asthma outcome safter adenotonsillectomy: a systematic review. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2016;90:107–112. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.08.030>
11. Teo D, Mitchel RB. Systematic review of effects of adenotonsillectomy on cardiovascular parameters in children with obstructive sleep apnea. Otolaryngol Head Neck Surg. 2013;148:21– 28. <https://doi.org/10.1177/0194599812463193>
12. Weber SAT, Carvalho RP, Ridley G, Williams K, El Dib R. A systematic review and meta- analysis of cohort studies of echocardiographic findings in OSA children after adenotonsillectomy. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2014;78:1571–1578. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2014.07.021>

13. Ehsan Z, Ishman SL, Kimball TR, Zhang N, Zou Y, Amin RS. Longitudinal cardiovascular outcomes of sleep disordered breathing in children: a meta-analysis and systematic review. *Sleep*. 2017;40:1–17. <https://doi.org/10.1093/sleep/zsx015>
14. Loffredo L, Zicari AM, Occasi F, Perri L, Carnevale R, Angelico F, et al. Endothelial dysfunction and oxidative stress in children with sleep disordered breathing: role of NADPH oxidase. *Atherosclerosis*. 2015;240:222–227. <https://doi.org/10.1016/j.atherosclerosis.2015.03.024>
15. Song SA, Tolisano AM, Cable BB, Camacho M. Neurocognitive outcomes after pediatric adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;83:205–210. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.02.011>
16. Anderson IG, Holm J, Homoe P. Obstructive sleep apnea in obese children and adolescents, treatment methods and outcome of treatment. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;87:190–197. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.06.017>
17. Lee CH, Hsu WC, Chang WH, Lin MT, Kang KT. Polysomnographic findings after adenotonsillectomy for obstructive sleep apnoea in obese and non-obese children: a systematic review and meta-analysis. *Clin Otolaryngol*. 2016;41:498–510. <https://doi.org/10.1111/coa.12549>
18. McColley SA, April MM, Carroll JL, Naclerio RM, Loughlin GM. Respiratory compromise after adenotonsillectomy in children with obstructive sleep apnea. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 1992;118(9):940-3. <https://doi.org/10.1001/archotol.1992.01880090056017>
19. AAP - American Academy of Pediatrics. Section on Pediatric Pulmonology. Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics* 2002, 109:704-712. <https://doi.org/10.1542/peds.109.4.704>
20. Kim JH, Guilleminault C. The nasomaxillary complex, the mandible, and sleep-disordered breathing. *Sleep Breath*. 2011 May;15(2):185-93. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0504-2>
21. Villa MP, Bernkopf E, Pagani J, Broia V, Montesano M, Ronchetti R. Randomized controlled study of an oral jaw-positioning appliance for the treatment of obstructive sleep apnea in children with malocclusion. *A J Respir Crit Care Med* 2002, 165:123-27. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.165.1.2011031>

22. Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep* 2004, 27(4):761-6. <https://doi.org/10.1093/sleep/27.4.761>
23. Pirelli P, Saponara M, Attanasio G. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (OSAS) and rhino- tubaric disfunction in children: therapeutic effects of RME therapy. *Prog Orthod* 2005, 6(1):48-61.
24. Principato JJ. Upper airway obstruction and craniofacial morphology. *Otolaryngol Head Neck Surg* 1991, 104:881-90. <https://doi.org/10.1177/019459989110400621>
25. Schütz TC, Dominguez GC, Hallinan MP, Cunha TC, Tufik S. Class II correction improves nocturnal breathing in adolescents. *Angle Orthod.* 2011, 81(2): 222-8. <https://doi.org/10.2319/052710-233.1>
26. Camacho M, Chang ET, Song SA, Abdullatif J, Zaghi S, Pirelli P, et al. Rapid maxillary expansion for pediatric obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Laryngoscope*. 2017;127:1712–9. <https://doi.org/10.1002/lary.26352>
27. Vale F, Albergaria M, Carrilho E, Francisco I, Guimarães A, Caramelo F, et al. Efficacy of rapid maxillary expansion in the treatment of Obstructive Sleep Apnea Syndrome: a systematic review with meta-analysis, *The Journal of Evidence-Based Dental Practice* (2017). <https://doi.org/10.1016/j.jebdp.2017.02.001>
28. Villa MP, Rizzoli A, Miano S, Malagola C. Efficacy of rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 36 months of follow-up. *Sleep Breath.* 2011 May;15(2): 179-84. <https://doi.org/10.1007/s11325-011-0505-1>
29. Friedman M, Ibrahim H, Joseph NJ, (2004). Staging of obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a guide to appropriate treatment. *Laryngoscope* 122: 2850-2854.
30. Rechtschaffen, A. & Kales, A. Manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects. Los Angeles, CA: Brain Information Service / Brain Research Institute, UCLA Press (Publication No 204), 1968.
31. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson AL, Jr, Quan SF. The American Academy of Sleep Medicine (AASM) Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

32. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al. Standardisation of spirometry. *Eur Respir J*. 2005 Aug 1;26(2):319–38.
33. Pearlman AS, Gardin JM, Martin RP, Parisi AF, Popp RL, Quinones MA, et al. Guidelines for optimal physician training in echocardiography. Recommendations of the American Society of Echocardiography Committee for Physician Training in Echocardiography. *Am J Cardiol* 1987;60:158-63. [https://doi.org/10.1016/0002-9149\(87\)91004-6](https://doi.org/10.1016/0002-9149(87)91004-6)
34. Silva VC, Leite AJM. Quality of life in children with sleep-disordered breathing: evaluation by OSA-18. *Rev Bras Otorrinolaringol* 2006;72(6): 747-56. [https://doi.org/10.1016/S1808-8694\(15\)31041-7](https://doi.org/10.1016/S1808-8694(15)31041-7)
35. Batista BHB, Nunes ML. Validação para Língua Portuguesa de Duas Escalas para Avaliação de Hábitos e Qualidade de Sono em Crianças. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006; 12(3):143-148. <https://doi.org/10.1590/S1676-26492006000500006>
36. Baugh RF, Archer SM, Mitchell RB, Rosenfeld RM, Amin R, Burns JJ, et al. Clinical Practice Guideline: Tonsillectomy in Children. *Otolaryngology–Head and Neck Surgery* 144(1S) S1– S30© American Academy of Otolaryngology—Head and Neck Surgery Foundation 2011
37. Reckley LK, Fernandez-Salvador C, Camacho M. The effect of tonsillectomy on obstructive sleep apnea: an overview of systematic reviews. *Nature and Science of Sleep* 2018;10 105–110. <https://doi.org/10.2147/NSS.S127816>
38. Saur JS, Brietzke SE. Polysomnography results versus clinical factors to predict post- operative respiratory complications following pediatric adenotonsillectomy. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2017;98: 136–142. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2017.05.004>
39. Pereira SR1, Weckx LL, Ortolani CL, Bakor SF. Study of craniofacial alterations and of the importance of the rapid maxillary expansion after tonsillectomy. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2012 Apr;78(2):111-7. <https://doi.org/10.1590/S1808-86942012000200017>
40. Guilleminault C, Monteyrol PJ, Huynh NT, Pirelli P, Quo S, Li K. Adenotonsillectomy and rapid maxillary distraction in pre-pubertal children, a pilot study. *Sleep Breath* (2011) 15:173–177. <https://doi.org/10.1007/s11325-010-0419-3>

41. Villa MP, Castaldo R, Miano S, Paolino MC, Vitelli O, Tabarrini A, et al. Adenotonsillectomy and orthodontic therapy in pediatric obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*.
42. Katyal V, Pamula Y, Daynes CN, Martin J, Dreyer CW, Kennedy D, Sampson WJ. Craniofacial and upper airway morphology in pediatric sleep-disordered breathing and changes in quality of life with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013 Dec;144(6): 860-71. <https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.08.015>
43. Rosen CL, Wang R, Taylor HG, Marcus CL, Katz ES, et al. Utility of Symptoms to Predict Treatment Outcomes in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *PEDIATRICS* Volume 135, number 3, March 2015. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-3099>
44. Chervin RD, Ruzicka LD, Giordani BJ, Robert A. Weatherly RA, et al. Sleep-Disordered Breathing, Behavior, and Cognition in Children Before and After Adenotonsillectomy. *PEDIATRICS* Volume 117, Number 4, April 2006. <https://doi.org/10.1542/peds.2005-1837>
45. Garetz SL, Mitchell RB, Parker PD, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, et al. Quality of Life and Obstructive Sleep Apnea Symptoms After Pediatric Adenotonsillectomy. *PEDIATRICS* Volume 135, number 2, February 2015. <https://doi.org/10.1542/peds.2014-0620>
46. Zhao G, Li Y, Wang X, Ding X, Wang C, Xu W et al. The predictive value of polysomnography combined with quality of life for treatment decision of children with habitual snoring related to adenotonsillar hypertrophy. *European Archives of OtoRhinoLaryngology*.
47. Weber SAT, Carvalho RP, Ridley G, Williams K, El Dib R. A systematic review and meta-analysis of cohort studies of echocardiographic findings in OSA children after adenotonsilectomy. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology* 78 (2014) 1571–1578.
48. Dal-Fabbro C, Garbuio S, D'Almeida V, Cintra FD, Tufik S, Bittencourt L. Mandibular advancement device and CPAP upon cardiovascular parameters in OSA. *Sleep Breath*. 2014 Dec; 18(4):749-59. doi: 10.1007/s11325-014-0937-5. <https://doi.org/10.1007/s11325-014-0937-5>

2.2 Capítulo 2 Salivary Diagnostic Biomarkers For Obstructive Sleep Apnea - A Systematic Review

Cunha, TCA; Magalhães, MCM; Almeida, FR; Cunha, TM; Fernandes-Neto, AJ; Silva, RS; Simamoto-junior, PC.

ABSTRACT:

Obstructive sleep apnea (OSA) is a highly prevalent disease, affecting individuals of all ages, and is a risk factor for cognitive disorders, metabolic disorders and cardiovascular diseases. Despite its impact on general health and quality of life, it remains underdiagnosed due to the high costs, and limited access to polysomnography. The aim of this systematic review was to evaluate the diagnostic value of salivary biomarkers in OSA compared to full-night polysomnography performed in a sleep laboratory. Studies that compared healthy individuals and those with apnea, were based on polysomnographic results, and without restriction on age, language or year of publication were eligible for inclusion. This review was registered in PROSPERO under the number: CRD42016037278, adhered to the PRISMA check list and used QUADAS as a tool to evaluate methodological quality and calculate the risk of bias. We consulted: PubMed, Embase, MEDLINE, LILACS, BBO-ODO, Cochrane and Google scholar. We found 232 studies, 15 of which were included for detailed analysis and extraction of salivary biomarker diagnostic predictors for OSA. However, 13 were excluded because they did not report sensitivity and specificity. This review suggests that α -amylase and the alpha-2-HS- glycoprotein protein are potential salivary biomarkers. However, the lack of studies validating these findings makes it difficult to use them in clinical practice. Salivary biomarkers associated with the phenotypic pattern of OSA are a potential simple, low-cost alternative diagnostic method.

KEYWORDS:

Saliva; Polysomnography; sleep-disordered breathing; Sleep Apnea, Obstructive; salivary biomarkers

Introduction

Obstructive Sleep Apnea (OSA) is a sleep-related respiratory disorder characterized by recurrent episodes of total (apnea) or partial obstruction (hypopnea) of the upper airway, leading to intermittent hypoxia and frequent awakenings. It is a chronic and progressive disease. [1-4] In childhood, it is associated with behavioral problems and cognitive deficit. Obstructive sleep apnea is a highly prevalent clinical disorder, affecting around 32.9% of the population. [5] With the evolution of the disease, adults present an increased risk for cardiovascular diseases (systemic arterial hypertension, and endothelial dysfunction, in addition to changes in the left ventricle), insulin resistance, dyslipidemia, nocturnal enuresis and excessive daytime sleepiness, which increases the risk for accidents. [1-4] The phenotype for OSA remains unclear. As OSA has been linked to detrimental aspects of health, such as an increase risk factors for cognition, cardiovascular and metabolic alterations, it is suggested that patients with these systemic diseases are also stronger candidates for the disease.

The International Classification of Sleep Disorders states that the diagnosis of OSA involves specific questionnaires, clinical history, physical examination and classical polysomnography (PSG). [6] Full- night PSG in a specialized sleep laboratory, monitored by trained professionals is the gold standard diagnosis. This test allows the evaluation of the electroencephalogram (EEG), electrooculogram (EOG), non-invasive chin and lower limb electromyography (EMG), oronasal flow measurements, thoracic-abdominal movement, electrocardiogram (ECG), oximetry pulse and body position. The results of the PSG can be used to calculate the apnea-hypopnea index (AHI), oxyhemoglobin desaturation, percentages of sleep stages, sleep efficiency and

fragmentation, and sleep fragmentation attributed to respiratory events.

Underdiagnosed obstructive sleep apnea remains a major public health burden [7] despite recent progress in the technologies available for its diagnosis. [8] It is important to bear in mind that OSA can occur and progress over relatively short periods of time, so it is important to find a diagnostic platform that allows frequent tests. [9] The relative complexity, low access and high costs of polysomnography (PSG) (the gold-standard method for diagnosing obstructive sleep apnea), mean that the construction of a rapid, low-cost diagnostic platform would bring important benefits. This type of platform would not only allow an earlier diagnosis for many patients, but for others it might be a diagnosis they would never have otherwise received. This would allow faster treatment, reducing its impact on the individual's clinical condition and quality of life, as well as reducing health costs.

Knowledge about the use of saliva as a diagnostic fluid for chronic diseases has exponentially increased in recent years. The simplicity of collection, the reduced cost, the ease of storage and transportation, the ability to collect a sample without pain and with less risk of contamination, demonstrate that this is a promising technique for routine clinical use. [10]

The aim of this systematic review was to evaluate the diagnostic value of salivary markers in OSA compared to the full-night polysomnography performed in sleep laboratories. The clinical question in our study was: "Is there any kind of salivary biomarker that allows the early diagnosis of OSA?"

Materials and Methods

Search Strategy

This review was conducted using the PRISMA Statement guidelines (www.prisma-statement.org) and registered in PROSPERO (CRD 42016037278). A detailed search was carried out in the following databases: Cochrane, Embase, MEDLINE, BBO-ODO, PubMed, LILACS and the gray literature was accessed through Google Scholar. The search strategy used the MeSH terms (www.nlm.nih.gov/mesh/meshhome.html) described in Table 1. We included studies published before MARCH 12, 2016. A manual search was also performed to add other articles that were not tracked in the electronic search.

Table 1 - MeSH Terms

EMBASE	MARCH 12, 2016	(‘saliva’/exp OR ‘saliva’) AND ((‘sleep apnea’ or ‘obstructive apnea’ OR ‘obstructive airway disease’OR ‘obstructive apnea hypopnea index’ OR ‘obstructive apnea index’ OR ‘apnea’) OR (‘sleep apnoea’ or ‘obstructive apnoea’ OR ‘obstructive airway disease’OR ‘obstructive apnoea hypopnea index’ OR ‘obstructive apnoea index’ OR ‘apnoea’))
PUBMED	MARCH 12, 2016	("saliva"[MeSH Terms] OR Salivary) AND (((((((("Sleep Apnea, Obstructive"[Mesh]) OR (obstructive sleep AND (apnoea OR apnea)) OR (sleep AND (breathing disorder* OR respiratory disorder*))))))))
MEDLINE	MARCH 12, 2016	(tw:(saliva)) AND ((tw:(apnea) OR (tw: (apnoea))
LILACS		
BBO – ODONTOLOGIA		
GOOGLE SCHOLAR		
COCHRANE		

Eligibility Criteria

We included studies that evaluated the efficacy of salivary biomarkers to predict the presence of obstructive sleep apnea without language restriction. The elements of the PECOS question used to guide the development of this review and the search in the literature were: Population (P) = Patients diagnosed with OSA; Exposure (E) = collection of saliva concomitant with polysomnography; Comparator (C) = OSA x healthy; Outcome (O) = presence of salivary biomarker for diagnosis of OSA; Study design (S) = clinical trials, case-control studies, cross-sectional studies, or cohort studies published in scientific journals.

Inclusion criteria were: Studies that distinguished patients with OSA from control subjects; Full night polysomnography in a sleep laboratory (gold standard); salivary biomarkers; any language, age, gender and year of publication; prospective and retrospective studies. The diagnosis of OSA should be made through full-night polysomnography performed in a sleep laboratory, accompanied by salivary collection for the determination of some type of biomarker with the objective of diagnosing OSA. The studies analyzed included an index test to predict the presence or absence of OSA compared to the diagnostic reference standard (PSG). Adults who presented an AHI (Apnea and

Hypopnea Index) higher than 5 events per hour of sleep and children who had AHI greater than 1 event per hour of sleep were considered as having OSA, and different studies have focuses on different ranges of disease severity.

The following studies were excluded: 1) those that were not research articles such as reviews, letters to the editor, book chapters, conference abstracts and personal opinions; 2) those that used others body fluids instead of saliva as the

diagnostic sample to monitor patients with OSA; 3) Diurnal and/or divergent type I polysomnography; 4) Patients with craniofacial deformities, genetic syndrome or neuromuscular diseases. The manual search was done by one of the researchers (MCMM) from the references of the pre-selected articles.

Study Selection and Quality Assessment

The study selection was completed in two phases. In phase one, two authors (TCAC and MCMM) independently reviewed the titles and abstracts of all studies. These authors selected articles that appeared to meet the inclusion criteria based on their titles and abstracts. In phase 2, the full-text articles were reviewed to confirm their eligibility. Any disagreement in either phase was resolved by a third author (TMC).

Critical Evaluation and Data Collection

The data extraction was performed independently by the two reviewers (TCAC and MCMM) from the complete texts included in the quantitative analysis. The following items were extracted: author and year of publication; title; journal in which published; study design; number of participants in the survey; type of biomarker analyzed; method of biomarker analysis; results obtained; conclusion after the analysis of the biomarker studied.

Risk of Bias in Individual Studies

The evaluation of methodological quality was conducted according to the Cochrane DTA working group guidelines (<http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>) using the QUADAS-2 tool (Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies) (Appendix A). QUADAS-2 assesses both the internal and external !58

validity of a study in four key domains: patient selection, index test, reference standard, and flow and timing. The first three domains are also assessed in terms of concerns regarding applicability. The risk of bias and concerns regarding applicability are judged as "low", "high" or "unclear" for each domain. When the study presents two or more domains as high risk, it is designated as being at high risk of bias. If the study presents only one domain as high risk, it is designated as a medium risk of bias, and in cases where it does not present any high risk, it is considered as low risk of bias. [11] In this investigation, the QUADAS datasheet was independently completed by two authors (MCMM and TCAC).

In phase one of the study selection, 232 articles were identified across the seven databases (54 – PubMed; 2 – LILACS; 58 – MEDLINE; 91 – EMBASE; 1- BBO- ODO; 7- Cochrane; and 19 – Google Scholar). After removing the duplicates, 134 articles remained. (Appendix B) After the exclusion of irrelevant articles based on the reading of titles and abstracts, 40 studies were selected for full-text reading. 94 articles were excluded at this stage (27 did not use salivary biomarker, 40 did not evaluate OSA, 9 were literature reviews, 6 were related to patients with some genetic alteration, 5 were case reports, and 7 studies did not use PSG as the gold standard). Of the 40 studies, 25 were excluded because they were irrelevant to the study and 15 were selected for detailed analysis, filling in the QUADAS form and extracting the salivary biomarkers. A flowchart of the selection process is presented in Figure 1, and the data of the 15 articles are described in Table 2.

FIGURE 1 – Flowchart

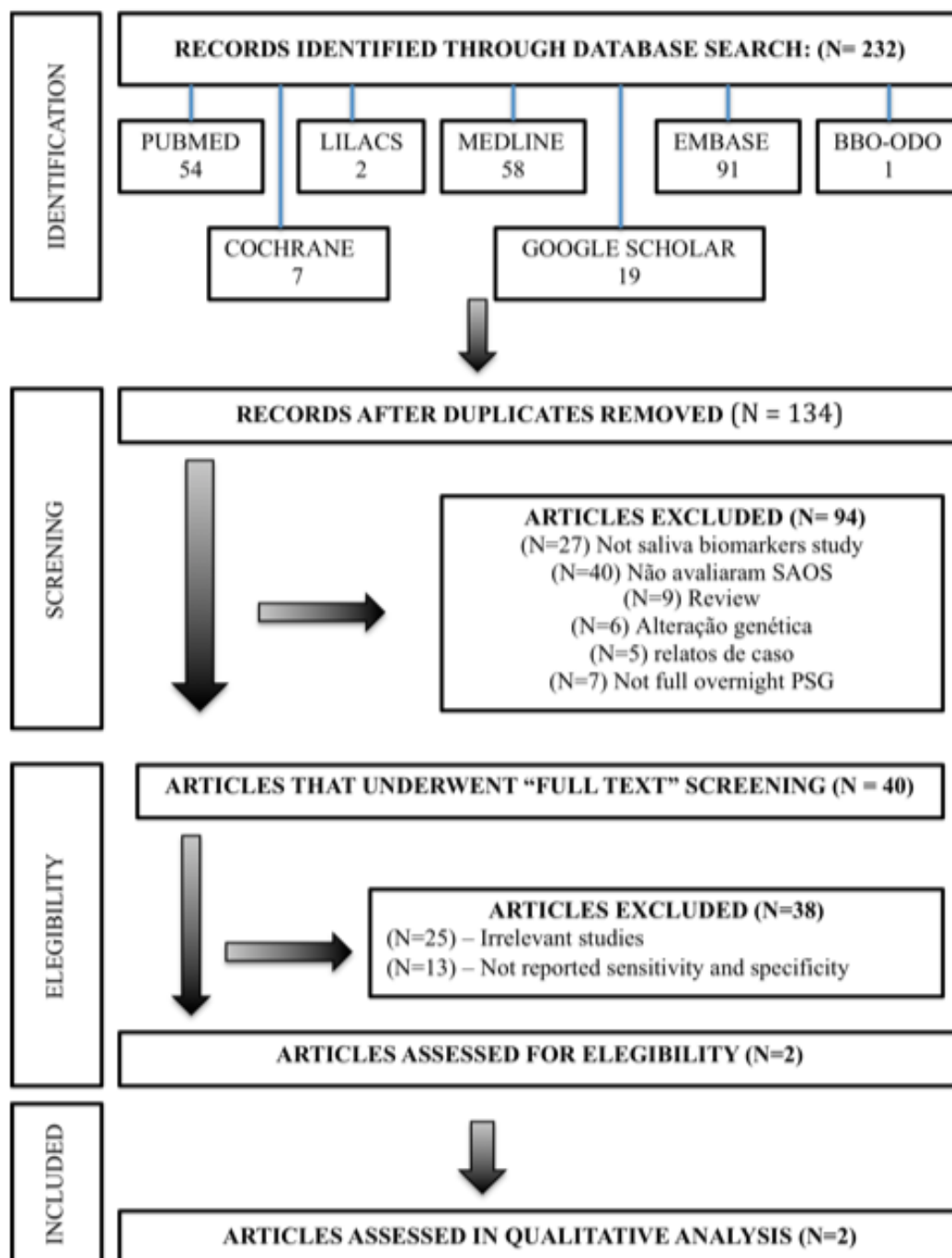


Table 2. General characteristics of the articles included

Jeong et al., 2014 [12]	80	3-11years	AHI ≥ 1	cortisol	normalized cortisol levels after adenotonsillectomy
Park et al., 2014 [13]	67 (41 diagnosed and 26 controls)	6 (3-16) years	AHI ≥ 1	α -amylase	α -amylase correlation with OSA
Nizam et al., 2015 [14]	50	21-64 years	control: AHI < 5 mild/moderate: AHI 5 to 30 severe: ≥ 30	metalloproteinase	absence of pathophysiological relationship of OSA with periodontal status
Dadoun et al., 2007 [15]	39	45.3 $\pm$ 3.4 (average)	AHI ≥ 20	cortisol	there is no correlation of cortisol with obese men with OSA
Thimgan et al., 2015 [16]	22	49 $\pm$ 12.2 (average)	AHI ≥ 30	COX-2 (PTGS2)	saliva viable for use in the diagnosis of OSA
Ghiciuc et al., 2015 [17]	14	40-60 years	AHI ≥ 30	cortisol and testosterone	hypocorticism on waking; and low concentration of testosterone during sleep
Nizam et al., 2015 [18]	52	21-64 years	AHI ≥ 30	interleukin-6	IL-6 levels in patients with OSA were higher than control
Celec et al., 2012 [19]	89	56 years (average)	AHI ≥ 30	oxidative stress	TBARS increased in patients with OSA
Chereches - Panta et al., 2007 [20]	13	36 weeks	AHI ≤ 20 s	theophylline	strong correlation between theophylline and the early diagnosis of OSA

Zheng et al., 2014 [21]	not described	59 years (average)	not described	peptidone	peptidone may contribute to the early diagnosis of OSA and CVD
Patacchioli et al., 2014 [22]	27	5 years (average)	AHI > 5	cortisol and α -amylase	OSA is associated in the dysregulation of the HPA axis in children
Raff et al., 2011 [23]	18	18-90 average	not described	cortisol	decreased cortisol through the use of CPAP

161

Nizam et al., [24] 2014 [24]	52	21-64 years	5 > AHI $\geq$ 30	interleukins	OSA can lead to an increase in IL-6 and IL-33 concentrations
Tóthová et al., 2014 [25]	44	59 years (average)	AHI > 30	oxidative stress	there was no change in the salivary state of the antioxidant after CPAP use
Vlkova et al., 2014 [26]	44	59 years (average)	AHI $\geq$ 30	testosterone	sex hormones were not affected by CPAP

According to QUADAS-2, the quality evaluation of the study is composed of two categories: risk of bias and concerns regarding applicability, and are described as low to high risk. In 5 studies analyzed, both the bias and the applicability were evaluated as low. In a study only evaluating theophylline levels in the saliva of children with OSA, both the risk of bias and applicability were high. All other studies showed a combination of high, medium and low risk for bias and applicability (Table 3). Of the evaluated studies, 5 completed 100% of the QUADAS form; 4 85.71%; and 6 71.42% (Graphics 1 and 2). After this step, 13 studies which did not report sensitivity and specificity were excluded. Thus, only the data extracted from 2 articles were considered as possible predictors of OSA. As

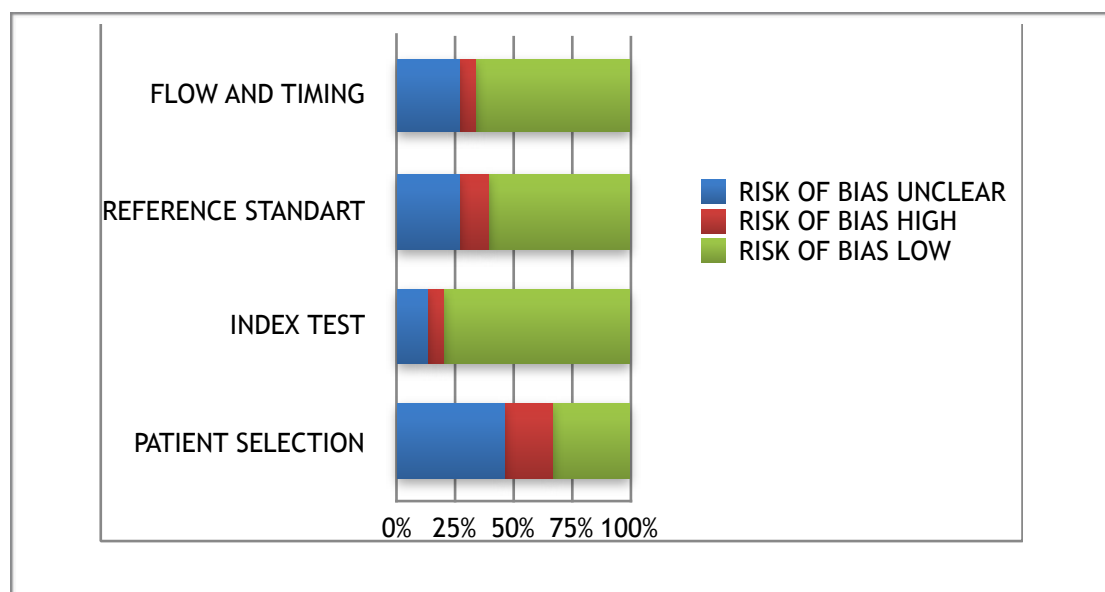
different biomarkers were used, meta-analysis was not possible.

Table 3: Risk for bias and Applicability

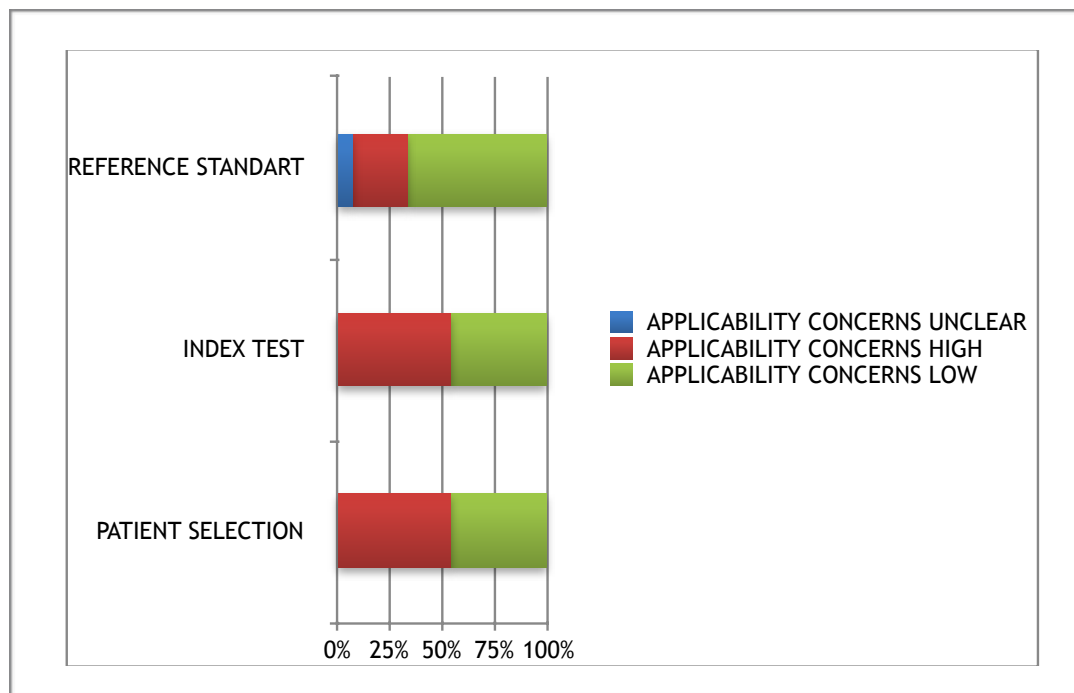
Study	RISK OF BIAS				APPLICABILITY CONCERNS		
	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	FLOW AND TIMING	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD
PARK C (19)	?						
PARK CS (32)							
NIZAM AN (40)		?	?				
DADOUN P (43)							
MATTHEW S (49)		?		?			
CHICUQOM (59)	?						
NIZAM N (66)	?		?				
CELECP (84)	?			?			
PANTA PC (94)							
ZENG H (106)	?		?				
GOZAL D (107)							
RAFF H (108)							
NIZAN N (109)			?				?
CELECP (110)	?						
CELECP (113)	?						

Low Risk
 High Risk
 ? Unclear Risk () Numero a que o artigo se refere no texto completo

Graphics 1: Risk of bias among included studies



Graphics 2: Applicability among included studies



Description of Studies

Of the 15 studies selected for detailed analysis, i.e. those which had at least partially completed the QUADAS form and also extracted salivary biomarkers, 3 were not able to correctly classify, through the analysis of the biomarker, whether the individual had OSA or not. Moreover, in 13 articles, sensitivity and specificity were not reported. Without these values, it is impossible to properly evaluate the real diagnostic capacity of any alternative diagnostic test. [27] Only the studies by Park et al. and Zheng et al. reported these values. Park et al. [13] studied the relationship of α -amylase levels in pediatric patients diagnosed with OSA and presenting amygdala and adenoid hypertrophy. [13] A total of 67 South Korean children were evaluated, 41 patients with OSA and 26 controls, presenting a mean age of 6 years (3-16) and a low risk of bias. Analysis of the α -amylase concentration as a biomarker was

measured by means of a commercially available kinetic reaction assay (Salimetrics, State College, PA, USA), at night and in the morning, shortly after polysomnography. A ROC curve was constructed to determine sensitivity and specificity. This was based on a cut off value of areas under the curve which predicted OSA severity, were 0.8 in the alfa-amylase subtraction (sAA - morning value subtracted from the α -amylase concentration measured the night before the PSG test - sub-sAA), and 0.81 in its ratio (sAA - value measured in the morning divided by the α -amylase concentration measured the night before the PSG test -r-sAA), and most important discuss the problem is the discussion, what are the real impact of each cutoff value therefore could be considered predictors for OSA.

Zheng et al.[21] evaluated a total of 38 Chinese adults, 19 of whom had heart disease and OSA and 19 of whom had no heart disease, ranging from 42 to 79 years of age. Although classified as having a low risk of bias, both the method of patient selection and the criteria for assessing the severity of the disease were not described by the authors. The objective of the study was to observe the differential expression of salivary proteins and peptides in patients with OSA with cardiovascular diseases (CVD) compared to controls using mass spectrometry- based salivary analysis. 92 peaks were detected between 1000 and 7000 Da, of those, 39 were statistically significant, with 11 peaks differentially expressed in the non- CVD and CVD groups. Five showed an upregulated trend in the CVD group, whereas six were downregulated in the CVD group.

The most significant differences were exhibited by peptides 3038.6 and 2164.3 Da, both showed reduced expression in the cardiopathic group. The peptides that presented statistically significant differences were used to establish

discriminatory models, using 4 different algorithms. The models based on SVM and RBF algorithms showed better performances with 92.31% sensitivity and 70% specificity, respectively. Differentiated expression of 4 of the 11 peptides previously identified was observed. Of those, 1447.0 Da, a precursor of alpha-2- HS-glycoprotein (AHSG) was the one with the highest expression. The authors observed that levels of AHSG were decreased in the apneic cardiopathy group, in comparison to the control group.

Discussion

This systematic review evaluated the diagnostic capacity of salivary biomarkers for OSA. The current gold standard is full night polysomnography performed in a sleep laboratory. PSG has some limitations: it is potentially stressful, requires individuals to sleep in an unfamiliar environment, is not always available, and is costly.[28] In addition to these limitations, it is important to emphasize the variability that AHI may present between different nights of examination, this becomes extremely important when we use this index to determine the most effective form of treatment.[29] Therefore, the development of a simple and accessible method to diagnose OSA would allow large-scale screening for the at-risk population.[30] A salivary diagnosis delivered at the point of care would have a strong impact on improving public health, since OSA is highly prevalent and frequently under-diagnosed. Some successful studies which evaluated OSA salivary biomarkers were excluded from this systematic review because they did not report sensitivity and specificity. This factor became a limitation of this review, since the conclusion could have been affected if the data obtained in these studies had been included.

The relationship between sensitivity and specificity helps to define whether or not the biomarker could be used in clinical

practice. The high rate of exclusion of articles in this review because they did not report these data, indicates the need for new studies of high methodological quality, proper execution and most importantly, a detailed and complete report of the results. We believe that the main focus of studies that seek to identify biomarkers is to suggest an association between them and the phenotypic expression of OSA, and thus provide an alternative method of diagnosis.

It is important to mention that in the two articles included, the analyzed populations were different. Zheng et al. [21] studied Chinese adults with cardiovascular disease, while Park et al. [13] evaluated Korean children diagnosed with OSA. More studies will be needed to evaluate potential salivary biomarkers in adults and to investigate if they will also be effective in children. The relationship between cardiovascular disease and obstructive sleep apnea syndrome is well established in the literature. It is known that intermittent hypoxia causes chronic inflammation that compromises the entire endothelial surface. In addition to this, individuals with OSA do not present the nocturnal blood pressure drop, causing arterial hypertension and making it difficult to control systemic blood pressure. In a study that evaluated pediatric patients, the biomarker analyzed was α -amylase, which increases during the chronic inflammation process [13]. The exclusion of cardiac patients ensured that the alteration in this biomarker was due to OSA, and not to heart disease. In this study, the children were arranged into 3 groups: –controls (n=26); light and moderate OSA(n=26) with an AHI between 1 and 10); and –severe OSA (n=15) with an AHI $\geq$ 10.

The ratio between the α -amylase level pre- and post-polysomnography (r-sAA) can not be considered as a predictor of OSA when compared to the control group, due to the lack of data in relation to its sensitivity and specificity. However,

when the groups were subdivided into severe OSA and mild OSAS, they achieved a diagnostic predictor of OSA. According to the study, in patients with severe OSA, α -amylase levels at night tend to reduce, whereas in the morning, they tend to increase. Thus, both the ratio and the subtraction of morning α -amylase from nocturnal α -amylase are higher in the severe OSA subgroup compared to the subgroups of mild to moderate OSA or the control group. According to the authors, the peak level of nocturnal salivary amylase was reduced as the severity of OSA increased. According to the authors, based on the results obtained, when the PSG diagnosis of OSA is not possible, the sub-sAA and r-sAA in combination with the clinical evaluation, or even independently, can help more in predicting the severity of the disease than simple clinical analysis or patient complaints. Thus, levels of salivary α -amylase may help clinicians to identify children at high risk for the disease. In this way, early intervention and the establishment of the most appropriate form of treatment would be possible, preventing the evolution of the disease and the manifestation of its symptoms.

In the same vein, Zheng and colleagues [21] investigated biomarkers capable of identifying a more aggressive form of the disease, in which individuals also develop cardiovascular changes. The results obtained in this study, which evaluated adult patients, had two important implications. First, they identified a group of proteins and peptides based on 11 salivary biomarkers, two of which presented statistically significant differences and a high predictive value for cardiovascular disease, thus developing possible tests to differentiate individuals with OSA from those with OSA without cardiopathies. In addition, the data provided strong evidence of a pathophysiological link between OSA and cardiovascular disorders.

It is known that AHSG is an acute phase protein, and that its levels are decreased in inflammatory conditions. Evidence points to an association with cardiovascular alterations. [31] Reduced levels of this protein are also observed in patients with OSA and it is also associated with disease severity. [32] However, the exact relationship between AHSG, OSA and cardiovascular disease remains uncertain. The low levels of this protein in body fluids may be a consequence of chronic inflammation that occurs in both OSA and heart disease. [21] We can, therefore, postulate that levels of AHSG in saliva may be a promising diagnostic predictor for OSA in patients with heart disease. However, this study needs to be validated in a larger sample, before the method could be used in clinical practice.

From the data presented, we believe that due to the complexity of the disease and its potential to trigger systemic alterations, a combination of biomarkers will probably be necessary for a precise diagnosis. There is an urgent need for the early identification of individuals with OSA, including those who are more likely to develop its most severe form, to prevent the serious diseases that are associated with the condition.

Conclusion

Considering the high prevalence and serious consequences of not treating OSA, there is an urgent need for a low-cost, simple and easily accessible diagnostic test for use in clinical practice. The present systematic review identified possible salivary biomarkers for OSA, such as α -amylase and AHSG protein. However, the variability of the biomarkers evaluated, the diversity among the samples studied, the small sample sizes, the different definitions for OSA classification, as well as the absence of studies that validate these findings, make it difficult to yet identify a reliable test that could be used in clinical practice. The development and validation of

economically acceptable salivary biomarkers could improve the diagnosis and access to treatment of individuals suspected of having OSA.

Practical Points

α -amylase is a potential salivary biomarker for diagnosis of OSA, however this needs to be validated in larger populations and in adults.

The sample sizes in the studies we identified were mostly small.

Many studies were excluded because they did not report sensitivity and specificity in their results - casting doubt on their findings.

Future Research

Future studies evaluating the diagnostic prediction of OSA using salivary biomarkers should: Develop ways to assess salivary biomarkers that are easy and cost-effective;

Increase study sample sizes to obtain better estimates of biomarker accuracy;

Improve the methodological quality of biomarker validation studies;

Estimate the cost-effectiveness of the proposed diagnostic biomarkers;

Validate the biomarkers already identified as possible predictors of OSA.

Look for a combination of biomarkers so that the bias presented by the associated comorbidities are avoided.

Review update

On October 3, 2017, a new search was performed in the same databases and with the same MeSH terms as in the first bibliographical survey. Articles published since March 12, 2016 were accessed. In the initial search we found 16 articles. Of these, 12 were excluded after reading the title and abstract (01 - revision, 01 - research done in rats, 02 - did not evaluate biomarkers for OSA and 08 - did not evaluate OSA). 03 papers were fully reviewed.

The first, by Traxdorf et al. [33] investigated the S100B protein as a possible salivary biomarker for OSA. According to the authors, S100B in saliva would not be suitable for use as a biomarker to detect hypoxia-induced cerebrovascular stress in OSA.

The second, by Ding et al. [34], considered adenotonsillectomy as a therapeutic method for decreasing sympathetic nervous activity in children with OSA. For this evaluation, the authors assessed salivary alpha-amylase, pre- and post- polysomnography, and observed that alpha-amylase may be associated with instability of sympathetic nervous system activation in OSA and that there is a relationship consistent with AHI.

In the third article, by Aoki et al [35], the authors hypothesized that OSA can be considered a potential cause of pathological fatigue. They evaluated herpes virus 6 and herpes virus 7 in saliva but did not recommend its use as a salivary biomarker for OSA.

However, none of these articles could be included in this systematic review as they did not consider the sensitivity and specificity of their findings.

On December 12, 2018, a new search was performed in the same databases and with the same MeSH terms as in the first bibliographical survey. Articles published since October 3, 2017, were accessed. We found 04 articles, all were excluded after reading the title and abstract because did not evaluate biomarkers for OSA.

Funding: No funding was received for this research.

Conflict of Interest: All authors certify that they have no affiliations with or involvement in any organization or entity with any financial interest (such as honoraria; educational grants; participation in speakers' bureaus; membership, employment, consultancies, stock ownership, or other equity interest; and expert testimony or patent-licensing arrangements), or non-financial interest (such as personal or professional relationships, affiliations, knowledge or beliefs) in the subject matter or materials discussed in this manuscript.

Ethical approval: For this type of study ethical approval is not required. Informed consent: For this type of study formal consent is not required.

REFERENCES

1. Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI (2004). Prevalence of Sleep- disordered Breathing and Sleep Apnea in Middle-aged Urban Indian Men. Am J Respir Crit Care Med

2. AASM—American Academy of Sleep Medicine. 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. <https://doi.org/10.1093/sleep/22.5.667>
3. Lumeng JC, Chervin RD (2008). Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc* 5(2):242-52. doi: 10.1513/pats.20078-135MG. <https://doi.org/10.1513/pats.200708-135MG>
4. Jean-Louis G, Williams NJ, Sarpong D, Pandey A, Youngstedt S, Zizi F, Ogedegbe G (2014). Associations between inadequate sleep and obesity in the US adult population: analysis of the national health interview survey (1977-2009). *BMC Public Health* 14:290. doi: 10.1186/1471-2458-14-290
5. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR (2010). Obstructive sleep apnea syndrome in the São Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med* 11(5):441-6. doi: 10.1016/j.sleep.2009.10.005
6. AASM – American Academy of Sleep Medicine (2005). The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed.: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
7. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A (2001). Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *Am J Respir Crit Care Med*; 163 (3Pt 1): 685-9. doi: 10.1164/

8. Muzumdar H, Arens R (2008). Diagnostic issues in pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 5(2): 263-73. doi: 10.1513/pats.200707-113MG
9. Young T, Shahar E, Nieto FJ, Redline S, Newman AB, Gottlieb DJ, et al. (2002). Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: the Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 162(8): 893-900. <https://doi.org/10.1001/archinte.162.8.893>
10. Malamud D (2011). Saliva as a diagnostic fluid. *Dent Clin North Am.* 55(1): 15978. doi: 10.1016/j.cden.2010.08.004. <https://doi.org/10.1016/j.cden.2010.08.004>
11. Higgins JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, et al. (2011). The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomised trials. *BMJ*; 343:d5928. doi: 10.1136/bmj.d5928.
12. Jeong JH, Guilleminault C, Park CS, Son HL, Lee HK, Hwang SH, Choi YS (2014). Changes in salivary cortisol levels in pediatric patients with obstructive sleep apnea syndrome after adenotonsillectomy. *Sleep Med.* 15(6):672-6. doi: 10.1016/j.sleep.2013.12.019.
13. Park CS, Guilleminault C, Park HJ, Cho JH, Lee HK, Son HL, Hwang SH (2014). Correlation of salivary alpha amylase level and adenotonsillar hypertrophy with sleep disordered breathing in pediatric subjects. *J Clin Sleep Med.* 10(5):559-66. doi: 10.5664/jcsm.3712.
14. Nizam N, Basoglu OK, Tasbakan MS, Holthöfer A, Tervahartiala T, Sorsa T, Buduneli N (2015). Do salivary and serum collagenases have a role in an association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease? A preliminary case-control study. *Arch Oral Biol.* 60(1):134-43. doi: 10.1016/j.archoralbio.2014.09.006.

15. Dadoun F, Darmon P, Achard V, Boullu-Ciocca S, Philip-Joet F, Alessi MC, Rey M, Grino M, Dutour A (2007). Effect of sleep apnea syndrome on the circadian profile of cortisol in obese men. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 293(2):E466-74. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00126.2007>
16. Thingam MS, Toedebusch C, McLeland J, Duntley SP, Shaw PJ (2015). Excessive daytime sleepiness is associated with changes in salivary inflammatory genes transcripts. *Mediators Inflamm.* 539627. doi: 10.1155/2015/539627.
17. Ghiciuc CM, Dima-Cozma LC, Bercea RM, Lupusoru CE, Mihaescu T, Cozma S, Patacchioli FR (2015). Imbalance in the diurnal salivary testosterone/cortisol ratio in men with severe obstructive sleep apnea: an observational study. *Braz J Otorhinolaryngol.* 82(5):529-35. doi: 10.1016/j.bjorl.2015.09.004.
18. Nizam N, Basoglu OK, Tasbakan MS, Lappin DP, Budeneli N (2015). Is there an association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal inflammation? *Clin Oral Invest.* doi: 10.1007/s00784-015-1544-y
19. Celec P, Hodosy J, Behuliak M, Pálffy R, Gardlík R, Halčák L, Mucska I (2012). Oxidative and carbonyl stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath.* 16(2):393-8. doi: 10.1007/s11325-011-0510-4
20. Chereches-Panta P, Nanulescu MV, Culea M, Palibroda N (2007). Reliability of salivary theophylline in monitoring the treatment for apnoea of prematurity. *J Perinatol.* 27(11):709-12. <https://doi.org/10.1038/sj.jp.7211804>
21. Zheng H, Li R, Zhang J, Zhou S, Ma Q, Zhou Y et al (2014). Salivary biomarkers indicate obstructive sleep apnea patients with cardiovascular diseases. *Sci Rep.* 4:7046. doi: 10.1038/srep07046
22. Patacchioli FR, Tabarrini A, Ghiciuc CM, Dima-Cozma LC, Prete A, Bianchini C, Nicoletti F, Gozal D, Villa MP (2014). Salivary biomarkers of obstructive sleep apnea syndrome in children. *Pediatr Pulmonol.* 49(11):1145-52. doi: 10.1002/ppul.22972.

23. Raff H, Ettema SL, Eastwood DC, Woodson BT (2011). Salivary cortisol in obstructive sleep apnea: the effect of CPAP. *Endocrine*. 40(1):137-9. doi: 10.1007/s12020-011-9474-1.
24. Nizam N, Basoglu OK, Tasbakan MS, Nalbantsoy A, Buduneli N (2014). Salivary cytokines and the association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease. *J Periodontol*. 85(7):e251-8. doi: 10.1902/jop.2014.130579
25. Tóthová L, Hodosy J, Mucska I, Celec P (2014). Salivary markers of oxidative stress in patients with obstructive sleep apnea treated with continuous positive airway pressure. *Sleep Breath*. 18(3):563-70. doi: 10.1007/s11325-013-0919-z
26. Vlková B, Mucska I, Hodosy J, Celec P (2014). Short-term effects of continuous positive airway pressure on sex hormones in men and women with sleep apnoea syndrome. *Andrologia*. 46(4):386-90. doi: 10.1111/and.12092
27. Hayden A, Macaskill P, Irwig L, Bossuyt P (2010). Appropriate statistical methods are required to assess diagnostic tests for replacement, add-on, and triage. *J Clin Epidemiol*. 63(8):883-91. doi: 10.1016/j.jclinepi.2009.08.024
28. Brockmann PE, Shaefer C, Poets A, Poets CF, Urschitz MS (2013). Diagnosis of obstructive sleep apnea in children: a systematic review. *Sleep Med Rev*; 17:331-40. doi:10.1016/j.smrv.2012.08.004
29. Bittencourt LR, Suchecki D, Tufik S, Peres C, Togeiro SM, Bagnato MC, Nery LE (2001). The variability of the apnoea-hypopnoea index. *J Sleep Res*. 10(3):245-51. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2001.00255.x>
30. Gozal D (2012). Serum, urine, and breath-related biomarkers in the diagnosis of obstructive sleep apnea in children: is it for real? *Curr Opin Pulm Med*; 18:561-7. doi: 10.1097/MCP.obo13e328358be2d
31. Mori K, Emoto M & Inaba, M (2012). Fetuin-A and the cardiovascular system. *Advances in clinical chemistry*. 56: 175-95. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-394317-0.00010-8>

32. Barceló A, Piérola J, Esquinas C, de la Peña M, Arqué M, la Torre MS, et al. (2012), Reduced plasma fetuin – A levels in patients with obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J.* 40(4): 1046-8. <https://doi.org/10.1183/09031936.00011912>
33. Traxdorf M, Wendler O, Tziridis K, Bauer J, Scherl C (2016). S100B in serum and saliva: a valid invasive or non-invasive biomarker in obstructive sleep apnea? *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 20(22):4766-4774.
34. Ding H, Wang M, Hu K, Kang J, Tang S, Lu W, Xu L (2017). Adenotonsillectomy can decrease enuresis and sympathetic nervous activity in children with obstructive sleep apnea syndrome. *J Pediatr Urol.* 13(1):41.e1-41.e8. doi: 10.1016/j.jpuiol. 2016.10.009
35. Aoki R, Kobayashi N, Suzuki G, Kuratsune H, Shimada K, Oka N, Takahashi M, Yamadera W, Iwashita M, Tokuno S, Nibuya M, Tanichi M, Mukai Y, Mitani K, Kondo K, Ito H, Nakayama K (2016). Human herpesvirus 6 and 7 are biomarkers for fatigue, which distinguish between physiological fatigue and pathological fatigue. *Biochem Biophys Res Commun.* 478(1):424-430. doi: 10.1016/j.bbrc.2016.07.010

2.3 Capítulo 3 Rapid maxillary expansion treatment suppresses patent foramen ovale in a child with obstructive sleep apnoea - a case report

Cunha TCA, Novaes RM, Gomes LFG, Cunha TM, Almeida GA, Bittencourt LR, Moreira G, Simamoto-junior PC

ABSTRACT

We report the effect of rapid maxillary expansion for the treatment of obstructive sleep apnea on patent foramen ovale in a child. A child with snoring and tonsil hypertrophy underwent polysomnography, color echo-Doppler examination, upper computed tomography, and questionnaires were completed by the main caregiver to evaluate quality of life and quality of sleep. Rapid maxillary expansion was performed using an intra-oral device. There was an improvement in subjective and objective sleep parameters, quality of life, as well as increases in both the total area and the minimum diameter of the upper airway. In the color echo-Doppler examination, performed after the rapid expansion of the maxilla, total suppression of right/left inter-atrial flow was observed. This case report suggests a relationship between obstructive sleep apnea and the presence of patent foramen ovale, and the possibility of the reversal of interatrial cardiac communication by rapid maxillary expansion.

INTRODUCTION

Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS) is a sleep-related respiratory disorder that affects individuals of all ages, from neonates to the elderly. It is characterized by recurrent episodes of total (apnea) or partial (hypopnea) obstruction of the upper airway (UA) simultaneously to respiratory effort during sleep, leading to intermittent hypoxia and arousals. It is a chronic, progressive and incapacitating disease.¹

The main clinical characteristic of children with OSAS is amygdala and adenoid hypertrophy. Adenotonsillectomy is the gold standard for the treatment of childhood OSAS, but it is a high cost surgical

intervention that is often not available to the whole population, especially in low- and middle-income countries. In addition, it does not correct the craniofacial alterations already developed in children with oral breathing such as a deep palate, maxillary atresia and mandibular retro-positioning. Therefore, we sought treatment options that were equally effective, but more accessible, cost effective and easier to perform. In some specific clinical cases, in which the child already presents the craniofacial changes described above, rapid maxillary expansion (RME) has been investigated as a treatment option with studies showing good results. ² RME promotes bone distraction at the level of the palatine suture, which expands the maxilla, increasing its transverse dimension, the void space of the nasal cavity and the space of the oropharynx, thereby reducing the respiratory distress index in children. ²

Patent foramen ovale (PFO) is the persistence of communication between the left and right sides of the heart, and is now considered a risk factor for situations involving embolism (cerebral ischemia, migraine, and left atrial dysfunction).³ About 25% of the general population still have PFO after the age of 1,3 and this may reach 69% in adults with OSAS.⁴ Although the cause-and-effect relationship is not yet established in the literature, there are two possible explanations for the pathophysiological overlap of OSA and PFO: pulmonary hypertension and marked pleural pressure oscillations.⁵

CASE REPORT

A 7-year-old female with a BMI of 22.26 kg/m² (> 97th percentile and a z-score of was investigated for suspected OSAS due to the presence of grade III tonsil hypertrophy associated with intense nocturnal snoring. The patient had not had any previous clinical or surgical treatment for OSAS and did not use medications. The patient's apnea-hypopnea index (AHI) was 7.1 events per hour of sleep, observed in a full-night polysomnography in a sleep laboratory (ALICE-6). A 3-mm PFO with right-to-left shunt was observed in a color echocardiographic (ECO) test. The Doppler examination did not show a sufficient curve to estimate pulmonary artery pressure. The spirometric parameters were within normal limits.

OSA-18 revealed that the quality of life of the patient and her caregivers was impaired, highlighting a greater concern in the parameters of physical symptoms (difficulty in swallowing food), the child's ability to perform tasks, restless sleep and frequent arousals, plus emotional problems and difficulty getting out of bed in the morning. The Sleep Behavior Questionnaire (SBQ), 6 showed a loss of subjective sleep quality (Table 1).

Table 1 – Summary of parameters in study patient before and after rapid maxillary expansion treatment.

	Before RME	After RME
AHI (events/h)	7.1	4.8
AHI REM (events/h)	16.4	2.7
OSA-18	100	55
SLEEP BEHAVIOR QUESTIONNAIRE SCORE(SBQ)	98	76
Total Area of Upper Airway	558 mm ²	573 mm ²
Greater Narrowing of Upper Airway	73 mm ²	80 mm ²

The clinical evaluation of the patient presented deep overbite, deep palate and bi- maxillary atresia, as well as grade III tonsils and adenoids occupying 70% of the nasal cavity.

The upper airway (UA) assessment, using cone-beam computed tomography (CBCT), revealed an initial volume of 10398mm³, a total area of 558mm² and a minimum area of 73mm². At the dental examination, the patient presented a degree of transversal atresia of the maxilla with indication of rapid maxillary expansion. The patient was on a waiting list for adenotonsillectomy at a public health service hospital, and while waiting for the intervention, she underwent RME.

A Hyrax type palatal expander was made and installed and the orthopedic maxillary expansion was performed at a rate of 2-quarter turns per day until the palatal cusps of the maxillary molars occluded with the corresponding buccal cusps of the respective

antagonists. The maximum allowed expansion totaled 4.25mm. After a 4-month stabilization period, necessary for bone neoformation at the median palatal suture area, the device was removed and all the exams and initial questionnaires were reapplied.

There was improvement in both objective (polysomnography), and subjective (sleep [SBQ], quality of life [OSA-18]) parameters, as well as increases in both total area and the minimum diameter of the UA . (Table 1, Figure 1, Figure 2). In the echo-doppler performed after RME, the left-right shunt was not observed with total suppression of right/left interatrial flow.

Figure 1 - Cone Beam Computed Tomography image of the upper airway prior to Rapid Maxillary Expansion

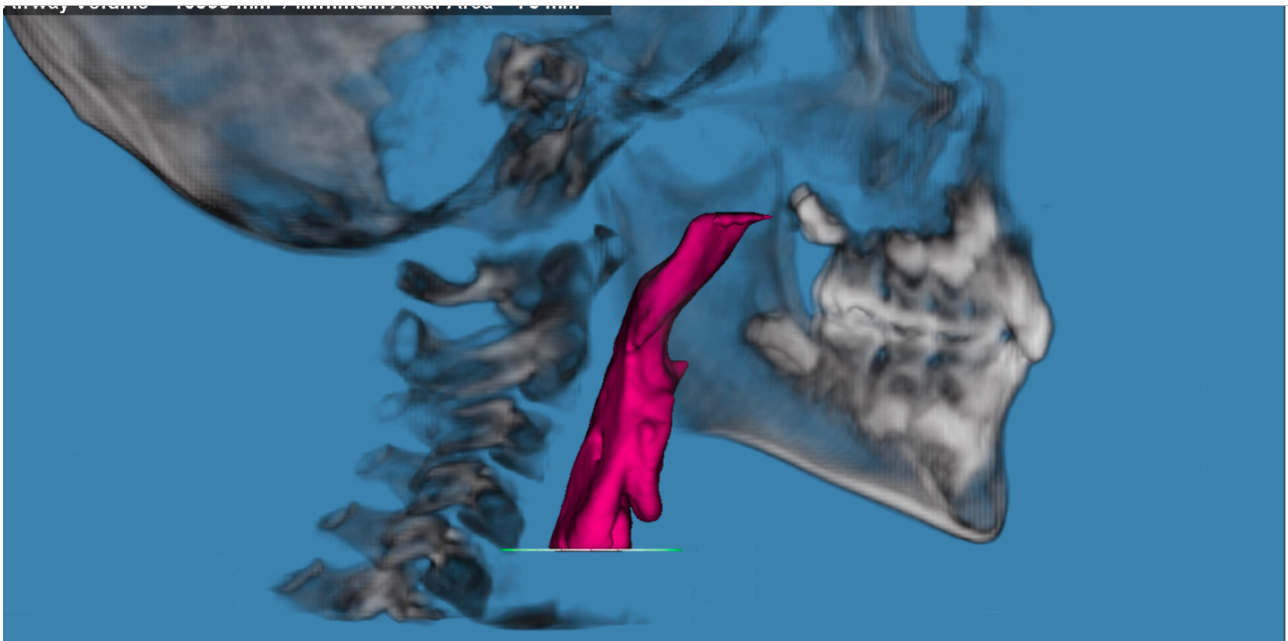
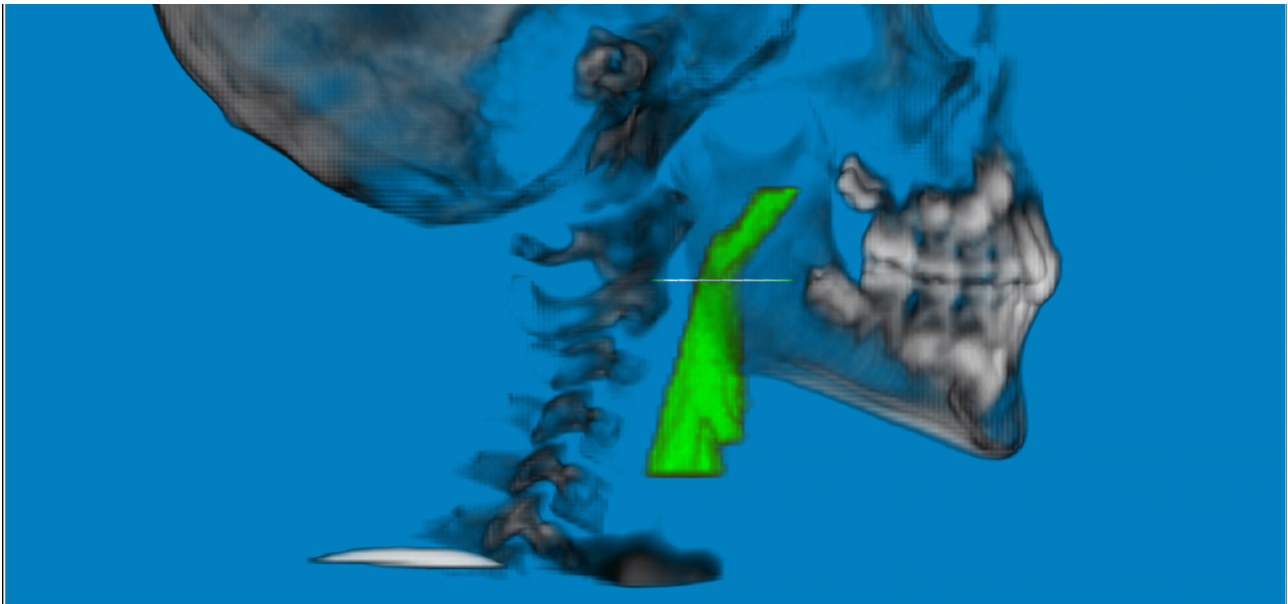


Figure 2 - Cone Beam Computed Tomography image of the upper airway after Rapid Maxillary Expansion



DISCUSSION

We describe the case of a 7-year-old female OSAS patient with PFO, which was no longer present after treatment with Rapid Maxilla Expansion.

One way to identify a possible silent right-to-left atrial shunt during the echocardiogram examination is through the simulation of increased UA resistance by performing the Valsalva and the Müller maneuvers ⁷ to increase positive and negative pleural pressure, respectively, leading to an increase in venous flow in the heart and a greater right-to-left shunt through the patent foramen ovale. ⁸ In patients with OSAS, the expiratory and inspiratory mechanisms that occur during obstructive events provoke the same effect as the Valsalva and Muller maneuvers ⁴, favoring the maintenance of inter-atrial communication. This factor, combined with other possible factors including the edema resulting from the inflammatory picture in the pharyngeal region due to repetitive effort, genetic factors or craniofacial changes due to an inadequate respiratory pattern are associated with the narrowing of the pharyngeal lumen, typically resulting in increased VAS resistance in patients with OSAS. ⁹ Another mechanism that might explain the patent foramen ovale would be the presence of pulmonary hypertension. ¹⁰ This theory is supported by the fact that patients with chronic obstructive pulmonary disease have a higher prevalence of patent foramen ovale of the right-to- left shunt ¹¹. There is also a report in the

literature of the spontaneous closure of a PFO in a patient undergoing OSAS treatment with CPAP.¹²

We postulate that the RME treatment led to an improvement in the OSAS in the patient, thereby decreasing UA resistance and normalizing pleural pressure levels resulting in closure of the oval foramen and subsequent suppression of the right-to-left shunt. The increase in the total area and the minimum diameter of the UA as evidenced by the CBCT was a result of RME, as was a probable reduction of pharyngeal edema, subsequent to the therapeutic procedure, favoring the improvement of the patient's clinical condition. Both OSAS and patent foramen ovale are prevalent, serious, underdiagnosed clinical conditions and can have a great impact on the general health of individuals. Therefore, the association between these two pathologies and possible therapeutic interventions require more detailed investigation.

REFERENCES

1. AASM-American Academy of Sleep Medicine. ICSD-3-International classification of sleep disorders. 3ed. Westchester: American Academy of Sleep Medicine; 2014.
2. Villa MP, Malagola C, Pagani J, Montasano M, Rizzoli A, Guilleminault C, Ronchetti R. Rapid Maxillary Expansion in Children with Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep Medicine* 2007, 8:128-34. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2006.06.009>
3. Calvert PA, Rana BS, Kydd AC, Shapiro LM. Patent foramen ovale: anatomy, outcomes, and closure. *Nat Rev Cardiol* 2011;8:148–60. <https://doi.org/10.1038/nrcardio.2010.224>
4. Beelke M, Angeli S, Del Sette M, et al. Prevalence of patent foramen ovale in subjects with obstructive sleep apnea: a transcranial Doppler ultrasound study. *Sleep Med* 2003;4:219–

23. [https://doi.org/10.1016/S1389-9457\(02\)00256-3](https://doi.org/10.1016/S1389-9457(02)00256-3)

5. Gianluca Rigatelli, Sunil Sharma. Patent foramen ovale - obstructive sleep apnea relationships: Pro and cons. *Cardiovascular Revascularization Medicine* 13 (2012) 286–288. <https://doi.org/10.1016/j.carrev.2012.04.003>
6. Batista BHB, Nunes ML. Validação para Língua Portuguesa de Duas Escalas para Avaliação de Hábitos e Qualidade de Sono em Crianças. *J Epilepsy Clin Neurophysiol* 2006; 12(3): 143-148. <https://doi.org/10.1590/S1676-26492006000500006>
7. Linch JJ, Schuchard GH. Gross CM et al. Prevalence of right-to-left atrial shunting in healthy population: detection by Valsalva maneuver contrast echocardiography. *Am J Cardiol* 1984; 53: 1478–80. [https://doi.org/10.1016/S0002-9149\(84\)91617-5](https://doi.org/10.1016/S0002-9149(84)91617-5)
8. Bradley TD, Hall MU, Ando S, et al. Hemodynamic effects of simulated obstructive apneas in humans with and without heart failure. *Chest* 2001;119:1827–35. <https://doi.org/10.1378/chest.119.6.1827>
9. Anastassov GE, Trieger N. Edema in the upper airway in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Oral Surg Oral Med Pathol Oral Radiol Endo* 1998;86:644–7. [https://doi.org/10.1016/S1079-2104\(98\)90197-4](https://doi.org/10.1016/S1079-2104(98)90197-4)
10. Ingram DG; Singh AV; Ehsan Z, Birnbaum BF. Obstructive Sleep Apnea and Pulmonary Hypertension in Children. *Paediatric Respiratory Reviews*. *Paed Resp Rev* 2017;23:27-32. <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2017.01.001>
11. Soliman A, Shanoudy H, Liu J, et al. Increased prevalence of patent foramen ovale in patients with severe chronic obstructive

pulmonary disease. J Am Soc. Echocardiogr 1999;12:99–105. [https://doi.org/10.1016/S0894-7317\(99\)70121-5](https://doi.org/10.1016/S0894-7317(99)70121-5)

12.C Pinet, J Orehek. CPAP suppression of awake right-to-left shunting through patent foramen ovale in a patient with obstructive sleep apnoea. Thorax 2005;60:880–881. <https://doi.org/10.1136/thx.2004.027508>

3. Anexos

Anexo 1

Comitê de Ética em Pesquisa



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da Expansão Rápida da Maxila do tratamento de crianças portadoras de Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

Pesquisador: Paulo César Simamoto Júnior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58609816.3.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.794.892

Apresentação do Projeto:

O projeto em análise avalia a expansão rápida da mandíbula como tratamento alternativo para a Síndrome de Apnéia Obstrutiva do sono em crianças. Trata-se aqui de analisar resposta ao parecer inicial.

Conforme apresenta o protocolo: A síndrome da apneia obstrutiva do sono acomete cerca de 2% das crianças na fase pre-escolar e esta associada a diferentes comorbidades, algumas das quais tendo implicações na vida adulta. Apesar da adenotonsilectomia ser o padrão ouro de tratamento para crianças nesta faixa etária, ela não corrige alterações morfológicas, pode levar a complicações peri-operatórias, apresenta custo elevado e está pouco acessível no sistema público de saúde. OBJETIVO: Avaliar se a expansão rápida da maxila pode se apresentar como um tratamento alternativo à cirurgia, promovendo não só o reestabelecimento do padrão de sono normal como a saúde geral do indivíduo. MATERIAL E MÉTODO: Serão selecionadas 70 crianças, entre 5 e faltando 1 dia para completar 12 anos de idade, de ambos os generos. As mesmas devem apresentar maxilla atrésiva, palato ogival ou retrognatia mandibular, índice de apneia e hipopneia (IAH) 1 evento/hora de sono e hipertrofia de amígdalas grau III ou IV. Os pacientes serão randomizados em 2 grupos (tratado por adenotonsilectomia e tratado por

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 1.794.892

expansão rápida da maxila). Se após o tratamento o IAH persistir acima de 1 evento/h de sono, os pacientes serão cruzados para o outro tratamento proposto. As crianças preencherão questionários de sono e de qualidade de vida, farão espirometria, pletismografia e tomografia. Serão garantidos a todos os pacientes o tratamento odontológico para adequação do meio oral bem como o tratamento ortodôntico necessário após o procedimento da expansão das arcadas. A cirurgia para remoção das amígdalas também será garantida para todos os pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

A proposição desse estudo é avaliar o efeito da expansão maxilar rápida e da adenotonsilectomia, no índice de apneia e hipopneia por hora de sono (IAH), na função pulmonar e nos parâmetros de qualidade de vida e cognitivos em crianças portadoras de apneia do sono.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos: A adenotonsilectomia é atualmente um padrão ouro de tratamento para a SAOS infantil e este tratamento servirá de base de comparação para a expansão rápida da maxila, tratamento que está sendo estudado. Como trata-se de uma cirurgia ela oferece riscos para o paciente, riscos esses inerentes a qualquer intervenção cirúrgica, lembrando que a não realização pode acarretar uma série de prejuízos à saúde geral desta criança. Apesar de existir o risco de identificação do participante, não será revelada a identidade da criança em publicações e apresentações recorrentes à pesquisa. Com relação a expansão rápida da maxila, existe o risco do aparelho se soltar, nesse caso, o responsável pela criança deverá entrar em contato com os pesquisadores para efetuar a recolagem. Além disso, caso não sejam adotadas corretas condições de higiene na cavidade bucal, podem ocorrer incômodos na gengiva decorrentes da inflamação. Essa situação será minimizada com condicionamento do meio bucal como, remoção de cáries, limpeza, aplicação tópica de flúor, bem como orientação de higienização dos dentes. Existe a possibilidade de eventuais dosagens excessivas de radiação aos pacientes submetidos às tomografias volumétricas. No entanto, o Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, funciona conforme a liberação de Alvará de Funcionamento pela Vigilância Sanitária da cidade de Uberlândia, exatamente por seguir rigorosamente as normas de Radioproteção exigidas pela portaria nº453 da Secretaria da Vigilância Sanitária do país. Os pacientes portarão aventais de chumbo e todos os outros tipos de proteção disponíveis (protetor ocular e de pescoço para Tireóide, etc.) protegendo o restante do corpo que não é área de interesse do exame, ficando assim restritos a receber somente as dosagens mínimas necessariamente exigidas para se obter as

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 1.794.892

imagens tomográficas, o que não implica em riscos para a saúde dos mesmos.

Benefícios: As crianças incluídas neste projeto farão a adequação do meio bucal, recebendo todo o tratamento odontológico que se fizer necessário, como tratamento de cáries, limpezas, aplicação tópica de flúor, tratamento ortopédico mecânico (expansão rápida da maxila) e os casos diagnosticados com deficiência mandibular, desde que em idade apropriada, receberão o tratamento Ortodôntico/Ortopédico para o restabelecimento da relação maxilomandibular e da oclusão normal. Farão acompanhamento com a equipe de pneumologia do HCUFU e receberão todo o tratamento que se fizer necessário para o reestabelecimento geral da saúde. Sendo assim, entendemos que esta pesquisa abordará de forma multifatorial e multiprofissional todas as demandas destas crianças, oferecendo assim vários benefícios e entendemos como riscos apenas os inerentes à cirurgia para a remoção das amígdalas e adenoides.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os autores justificaram todas as pendências anteriores adequadamente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados de forma adequada.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apontadas no parecer consubstanciado número 1.729.309, de 12 de Setembro de 2016, foram atendidas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: Janeiro de 2018.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Janeiro de 2019.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 1.794.892

IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 1.794.892

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_748302.pdf	28/09/2016 17:33:24		Aceito
Outros	Parecer.docx	28/09/2016 17:33:05	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	28/09/2016 17:32:11	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	28/09/2016 16:59:41	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Equipe.docx	11/08/2016 08:41:05	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Outros	curriculo.docx	10/08/2016 12:14:40	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Coparticipante.docx	05/08/2016 09:46:18	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	04/08/2016 21:12:39	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Outros	Disturbio.docx	04/08/2016 21:09:37	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Outros	Ficha.doc	04/08/2016 21:08:37	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Outros	questionario.docx	04/08/2016 21:08:13	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Declaração do Patrocinador	FAPEMIG.pdf	03/08/2016 15:08:08	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Outros	Protocolo.docx	03/08/2016 15:06:49	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Outros	Habitos.doc	29/06/2016 10:32:36	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLÂNDIA, 24 de Outubro de 2016



UNIVERSIDADE FEDERAL DE
UBERLÂNDIA/MG



Continuação do Parecer: 1.794.892

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Anexo 2 Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Prezado(a) senhor(a), o(a) menor, pelo qual o(a) senhor(a) é responsável, está sendo convidado(a) para participar da pesquisa intitulada **“IMPACTO DA EXPANSÃO RÁPIDA DA MAXILA NO TRATAMENTO DE CRIANÇAS PORTADORAS DE SÍNDROME DA APNÉIA OBSTRUTIVA DO SONO”** sob a responsabilidade dos pesquisadores Paulo César Simamoto Junior, Thays Crosara Abrahão Cunha, Maria Cecília Monteiro, Ricardo Mauricio Oliveira, e Guilherme Almeida.

Nesta pesquisa nós estamos buscando descrever os efeitos da expansão rápida da maxila no tratamento de crianças portadoras de apnéia obstrutiva do sono. Buscaremos identificar um padrão facial através de exame tomográfico, com o objetivo de determinar um método alternativo de diagnóstico e direcionamento para opções de tratamento. Avaliaremos também os efeitos da apnéia do sono na função pulmonar através de um exame de pletismografia. O menor fará um exame durante o sono, para o qual será necessário que o mesmo durma em uma clínica especializada devidamente acompanhado por um responsável e os pais ou responsáveis preencherão um questionário sobre a saúde da criança.

A criança será selecionada a iniciar o tratamento ou pela a realização da cirurgia de remoção das amígdalas ou pelo tratamento de expansão da arcada dentária, 7 e 8 visitas totais respectivamente, desde a realização dos exames até o completo tratamento. Ao término do primeiro tratamento ela será encaminhada para o segundo tratamento, caso os exames não se mostrem normalizados. Os resultados da pesquisa serão publicados e ainda assim a sua identidade será preservada. O(A) menor não terá nenhum gasto e ganho financeiro por participar na pesquisa. No caso da expansão uma higienização ineficaz acarretará em inflamação gengival, provocando desconforto para o paciente. Apesar da adenotonsilectomia ser a opção de primeira escolha para esta doença e estar cientificamente comprovada como eficaz, trata-se de uma cirurgia e portanto oferece riscos cirúrgicos como em qualquer outra cirurgia. Todos os requisitos necessários para diminuir os efeitos adversos da radiação de acordo com as normas exigidas pela portaria 453 de 1º de Junho de 1998 da Secretaria de Vigilância Sanitária do país, serão devidamente seguidos. Ainda assim vale ressaltar que, o não tratamento da patologia pode levar a efeitos prejudiciais na saúde futura desta criança.

Sabendo que o não tratamento da apnéia do sono leva a efeitos prejudiciais na saúde futura da criança, os benefícios serão a realização de todos os exames, o restabelecimento da saúde bucal e os dois tipos de tratamento sem nenhum custo. O(A) menor é livre para deixar de participar da pesquisa a qualquer momento sem nenhum prejuízo ou coação. Os riscos, da participação do(a) menor na pesquisa, consistem em esperar o tempo para fazer o exame de sono antes de realizar qualquer tratamento para a apnéia obstrutiva do sono. Os benefícios serão a realização do exame de sono sem nenhum custo.

Uma via original deste Termo de Consentimento Livre e Esclarecido ficará com o(a) senhor(a), responsável legal pelo(a) menor. Qualquer dúvida a respeito da pesquisa, o(a) senhor(a), responsável legal pelo(a) menor, poderá entrar em contato com: Paulo César Simamoto Junior e Thays Crosara Abrahão Cunha (Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, Área de Oclusão, Prótese Fixa e Materiais Odontológicos, telefone (34) 3225-8105; ou no Campus Umuarama, 2A-246 – ARFIS, Fone/Fax: (34) 3218-2247. Poderá também entrar em contato com o Comitê de Ética na Pesquisa com Seres Humanos – Universidade Federal de Uberlândia: Av. João Naves de Ávila, nº 2121, bloco A, sala 224, Campus Santa Mônica – Uberlândia –MG, CEP: 38408-100; fone: 34-3239-4131. O CEP é um colegiado independente criado para defender os interesses dos participantes das pesquisas em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos conforme resoluções do Conselho Nacional de Saúde.

Uberlândia, de de 20.....

Assinatura dos pesquisadores

Eu, responsável legal pelo(a) menor _____ consinto na sua

participação no projeto citado acima, caso ele(a) deseje, após ter sido devidamente esclarecido.

Nome - Responsável pelo(a) menor participante da pesquisa – (GRAU)

Assinatura - Responsável pelo(a) menor participante da pesquisa

Anexo 3 Questionário OSA-18

OSA-18 Versão Portuguesa (OSA-18-pv) Data: ____/____/____							
Nome: _____							
Em cada uma das questões seguintes, faça por favor um círculo à volta do número que melhor descreve a frequência de cada sintoma ou problema nas últimas 4 semanas. Assinala apenas um número por questão. Obrigado.							
	Nunca	Quase Nunca	Poucas Vezes	Algumas Vezes	Bastantes vezes	Quase Sempre	Sempre
Distúrbio do Sono							
Nas últimas 4 semanas, com que frequência o seu filho teve...							
... ressonar alto?	1	2	3	4	5	6	7
... paragens na respiração durante a noite?	1	2	3	4	5	6	7
... engasgos ou respiração ofegante enquanto dormia?	1	2	3	4	5	6	7
... sono agitado ou despertares frequentes do sono?	1	2	3	4	5	6	7
Sintomas Físicos							
Nas últimas 4 semanas, com que frequência o seu filho teve...							
... respiração bucal por obstrução nasal?	1	2	3	4	5	6	7
... resfriados ou infecções das vias aéreas superiores?	1	2	3	4	5	6	7
... secreção e congestão nasal?	1	2	3	4	5	6	7
... dificuldade em engolir alimentos?	1	2	3	4	5	6	7
Problemas emocionais							
Nas últimas 4 semanas, com que frequência o seu filho teve...							
... alterações do humor ou acessos de raiva?	1	2	3	4	5	6	7
... comportamento agressivo ou hiperactivo?	1	2	3	4	5	6	7
... problemas disciplinares?	1	2	3	4	5	6	7
Problemas do quotidiano							
Nas últimas 4 semanas, com que frequência o seu filho teve...							
... sonolência diurna excessiva?	1	2	3	4	5	6	7
... episódios de falta de atenção ou concentração?	1	2	3	4	5	6	7
... dificuldade ao levantar da cama de manhã?	1	2	3	4	5	6	7
Opinião do Informante							
Nas últimas 4 semanas, com que frequência os problemas acima descritos...							
... causaram preocupação com a sua saúde?	1	2	3	4	5	6	7
... preocuparam-no pelo seu filho não poder respirar ar suficiente?	1	2	3	4	5	6	7
... interferiram com as suas actividades diárias?	1	2	3	4	5	6	7
... deixaram-no frustrado?	1	2	3	4	5	6	7

Anexo 4 Questionário Sleep Behavior Questionnaire

QUESTIONÁRIO SOBRE O COMPORTAMENTO DO SONO

Responda com uma das alternativas abaixo o que ocorre rotineiramente com o seu filho.

1 – Nunca	3 – Algumas vezes	5 – Sempre
2 – Poucas vezes	4 – Frequentemente	

	Seu filho:	1	2	3	4	5
1	Vai para cama disposto					
2	Adormece sozinho					
3	Adormece na sua própria cama					
4	Adormece na cama dos pais					
5	Acorda 1 a 2 vezes por noite					
6	Acorda 3 a 4 vezes por noite					
7	Permanece acordado por menos de 30 minutos					
8	Permanece acordado por mais de 30 minutos					
9	Adormece novamente na presença dos pais					
10	Após acordar durante a noite vai para a cama dos pais					
11	Acorda para comer					
12	Movimenta-se muito enquanto dorme					
13	Sua muito enquanto dorme					
14	Divide o quarto com os pais (mesmo tendo outro lugar para dormir)					
15	Dorme na cama dos pais					
16	Contra-se muito durante o sono ou enquanto tenta dormir					
17	Acorda confuso ou desorientado					
18	Fala dormindo					
19	Caminha dormindo					
20	Range os dentes dormindo					
21	Urina na cama					
22	Acorda gritando e aterrorizado					
23	Tem pesadelos					
24	Ronca enquanto dorme					
25	Pela manhã acorda repousado e com bom humor					
26	Fica sonolento enquanto sentado e/ou estudando					
27	Fica sonolento enquanto assiste televisão					
28	Fica sonolento enquanto está sentado e conversando com alguém					
29	Adormece na escola					

INSTRUÇÕES: 1. Recodifique na direção oposta (5=1) (4=2) (1=5) (2=4) os itens 1, 2, 3 e 25.
2. Escores altos = mais problemas de sono.

Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies (QUADAS)

Phase 1: State the review question

<i>Patients (setting, intended use of index test, presentation, prior testing);</i>
<i>Index test (s)</i>
<i>Reference standard and target condition</i>

Phase 2: Draw a floor diagram for the primary study

Phase 3: Risk of bias applicability judgments

QUADAS-2: is structured so that 4 key domains are rated in terms of the risk of bias and the concern regarding applicability to the research question (as defined above). Each key domain has a set of signaling questions to help reach the judgments regarding bias and applicability.

DOMAIN 1: PATIENT SELECTION

A. Risk of Bias

Describe methods of patient selection:

- | | |
|--|----------------|
| - Was a consecutive or random sample of patients enrolled? | Yes/No/Unclear |
| - Was a case-control design avoided? | Yes/No/Unclear |
| - Did the study avoid inappropriate exclusions? | Yes/No/Unclear |

Could the selection of patients have introduced bias? Risk: LOW/HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting):

Is there concern that the included patients do not match the review question?

DOMAIN 2: INDEX TEST (S)

If more than one index test was used, please complete for each test.

A.Risk of Bias

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

-were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?
YES/NO/UNCLEAR

-if a threshold was used, was it pre-specified?
YES/NO/UNCLEAR

-Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?
LOW/HIGH/UNCLEAR

B.Concerns regarding applicability

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD

A.Risk of Bias

Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

- Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?
Yes/No/Unclear

- Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?
Yes/No/Unclear

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?
LOW/HIGH/UNCLEAR

B.Concerns regarding applicability

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?

CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 2: INDEX TEST (S)

If more than one index test was used, please complete for each test.

A.Risk of Bias

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

-were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?

YES/NO/UNCLEAR

-if a threshold was used, was it pre-specified?

YES/NO/UNCLEAR

-Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?

LOW/HIGH/UNCLEAR

B.Concerns regarding applicability

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD

A.Risk of Bias

Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

- Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?

Yes/No/Unclear

- Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?

Yes/No/Unclear

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?

LOW/HIGH/UNCLEAR

B.Concerns regarding applicability

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?

CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 4: FLOW AND TIMING

A. Risk of Bias

Describe any patients who did not receive the index test and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer flow diagram):

Describe the time interval and any interventions between index test and reference standard:

- | | |
|---|----------------|
| -Was there na appropriate interval between index test | Yes/No/Unclear |
| -Did all patients receive a reference standard? | Yes/No/Unclear |
| -Did patients receive the same reference standard? | Yes/No/Unclear |
| -Were all patients included in the analysis? | Yes/No/Unclear |

Could be patient flow have introduced bias? RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR

