

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 27/07/2022.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”
FACULDADE DE MEDICINA**

Lorena Luana Batista Favaro

SÍNDROME DA APNEIA E HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN: ESTUDO CLÍNICO

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina pelo Mestrado Profissional Associado à Residência Médica (MEPAREM).

Orientador (a): Prof (a). Associada Cátia Regina Branco da Fonseca
Coorientador (a): Prof (a). Titular Silke Anna Theresa Weber

**Botucatu
2022**

Lorena Luana Batista Favaro

SÍNDROME DA APNEIA E HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO SONO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM SÍNDROME DE DOWN: ESTUDO CLÍNICO

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Mestra em Medicina pelo Mestrado Profissional Associado à Residência Médica (MEPAREM).

Orientador (a): Prof (a). Associada Cátia Regina Branco da Fonseca
Coorientador (a): Prof (a). Titular Silke Anna Theresa Weber

Botucatu
2022

F272s

Favaro, Lorena Luana Batista

Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono em crianças e adolescentes com síndrome de Down: estudo clínico / Lorena Luana Batista Favaro. -- Botucatu, 2022

72 f. : tabs. + e-book

Dissertação (mestrado profissional) - Universidade Estadual Paulista (Unesp), Faculdade de Medicina, Botucatu

Orientadora: Cátia Regina Branco da Fonseca

Coorientadora: Silke Anna Theresa Weber

1. Síndrome de Down. 2. Apneia obstrutiva do sono. 3. Pediatria. I. Título.

Lorena Luana Batista Favaro

SÍNDROME DA APNEIA E HIPOPNEIA OBSTRUTIVA DO
SONO EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM
SÍNDROME DE DOWN: ESTUDO CLÍNICO

COMISSÃO EXAMINADORA

Prof (a). Dr (a). Cátia Regina Branco da Fonseca
Presidente e Orientadora
Departamento de Pediatria
Universidade Estadual Paulista - Botucatu

Prof (a). Dr (a). Joelma Gonçalves Martin
Membro da Banca
Departamento de Pediatria
Universidade Estadual Paulista - Botucatu

Prof (a). Dr (a). Débora Carvalho Ferreira
Membro da Banca
Departamento de Medicina e Enfermagem
Universidade Federal de Viçosa - Viçosa

Data da Defesa: 27 de julho de 2022.

AGRADECIMENTO

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo incentivo à pesquisa e apoio financeiro na coleta dos dados.

Favaro, L. L. B. **Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono em crianças e adolescentes com síndrome de Down: estudo clínico.** 72 p. Dissertação (Mestrado) - Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP; 2022.

RESUMO

Objetivos: Avaliar a prevalência da síndrome de apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAOS) em crianças e adolescentes com síndrome de Down (SD) seguidas ambulatorialmente em um hospital terciário e identificar quais fatores estão relacionados à doença e sua gravidade.

Método: O total de 35 pacientes com SD foram inseridos neste estudo transversal após convocação para realizar polissonografia e aplicação de questionários estruturados e padronizados, entre março de 2021 e junho de 2022, com descrição dos dados por média $\pm$ desvio padrão para variáveis contínuas e frequência e porcentagem nas categóricas, sendo considerado significativo $p \leq 0,05$. **Resultados:** A amostra selecionada é constituída de 57,1% meninas, com as médias de idade, peso e índice de massa corpórea z-escore, respectivamente, 87,5 meses ($\pm 45,5$), 29,0 quilogramas ($\pm 16,2$) e 0,6 ($\pm 1,3$). A SAOS foi diagnosticada em 96,3% dos casos, com um índice de apneia e hipopneia médio de 11,3 eventos por hora ($\pm 12,5$) e doença moderada ou grave em mais da metade da população (59,2%). A gravidade da condição apresentou associação significativa com relato de ronco pelos pais ($p 0,045$) e quando referido > 3 vezes por semana ($p 0,02$), assim como com peso ($p 0,02$), presença de comorbidades ($p 0,003$) e sonolência excessiva diurna segundo a escala de Epworth modificada ($p 0,001$). **Considerações:** Os resultados evidenciam a elevada prevalência de SAOS nesta população e a associação entre relato de ronco, peso, presença de comorbidades e sonolência diurna com a gravidade da doença, o que demonstra a aplicabilidade de ferramentas para triagem e reforça a importância do diagnóstico para a melhoria no acompanhamento desses pacientes.

Descritores: síndrome de Down; distúrbios do sono; síndromes da apneia do sono; apneia obstrutiva do sono; pediatria.

Favaro, L. L. B. **Obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome in children and adolescents with Down syndrome: a clinical study.** 72 f. Dissertation (Masters) - Botucatu: Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP; 2022.

ABSTRACT

Objectives: To assess the prevalence of obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome (OSAS) in children and adolescents with Down syndrome (DS) followed up at an outpatient clinic in a tertiary hospital and to identify which factors are related to the disease and its severity.

Method: A total of 35 patients with DS were included in this cross-sectional study after being invited to undergo polysomnography and application of structured and standardized questionnaires, between March 2021 and June 2022, with data description by mean $\pm$ standard deviation for continuous variables and frequency and percentage in the categorical ones, with $p \leq 0.05$ being considered significant. **Results:** The selected sample consists of 57.1% girls, with mean age, weight and body mass index z-score, respectively, 87.5 months (± 45.5), 29.0 kilograms (± 16.2) and 0.6 (± 1.3). OSAS was diagnosed in 96.3% of cases, with a mean apnea-hypopnea index of 11.3 events per hour (± 12.5) and moderate or severe disease in more than half of the population (59.2%). The severity of the condition was significantly associated with reports of snoring by parents ($p 0.045$) and when reported > 3 times a week ($p 0.02$), as well as with weight ($p 0.02$), presence of comorbidities ($p 0.003$) and excessive daytime sleepiness according to the modified Epworth scale ($p 0.001$).

Considerations: The results show the high prevalence of OSAS in this population and the association between reports of snoring, weight, presence of comorbidities and daytime sleepiness with the severity of the disease, which demonstrates the applicability of screening tools and reinforces the importance of diagnosis for improvement in the follow-up of these patients.

Keywords: Down syndrome; sleep disorders; sleep apnea syndromes; sleep apnea, obstructive; pediatrics.

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	8
1.1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	9
1.2 JUSTIFICATIVA	10
2 OBJETIVOS	11
2.1 OBJETIVOS GERAIS	11
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	11
3 METODOLOGIA	12
3.1 COLETA DE DADOS	13
3.2 ANÁLISE ESTATÍSTICA	14
3.3 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	14
4 RESULTADOS	15
4.1 ARTIGO EM SUBMISSÃO	15
4.2 PROTOCOLO CLÍNICO E E-BOOK	38
5 CONSIDERAÇÕES FINAIS	39
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40
ANEXOS	43
APÊNDICES	50

1 INTRODUÇÃO

A síndrome de Down (SD) é a anomalia cromossômica mais comum na população com uma incidência estimada de 1 a cada 700 nascidos vivos (MARIS *et al.*, 2016). Crianças que apresentam a condição estão predispostas a apresentar várias comorbidades que interferem no seu crescimento e desenvolvimento, segundo Austeng *et al.* (2014). O conjunto de alterações orofaciais apresentado por essa população está associado a elevado risco para desenvolvimento da síndrome de apneia e hipopneia obstrutiva do sono (SAOS), uma patologia caracterizada pela obstrução parcial ou completa das vias aéreas superiores, com potenciais efeitos deletérios para a saúde desses pacientes (WATERS; CASTRO; CHAWLA, 2020).

A SAOS está relacionada a atraso no desenvolvimento neuropsicomotor e crescimento, déficit de aprendizagem, alterações comportamentais e do sono (BROOKS *et al.*, 2014). Torna-se essencial, portanto, estudar as questões de saúde passíveis de tratamento associadas à doença e que possam otimizar a qualidade de vida tanto para os pacientes com SD quanto para seus cuidadores, como afirma Trucco *et al.* (2018). A abordagem terapêutica demonstrou efeitos positivos para as funções neurocognitivas, os sintomas comportamentais e o bem-estar global do indivíduo (SKOTKO *et al.*, 2017).

A proposta do presente estudo foi determinar a prevalência de SAOS em uma amostra de crianças e adolescentes com SD acompanhados ambulatorialmente em um hospital terciário, assim como analisar a associação de fatores apresentados pelos pacientes com a condição, visando a construção de um protocolo para diagnóstico, manejo e seguimento no serviço.

1.1 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

As crianças com SD são comumente diagnosticados com SAOS, apresentando uma prevalência estimada de 30 a 60% em comparação a 2% na população pediátrica geral (MARIS *et al.*, 2016). As anormalidades craniofaciais e motoras da cromossomopatia estão associadas a maior risco de SAOS neste grupo específico, como destaca Waters, Castro, Chawla (2020). Estudos recentes demonstram que mais da metade de crianças e adolescentes com a alteração cromossômica têm SAOS documentada por exame polissonográfico (CIELO; KONSTANTINOPOULOU; HOQUE, 2016).

A SAOS é uma afecção complexa associada a múltiplos fatores de risco para a obstrução intermitente das vias aéreas superiores naqueles com SD, segundo Knollman *et al.* (2019). Condições predisponentes bem definidas, conforme Chamseddin, Johnson, Mitchell (2018), são hipoplasia mandibular e de face média, nasofaringe estreita, macroglossia relativa, hipertrofia adenotonsilar e palato ogival, além de hipotonia generalizada e obesidade (THOTTAM *et al.*, 2015). Esses pacientes também apresentam complicações neurocomportamentais, agravamento de comorbidades cardiovasculares com altas taxas de cardiopatias e hipertensão arterial sistêmica e aumento na incidência de infecções do trato respiratório decorrentes da obstrução intermitente das vias aéreas superiores (KONSTANTINOPOULOU *et al.*, 2016).

O pediatra geral é responsável pelo reconhecimento de distúrbios do sono na abordagem de populações de risco. Segundo Lal *et al.* (2015), pacientes com SD, dada a combinação de fatores anatômicos e neuromusculares, apresentam maior predisposição para SAOS e seu tratamento deve ser individualizado, tendo em vista oferecer o melhor manejo de cuidados. A instituição de um protocolo torna-se fundamental, portanto, para o diagnóstico objetivo dessa condição e estabelecimento de indicações terapêuticas (KADITIS *et al.*, 2015).

1.2 JUSTIFICATIVA

A alta prevalência de SAOS em pacientes com SD é bem estabelecida na literatura, contudo, a associação ainda permanece subnotificada (MARIS *et al.*, 2016). Estudos demonstram que pais e cuidadores subestimam significativamente a gravidade dos distúrbios de sono em crianças e adolescentes com SD. Segundo Hsieh *et al.* (2019), SAOS não é uma condição benigna e pode determinar impactos negativos na saúde em vários aspectos, sendo que naqueles com SD os desdobramentos são mais evidentes.

A Academia Americana de Pediatria recomenda, dada a elevada prevalência de SAOS nos pacientes diagnosticados com SD, que todas as crianças tenham um estudo polissonográfico noturno aos 4 anos de idade, uma vez que a obstrução significativa das vias aéreas superiores pode estar presente, apesar da falta de indicações identificadas na história clínica e exame físico (FRIEDMAN *et al.*, 2017). Todavia, a polissonografia é um exame de difícil acesso e sua realização pode ser crítica em crianças pequenas. Portanto, é necessário o desenvolvimento de uma ferramenta alternativa de triagem para a definição terapêutica e seguimento dessa população (NEHME *et al.*, 2017).

As crianças com SD apresentam, hoje, uma maior expectativa de vida associada a maior independência e produtividade (SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA, 2020). Apesar dos recursos atualmente disponíveis para estudo de SAOS na SD, poucos avaliaram critérios diagnósticos e o impacto de comorbidades associadas, assim como estratégias de tratamento (NEHME *et al.*, 2019). Dessa forma, o seu reconhecimento precoce e a instituição de medidas terapêuticas efetivas tornam-se imprescindíveis para a melhoria das condições de vida dessa população (BRASIL, 2013).

5 CONSIDERAÇÕES FINAIS

A elevada prevalência de SAOS na população estudada reforça a importância do seu diagnóstico em pacientes com SD. A ampliação da amostra desta pesquisa foi limitada pela onda crescente de doenças respiratórias na população pediátrica nos últimos meses, para além dos desdobramentos da pandemia de COVID-19 e seus impactos. A análise dos resultados deste trabalho evidenciou a associação estatisticamente significativa entre relato de ronco pelos pais, assim como sua frequência > 3 vezes por semana, peso, presença de comorbidades e sonolência excessiva diurna, através da escala de *Epworth*, com a gravidade da doença e possibilitou a construção de um protocolo institucional para aprimorar o seguimento desses pacientes.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AUSTENG, M. E. *et al.* Obstructive sleep apnea in younger school children with Down syndrome. **International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 78, n. 7, p. 1026-1029, jul. 2014.

BERTOLAZI, A. N. *et al.* Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, [s.l.], v. 35, n. 9, p. 877-883, set. 2009.

BRASIL. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. **Resolução n. 466, de 12 de dezembro de 2012**. Aprova diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisas envolvendo seres humanos. Brasília, Diário Oficial da União, 12 dez. 2012.

_____. Ministério da Saúde. **Diretrizes de atenção à saúde da pessoa com síndrome de Down**. Brasília, 2013.

BROCKMANN, P. E. *et al.* Sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: usefulness of home polysomnography. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 83, p. 47-50, 2016.

BROOKS, L. J. *et al.* Relationship between sleep, sleep apnea, and neuropsychological function in children with Down syndrome. **Sleep And Breathing**, [s.l.], v. 19, n. 1, p. 197-204, 7 maio 2014.

CHAMSEDDIN, B. H.; JOHNSON, R. F.; MITCHELL, R. B. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome: demographic, clinical, and polysomnographic features. **Otolaryngology–Head And Neck Surgery**, [s.l.], v. 160, n. 1, p. 150-157, 28 ago. 2018.

CIELO, C. M.; KONSTANTINOPOULOU, S.; HOQUE, R. OSAS in specific pediatric populations. **Current Problems In Pediatric And Adolescent Health Care**, [s.l.], v. 46, n. 1, p. 11-18, jan. 2016.

FERNANDES, F. M. V. S.; TELES, R. C. V. V. Application of the Portuguese version of the Obstructive Sleep Apnea-18 survey to children. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 79, n. 6, p. 720-726, nov. 2013.

FRIEDMAN, N. R. *et al.* Accuracy of parental perception of nighttime breathing in children with Down syndrome. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, [s. l.], p. 1-4, 2017.

HORNE, R. S. C. *et al.* Sleep and sleep disordered breathing in children with Down syndrome: effects on behaviour, neurocognition and the cardiovascular system. **Sleep Medicine Reviews**, [s.l.], v. 44, p. 1-11, 2018.

HSIEH, A. *et al.* Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome: screening and effect of guidelines. **Clinical Pediatrics**, [s. l.], v. 58, n. 9, p. 993-999, 2019.

KADITIS, A. G. *et al.* Obstructive sleep disordered breathing in 2 to 18-year-old children: diagnosis and management. **European Respiratory Journal**, [s.l.], v. 47, n. 1, p. 69-94, 5 nov. 2015.

KNOLLMAN, P. D. *et al.* Adherence to guidelines for screening polysomnography in children with Down syndrome. **Otolaryngology–Head and Neck Surgery**, [s. l.], p. 1-7, 2019.

KONSTANTINOPOULOU, S. *et al.* Relationship between obstructive sleep apnea cardiac complications and sleepiness in children with Down syndrome. **Sleep Medicine**, [s. l.], p. 18-24, 2016.

LAL, C. *et al.* Sleep-disordered breathing in Down syndrome. **CHEST**, [s. l.], v. 147, n. 2, p. 570-579, 2015.

LIN, S. C. *et al.* Screening for obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. **The Journal of Pediatrics**, [s.l.], v. 165, n. 1, p. 117-122, 2014.

MARIS, M. *et al.* Prevalence of obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. **Sleep**, [s.l.], v. 39, n. 3, p. 699-704, 1 mar. 2016(a).

_____. Sleep problems and obstructive sleep apnea in children with Down syndrome, an overview. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s. l.], v. 82, p. 12-15, 2016(b).

MARTINS, C. A. N. *et al.* Translation and cross-cultural adaptation of the pediatric sleep questionnaire (PSQ*) into Brazilian Portuguese. **Brazilian Journal of Otorhinolaryngology**, [s.l.], abr. 2021.

NEHME, J. *et al.* Predicting the presence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome. **Sleep Medicine**, [s. l.], v. 36, p. 104-108, 2017.

_____. Treatment and persistence/recurrence of sleep-disordered breathing in children with Down syndrome. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], v. 54, p. 1291-1296, 2019.

SKOTKO, B. G. *et al.* A predictive model for obstructive sleep apnea and Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics**, [s. l.], p. 1-8, 2017.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA. **Diretrizes de atenção à saúde de pessoas com síndrome de Down**. São Paulo: Departamento Científico de Genética; 2020.

THOTTAM, P. J. *et al.* Comparative outcomes of severe obstructive sleep apnea in pediatric patients with trisomy 21. **International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s. l.], p. 1013-1016, 2015.

TRUCCO, F. *et al.* Sleep disordered breathing and ventilatory support in children with Down syndrome. **Pediatric Pulmonology**, [s. l.], p. 1-8, 2018.

WATERS, K. A.; CASTRO, C.; CHAWLA, J. The spectrum of obstructive sleep apnea in infants and children with Down syndrome. **International Journal Of Pediatric Otorhinolaryngology**, [s.l.], v. 129, p. 109763, fev. 2020.