



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO
NA INFÂNCIA E VIDA ADULTA: PREDITORES DE APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO E QUALIDADE DE VIDA**

CASSIANA BURTET ABREU

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre
2018

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE:
CARDIOLOGIA E CIÊNCIAS CARDIOVASCULARES**

**DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO
NA INFÂNCIA E VIDA ADULTA: PREDITORES DE APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO E QUALIDADE DE VIDA**

CASSIANA BURTET ABREU

ORIENTADORA: Profa. Dra. Sandra C. Fuchs
COORIENTADOR: Dr. Aldo C. Stamm

Tese submetida como requisito para obtenção do grau de Doutor ao Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde, Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul.

Porto Alegre
2018

CIP - Catalogação na Publicação

Abreu, Cassiana Burtet

Distúrbios respiratórios do sono na infância e vida adulta: preditores de apneia obstrutiva do sono e qualidade de vida / Cassiana Burtet Abreu. -- 2018.

181 f.

Orientador: Sandra C. Fuchs.

Coorientador: Aldo C. Stamm.

Tese (Doutorado) -- Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa de PósGraduação em Ciências da Saúde: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares, Porto Alegre, BR-RS, 2018.

1. Adulto. 2. Agregação familiar. 3. Apneia e distúrbios do sono. 4. Crianças. 5. Qualidade de vida. I. Fuchs, Sandra C, orient. II. Stamm, Aldo C, coorient. III. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da UFRGS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

**DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO
NA INFÂNCIA E VIDA ADULTA: PREDITORES DE APNEIA
OBSTRUTIVA DO SONO E QUALIDADE DE VIDA**

Tese de Doutorado submetida à Comissão Julgadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências da Saúde da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, como parte dos requisitos necessários à obtenção do Grau de Doutor em Medicina. Área de Concentração: Cardiologia e Ciências Cardiovasculares.

Aprovada em _____ de _____ de 2018.

Banca examinadora:

Profa. Dra. Andreia Biolo – Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. José Faibes Lubianca Neto – Departamento de Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal de Ciências da Saúde de Porto Alegre

Profa. Dra. Michelle Lawinsky Wolf – Departamento de Otorrinolaringologia, Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Prof. Dr. Sandro Cadaval Gonçalves – Serviço de Cardiologia, Hospital Moinhos de Vento

Porto Alegre
2018

A meus pais, **Carlos Gomes Abreu Neto** (*in memoriam*) e **Elisete Burtet Abreu**, pelo amor, apoio e dedicação incondicionais, fundamentais para me guiarem a um caminho sólido de caráter e realização profissional.

A **Carlos Henrique Abreu** e **Eduarda Abreu**, pela alegria e companheirismo em todos os momentos.

A **Felipe Daroit**, pelos momentos tão felizes juntos.

AGRADECIMENTOS

- À **Dra. Sandra C. Fuchs**, minha orientadora e professora, desde a graduação até a pós-graduação, pelos ensinamentos imensuráveis em pesquisa, sua amizade e carinho.
- Ao **Dr. Aldo C. Stamm**, meu grande exemplo na Otorrinolaringologia, pelos ensinamentos, oportunidades e estímulo em pesquisa.
- Ao **Dr. Geraldo Sant'anna**, pelo grande apoio, permitindo minha dedicação acadêmica e realização nesse projeto e em projetos futuros.
- As colegas e co-autoras desse projeto, **Dra. Giovanna Paula Bonfanti Donato** e **Dra. Wania Eloisa Ebert Cechin**, pela grande colaboração.
- Ao **Dr. Denis Martinez**, pelos ensinamentos em Medicina do Sono, desde cedo presentes em minha formação, e por sua fundamental participação nesse projeto.
- Ao **Programa de Pós-Graduação da Cardiologia**, por possibilitar minha busca na excelência em pesquisa e pelo aprendizado adquirido.
- As **secretárias** do Programa de Pós-Graduação, pela ajuda proporcionada, em especial a **Sirlei**, pela competência e carinho.
- Aos **amigos** e **colegas** da Otorrinolaringologia dos Hospitais Santa Casa de Porto Alegre, Hospital Mãe de Deus e Moinhos de Vento, pela disposição em sempre me ajudar.

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE ABREVIATURAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1 INTRODUÇÃO	17
2 REVISÃO DA LITERATURA	21
2.1 DISTÚRBIOS DO SONO: DEFINIÇÃO E FISIOLOGIA	21
2.2 AVALIAÇÃO DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO	31
2.2.1 Propriedades de testes diagnósticos na avaliação	31
2.2.2 Polissonografia e outros parâmetros diagnósticos.....	33
2.2.3 Questionários para detectar alto risco de apneia	39
2.2.3.1 Questionário Berlim	41
2.2.3.2 Questionário STOP-Bang.....	43
2.2.4 Escala de Sonolência de Epworth.....	47
2.2.5 Novas ferramentas para avaliação de distúrbios do sono	49
2.3 PREVALÊNCIA DE DISTÚRBIOS DO SONO	53
2.3.1 Características associadas aos distúrbios do sono	63
2.3.2 Repercussões dos distúrbios do sono	64
2.4 AGREGAÇÃO DE DISTÚRBIOS DO SONO EM CRIANÇAS E SUAS MÃES E PAIS.....	75
3 OBJETIVOS	80
3.1 OBJETIVO GERAL.....	80
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	80
REFERÊNCIAS	81
ARTIGO 1: Alto risco para apneia obstrutiva do sono associa-se a menor qualidade de vida em indivíduos adultos e idosos: um estudo de base populacional.....	109
ARTIGO 2: Desempenho diagnóstico dos questionários Epworth e Stop-Bang em crianças e adolescentes referidos para polissonografia	134
ARTIGO 3: Fenótipos de agregação de distúrbios respiratórios do sono em pares de mãe-criança.....	156
CONCLUSÕES	177
ANEXOS	178

LISTA DE ABREVIATURAS

AOS	Apneia obstrutiva do sono
AUC	Área sob a curva
CFS	Componente físico sumarizado
CMS	Componente mental sumarizado
DRS	Distúrbios respiratórios do sono
ESE	Escala de Sonolência de Epworth
ESE-CHAD	Escala de Sonolência de Epworth adaptada para crianças
HAS	Hipertensão arterial sistêmica
IAH	Índice de apneia-hipopneia
IC	Intervalo de confiança
IMC	Índice de massa corporal
IPAQ	International physical activity questionnaire
kg	Quilograma
m	Metro
mmHg	Milímetro de mercúrio
n	Número
PSG	Polissonografia
ROC	<i>Receiver-Operating Characteristic</i>
RP	Razão de prevalência
SAOS	Síndrome de apneia-hipopneia do sono
%	Percentual

LISTA DE FIGURAS

ARTIGO 1

- Figura 1** Prevalência de alto risco para AOS categorizada por idade em homens e mulheres..... 129
- Figura 2** Associação entre alto risco de AOS avaliada através do questionário Berlim e qualidade de vida (domínios físico e mental)..... 121
- Figura 3** Associação entre alto risco de AOS, avaliada através do questionário STOP-Bang, e qualidade de vida (domínios físico e mental)..... 122
- Figura 4** Associação entre sonolência diurna excessiva, avaliada através da Escala de Sonolência de Epworth, e qualidade de vida (domínios físico e mental) 123

ARTIGO 2

- Figura 1** Curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*) para questionário STOP-Bang e escala de sonolência de Epworth. A esquerda para IAH $\geq 1,5$ e a direita para IAH $\geq 5,0$ 144

LISTA DE TABELAS

TABELAS DA TESE

Tabela 1	Fatores predisponentes e condições médicas associadas a apneia obstrutiva do sono em crianças	24
Tabela 2	Sinais e sintomas sugestivos de AOS e propriedades diagnósticas, apresentado como percentual e IC95%.....	27
Tabela 3	Estudos de validação do questionário Berlim vs. Polissonografia.....	42
Tabela 4	Prevalência de SAOS em estudos de base populacional e de base assistencial	52
Tabela 5	Modelo baseado na prevalência estimada de distúrbio respiratório do sono moderado a grave com sonolência diurna concomitante, baseada em dados do <i>Wisconsin Sleep Cohort Study</i> , Wisconsin (1988-2011)	55

ARTIGO 1

Tabela 1	Características dos participantes associados com distúrbios respiratórios do sono [% (IC95%)]	117
Tabela 2	Associação independente entre características dos participantes, distúrbios do sono e os domínios físico e mental de qualidade de vida [média (IC95%)].....	119

ARTIGO 2

Tabela 1	Características dos participantes e queixas de distúrbios do sono [n = 363].....	143
Tabela 2	Propriedades diagnósticas e probabilidades pós-teste (IC95%) para queixas de distúrbios do sono, questionário STOP-Bang e ESE, individualmente e combinados comparativamente a AOS, utilizando dois critérios para anormalidade (IAH: $\geq 1,5$ e $\geq 5,0$).....	146
Tabela 3	Associação entre características dos participantes e síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) de acordo com IAH	147

ARTIGO 3

Tabela 1	Características das crianças e suas mães	166
Tabela 2	Associação entre características de mães e crianças com alto risco de AOS.....	167
Tabela 3	Prevalência de distúrbios do sono em crianças, de acordo com a prevalência de distúrbios nas mães	168
Tabela 4	Associação entre distúrbios do sono na mãe e distúrbios do sono na criança após controle de fatores de confusão [RP (IC95%)]	169

RESUMO

Introdução

Obstrução intermitente das vias aéreas e redução substancial do fluxo aéreo, causado pelo colapso da região faríngea durante episódios de apneia, são características presentes em indivíduos com distúrbios respiratórios associados ao sono. Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é o mais frequente dos distúrbios respiratórios do sono (DRS), variando de acordo com sexo e idade e, possivelmente, decorrente de influência genética e ambiental. Estudos realizados em amostras de base populacional, utilizando polissonografia (PSG), detectaram prevalência de SAOS variando de 2 a 32%. Contudo, a maior parte dos estudos de prevalência de SAOS avaliou indivíduos com queixas de distúrbios do sono. Alto risco para SAOS pode ser detectado através de instrumentos simples, possibilitando a avaliação em consultório e a determinação em estudos populacionais. Os instrumentos já validados para investigar DRS incluem a Escala de Sonolência de Epworth (ESE), que contempla a propensão para dormir em alguns cenários, os questionários STOP-Bang (acrônimo para *Snoring loudly, Tired during the daytime, Observed apnea, Pressure for high blood pressure, Body mass index for obesity, Age ≥ 50 years, Neck with large circumference, and Gender for males*) e Berlim, o qual é bastante similar ao STOP-Bang, mas possui perguntas adicionais detalhando frequência de ronco, apneia e cansaço diurno.

Em indivíduos adultos, SAOS associa-se a condições que afetam a qualidade de vida como piora cognitiva, fadiga crônica, sonolência diurna excessiva, sintomas depressivos e disfunção erétil. A maioria dos estudos avaliando qualidade de vida em pacientes com SAOS incluiu pacientes com diagnóstico prévio de DRS recrutados em populações selecionadas e com idade inferior a 60 anos. Crianças também apresentam sintomas de DRS e a prevalência de SAOS tende a estar aumentada entre aquelas com 3 a 8 anos. A presença de SAOS tem sido associada com pior desempenho em testes de aprendizagem, inteligência, e desempenho acadêmico. Além disso, crianças com indicação de adenotonsilectomia submetidas à cirurgia apresentaram melhor desempenho em testes de atenção visual e redução na sonolência diurna.

Instrumentos que investigam SAOS em indivíduos adultos oferecem potencial para detecção de pacientes com alto risco em crianças e adolescentes, mas a heterogeneidade nos critérios de anormalidade entre os estudos dificulta sua aplicação. Sejam diferenças nos critérios de anormalidade do índice de apneia e de hipopneia, quantificados através de PSG, ou mesmo para os testes de rastreamento, a resultante é a variabilidade na prevalência de SAOS.

Outro aspecto pouco investigado é a associação entre o padrão de sono de indivíduos adultos e o sono de seus filhos. Embora existam estudos mostrando que o padrão do sono de pais e filhos é afetado reciprocamente e influencia o comportamento e funcionamento geral da família, há poucos estudos sobre o tema.

Diante desse espectro de apresentações e variações na gravidade da mesma condição e de suas potenciais consequências deletérias, a avaliação de questionários

para rastreamento de SAOS parece ganhar espaço na abordagem de DRS. Portanto, o panorama descrito delimita lacunas do conhecimento e a necessidade de avaliarem-se melhor os questionários disponíveis em crianças e em indivíduos idosos, a associação de SAOS com qualidade de vida, em estudo de base populacional, e a prevalência de alto risco para SAOS em amostra não originária de centros de referência. Finalmente, a investigação de agregação familiar de DRS persiste como uma questão a ser explorada em estudos de base populacional.

Objetivos gerais

Nos três estudos apresentados nessa tese investigou-se DRS em crianças, adolescentes, indivíduos adultos e idosos a prevalência, avaliou-se a associação com qualidade de vida, validaram-se instrumentos usados no rastreamento de SAOS em crianças, comparativamente a PSG, e por fim avaliou-se a agregação familiar de DRS entre mães e filhos.

Participantes, Métodos, Resultados e Conclusões

No primeiro artigo, avaliou-se a prevalência de DRS e sua associação com qualidade de vida em um estudo transversal, de base populacional, incluindo adultos, entre 18 e 90 anos, residentes em Porto Alegre, no sul do Brasil. Participantes foram selecionados aleatoriamente através de amostra por estágios múltiplos, sendo representativa da população. Pesquisadores realizaram entrevistas domiciliares, utilizando questionário padronizado que incluía características biológicas, nível socioeconômico, estilo de vida e escalas para avaliação de DRS (ESE, questionários Berlim e STOP-Bang e duração do sono). Qualidade de vida foi avaliada através do questionário *Short-Form Health Survey* (SF-12), validado para o Brasil, em 1858 indivíduos, sendo 647 adultos jovens, 612 adultos com 40-59 anos e 599 idosos. Na análise, corrigida para o efeito do desenho do estudo, detectou-se predomínio de participantes do sexo feminino (60%), enquanto 40,3% dos homens (vs. 12,4% das mulheres) apresentaram questionário STOP-Bang positivo (≥ 3 itens) e sonolência diurna excessiva (29,4% vs. 24,7%), detectada pelo questionário Epworth > 10 . A prevalência de alto risco para apneia obstrutiva do sono (AOS) aumentou diretamente com a idade. Participantes com alto risco de AOS no questionário STOP-Bang apresentaram menor qualidade de vida para domínio físico [média: 48,5 (IC95%: 47,6-49,5) vs. 51,1 (50,5-51,7)] e para o domínio mental [média: 47,2 (IC95%: 45,7-48,8) vs. 50,9 (50,2-51,5)], independentemente de idade, escolaridade e atividade física. Alto risco para AOS, avaliada pelo questionário Berlim e sonolência diurna, determinada pela ESE, apresentou associação inversa e independentemente com qualidade de vida, tanto para o domínio físico quanto mental de qualidade de vida. Em conclusão, distúrbios respiratórios do sono associam-se com menor qualidade de vida, independentemente de características fenotípicas.

No segundo artigo, avaliou-se o desempenho diagnóstico do questionário STOP-Bang, da ESE, do tempo de sono e de sintomas de AOS em crianças e adolescentes, comparativamente ao diagnóstico polissonográfico, através do índice

de apneia-hipopneia (IAH). Realizou-se um estudo transversal arrolando-se crianças e adolescentes que consultaram em clínica do sono e foram submetidas a PSG. Definiu-se anormalidade do questionário STOP-Bang pelos pontos de corte ≥ 2 , ≥ 3 ou ≥ 4 , ESE > 10 e PSG por IAH $\geq 1,5$ e IAH $\geq 5,0$. Calcularam-se as propriedades diagnósticas, valores preditivos positivo e negativo e razões de verossimilhança positivas e negativas. Acurácia dos testes foi determinada por área sob a curva (AUC) ROC, gerando um valor para maximizar os resultados verdadeiros positivos e falsos negativos. Associações foram analisadas através de regressão de Poisson modificada e cálculo de razão de prevalência (RP; IC95%). Entre 363 crianças e adolescentes investigados, 62,5% eram meninos, com $13,3 \pm 3,7$ anos, sendo 77,7% com ESE positiva. Aproximadamente 61% dos participantes apresentou PSG com IAH $\geq 1,5$ e 24% com IAH $\geq 5,0$. As AUCs para questionário STOP-Bang [0,59 (0,53-0,65)] e ESE [0,52 (0,46-0,58)] para IAH $\geq 1,5$ apresentaram pior desempenho do que comparadas com IAH $\geq 5,0$ [0,68 (0,61-0,74) e 0,61 (0,54-0,68)], respectivamente. Questionário STOP-Bang ≥ 2 apresentou maior sensibilidade (87% e 92%) para ambos critérios de anormalidade no IAH. No cenário de IAH $\geq 5,0$, valor preditivo negativo elevado tornou improvável diagnóstico de AOS. Ronco e apneia observados associaram-se a maior prevalência de AOS, independentemente de sexo e idade, para ambos os pontos de corte do IAH. A ESE > 10 se associou com AOS, determinado por IAH $\geq 5,0$. Em conclusão, a aplicação do questionário STOP-Bang e ESE em crianças e adolescentes mostra maior utilidade quando o resultado é negativo, tornando improvável o diagnóstico de AOS. Poderiam ser usados na avaliação de rotina para definir a necessidade de PSG.

No terceiro artigo, avaliou-se a agregação familiar de distúrbios do sono, detectada pelo questionário STOP-Bang (alto risco para AOS), ESE e por duração do sono em crianças e suas progenitoras. Em análise transversal de mães e crianças que fazem parte de uma coorte de nascimentos de Passo Fundo, RS, Brasil. Participantes foram entrevistados utilizando-se questionário padronizado que incluía características biológicas, socioeconômicas, estilo de vida e escalas para avaliação de DRS (STOP-Bang, ESE) e duração do sono. Definiu-se anormalidade dos testes por STOP-Bang ≥ 3 e ESE > 10 (sonolência diurna excessiva). Entre 425 pares de mães e crianças com $28,8 \pm 2,7$ e $8,5 \pm 0,4$ anos, respectivamente, observou-se positividade de 7,3% no questionário STOP-Bang e 18,8% na ESE entre mulheres e 17,2% e 9,4%, respectivamente, entre as crianças. A análise multivariada mostrou agregação de alto risco de AOS entre pares de mães e crianças. Ronco materno associou-se ao aumento de 1,5 vezes no risco de ronco e de 1,9 vezes na prevalência de alto risco para AOS em crianças. Questionário STOP-Bang caracterizando alto risco de AOS nas mães, elevou em cerca de duas vezes a prevalência nas crianças, independentemente de fatores de confusão. Da mesma forma, sonolência materna excessiva associou-se a duplicação no risco de sonolência nas crianças. Em conclusão, há agregação de sintomas de DRS e de alto risco para AOS em mães e filhos, o que pode agilizar o diagnóstico precoce e a redução de consequências deletérias.

Palavras-chave: Adultos; Agregação familiar; Apneia e distúrbios do sono; Crianças; Qualidade de vida.

ABSTRACT

Introduction

Intermittent airway obstruction and substantial reduction of airflow, caused by the collapse of the pharyngeal region during episodes of apnea, are features of individuals with sleep-breathing disorders.

Obstructive sleep apnea syndrome (OSA) is the most frequent sleep-disordered breathing (SDB), varying by sex and age, and probably due to genetic and environmental characteristics. Studies performed on population-based samples using polysomnography (PSG) detected prevalence of OSA ranging from 2% to 32%. However, most studies on the prevalence of OSA assessed individuals with complaints of sleep disorders. High risk for OSA can be detected by means of simple instruments, enabling the assessment in-office and in population-based studies. The instruments already validated to investigate SDB includes the Epworth sleepiness scale, which examines the propensity to fall asleep in some settings, the STOP-Bang questionnaire (an acronym for Snoring loudly, Tired during the daytime, Observed apnea, Pressure for high blood pressure, Body mass index for obesity, Age \geq 50 years, Neck with large circumference, and Gender for males) and Berlin questionnaire, which is quite similar to the STOP-Bang, but has additional questions detailing the frequency of snoring, apnea and daytime tiredness.

In adults, OSA is associated with conditions that affect quality of life, such as cognitive impairment, chronic fatigue, excessive daytime sleepiness, depressive symptoms, and erectile dysfunction. Most studies evaluating quality of life in patients with OSA included patients with previous diagnosis of SDB, selected in special populations and younger than 60 years. Children also have symptoms of SDB, and the prevalence of OSA tends to increase among those between the ages of three and eight years. The presence of OSA in children has been associated with poorer performance in tests of learning, intelligence, and academic performance. In addition, children with indication for tonsillectomy or adenoidectomy submitted to surgery presented better performance on the visual attention tests and a reduction of daytime sleepiness.

There are instruments to investigate OSA in adult subjects that could detect children and adolescents at higher risk. However, the heterogeneity in the criteria of abnormality makes it difficult to use these instruments. In addition, the differences in both the instruments and the apnea and hypopnea index, quantified through PSG, result in a wide range in prevalence of OSA.

Another aspect barely investigated is the association between parent and child sleep. Studies have shown that sleep patterns of parents and children are affected reciprocally. As well as the consequences on family behavior and general functioning. However, no study has evaluated SDB between parents and their children.

Considering the spectrum of presentations and the variation in severity of this

condition and its potential deleterious consequences, the use of questionnaires to track OSA seems to gain space in the SDB approach. Therefore, this brief review delimits knowledge gaps and the need to better evaluate the questionnaires available to investigate OSA in children and elderly population, the association of OSA with quality of life, and the prevalence of high risk for OSA in a non-selected sample. Finally, the investigation of family aggregation of SDB persists as an issue to be explored in population-based studies.

Primary objectives

In the three studies we investigated the prevalence of SDB in children, adolescents, adults and elderly individuals, we assessed the association with quality of life, validated instruments used to track OSAS in children compared to polysomnography and evaluated the family aggregation of SDB among mothers and children.

Participants, Methods, Results and Conclusions

In the first paper, the prevalence of SDB and its association with quality of life was evaluated in a cross-sectional population-based study, including adults between 18 and 90 years of age residents in Porto Alegre, southern of Brazil. Participants were randomly sampled by multiple stages, being representative of the population. Researchers performed home interviews using a standardized questionnaire that included biological characteristics, socioeconomic status, lifestyle and scales for the evaluation of SDB (Epworth Sleepiness Scale, Berlin and STOP-Bang questionnaires, and sleep duration). Quality of life was evaluated through the Short-Form Health Survey (SF-12), validated for Brazilians, in 1,858 individuals, 647 young adults, 612 adults aged 40 to 59 years and 599 elderly. In the analysis, corrected for the effect of the study design, detected the major prevalence of female participants (60%), 40.3% of the men (vs. 12.4% of the women) presented the STOP-Bang positive (≥ 3) and excessive daytime sleepiness (29.4% vs. 24.7%), detected by the Epworth questionnaire > 10 . The prevalence of high-risk of obstructive sleep apnea (OSA) increased directly with age. Participants with a high risk of OSA on the STOP-Bang questionnaire presented lower quality of life for the physical domain [mean: 48.5 (95% CI: 47.6-49.5) vs. 51.1 (50.5-51.7)], and for the mental domain [mean: 47.2 (IC95%: 45.7-48.8) vs. 50.9 (50.2-51.5)], regardless of age, schooling and physical activity. High risk for OSA, evaluated by the STOP-Bang and the Berlin questionnaires and daytime sleepiness, determined by the Epworth scale, presented an inverse association and independently with quality of life, both for the physical and mental domain of quality of life. In conclusion, sleep-disordered breathing is associated with lower quality of life, regardless of phenotypic characteristics.

In the second paper, the diagnostic performance of the STOP-Bang questionnaire, the Epworth Sleepiness Scale (ESS), sleep time, and OSA symptoms in children and adolescents, compared to the polysomnographic diagnosis, were assessed using the AIH. A cross-sectional study was carried out, enrolling children and adolescents who consulted in sleep clinic and underwent PSG. An abnormality of the STOP-Bang questionnaire was defined by cutoff points ≥ 2 , ≥ 3 or ≥ 4 , ESS > 10 and PSG per

AHI ≥ 1.5 and AHI ≥ 5.0 . Diagnostic properties, positive and negative predictive values and positive and negative likelihood ratios were calculated. Accuracy of the tests was determined by area under the curve (AUC) ROC generating a value to maximize the true positive and false negative results. Associations were analyzed using modified Poisson regression and prevalence ratio (PR, 95% CI). Among 363 children and adolescents investigated, 62.5% were males, with 13.3 ± 3.7 years, 77.7% with ESS positive. Approximately 61% of participants had PSG with AHI ≥ 1.5 and 24% with AHI ≥ 5.0 . The AUCs for STOP-Bang questionnaire [0.59 (0.53-0.65)] and Epworth scale [0.52 (0.46-0.58)] for AHI ≥ 1.5 presented a worse performance than compared to AHI ≥ 5.0 [0.68 (0.61-0.74) and 0.61 (0.54-0.68)], respectively. The STOP-Bang questionnaire ≥ 2 presented greater sensitivity (87% and 92%) for both AHI abnormality criteria. In the AHI ≥ 5.0 scenario, high negative predictive value made the diagnosis of OSA unlikely. Observed snoring and apnea were associated with a higher prevalence of OSA, regardless of gender, age and for both AHI cutoff points. ESS > 10 was associated with OSA, determined by AHI ≥ 5.0 . In conclusion, the application of the STOP-Bang and ESS in children and adolescents shows greater utility when the result is negative, making the diagnosis of OSA unlikely. They could be used in the routine to define the need for polysomnography.

In the third paper, the family aggregation of sleep disorders detected by the STOP-Bang questionnaire (high risk for OSA), Epworth Sleepiness Scale (ESS), and sleep duration in children and their progenitors were evaluated. It was a cross-sectional analysis of mothers and children who are part of a birth cohort in Passo Fundo, RS, Brazil. Participants were interviewed using standardized features that included biological, socioeconomic, lifestyle and scales for the evaluation of SDB (STOP-Bang, ESS and sleep duration. An abnormality was defined in the tests by STOP-Bang ≥ 3 and ESS > 10 (excessive daytime sleepiness). Among 425 pairs of mothers and children with 28.8 ± 2.7 and 8.5 ± 0.4 years, there was a positive response of 7.3% in the STOP-Bang survey and 18.8% in the Epworth scale among the mothers and 17.2% and 9.4% among children, respectively. Mother's snoring was associated with increased risk about 1.5 times of snoring and 1.9 for high risk of OSA in children. A STOP-Bang questionnaire characterizing a high risk of OSA in mothers, raised the prevalence in children, about two times, independently of confounding factors. Besides that, excessive maternal sleepiness was associated with two-fold increased risk of sleepiness in children. In conclusion, there are phenotypes of SDB and high risk for OSA in mothers and children. The investigation of such phenotypes in mothers and children can speed up the early diagnosis and contribute to the reduction of serious consequences.

Key words: Adults; Apnea and sleep-disordered breathing; Childhood, Family aggregation; Quality of life.

1 INTRODUÇÃO

Obstrução intermitente das vias aéreas e redução substancial do fluxo aéreo, causado pelo colapso da região faríngea durante episódios de apneia, são características presentes em indivíduos com distúrbios respiratórios do sono (DRS). A recorrência de episódios de apneia durante o sono frequentemente associa-se à sonolência diurna. Além das consequências precoces, os distúrbios do sono podem acarretar aumento do risco cardiovascular através da elevação da pressão arterial, maior incidência de diabetes mellitus (DM), ocorrência de acidente vascular encefálico, associando-se ainda com distúrbios do humor e risco aumentado de acidentes automobilísticos.

Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) é o mais frequente dos distúrbios respiratórios do sono, variando de acordo com sexo e idade e, possivelmente, associado à influência genética e ambiental. Estudos realizados em amostras de base populacional, utilizando polissonografia (PSG), detectaram prevalência de SAOS variando de 2 a 32% (YOUNG *et al.*, 1993; BIXLER *et al.*, 1998; PUNJABI, 2008; TUFIK *et al.*, 2010).

Contudo, a maior parte dos estudos de prevalência de SAOS avaliou indivíduos com queixas de distúrbios do sono submetidos a PSG. Nessas populações, já selecionadas pela presença de sintomas, a prevalência de SAOS é elevada não sendo representativa. Alto risco para SAOS pode ser detectado através de instrumentos simples, possibilitando a avaliação em consultório e a determinação em populações gerais. Os instrumentos já validados para avaliar DRS incluem a Escala de Sonolência de Epworth (ESE), que contempla a propensão para dormir em alguns cenários (JOHNS, 1993), os questionários STOP-Bang (acrônimo para *Snoring loudly, Tired during the daytime, Observed apnea, Pressure for high blood pressure, Body mass index for obesity, Age, Neck with large circumference, and Gender, for males*) (CHUNG *et al.*, 2008) e Berlim (NETZER *et al.*, 1999), que é bastante similar ao STOP-Bang, mas possui perguntas adicionais detalhando ronco, apneia e cansaço diurno.

Em indivíduos adultos, SAOS associa-se a condições que afetam a qualidade de vida como piora cognitiva, fadiga crônica, sonolência diurna excessiva, sintomas depressivos e disfunção erétil. A maioria dos estudos avaliando qualidade de vida em pacientes com SAOS incluiu pacientes com diagnóstico prévio de DRS, populações selecionadas ou com idade inferior a 60 anos.

Crianças também apresentam queixas de DRS e a prevalência de SAOS tende a estar aumentada entre três e oito anos de idade (BRIETZKE; GALLAGHER, 2006). A presença de SAOS tem sido associada com pior desempenho em testes de aprendizagem, inteligência e desempenho acadêmico, e crianças com indicação de adenotonsilectomia, que submetem-se à cirurgia, apresentam melhor desempenho em testes de atenção visual e redução na sonolência diurna. Contudo, rastreamento de SAOS não faz parte da avaliação de rotina em crianças, embora seja recomendado pela Academia Americana de Pediatria. Custo e disponibilidade de PSG constituem limitações para o diagnóstico precoce.

Os instrumentos que investigam SAOS em indivíduos adultos oferecem potencial para detecção de pacientes com alto risco. Contudo, esses mesmos instrumentos são usados em crianças e adolescentes, mas há heterogeneidade nos critérios de anormalidade entre os estudos, dificultando sua aplicação. O questionário STOP-Bang foi modificado para ser aplicado em crianças e adolescentes (teen STOP-Bang) (COMBS *et al.*, 2015), mas essa versão ainda não está consagrada. Foi testada em amostra populacional avaliada através de PSG, apresentando sensibilidade moderada e valor preditivo negativo elevado para detectar ou excluir síndrome de apneia-hipopneia do sono (SAOS) moderada ou grave. O questionário STOP-Bang é facilmente aplicado e, embora útil para estratificar risco de SAOS, sua validade ainda não está plenamente consolidada em crianças.

Além dos sintomas frequentes de SAOS, duração reduzida do sono, sonolência diurna excessiva e prejuízo de funções cognitivas são manifestações clínicas observadas em crianças com DRS. Nesse contexto, o emprego de instrumentos que auxiliem a identificação precoce de alto risco de SAOS possibilitaria o rastreamento em consultório, a seleção de pacientes candidatos à investigação com PSG e aqueles com indicação cirúrgica. Portanto, faz-se

necessário avaliar as propriedades diagnósticas e probabilidades pós-teste dos questionários com melhor desempenho na avaliação do risco de SAOS e sonolência diurna, e a associação de DRS com SAOS, detectada por PSG, em crianças e adolescentes.

O número crescente de artigos publicados sobre DRS em pediatria indica que queixas de DRS estão sendo melhor avaliadas em crianças e parecem estar aumentando em todo o mundo. Um aspecto pouco investigado é associação entre o padrão de sono de indivíduos adultos e o sono de seus filhos. Embora existam evidências de que padrão do sono de pais e filhos são afetados mutuamente, influenciando o comportamento e funcionamento geral da família, há poucos estudos sobre sua associação com SAOS. Estudos que investigaram algum aspecto dessa relação foram majoritariamente desenvolvidos em portadores de doenças crônicas e não na população geral. Apesar do papel do componente genético nos DRS já ter sido definido (DE PAULA *et al.*, 2016; EGAN *et al.*, 2016), fatores ambientais e psicológicos parecem ser mais relevantes na determinação do padrão de sono de crianças e adolescentes. Investigação populacional ampla de SAOS em crianças e adolescentes tem sido dificultada por questões metodológicas. Sejam diferenças nos critérios de anormalidade para o índice de apneia e hipopneia, quantificados através de PSG realizada nessa faixa-etária, ou mesmo para a seleção dos testes de rastreamento, a resultante é a variabilidade na prevalência de SAOS. Portanto, existem poucos instrumentos validados disponíveis para avaliação de distúrbios do sono (duração sono, sonolência diurna excessiva e alto risco de apneia) em crianças e adolescentes.

Diante desse espectro de apresentações e variações na gravidade da mesma condição e de suas potenciais consequências deletérias, a avaliação de questionários para rastreamento de SAOS parece ganhar espaço na abordagem de distúrbios do sono. Além disso, o panorama descrito delimita lacunas do conhecimento e a necessidade de avaliarem-se melhor os questionários disponíveis para serem aplicados em crianças e em indivíduos idosos, a associação de SAOS com qualidade de vida em estudos de base populacional, e a prevalência de alto risco de SAOS em amostras não originárias em centros de referência. Finalmente, a investigação de agregação familiar de DRS persiste como uma questão a ser explorada em estudos de base populacional.

Dessa forma, a presente tese buscou avaliar os DRS em diferentes populações, abrangendo crianças, adolescentes, adultos e idosos. Como parte da avaliação, investigou-se a associação entre alto risco para apneia do sono e qualidade de vida na população adulta; verificaram-se as propriedades diagnósticas e probabilidades pós-teste de instrumentos comumente usados para avaliação de crianças e adolescentes e verificou-se a relação parental e alto risco para apneia obstrutiva do sono (AOS) e outros DRS.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 DISTÚRBIOS DO SONO: DEFINIÇÃO E FISIOLOGIA

AOS é caracterizada por colapsos recorrentes da região faríngea durante o sono, causando obstrução intermitente das vias aéreas e resultando em redução substancial do fluxo aéreo (apneia ou hipopneia). O colapso da via aérea superior durante o sono ocorre predominantemente devido ao desequilíbrio entre atividade dos músculos dilatadores da faringe e pressão intraluminal negativa durante a inspiração. Fatores que tendem a estreitar a luz da faringe incluem tônus da mucosa, tônus vasomotor, deslocamento inferior da mandíbula, força da gravidade, resistência nasal aumentada, efeito de Bernoulli (colapsabilidade faríngea) e aumento da complacência dinâmica (ZANCANELLA *et al.*, 2014). Consiste, portanto, em cessação completa episódica ou limitação parcial prolongada do fluxo aéreo durante o sono devido à obstrução da via aérea superior. Tais mecanismos ocasionam ciclos de hipoxemia e despertares recorrentes, com consequente dessaturação de oxigênio e fragmentação do sono e podem desencadear ativação do sistema nervoso simpático. Deficiências na ventilação, resultando em hipercapnia, também podem ocorrer (JORDAN; MCSHARRY; MALHOTRA, 2014; HEINZER *et al.*, 2015; JUSTIN; BROCKBANK, 2017).

DRS envolvem diferentes entidades de um espectro de doenças, de acordo com a Classificação Internacional de Desordens do Sono (ICSD-3, 2014), da American Academy of Sleep Medicine (AASM), (2014). Assim, considera-se que AOS possa ser a progressão, a partir de ronco primário até AOS grave, representando os dois extremos de gravidade da mesma doença. Essa evolução patológica ocorreria na seguinte ordem sequencial: ronco primário, síndrome da resistência das vias aéreas superiores, AOS, e a própria síndrome da AOS, progredindo de leve, para moderada e grave (ZANCANELLA *et al.*, 2014).

Os DRS, apneia e hipopneia apresentam efeitos imediatos incluindo hipóxia intermitente, fragmentação do sono e flutuações exageradas na frequência cardíaca, pressão arterial e pressão intratorácica (SOMERS *et al.*, 2008). Por sua vez, essas rupturas fisiológicas agudas podem evoluir para sequelas a longo prazo, tais como hipertensão arterial sistêmica (HAS) e morbidade cardiovascular (PEPPARD *et al.*, 2000; SHAMSUZZAMAN; GERSH; SOMERS, 2003; SOMERS *et al.*, 2008), distúrbios metabólicos (DE LA EVA *et al.*, 2002; GOZAL; CAPDEVILA; KHEIRANDISH-GOZAL, 2008) e morte prematura (MARSHALL *et al.*, 2008; YOUNG *et al.*, 2008). Adicionalmente, podem associar-se à redução na função cognitiva (KIM *et al.*, 1997; CHERVIN; ARCHBOLD, 2001; YAFFE *et al.*, 2011; ABREU *et al.*, 2013) e baixo desempenho escolar (GOZAL, 1998), bem como diminuição da qualidade de vida (BALDWIN *et al.*, 2001).

AOS pode ter origem central (< 5%) ou obstrutiva (> 95%), condições que podem ser diferenciadas através de PSG (LI; CELESTIN; LOCKEY, 2016). O distúrbio afeta indivíduos de qualquer idade, desde a infância até a vida adulta (JUSTIN, 2017). A fisiopatologia da AOS em crianças não é totalmente compreendida (LI; CELESTIN; LOCKEY, 2016). É proposto tratar-se de doença multifatorial, incluindo obstrução anatômica, anormalidades funcionais neuromotoras e distúrbios no controle ventilatório (JUSTIN, 2017). Fatores que podem predispor ao colapso das vias aéreas, são aqueles que diminuem o calibre ou aumentam a colapsibilidade das vias aéreas, incluindo fatores anatômicos, genéticos, neuromusculares e inflamatórios, bem como alterações da consciência durante as fases do sono (Tabela 1). A interação adequada entre sistema neurológico, estruturas musculares e ósseas é importante para manter a patência das vias aéreas, que segue o modelo da resistência de Starling com segmentos rígidos a montante (cavidade nasal) e a jusante (traqueia). A região faríngea então colapsa com a alta pressão circunjacente. Pressão crítica faríngea é o termo utilizado para a pressão em que ponto a via aérea colapsa (VAN LUNTEREN; STROHL, 1986; SKATRUD *et al.*, 1988). Em crianças, com hiperplasia da adenóide e /ou tonsila palatina, associada à AOS, tanto a pressão do nariz como da traqueia são menores do que a pressão crítica, o que causa oclusão parcial ou completa da via aérea. Patência faríngea é mantida por um grupo de músculos dilatadores faríngeos modulados pelo centro de controle respiratório. Durante o sono, a unidade

respiratória central que contribui com fatores que causam a dilatação diminuir, causando uma redução no tamanho faríngeo e aumento concomitante da resistência das vias aéreas superiores (VAN LUNTEREN; STROHL, 1986; SKATRUD *et al.*, 1988; WIEGAND *et al.* 1991). A atividade dos músculos dilatadores faríngeos diminui marcadamente durante a fase de movimento ocular rápido (sono REM) em crianças (KATZ; WHITE, 2004) comparativamente com indivíduos adultos. Esse ciclo repetitivo causa colapso das vias aéreas durante o sono, resultando em AOS com hipóxia e fragmentação do sono (LI; CELESTIN; LOCKEY, 2016). Dessa forma, em crianças, AOS tem fisiopatologia, história natural e tratamento distintos daqueles usados para crianças mais velhas e adultos. As opções de tratamento para AOS na infância estão baseadas na etiologia subjacente, incluindo supraglotoplastia para laringomalácia grave, distração mandibular para micrognatia, adenotonsilectomia e correção de atresia coanal (KATZ; MITCHELL; D'AMBROSIO, 2012).

Tabela 1 - Fatores predisponentes e condições médicas associadas a apneia obstrutiva do sono em crianças

Craniofacial
Hipoplasia maxilar
Craniossinostoses (síndrome de Apert, Crouzon)
Acondroplasia
Síndrome de Down
Síndrome de Treacher Collins
Micrognatia
Síndromes sem sequência de Pierre Robin
Síndromes com sequência de Pierre Robin (<i>Stickler, Treacher Collins</i>)
Síndrome de Nager
Microssomia hemifacial
Macroglossia
Síndrome de Beckwith-Wiedemann
Hemangioma, Linfangioma
Laríngeo
Laringomalácia
Paralisia de prega vocal
Edema laríngeo
Estenose subglótica congênita
Estenose subglótica adquirida
Cisto laríngeo, hemangioma
Neurológico
Paralisia cerebral
Malformação de Chiari
Atrofia medular
Desordens mitocondriais
Obstrução nasal
Atresia coanal
Estenose do seio piriforme
Cisto de ducto nasolacrimal
Infecção respiratória superior
Tubo nasogástrico
Desvio de septo, Rinite alérgica
Desordens dos mecanismos de controle respiratório
Posicionamento anômalo de costelas e diafragma
Aumento de metabolismo
Desordens ventilatórias
Miscelânea
Síndrome de Prader-Willi
Mucopolisacaridose
Refluxo gastroesofágico
Obesidade
Hiperplasia adenotonsilar
Tabagismo materno durante a gestação
Aumento de sono REM
Infecção respiratória

Fonte: Tabela adaptada da tabela 2 do artigo de Katz, Mitchell e D'Ambrosio (2012).

Clinicamente, em indivíduos adultos, SAOS é caracterizada pela ocorrência de sonolência diurna excessiva, ronco audível no quarto ou fora dele, apneias observadas e por pelo menos cinco eventos respiratórios obstrutivos (apneias, hipopneias ou despertares relacionados ao esforço respiratório) por hora de sono. Na ausência de sintomas relacionados com o sono, 15 ou mais eventos respiratórios obstrutivos por hora de sono são suficientes para realizar o diagnóstico (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2005; EPSTEIN, 2009). A Diretriz Brasileira de Distúrbios do Sono, publicada em 2012, pela Sociedade Brasileira de Otorrinolaringologia, recomenda que em indivíduos adultos, para diferenciar pacientes com e sem apneia dentre os roncadores, avalie-se a presença de SAOS (apneia observada, sufocamento noturno, sonolência diurna excessiva, ou cefaleia matinal), alterações da ESE, índice de massa corporal (IMC) maior ou igual a 28 kg/m² e preconiza que essa associação seja a alternativa para diagnóstico clínico de AOS (ZANCANELLA *et al.*, 2014). Exame físico é parâmetro importante para detectar pacientes em risco de AOS que apresentam sinais detectados nos sistemas respiratório, cardiovascular e neurológico. Atenção especial deve ser dada à presença de obesidade e sinais de estreitamento das vias aéreas superiores. Entre as características associadas a presença do distúrbio, destacam-se aumento da circunferência do pescoço (superior a 43,2 cm, em homens, e superior a 40,6 cm, em mulheres), IMC maior ou igual a 30 kg/m², escore de Mallampati modificado de três ou quatro, retrognatia, estreitamento lateral peritonsillar, macroglossia, hiperplasia tonsilar, úvula alargada, palato alongado/alto palato duro arqueado/estrito, anormalidades da anatomia nasal (FRIEDMAN *et al.*, 1999; EPSTEIN, 2009).

Em pacientes adultos com DRS, os achados mais relevantes ao exame físico são obesidade, alterações craniofaciais e anatômicas da via aérea superior (VAS). Além de idade superior a 50 anos (VINER; SZALAI; HOFFSTEIN, 1991) e gênero masculino (KUSHIDA; EFRON; GUILLEMINAULT, 1997; DAVIES; ALI; STRADLING, 1992), IMC e circunferência cervical aumentados são os principais preditores de SAOS (YOUNG *et al.*, 2002; TUFIK *et al.*, 2010). As alterações craniofaciais mais relacionadas à SAOS são aquelas decorrentes da hipoplasia maxilar e/ou mandibular, que podem ser visualizadas ao exame físico e confirmadas por

cefalometria (KUSHIDA; EFRON; GUILLEMINAULT, 1997; TSAI *et al.*, 2003; ZONATO *et al.*, 2005). Dentre as alterações anatômicas, as mais frequentes na população brasileira encontradas em pacientes com SAOS foram alterações do palato mole (43,0%), índice de Mallampati modificado classes III e IV (78,8%), alterações dos pilares tonsilares (30,9%), alterações da úvula (34,5%), desvios septais grau III (5,8%) e hipertrofia dos cornetos (49,8%) (ZONATO *et al.*, 2005). Os sinais e sintomas de AOS mais frequentes são ronco, sonolência diurna excessiva e pausas respiratórias durante o sono. As queixas de pacientes adultos com AOS, comparados com não apneicos, são presença de ronco, sufocamento noturno, apneia noturna observada pelos companheiros, sonolência diurna excessiva, impotência e nocturia (HOFFSTEIN; SZALAI, 1993; ROMERO *et al.*, 2010).

Em crianças com DRS, os sintomas mais frequentemente referidos são ronco, sonolência diurna excessiva, distúrbios de aprendizado, além de parassonias (principalmente sonambulismo e sonilóquio). Depressão, déficit de atenção, hiperatividade, comportamento agressivo e impulsividade também ocorrem em crianças com AOS, podendo ser associado a comprometimento do desempenho escolar (LI; CELESTIN; LOCKEY, 2016). Crianças com relato de ronco alto e frequente apresentam risco 3,5 vezes maior de ter DRS, assim como há risco aumentado em crianças com sonolência diurna excessiva, distúrbios de aprendizado e meninos. A combinação de sintomas como ronco e sonolência diurna excessiva ou ronco e distúrbios de aprendizado apresentam alta especificidade (97% e 98,9%, respectivamente), mas baixa sensibilidade (8,7% e 4,4%, respectivamente) (GOODWIN *et al.*, 2005). O ronco, isolado ou associado a outros sintomas, não permite diferenciar SAOS de ronco primário e de síndrome de resistência das vias aéreas superiores (CARROLL *et al.*, 1995). Em crianças pré-escolares, a presença de ronco "frequentemente" ou "quase sempre" apresentou 64% de sensibilidade e 57% de especificidade (MONTGOMERY-DOWNS *et al.*, 2004). A Tabela 2 compara valores diagnósticos de sinais e sintomas sugestivos de AOS.

Tabela 2 - Sinais e sintomas sugestivos de AOS e propriedades diagnósticas (%) e IC95%

	Sensibilidade	Especificidade	Valor Preditivo Positivo	Razão de Verossimilhança Positiva
Ronco em indivíduos adultos	82,6	43,0	59,0	1,45 (1,20-1,76)
Noctúria	84,8	22,4	52,0	1,09 (0,96-1,25)
Ronco e noctúria	97,4	12,4	53,0	1,11 (1,03-1,21)
IMC > 30	48,1	68,6	61,0	1,53 (1,07-2,19)
Idade ≥ 50 anos	52,1	67,6	62,0	1,61(1,14-2,26)
Homem	58,6	69,5	65,0	1,89 (1,35-2,64)
Mulher	41,4	30,5	37,0	0,59 (0,45-0,78)
Impressão subjetiva (HC e EF)	60,0	63,0	62,0	1,62 (1,20-2,19)
Sintomas AOS + ESE > 10 + IMC	93,4	60,0	70,0	2,35 (1,84-3,00)
Ronco em crianças	64,0	57,0	60,0	1,49 (1,14-1,95)
Impressão subjetiva em crianças	68,4	59,5	63,0	1,70 (1,29-2,24)
Sintomas DRS + SED + distúrbios de aprendizado	8,7	98,9	90,0	9,0 (1,16-69,73)

Fonte: Tabela adaptada de Zancanella *et al.* (2014).

SED: sonolência excessiva diurna; IMC: índice de massa corporal.

Sintomas AOS, ronco, sufocamento noturno, SED, apneias presenciadas por outros, cefaleia matinal, fadiga e alterações cognitivas.

HC: história clínica.

EF: exame físico.

Em indivíduos adultos, há associação forte entre sintomas e diagnóstico de AOS e aumento do IMC com pontuação elevada na escala de Epworth (LIM; CURRY, 2000). Em crianças, o diagnóstico clínico de AOS se associa com sintomas de DRS, sonolência diurna excessiva e distúrbios de aprendizado (GOODWIN *et al.*, 2005).

Entretanto, a subjetividade de alguns dos sintomas de SAOS (roncos, pausas respiratórias, sonolência diurna excessiva) contribui para a dificuldade diagnóstica. Além disso, mudanças na definição de SAOS ao longo do tempo têm influenciado marcadamente a variação na prevalência. SAOS em crianças apresenta diferenças em relação a etiologia e classificação, comparativamente à detectada em indivíduos adultos. Ronco é queixa comum relatada pelos pais, porém a diferenciação entre ronco primário e AOS em crianças não pode ser feita apenas com dados de história clínica (CARROLL *et al.* 1995; LAMM; MANDELI; KATTAN, 1999; MONTGOMERY-DOWNS *et al.*, 2004). A PSG é recomendada para diagnóstico diferencial de AOS em crianças que apresentam ronco frequente (CARROLL *et al.*, 1995; MONTGOMERY-DOWNS *et al.*, 2004). O sintoma mais frequente de SAOS, tanto em crianças quanto em indivíduos adultos, é o ronco habitual, e a ocorrência de SAOS na ausência de ronco parece improvável (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS CLINICAL PRACTICE GUIDELINE, 2002).

Estudos têm avaliado a utilidade de medidas antropométricas para identificar adultos em risco de AOS (DAVIES; STRADLING, 1990; DAVIES; ALI; STRADLING, 1992; HOFFSTEIN; MATEIKA, 1992; SHARMA *et al.*, 2004). Um estudo mostrou que circunferência do pescoço foi um preditor mais forte de AOS do que o IMC (DAVIES; ALI; STRADLING, 1992). Apesar de haver poucos estudos antropométricos realizados em crianças, alguns sugerem que circunferências do pescoço (YU; FORD, 2008) e da cintura aumentadas (BIXLER *et al.*, 2009), razão cintura-quadril (SANCHEZ-ARMENGOL *et al.*, 2001) e razão cintura-pescoço elevadas (KATZ *et al.*, 2014) são mais prováveis de estarem presentes em crianças com DRS ou AOS do que em crianças sem essas características (SMITH *et al.*, 2016). Ainda não está claro como essas combinações de parâmetros clínicos podem detectar SAOS aferida por PSG. Entretanto, determinar a gravidade da SAOS é importante em algumas situações em particular, como em crianças que precisam de investigação objetiva para avaliar o risco de complicações respiratórias ou para SAOS persistente

após adenotonsilectomia. Existe, portanto, uma razão convincente para identificar crianças com SAOS no pré-operatório usando parâmetros clínicos e priorizando aqueles que necessitam de PSG. Ensaio-clínico randomizado que avaliou desfechos neuropsicológicos e de saúde em crianças alocadas aleatoriamente para adenotonsilectomia precoce ou conduta expectante (MITCHELL *et al.*, 2015) identificou parâmetros associados com gravidade da SAOS, tal qual aferido por PSG. Esses parâmetros foram IMC, etnia Afro-Americana e pontuação total em dois questionários de sono. Utilizando modelo multivariado, menos de 3% da variância dos achados polissonográficos foram explicados pelo efeito das variáveis de maior significância estatística. Análise de regressão linear múltipla mostrou que o melhor modelo incluiu apenas dois parâmetros clínicos (pontuação total dos questionários) para detectar o índice de apneia-hipopneia (IAH) e três parâmetros (etnia, escore-Z de IMC e escore total de um questionário de sono) para detectar índice de dessaturação de oxigênio (IDO). No entanto, quando os modelos foram testados quanto à sua capacidade de prever gravidade da SAOS, eles tiveram um desempenho ruim. Da mesma maneira, regressão logística multivariada mostrou que raça Afro-Americana versus não-Afro-Americana tornou mais provável (OR: 1,7) de ter um IAH e IDO de pelo menos 10, mas isso limitou sua capacidade preditiva. Portanto, parâmetros clínicos, mesmo quando coletados por meio de abordagens e instrumentos padronizados, são ferramentas limitadas para identificação de níveis de gravidade da SAOS em crianças, como já havia sido descrito previamente. Estudos prévios examinaram principalmente valor preditivo de parâmetros clínicos para diferenciar ronco primário de SAOS, concluindo que nem um único nem uma combinação de indicadores clínicos poderia distinguir ronco primário de SAOS (SUEN; ARNOLD; BROOKS, 1995; WANG *et al.*, 1998; ROSEN, 1999; BRIETZKE; KATZ; ROBERSON, 2004). Também investigaram crianças com SAOS utilizando um ponto de corte mais elevado IAH (≥ 5), mas a capacidade preditiva desses sintomas na distinção de ronco primário de SAOS não se alterou significativamente (CARROLL *et al.*, 1995). Da mesma forma, estudo realizado em crianças caucasianas e hispânicas (GOODWIN *et al.*, 2003) mostrou que frequência de ronco, sonolência diurna excessiva e problemas de aprendizagem aumentaram com a gravidade da SAOS. No entanto, estudaram o impacto do aumento da gravidade da SAOS sobre desfechos clínicos, em vez do valor parâmetros clínicos na previsão da gravidade da SAOS. Isso destaca a dificuldade em identificar um conjunto de

parâmetros clínicos que possam distinguir crianças com diferentes gravidades da SAOS.

Tamanho das tonsilas palatinas e posição do palato ao exame físico fornecem informações limitadas sobre gravidade da SAOS e levantam questionamentos sobre a prática clínica vigente de usar essas informações para tomar decisões cirúrgicas (HOWARD; BRIETZKE, 2009; HOWARD, 2009; MITCHELL, 2015). Estudos comparando o tamanho das tonsilas, escores de posição do palato de Friedman e IAH pré-operatório em crianças, não encontraram associação entre esses achados e resultados de PSG (HOWARD; BRIETZKE 2009). Os autores postularam que a maioria das crianças situava-se no grupo intermediário (tamanho ou escore II – III), e isso correspondia a uma faixa ampla de gravidade da SAOS. Foi mostrado que alguns pacientes com tonsilas palatinas grau 1+ apresentavam SAOS grave e outras com tamanho 4+ não tinham evidências de SAOS. Além disso, exame físico pode não quantificar adequadamente as interações dinâmicas entre adenóides, tonsilas e palato mole e, portanto, não representar o aspecto tridimensional da restrição das vias aéreas durante o sono. É provável, portanto, que avalie apenas algumas, mas não todas as fontes de obstrução das vias aéreas superiores nessas crianças. Há várias explicações possíveis para incapacidade de prever a gravidade da SAOS com maior precisão. Os sintomas de SAOS ocorrem predominantemente à noite, quando a criança pode não ser observada de perto, o que pode contribuir para uma imprecisão dos sintomas relatados. Os questionários também são intrinsicamente subjetivos, com alguns pais supernotificando e outros subnotificando os sintomas. Exame físico otorrinolaringológico também não permite detectar a gravidade da SAOS. Em crianças com SAOS, aquelas com maior gravidade parecem apresentar achados clínicos semelhantes e esses achados podem não se associar com estreitamento da via aérea superior quando a criança dorme. Essa interpretação mostra que a gravidade da SAOS é influenciada por múltiplos fatores, além dos fatores anatômicos (ARENS; MARCUS, 2004).

Dados antropométricos, incluindo altura e circunferência do pescoço são preditores de SAOS em indivíduos adultos. No entanto, sua confiabilidade para prever SAOS em crianças não está tão bem documentada. Para crianças com razão circunferência do pescoço-altura superior a 0,25 associadas a um IAH maior do que 2, razão de chances foi 3,5 (HO; MOUL; KRISHNA, 2016). Isso permite

fornecer uma avaliação não invasiva preliminar e rápida do risco de SAOS em crianças. Em crianças com sobrepeso e obesas com mais do que sete anos, razão circunferência do pescoço-circunferência da cintura maior do que 0,41 associou-se fortemente a SAOS, embora a relação não tenha se confirmado em crianças com peso normal (KATZ *et al.*, 2014).

2.2 AVALIAÇÃO DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO

2.2.1 Propriedades de testes diagnósticos na avaliação

O estabelecimento de um diagnóstico é um processo que resulta em uma probabilidade ao invés de uma certeza. Acurácia de um teste é a sumarização da relação entre as probabilidades da doença está realmente presente ou não – a proporção de todos os resultados corretos do teste, sejam eles positivos ou negativos. Os testes diagnósticos são comparados com o padrão-ouro para estimar em que medida o teste pode ser aplicado para substituí-lo. As diferentes ferramentas diagnósticas de DRS podem estimar alto risco de AOS através das propriedades dos testes diagnósticos. Exemplo disso é o cálculo de sensibilidade e especificidade, propriedades dos testes usadas para escolher o teste que deveria ser solicitado para estabelecer a presença ou a ausência de doença. Sensibilidade determina a proporção de pessoas com a doença que apresenta um teste positivo, enquanto especificidade detecta a proporção de indivíduos sem a doença que têm um teste negativo. Testes muito sensíveis são aqueles que apresentam resultado positivo quando a condição está presente, logo quando o resultado é negativo são úteis para descartar a condição. Testes específicos são aqueles que apresentam resultado negativo entre os indivíduos sem a condição. Portanto testes altamente específicos que apresentam resultado positivo são úteis para confirmar um diagnóstico que tenha sido sugerido por outros dados. De um modo geral, é desejável que um teste seja ao mesmo tempo altamente sensível e específico, o que frequentemente não ocorre. Ao contrário, há um contrabalanço entre sensibilidade e especificidade de testes diagnósticos. Uma forma prática de expressar a relação entre sensibilidade e especificidade de um teste diagnóstico é através da curva ROC (*Receiver Operator*

Characteristic). Ela é construída por meio da representação gráfica da taxa de verdadeiros positivos (sensibilidade) contra taxas de falso-positivos (1-especificidade) ao longo de uma faixa de valores do teste versus o padrão-ouro, possibilitando o cálculo de pontos de corte. Os valores nos eixos vão de uma probabilidade de 0 a 1,0 (ou seja, de 0-100%). As curvas ROC geram áreas sob a curva (AUC) relevantes para a comparação de testes diagnósticos. A AUC representa a acurácia geral de um teste e quanto maior a área, melhor será o teste.

Rastreamento de doenças corresponde geralmente a aplicação do teste diagnóstico em população assintomática com baixa prevalência de doença, situação em que a sensibilidade tende a ser mais baixa e a especificidade mais alta do que quando o mesmo teste é aplicado a pacientes com suspeita de ter a doença. A probabilidade de o paciente ter a doença dado o resultado do teste é chamado de valor preditivo do teste. Valor preditivo positivo é a probabilidade da doença em paciente com resultado positivo (anormal) do teste; valor preditivo negativo é a probabilidade de não ter a doença quando o resultado do teste for negativo (normal). Valor preditivo também é chamado de probabilidade pós-teste. Deve ser diferenciado da probabilidade pré-teste, que é a proporção de indivíduos de uma população definida que apresentam uma doença em determinado período no tempo, sendo também chamada de prevalência. Entretanto, medidas sumárias podem não ser clinicamente úteis, uma vez que as informações fornecidas pelos seus componentes específicos (sensibilidade, especificidade e valores preditivos) podem ser perdidas quando expressas por um único valor. Assim, importam as relações entre as condições nas quais o teste diagnóstico é solicitado e aquelas nas quais será usado. Além disso, uma vez que os valores preditivos são influenciados pela prevalência, a interpretação do teste depende também do contexto. A medida que a prevalência da doença na população se aproxima de zero ou de 100%, o valor preditivo positivo de um teste se aproxima de zero. Assim, quando a prevalência da doença na população é relativamente alta, o desempenho do teste é bom. A prevalência tem influência nos valores preditivos, mas não a sensibilidade e especificidade. Dessa forma, os testes diagnósticos mostram-se mais úteis em situação intermediária de prevalência.

Razões de verossimelhança são formas alternativas de descrever o desempenho de um teste diagnóstico, resumindo em um único valor as informações

de sensibilidade e especificidade, podendo ser usadas para calcular as probabilidades pós-teste positivo ou negativo. Define-se como a probabilidade de um resultado em pessoas com a doença dividido pela probabilidade do resultado em pessoas sem a doença. As razões de verossimelhança expressam quantas vezes é mais ou menos provável encontrar um resultado em pessoas doentes comparadas a pessoas não-doentes. Razão de verossimelhança positiva (RV+) de um teste é a razão entre a proporção de pessoas doentes com um resultado positivo (sensibilidade) e a proporção de pessoas não-doentes com um resultado positivo (1-especificidade). Razão de verossimelhança negativa (RV-) é a proporção de pessoas doentes com resultado negativo (1-sensibilidade) dividida pela proporção de pessoas sem a doença com resultado negativo (especificidade).

Testes diagnósticos múltiplos são utilizados, uma vez que na maior parte das vezes, os testes são imperfeitos e podem resultar em incerteza diagnóstica, sendo aplicados de duas formas: em paralelo e em série. Na aplicação em paralelo o resultado positivo de qualquer teste é considerado evidência da doença; nos testes em série todos resultados precisam ser positivos para que o diagnóstico seja feito, pois o processo é interrompido se um teste é negativo. Múltiplos testes em paralelo geralmente aumentam a sensibilidade e, portanto, o valor preditivo negativo, enquanto os testes em série maximizam a especificidade e o valor preditivo positivo. Destaca-se a importância do papel da premissa de independência na abordagem dos testes múltiplos, ou seja, a acurácia do resultado final depende de as informações novas serem independentes daquelas trazidas pelos testes anteriores para não incorrer na superestimação do valor dos testes (FLETCHER; FLETCHER, 2006).

2.2.2 Polissonografia e outros parâmetros diagnósticos

PSG de noite inteira (tipo I) é considerada método diagnóstico padrão-ouro para avaliação dos DRS (ROSS *et al.*, 2000; FLEMONS, 2002; KUSHIDA *et al.*, 2005). Sendo exame de referência, recomenda-se monitorização dos seguintes parâmetros: eletroencefalograma (eletrodos F3, C3, O1 e com referência na mastóide contralateral), eletrooculograma esquerdo e direito, eletromiograma

(mentoniano e membros inferiores), fluxo aéreo registrado por sensores do tipo termistor ou cânula de pressão, registro de movimento torácico e abdominal por meio de cintas de indutância, eletrocardiograma, oximetria digital, sensor de roncos com microfone traqueal, sensor de posição corporal. Devendo ser realizada em laboratório de sono, assistida por técnico, sob direção de um médico responsável, idealmente com mínimo de seis horas de monitoração (ANDREAS *et al.*, 1993; CHESSON *et al.*, 1997; ROSS *et al.*, 2000; BITTENCOURT; SILVA; CONWAY, 2005; KUSHIDA *et al.*, 2005).

A PSG completa domiciliar é o registro polissonográfico completo com supervisão feita pelos pais no domicílio do paciente. Equipamentos portáteis são alternativa para monitorização, sendo classificados pelo número de canais de captação (PRACTICE PARAMETERS FOR THE USE OF PORTABLE RECORDING IN THE ASSESSMENT OF OBSTRUCTIVE SLEEP APNEA, 1994; COLLOP *et al.*, 2007). Frequentemente indicado em pacientes com dificuldades de locomoção, tem como possível limitação a ausência de alguns parâmetros na aferição e a variabilidade entre diferentes equipamentos (KUNA, 2010). Não há evidências de que essa modalidade diagnóstica apresente vantagens sobre a PSG completa em laboratório (KUSHIDA *et al.*, 2005), exceto por custos reduzidos e maior disponibilidade de monitores portáteis. A PSG ambulatorial ou domiciliar foi validada e é considerada apropriada para diagnóstico de SAOS em indivíduos adultos (GONÇALVES *et al.*, 2007; DE OLIVEIRA *et al.*; 2009), mas há escassez de evidências para uso em crianças. Estudos mostraram resultados variáveis para sensibilidade e especificidade no diagnóstico pediátrico de SAOS. Pode ser tecnicamente viável em crianças em idade escolar; no entanto, mais estudos são necessários (GOODWIN *et al.*, 2001; LARKIN *et al.*, 2003; ZUCCONI *et al.*, 2003). PSG do tipo *split-night* consiste em registro na mesma noite de avaliação de SAOS seguida de titulação para uso de dispositivo de pressão positiva de via aérea (CPAP). É alternativa para casos graves de SAOS e não é a técnica padrão. Pode ter como limitação o ajuste incorreto do nível pressórico ideal no CPAP pelo tempo insuficiente para titulação durante sono REM e pela posição supina (KUSHIDA *et al.*, 2005).

Monitorização cardiorespiratória pode ser realizada em laboratório ou domicílio, sob supervisão. Entre os parâmetros avaliados estão frequência cardíaca,

fluxo aéreo, movimentos torácico e abdominal e oximetria. Geralmente é utilizada na ausência de disponibilidade de PSG padrão, sendo recomendada apenas em pacientes com forte suspeita de SAOS. Essa modalidade de monitorização não substitui a PSG padrão, muitas vezes sendo necessária sua solicitação posteriormente (KUSHIDA *et al.*, 2005).

Oximetria noturna é registro isolado da oximetria de pulso com ou sem supervisão. Apresenta baixa especificidade, não sendo técnica adequada para diagnóstico de SAOS (KUSHIDA *et al.*, 2005). Oximetria de pulso, realizada a noite para detectar a dessaturação da oxihemoglobina é rentável, disponível e fácil de aplicar, especialmente onde a PSG pediátrica não está disponível. No entanto, falsos positivos podem ocorrer devido a artefato de movimento. Um resultado negativo ou inconclusivo de oximetria requer PSG subsequente para excluir a SAOS (BROUILLETTE *et al.*, 2000).

Em indivíduos adultos, oximetria de pulso com fluxo de ar na cânula nasal produziu resultados mistos na predição de SAOS, limitada por precisão insuficiente com uma ampla gama de sensibilidade e especificidade dependendo dos pontos de corte de IAH para o diagnóstico, com alta sensibilidade, mas baixa especificidade com um IAH de pelo menos 5. Sommermeyer *et al.* (2012) usava oximetria de pulso com a capacidade de calcular frequência cardíaca e amplitude da onda de pulso. Amplitude da onda de pulso parece ser alterada de acordo com pressão intratorácica e pode ser usada para diferenciar a apneia central de apneia obstrutiva. Em indivíduos adultos, esse método diferenciou apneia central de SAOS e apresentou sensibilidade e especificidade comparáveis a outros métodos diagnósticos. Em crianças, vários estudos foram realizados usando oximetria de pulso noturna e descobriu-se que tem alto valor preditivo apenas para crianças com suspeita de SAOS, mas um teste negativo não descartou o diagnóstico da SAOS. O escore de oximetria de McGill (MOS) foi concebido como um sistema de pontuação para avaliar a gravidade da SAOS e otimizar o momento da cirurgia. A diferenciação foi baseada na gravidade das dessaturações e cada pontuação foi associada a uma recomendação sobre o momento para a cirurgia ser implementada ou para a realização de PSG. Para casos inconclusivos, uma segunda noite de medição usando oximetria de pulso, que não forneceu o diagnóstico, não é recomendada (PAVONE *et al.*, 2013). A validade do uso do MOS para diagnóstico na avaliação

cirurgica, bem como seu custo, foram investigados, sugerindo prover evidências para pacientes com SAOS moderada a grave. Quando o registro clínico do sono foi avaliado com oximetria de pulso noturna utilizando o sistema MOS, houve sucesso moderado em predizer SAOS moderada a grave, com excelente sensibilidade, mas baixa especificidade (VILLA *et al.*, 2015).

PSG diurna (*nap-study*) é o registro realizado durante o dia, por um período de tempo geralmente curto, o que pode ser inadequado para diagnóstico e graduação de gravidade da SAOS (KUSHIDA *et al.*, 2005). Esse tipo de PSG registrada em laboratório de sono tem sensibilidade variando de 69-75% e especificidade de 60-100%. É insuficiente para excluir SAOS devido ao tempo curto de gravação e possibilidade não obter registro no estágio de sono REM (AURORA *et al.*, 2011). A gravação domiciliar apresenta sensibilidade de 89% e especificidade de 77% (SIVAN; KORNECKI; SCHONFELD, 1996), enquanto a fita de áudio tem uma sensibilidade de 43-86% e especificidade de 67-80%.

PSG isoladamente pode ser propobatória para diagnóstico de AOS quando o IAH for igual a 15, embora raramente IAH apareça isoladamente como alteração indicativa da doença, pois apresenta associação frequente com anormalidades do IMC e da circunferência cervical (YOUNG *et al.*, 2002).

Na PSG de noite inteira assistida em laboratório do sono, as apneias e hipopneias são avaliadas a partir do IAH (índice de apneias e hipopneias), calculado pelo número por hora de sono. Considera-se IAH leve se maior ou igual a 5 e menor ou igual a 15, moderado para valor maior do que 15 e menor ou igual a 30, e grave para maior do que 30 eventos por hora de sono. Em adultos apneia obstrutiva é caracterizada a redução na excursão do termistor $\geq 90\%$ em relação a linha de base por duração de no mínimo 10 segundos na presença de movimentos respiratórios. Hipopneia é definida como redução no fluxo aéreo $\geq 50\%$ da linha de base ≥ 10 segundos associada a $\geq 3\%$ de diminuição na saturação de oxigênio ou um despertar (BERRY *et al.*, 2012).

De acordo com o mais novo critério para diagnóstico de SAOS da classificação Internacional de Desordens do Sono (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2014), diagnóstico de SAOS é praticamente inalterado da versão anterior, ICSD-2 (AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2005). O diagnóstico requer sinais/sintomas (como sonolência associada, fadiga, insônia, ronco, apneia observada) ou distúrbios médicos ou psiquiátricos associados (hipertensão, doença arterial coronariana, fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva, acidente vascular encefálico, diabetes, disfunção cognitiva ou distúrbio do humor), juntamente com cinco ou mais eventos respiratórios predominantemente

obstrutivos (apneias obstrutivas e mistas, hipopneias ou despertares respiratórios) relacionados ao sono, por hora de sono durante o PSG. Alternativamente, uma frequência de eventos respiratórios obstrutivos $\geq 15/h$ satisfaz os critérios, mesmo na ausência de sintomas ou distúrbios associados. A mudança mais significativa do ICSD-2 é que índice de eventos respiratórios (com base em horas de tempo de monitoramento) pode ser derivado do teste de sono fora do laboratório de sono. O mesmo critério de frequência de distúrbios respiratórios é aplicado quando em laboratório do sono, embora o laboratório possa subestimar a frequência, pois o tempo de gravação, em vez de tempo de sono, torna-se o denominador para o cálculo do índice (SATEIA, 2014).

O diagnóstico de distúrbios do sono em crianças também é feito baseado principalmente na clínica e confirmado por achados polissonográficos (LI; CELESTIN; LOCKEY, 2016). Os critérios para AOS pediátrica foram simplificados no ICSD-3. Sinais e sintomas são consolidados em um único critério. Um desses achados (roncar, respiração difícil/obstruída ou consequências diurnas como sonolência, hiperatividade) devem estar presentes. Em crianças apneia obstrutiva é caracterizada a redução na excursão do termistor $\geq 90\%$ em relação a linha de base por duração de dois ciclos respiratórios. Hipopneia é definida como redução no fluxo aéreo $\geq 50\%$ da linha de base ≥ 10 segundos associada a $\geq 3\%$ de diminuição na saturação de oxigênio ou um despertar (IBER *et al.*, 2007). Os critérios de apneia e hipopneia determinados para crianças podem ser utilizados até os 18 anos (REDLINE *et al.*, 2007). Entre 13 e 18 anos podem ser utilizados os critérios recomendados para criança ou os critérios para adultos, sem que haja alteração da classificação da SAOS (ACCARDO *et al.*, 2010). O ponto de corte para IAH na SAOS em crianças tem variado entre os estudos. Apesar do ponto de corte para diagnóstico, conforme já citado, ser IAH de maior do que um evento por hora, estudos têm utilizado valores maiores de IAH. Estudo de base populacional que desenvolveu o questionário STOP-Bang em crianças e adolescentes (COMBS *et al.*, 2015), com prevalência de SAOS de 8%, utilizou IAH $\geq 1,5$ como critério diagnóstico. Outros estudos realizados em crianças avaliadas em laboratório de sono para validação de questionários para risco de apneia propostos em população com maior probabilidade pré-teste de AOS (CHERVIN *et al.*, 2000; KADMON *et al.*, 2013) também usaram diferentes critérios para diagnóstico, como IAH > 5 (2-18 anos) e $>$

1,5 (3-9 anos) por hora, respectivamente. Embora a PSG seja considerada o padrão-ouro para o diagnóstico de SAOS em crianças (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2002) estudos de sono são trabalhosos e caros e, para fins assistenciais, a realização do exame pode ter lista de espera longa, limitando sua utilização no diagnóstico e tratamento de AOS pediátrica (PORTIER *et al.*, 2000; KATZ *et al.*, 2014).

Ainda que o exame físico seja profícuo em sinais sugestivos de SAOS, idealmente o diagnóstico é confirmado através de PSG (EPSTEIN, 2009; TONELLI DE OLIVEIRA *et al.*, 2009). Monitorização residencial portátil pode constituir-se em alternativa para sobrepujar algumas das limitações (TONELLI DE OLIVEIRA *et al.*, 2009). Tanto a PSG quanto a monitorização residencial portátil constituem métodos diagnósticos aplicados a populações selecionadas. Em estudos de base populacional e clínicos, nos quais a identificação de SAOS faz parte de contexto mais amplo de detecção de risco, utilizam-se instrumentos mais simples para caracterizar a presença do distúrbio do sono. Nesse contexto, alguns questionários têm sido empregados permitindo estratificar risco cardiovascular de pacientes com distúrbios do sono. A seguir, comentaremos os principais instrumentos.

2.2.3 Questionários para detectar alto risco de apneia

Apesar da PSG de noite inteira, com registro de variáveis respiratórias, como índice de distúrbios respiratórios (IDR) e níveis de saturação de oxigênio, ser padrão-ouro para diagnóstico de apneia do sono (RILEY *et al.*, 1995), vários questionários de triagem clínica foram desenvolvidos para ajudar a identificar pacientes com AOS (BLIWISE; NEKICH, 1991; HOFFSTEIN; SZALAI, 1993; FLEMONS *et al.*, 1994; KUMP *et al.*, 1994; DEALBERTO *et al.*, 1994; DEEGAN; MCNICHOLAS, 1996).

Isso deve-se a restrições para realização de PSG (AHMADI *et al.*, 2008). Além disso, vários estudos demonstraram que existe uma taxa significativa de diagnóstico errôneo de apneia do sono com base em gravações de IDR de apenas uma noite. Uma revisão da literatura existente sobre essa questão

(STEPNOWSKY; ORR; DAVIDSON, 2004) mostrou que a classificação incorreta ocorre em 6-54% de pacientes detectados com ponto de corte de cinco e em 12-16% dos pacientes identificados por ponto de corte de dez. Assim, exame de PSG realizada em duas ou mais noites seria mais adequado para diagnóstico de apneia do sono. No entanto, as limitações apontadas fazem com que a maioria dos pacientes realizem PSG em apenas uma noite.

Dada a maior chance de diagnóstico errôneo baseado em apenas uma noite de gravação e a necessidade de triagem de pacientes que necessitam estudo do sono com urgência, a avaliação clínica tem ganho espaço para identificar pacientes que podem ter apneia do sono e para ajudar na tomada de decisão quando os resultados do estudo do sono são ambíguos. Além disso, em face ao aumento de custos nos cuidados com a saúde e longas esperas para realização de PSG, recomenda-se cada vez mais estudos do sono apenas para pacientes com alto risco de distúrbio do sono, a fim de prover diagnósticos e tratamentos mais rápidos para essa população. Assim, uma ferramenta de triagem barata e rápida para a apneia do sono, como questionário, é útil tanto para fins de pesquisa quanto para triagem clínica.

O questionário Berlim foi desenvolvido em 1996, na conferência sobre sono na atenção primária em Berlim-Alemanha. É um instrumento validado, usado para identificar indivíduos com risco de AOS em cuidados primários e, também, validado em outras populações (NETZER *et al.*, 1999; NETZER *et al.*, 2003; CHUNG *et al.*, 2008). O questionário STOP foi desenvolvido em 2008 na tentativa de estabelecer um questionário fácil de usar para triagem de AOS em pacientes cirúrgicos. É um questionário com quatro perguntas relacionadas ao ronco, cansaço durante o dia, parar de respirar durante o sono e hipertensão. Uma alternativa a esse modelo de pontuação incorporando IMC, idade, circunferência do pescoço, e gênero no questionário STOP, foi denominado questionário STOP-Bang (CHUNG *et al.*, 2008). A ESE, criada por Murray Johns, em 1990, é um questionário com oito itens auto-administrados que mensuram sonolência diurna, de forma subjetiva (JOHNS, 1991). Uso exclusivo de questionários para detectar SAOS é considerado inadequado para diagnóstico acurado (PREUTTHIPAN *et al.*, 2000), mas os instrumentos são recomendados para pacientes com suspeita de SAOS (CHERVIN *et al.*, 2007). Questionários mostraram potencial para detectar pacientes com alto risco de AOS,

com isso podendo facilitar a detecção precoce de pacientes que precisam de avaliação mais ampla, tratamento e precauções perioperatórias (ABRISHAMI; KHAJEHDEHI; CHUNG, 2010)

A identificação de pacientes em risco da doença poderia potencialmente reduzir a taxa de complicações relacionadas à SAOS (LIAO *et al.*, 2009). Entretanto, ainda há não há consenso na literatura quanto a escolha do questionário para triagem de SAOS. Além de fatores envolvidos nas perguntas dos questionários de AOS, também há heterogeneidade nos resultados dos estudos (ABRISHAMI; KHAJEHDEHI; CHUNG, 2010).

Em termos de preditores de SAOS moderada ou grave, os questionários STOP-Bang e Berlim foram considerados como tendo maior sensibilidade e especificidade, respectivamente. Os questionários STOP e STOP-Bang apresentaram validade metodológica, precisão razoável e facilidade na aplicação. Devido à prevalência relativamente alta de SAOS em algumas populações, do subdiagnóstico e à possibilidade de complicações a curto e longo prazos, a ferramenta de triagem é necessária para definir rapidamente a suspeita de SAOS. Dessa forma, teste de triagem rápido e confiável permitiria detectar a possibilidade de AOS durante consultas clínicas e posterior encaminhamento daqueles pacientes de alto risco para avaliação adicional ou necessidade de tratamento terapêutico imediato. Os questionários podem ser ferramentas apropriadas para predição rápida da AOS, podendo sua aplicação ser parte da rotina dos distúrbios do sono (ABRISHAMI; KHAJEHDEHI; CHUNG, 2010). Nesse contexto, o questionário STOP-Bang mostrou ter metodologia de alta qualidade, resultados relativamente precisos e ser simples na aplicação (ABRISHAMI; KHAJEHDEHI; CHUNG, 2010). Existem poucas ferramentas validadas para avaliação de distúrbios do sono (duração sono, sonolência diurna e alto risco de apneia) em crianças e adolescentes.

2.2.3.1 Questionário Berlim

Questionário Berlim (QB) foi criado por Netzer *et al.* (1999) para identificar indivíduos com alto risco de SAOS em atenção primária. É instrumento amplamente utilizado, tendo sido validado em 1999, e desenvolvido para aplicação no

rastreamento da população sob cuidados primários. Inclui perguntas auto-administradas divididas em três categorias: (1) gravidade do ronco (itens 1-5), (2) sonolência diurna excessiva (itens 6-9), e (3) história de hipertensão ou obesidade (item 10). Alto risco para SAOS é definido quando há sintomas persistentes (mais de três ou quatro vezes por semana) nas categorias um e dois, e hipertensão ($\geq 140/90$ mmHg ou uso de medicação anti-hipertensiva) ou IMC ≥ 30 kg/m² na categoria três. As categorias um e dois são positivas quando a soma de todos os itens é maior ou igual a dois. Os pacientes são classificados como tendo alto risco para SAOS se as pontuações são positivas em duas ou mais categorias. Pacientes com pontuação positiva em apenas uma ou nenhuma das categorias são classificadas como tendo baixo risco. Foi mostrado ter alta sensibilidade e especificidade moderada (97% e 54%, respectivamente) em uma população sob cuidados primários (NETZER, 1999). Contudo, os valores de sensibilidade e especificidade têm sido criticados (STRAUSS; BROWNER, 2000). Desenvolvido como instrumento para rastreamento aplicado a pacientes com alto risco de SAOS, em centros de atenção primária (NETZER *et al.*, 1999; SHARMA *et al.*, 2006; CHUNG *et al.*, 2008; ABRISHAMI; KHAJEHDEHI; CHUNG, 2010), o questionário apresentou sensibilidade de 69-86% e especificidade de 56-95% (valor preditivo positivo de 77-96%) (OLSON; COLE; AMBROGETTI, 1998; NETZER NC *et al.*, 1999; SHARMA *et al.*, 2006; CHUNG *et al.*, 2008; ABRISHAMI; KHAJEHDEHI; CHUNG, 2010), não permitindo isoladamente diagnóstico de certeza de SAOS (VAZ *et al.*, 2011) A avaliação de pacientes em clínica de sono não apresentou resultados favoráveis devido a altas taxas de falso-positivos e falso-negativos, com sensibilidade de 61,5-62% e especificidade de 23-43%, não aumentando a acurácia diagnóstica (AHMADI *et al.*, 2008; FRIEDMAN *et al.*, 2010). A validação da versão em português do QB em clínicas de sono identificou 68,4% da população estudada como tendo alto risco de AOS e 31,6% de baixo risco, com valores de sensibilidade e especificidade do QB modificando-se em relação ao IAH (VAZ *et al.*, 2011).

Desde sua criação, o questionário Berlim foi difundido mesmo fora do contexto de atenção primária à saúde (NETZER *et al.*, 1999) estando sua positividade associada com maior risco de HAS (GUS *et al.*, 2008), doença arterial coronariana (CHUNG; ELSAID, 2009; MASSIERER *et al.*, 2012) e até mesmo morte por doença cardiovascular (YEBOAH *et al.*, 2011; FONSECA; PEREIRA; CASEIRO,

2015). Questionário Berlim foi validado contra PSG, entre participantes com graus variados de AOS. A Tabela 3 reproduz os principais estudos de validação incluídos na revisão sistemática (ABRISHAMI; KHAJEHDEHI; CHUNG, 2010).

Tabela 3 - Estudos de validação do questionário Berlim vs. polissonografia

Autor, ano	N	População em estudo	Padrão ouro	Idade \pm DP (anos)	IAH \geq 5		IAH \geq 30	
					Se	Es	Se	Es
Netzer, 1999	100	Base populacional	PSG	49 \pm 17	86	77	17	97
Sharma, 2006	104	Cuidados terciários	PSG	40 \pm 9	95	64	–	–
Ahmadi, 2008	130	Cuidados terciários	PSG	42	68	46	–	–
Chung, 2008	211	Cuidados terciários	PSG	55 \pm 13	69	56	87	46

Observa-se, que a sensibilidade variou de 69% (60-77%) em indivíduos com IAH \geq 5 até 87% (73-96%) para aqueles com IAH \geq 30 (CHUNG *et al.*, 2008; YEBOAH *et al.*, 2011). Destaca-se que entre os estudos de validação, apenas um foi conduzido em indivíduos selecionados a partir de base populacional (SHARMA *et al.*, 2006). No Anexo 1 está reproduzido o questionário Berlim (NETZER *et al.*, 1999).

Importante considerar, uma vez que um dos domínios do questionário envolve hipertensão, que a sensibilidade desse questionário pode ser baixa em pacientes com hipertensão (DRAGER *et al.*, 2010). Há associação entre QB alterado na população de alto risco para AOS e pacientes com hipertensão arterial sistêmica resistente a tratamento clínico (GUS *et al.*, 2008). Além disso, ter hipertensão resistente ao tratamento clínico é fator de risco para AOS na população brasileira, com sensibilidade de 44% (31-58%), especificidade de 91% (77-97%), aumentando a certeza diagnóstica de AOS de 15% para 46% (RV+ = 4,89 com IC95%: 2,52-9,47) (DRAGER *et al.*, 2010; PEDROSA *et al.*, 2011).

2.2.3.2 Questionário STOP-Bang

Instrumento administrado inicialmente em adultos, derivado de oito perguntas de rápida e fácil aplicação. O questionário STOP-Bang mostrou estratificar o risco de

AOS, com um valor preditivo negativo de 93% para AOS moderada e 96% para AOS grave (BOYNTON *et al.*, 2013). Essa ferramenta foi originalmente desenvolvida para prever o risco de SAOS durante a avaliação pré-operatória em adultos (CHUNG *et al.*, 2008).

O questionário STOP é originário do questionário Berlim condensado e modificado incluindo quatro perguntas sobre altura do ronco, cansaço ou fadiga, hipertensão auto-referida: S (*snoring*; você ronca alto o suficiente para ser ouvido através da porta fechada?); T (*tired*; sente cansaço ou fadiga durante o dia quase todos os dias?); O (*observed apnea*; alguém observou você parar de respirar durante o sono?); P (*systolic or diastolic blood pressure*; você tem história de HAS com ou sem tratamento?). As respostas previstas para essas questões são dicotômicas, no formato sim/não. A sensibilidade do questionário STOP com pontos de corte do IAH maior do que 15 e maior do que 30 foi 74% e 80% e a especificidade, 53% e 49%, respectivamente. A etapa seguinte foi a incorporação de quatro variáveis, constituindo o acrônimo BANG: B = *BMI* (IMC > 35 kg/m²); A = *age* (idade > 50 anos); N = *neck* (circunferência pescoço > 40 cm); G = *gender* (gênero masculino). Essas novas variáveis aumentaram a sensibilidade para 93-100% para pontos de corte de IAH > 15 e IAH > 30, respectivamente. Então o questionário STOP-Bang contém oito itens, incluindo questões de ronco, cansaço/sonolência, apneia observada, hipertensão, IMC, idade, circunferência de pescoço e gênero (SADEGHNIIAT-HAGHIGHI, 2015). Apesar de aumentar a sensibilidade, a especificidade do questionário STOP-BANG permaneceu baixa, 43% e 37%, respectivamente. Esse questionário alcança sensibilidade e valor preditivo negativo elevados, especialmente em pacientes com SAOS moderada a grave (ABRISHAMI; KHAJEHDEHI; CHUNG, 2010). O fato de ser uma escala linear e ser representado por um acrônimo simples torna esse questionário prático, aplicável na identificação rápida de pacientes com alto risco de SAOS, como por exemplo no cenário pré-operatório (CHUNG *et al.*, 2008).

Os questionários STOP e Berlim não apresentam diferenças significativas, ambos mostraram sensibilidade moderada a alta para rastreamento de SAOS, sendo 66-80% para STOP e 69-87% para o Berlim, para diferentes pontos de corte de SAOS. O STOP-Bang apresentou maiores valores de sensibilidade para diferentes pontos de corte nas categorias de SAOS. Esse questionário foi validado

em pacientes clínicos e cirúrgicos de diferentes grupos étnicos. Os pontos de corte do questionário STOP-Bang variam de 0-2 para baixo risco, 3-4 risco intermediário e 5-8 para alto risco de SAOS grave (CHUNG; ABDULLAH; LIAO, 2016). A relação entre as pontuações do STOP-Bang e a probabilidade de AOS foram investigados através de estudos com pacientes encaminhados para clínicas de sono (FARNEY *et al.*, 2011; NICHOLL *et al.*, 2013) e de estudos com pacientes cirúrgicos (CHUNG *et al.*, 2012; GURALNICK *et al.*, 2012). Em ambos, a probabilidade de AOS moderada (IAH 15-30) permaneceu quase o mesmo em pacientes com pontuações STOP-Bang de 3, 4 e 5, e depois gradualmente diminuiu em pontuações STOP-Bang de 6 e 7/8. Entretanto, a probabilidade de AOS grave (IAH > 30) aumentou de forma constante de acordo com aumento da pontuação STOP-Bang de 3 para 7 ou 8. Os dados indicam que maior pontuação STOP-Bang, aumenta probabilidade de AOS grave, mas não altera a probabilidade de AOS moderada.

A probabilidade de AOS moderada a grave aumenta em proporção direta a pontuação do STOP-Bang, o que torna o questionário ferramenta facilmente utilizada para identificar pacientes com alto risco para AOS. Pacientes com escore STOP-Bang de 0 a 2 podem ser classificados como tendo baixo risco para AOS moderada a grave. Aqueles com uma pontuação STOP-Bang de 5-8 podem ser classificados como tendo alto risco para AOS moderada a grave. Em pacientes com escore STOP-Bang de 3 ou 4, as combinações específicas de itens positivos devem ser examinadas para garantir uma classificação adequada. Se uma combinação de pontuação STOP ≥ 2 mais (IMC > 35 kg/m² ou sexo masculino ou circunferência do pescoço > 40 cm) ou pontuação STOP-Bang ≥ 3 mais HCO₃ sérico ≥ 28 mmol/l é encontrado, esses pacientes podem ser classificados como tendo alto risco de AOS moderada a grave (CHUNG; ABDULLAH; LIAO, 2016). Revisão sistemática avaliando os questionários usados para detectar SAOS indicam o questionário Berlim como o de maior especificidade e o STOP-Bang como o de maior sensibilidade (KHAJEHDEHI, 2010). Os autores recomendam o uso do questionário STOP-Bang para avaliação de pacientes no pré-operatório por sua alta qualidade metodológica e facilidade de aplicação (CHUNG *et al.*, 2008). O Anexo 2 mostra o questionário STOP-Bang.

O questionário *Teen STOP-Bang* se mostrou útil em estratificar o risco de SAOS, determinando assim a necessidade de avaliação mais aprofundada da SAOS

e da PSG. O potencial de implementação em clínicas pediátricas em geral precisa ser determinado, necessitando também estudos prospectivos para avaliar a validade da ferramenta teen STOP-Bang, principalmente em raças e etnias que não estavam incluídas no estudo inicial (COMBS *et al.*, 2015).

As modificações feitas no *Teen STOP-Bang* incluem: S (*snoring* = ronco: com que frequência o seu filho ronca alto?), T (*tired* = cansado: o seu filho está sonolento durante o dia?), O (*observed apnea* = apneia: o seu filho para de respirar durante o sono?), P (*blood pressure* = pressão arterial diastólica maior ou igual ao percentil 95 para altura e idade), B (BMI = IMC acima do percentil 95 para a idade), problemas acadêmicos (seu filho tem problemas de aprendizagem?), N (*neck circumference* = circunferência do pescoço acima do percentil 95 para a idade) e G (*gender* = sexo masculino). As respostas às perguntas continham opções que incluíam – não sei, nunca, raramente, ocasionalmente, frequentemente ou quase sempre. As respostas foram agregadas em uma resposta positiva ou negativa da seguinte maneira. Frequentemente ou quase sempre foi considerado como uma resposta positiva e as respostas “não sei”, nunca, raramente ou ocasionalmente foram consideradas como respostas negativas. O número de respostas positivas foi calculado como a pontuação do STOP-Bang entre adolescentes. Nesse questionário adaptado, a pergunta sobre problemas acadêmicos foi inserida no local de idade maior que 50 anos, quando foi utilizada a versão original do questionário STOP-Bang para uso em adultos, pois os problemas de aprendizagem têm se mostrado um sintoma de DRS em crianças (GOODWIN *et al.*, 2005).

2.2.4 Escala de Sonolência de Epworth

A ESE, consistindo de oito questões relativas à propensão a adormecer em certas situações, o que caracterizaria sonolência diurna (JOHNS, 1993), foi desenvolvida em 1990 para ser usada em indivíduos adultos (JOHNS, 1991). A sonolência diurna é definida como, em média, a propensão ao sono em condições usuais da vida diária (JOHNS, 2010). A ESE tornou-se amplamente utilizada em todo o mundo para propósitos clínicos e de pesquisa (AVIDAN; CHERVIN, 2002; CHO *et al.*, 2011; OZDEMIR *et al.*, 2015; SARGENTO *et al.*, 2015), embora haja limitações para seu uso (MILETIN, 2003; KENDZERSKA *et al.*, 2014; JOHNS, 2015). Entretanto, as propriedades psicométricas da escala nesses estudos são consistentemente confiáveis e válidas (BEAUDREAU *et al.*, 2012; SPIRA *et al.*, 2012; BAUMGARTEL *et al.*, 2013). Os entrevistados avaliam suas chances habituais

de cochilar ou adormecer em oito cenários diferentes e o escore final resulta da soma dos itens constituindo uma Escala Likert de quatro pontos (0-3) (JOHNS, 1991). A ESE possui pontuação que varia de 0 a 24, sendo que um escore maior representa maior sonolência. A pontuação média da ESE relatada para adultos de populações não clínicas variou de 4,4-7,1 (JOHNS, 1992; BLOCH *et al.*, 1999; CHEN *et al.*, 2002; CHO *et al.*, 2011). ESE superior a 10 pontos é considerada sonolência diurna excessiva e pode indicar a presença de distúrbios do sono subjacentes (JOHNS; HOCKING, 1997).

ESE tem validação no Brasil (BERTOLAZI *et al.*, 2009), com grande importância na identificação de SDE, auxiliando no rastreamento de pacientes com SAOS, principalmente quando associada a outros parâmetros clínicos (LIM; CURRY, 2000; SANTAOLALLA MONTROYA *et al.*, 2007; FRIEDMAN *et al.*, 2010; SUBRAMANIAN *et al.*, 2011). A escala apresenta sensibilidade de 48%, especificidade de 67%, fornecendo razão de verossimelhança positiva de 1,45 (1,03-2,06) (OLSON; COLE; AMBROGETTI, 1998).

A Escala de Sonolência de Epworth para Crianças e Adolescentes (ESE-CHAD) foi proposta por Johns (2015), o autor da ESE, como a versão modificada da escala para crianças e adolescentes (Anexo 3A). Modificações na ESE incluem a remoção da referência ao álcool do item 7 para 'sentar-se calmamente sozinho após o almoço', e especificando 'uma sala de aula na escola' como local público no item 3. O item 8 foi substituído por 'sentar e comer uma refeição' em vez de 'em um carro, enquanto parado por alguns minutos no trânsito'. Diante dessas modificações, o objetivo deste estudo foi avaliar a confiabilidade e validade interna da ESE-CHAD, utilizando análise fatorial exploratória e análise de Rasch.

A ESE, uma escala bem conhecida usada em adultos, foi modificada nos itens citados para ser aplicável a crianças. ESE-CHAD é uma escala unidimensional, que é confiável e internamente válida, para medir a sonolência diurna entre 12 e 18 anos. A análise fatorial exploratória confirmou uma estrutura de um fator que explicou 35,9% da variância. A análise Rasch forneceu uma hierarquia de todos os oito itens com bons índices de ajuste, confiabilidade (KITTY, 2017). Embora os escores modificados da ESE tenham sido estatisticamente maiores em crianças com AOS do que nos controles, a escala não demonstra diferenças entre pacientes com

ronco primário e AOS (MELENDRES *et al.*, 2004). O ESE-CHAD pode ser utilizado de maneira semelhante ao ESE, com limitações semelhantes (MILETIN; HANLY, 2003; KENDZERSKA *et al.*, 2014; NISHIYAMA *et al.*, 2014; JOHNS, 2015). Mais investigações são necessárias validar o ESE-CHAD em crianças menores de 12 anos, especialmente naqueles que necessitam de assistência parental. Não existem estudos até o momento com investigação da validade externa dessa escala e que determinem se os pontos de corte para crianças e adolescentes são comparáveis aos de indivíduos adultos. Dessa forma, as mudanças nos itens para acomodar os indivíduos mais jovens não tiveram um impacto significativo na capacidade da escala de medir a sonolência diurna e apóia a conclusão de que a escala ESE-CHAD é válida e confiável para uso em adolescentes do sexo masculino e feminino (KITTY *et al.*, 2017). O Anexo 3B ilustra o questionário Epworth.

A associação global de pacientes com SAOS e sonolência diurna é relatada como da ordem de 2-5% em mulheres e 3-7% em homens adultos (MADHULIKA *et al.*, 2016). Os principais fatores de risco associados a DRS foram sexo, idade, IMC, circunferência de pescoço, razão cintura-quadril e roncos. No entanto, nenhuma associação foi observada entre a gravidade do DRS e a presença de sonolência diurna, medida com ESE (HEINZER *et al.*, 2015).

2.2.5 Novas ferramentas para avaliação de distúrbios do sono

Existem outros testes que podem ser usados para diagnóstico de SAOS, muitos deles com valores preditivos inferiores aos da PSG de noite inteira, mas que podem ser usados em algumas circunstâncias, principalmente em crianças. DRS causam obstrução da via aérea superior, que pode ser corrigida com terapia de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), dispositivos orais ou intervenção cirúrgica. Avaliação das vias aéreas superiores é necessária para selecionar cuidadosamente os pacientes que se beneficiariam das terapêuticas. Existem diversas técnicas disponíveis para avaliar a obstrução das vias aéreas superiores e essas incluem métodos de imagem, registro do transdutor de pressão e avaliação endoscópica. Para avaliação anatômica dos distúrbios respiratórios, deve-se preferencialmente avaliar a via aérea com o paciente acordado e dormindo. Nesse contexto, ganhou espaço a Sonoendoscopia, endoscopia do sono induzida por

drogas, introduzida em Londres em 1990 (CROFT; PRINGLE, 1991). Nomenclatura e a técnica sofreram modificações, mas a base da técnica permanece semelhante e sua utilidade para identificar o segmento anatômico responsável pela obstrução das vias aéreas superiores durante o sono em pacientes com distúrbios respiratórios relacionados ao sono. Existem controvérsias, como subjetividade da avaliação, profundidade de sedação em que a obstrução deve ser avaliada (BABAR-CRAIG *et al.*, 2012; ABDULLAH *et al.*, 2013) e o fato de que o sono induzido por drogas não é idêntico ao sono fisiológico (RABELO *et al.*, 2013). Entretanto, nas últimas duas décadas a sonoendoscopia situa-se em destaque entre os métodos de avaliação da obstrução de vias aéreas (KOTECHA; DE VITO, 2018).

O CPAP é recomendado como tratamento de primeira linha reconhecido para AOS grave. No entanto, acredita-se que a taxa de conformidade a longo prazo esteja na faixa de 40-85% (32-34) (KAKKAR; BERRY, 2007; DONOVAN *et al.*, 2015; TURNBULL *et al.*, 2016). Quando um paciente está tendo dificuldades com adaptação do CPAP, isso pode ser devido a um problema anatômico subjacente nas vias aéreas superiores em um único ou em múltiplos níveis que afetam o nariz, orofaringe e/ou hipofaringe. Nesses casos, o paciente deveria ser avaliado por otorrinolaringologista para realizar sonoendoscopia para determinar a topografia do problema (VIRK; KOTECHA, 2016). Koutsourelakis *et al.* (2012) testaram a hipótese de que esse exame pode prever o resultado da cirurgia de vias aéreas superiores e os autores concluíram que houve resposta positiva em pacientes com AOS. Com cirurgia palatina de nível único, seleção de pacientes com sonoendoscopia alcançou melhores resultados a longo prazo (IYNGKARAN *et al.*, 2006). Entretanto, em mais de 50% dos pacientes a obstrução da via aérea superior é anatomicamente multi-segmentar (KOTECHA *et al.*, 2007) e pode requer intervenção cirúrgica em vários níveis. Numerosos estudos têm defendido a cirurgia multi-nível envolvendo o palato mole e a base da língua como segura e bem-sucedida (PANG; SIOW; TSENG, 2012; MACKAY *et al.*, 2013). A sonoendoscopia tornar-se cada vez mais popular como ferramenta de seleção entre otorrinolaringologistas considerando cirurgia das vias aéreas em pacientes com DRS e é preferível à gravação de imagens, análise de som ou gravações de transdutor de pressão. É a única técnica de avaliação até a atualidade que permite visualização tridimensional da anatomia das vias aéreas superiores durante o sono (VANDERVEKEN, 2017). Dessa forma, é uma técnica

que procura simular o sono natural. Nas crianças que não têm tonsilas palatinas grandes, SAOS persistente após adenotonsilectomia ou naquelas consideradas como tendo alto risco para SAOS residual após a cirurgia (pacientes com AOS grave, obesidade, síndrome de Down, síndromes craniofaciais ou desordens neuromusculares) essa ferramenta pode diagnosticar áreas de obstrução na via aérea superior que não as tonsilas ou adenóides. Entretanto, se o paciente dessaturar, o exame deve ser interrompido e os resultados invalidados para preservação da via aérea (KANDIL *et al.*, 2016). Dessa forma, sonoendoscopia tem sido usada para diagnosticar de forma confiável a SAOS em adultos e em crianças, mas com as restrições de utilizar sedação (LAM *et al.*, 2016).

A enurese noturna é uma comorbidade associada à SAOS em crianças. Crianças que roncam são mais propensas à SAOS moderada a grave se também apresentam enurese noturna em comparação com aqueles que não apresentam o sintoma (ALEXOPOULOS *et al.*, 2014). Notavelmente, cirurgia de adenotonsilectomia diminuiu a frequência de enurese noturna em seis vezes em comparação com a frequência preoperatória (PARK *et al.*, 2016). Embora seja possível marcador, e aparecendo como sugestão por alguns autores, essa sequela não foi incorporada a avaliação diagnóstica e de gravidade da SAOS em crianças.

Biomarcadores diagnósticos

Estudos recentes exploraram novas alternativas para diagnosticar SAOS em crianças, identificando biomarcadores associados com resposta inflamatória sistêmica. Esses estudos identificaram e quantificaram proteínas na urina, respiração exalada, saliva e sangue das crianças. Embora com resultados positivos, esses marcadores permanecem em investigação. Os primeiros testes não invasivos focaram em biomarcadores que estão presentes na urina de crianças com DRS. Em estudo de Gozal *et al.* (2009) proteínas urinárias foram isoladas em crianças com SAOS e quatro delas (uromodulina, orosomucóide, calicreína, urocortina) quantificadas, sendo determinado que se três proteínas excederam em 95% o ponto de corte os resultados parecem sensíveis e específicos para SAOS. Além disso, as diferenças nos neurotransmissores na urina estavam ligadas à gravidade da SAOS e possível morbidade cognitiva. Revisão sistemática realizada em 2015 confirmou que

essas quatro proteínas urinárias oferecem excelente potencial como biomarcadores para diagnosticar SAOS em crianças (DE LUCA CANTO *et al.*, 2015). Em indivíduos adultos, o nível de 8-isoprostano urinário correlaciona-se com a gravidade da SAOS ou espessura íntima-média carotídea. Em crianças, tanto concentrações exaladas e urinárias de 8-isoprostano correlacionam-se positivamente com a gravidade da SAOS (VILLA *et al.*, 2014), embora dados conflitantes tenham sido relatados.

Evidências recentes sugerem que crianças com SAOS têm aumento da atividade do sistema nervoso simpático, com maiores concentrações urinárias de adrenalina e noradrenalina após coleta urinária durante a noite. Esses foram independentemente relacionados com seu IAH, que também foi confirmado em adultos com SAOS (KOZANHAN; IYISOY, 2017). Em um estudo de controle glicêmico em crianças obesas entre 2 e 12 anos de idade, a insulina de jejum e concentrações de glicose no sangue em pessoas com SAOS foram significativamente maiores que em crianças obesas sem a condição. Esses biomarcadores correlacionaram-se com a gravidade da SAOS e agravamento do IAH (BHUSHAN *et al.*, 2015). Os níveis salivares de cortisol foram medidos antes e depois do procedimento de adenotonsilectomia, e tiveram diminuição conforme a melhora dos achados da PSG e dos sintomas subjetivos da SAOS (JEONG *et al.*, 2014).

Os biomarcadores são não-invasivos e fáceis de usar crianças colaborativas e não colaborativas. A medição combinada de calicreína-1, uromodulina, urocotina-3 e orosomucóide-1 parece terem acurácia suficiente para serem usadas como testes no auxílio de diagnóstico de SAOS em crianças (DE LUCA CANTO *et al.*, 2014; DE LUCA CANTO *et al.*, 2015).

Níveis de alfa-amilase sérica (PARK *et al.*, 2014), 8-isoprostano urinária (GOZAL *et al.* 2009; VILLA *et al.*, 2014), leucotrienos e prostaglandina D podem ser utilizados como marcadores inflamatórios para prever a gravidade da SAOS (KADITIS *et al.*, 2009). Park *et al.* (2013) mostraram que o nível de cortisol salivar estava associado negativamente com a gravidade da SAOS e pode ser um biomarcador útil para SAOS. Importante considerar que esses testes demonstraram sensibilidade e especificidade variáveis.

Com isso, a fim de atender a demanda crescente e evitar-se custos e esperas de PSG basal, ferramentas diagnósticas não invasivas para SAOS têm estimulado a

pesquisa. Nesse sentido, PSG domiciliar tem seu uso expandido e uso de biomarcadores, principalmente urinários, são promessa de rastreamento diagnóstico e avaliação de gravidade. Portanto, seja individualmente ou em combinação, essas novas ferramentas de diagnóstico podem proporcionar facilidades no diagnóstico e até suplantam PSG de noite inteira. Devemos, portanto, estar familiarizados com essas variáveis e considerar PSG basal de noite inteira para o diagnóstico definitivo quando necessário.

2.3 PREVALÊNCIA DE DISTÚRBIOS DO SONO

SAOS é um distúrbio que afeta indivíduos desde a infância até a idade adulta (MARCUS *et al.*, 2012). Apresenta prevalência relevante e crescente na população adulta (BIXLER *et al.*, 1998; IP *et al.*, 2004; KIM *et al.* 2004; UDWADIA *et al.*, 2004; SOMMERS *et al.*, 2008) e pediátrica (LI; CELESTIN; LOCKEY, 2016), sendo muitas vezes subdiagnosticado em ambas as populações (ANCOLI-ISRAEL *et al.*, 1991; DOWNEY; PERKIN; MACQUARRIE, 1993; YOUNG *et al.*, 1997; KAPUR *et al.*, 2002) e, portanto, subtratado.

A prevalência de AOS na população em geral varia de aproximadamente 2% a 26% em todo o mundo (YOUNG *et al.*, 1993; SHAHAR *et al.*, 2001) (Tabela 4). No entanto, estima-se que até 93% das mulheres e 82% dos homens com AOS moderada a grave permaneçam não-diagnosticados (YOUNG *et al.*, 1997). A maior proporção de mulheres sem diagnóstico de SAOS é provavelmente resultado de apresentações “não-clássicas” de AOS especialmente em mulheres pré-menopáusicas (TANTRAKUL; GUILLEMINAULT, 2009; TANTRAKUL; PARK; GUILLEMINAULT, 2012). Os desafios aumentam em mulheres grávidas, pois alterações fisiológicas e hormonais predispõem ao desenvolvimento de DRS ou exacerbação de DRS pré-existente (HEDMAN *et al.*, 2002; FACCO *et al.*, 2014).

Tabela 4 - Prevalência de SAOS em estudos de base populacional e de base assistencial

Autores, ano de publicação	População	Método diagnóstico	Prevalência total	Prevalência homens	Prevalência mulheres
Tufik (2009)	Geral de São Paulo 20-80 anos	PSG + BQ + PSQI + Epworth	32,8% (IC 95%, 29,6-36,3)	40,6%	26,1%
Heinzer (2015) (CoLaus/PsyCoLaus cohort study)	Geral da Suíça, 35-75 anos	PSG		49,7%	23,4%
Peppard (2013)	Funcionários públicos de 5 agências do centro-sul de Wisconsin Seguimento do Wisconsin study	PSG + ESS		SDB moderada a grave: 10% - 30-49 anos 13% - 30-70 anos 17% - 50-70 anos AHI ≥ 5 + sonol diurna: 14%	SDB moderada a grave: 3% - 30-49 anos 6% - 30-70 9% - 50-70 anos AHI ≥ 5 + sonol diurna: 5%
Blixler (2000)	2 cidades do sul da Pensylvania, Mulheres, 20 anos ou mais	Fase 1: entrevista telefone (informações demograficas e fats risco sono) Fase 2: PSG (SAOS considerada IAH ≥ 10)		Total:3,9	Total: 1,2 Pré-menopausa: 0,6% Pós-menopausa: 2,7%
Young (1993) (<i>Wisconsin Sleep Cohort Study</i>)	Trabalhadores do estado, Wisconsin, 30-60 anos	PSG		Total: 24% Por faixa-etária: IAH ≥ 15 30-39 anos: 6,2 40-49 anos: 11,0 50-60 anos: 9,1 30-60 anos: 9,1	Total: 9% Por faixa-etária: IAH ≥ 15 30-39 anos: 4,4 40-49 anos: 3,7 50-60 anos: 4,0 30-60 anos: 4,0

Cont. Tabela 4

Autores, ano de publicação	População	Método diagnóstico	Prevalência total	Prevalência homens	Prevalência mulheres
Bixler (1998)	População geral de duas cidades do sul da Pensylvania, Homens, 20 anos ou mais	Entrevista telefone + PSG		Prev total: 17% 20-44 anos: IAH \geq 5: 7,9 IAH \geq 10: 2,3 IAH \geq 20: 1,7 45-64 anos: IAH \geq 5: 19,7 IAH \geq 10: 11,8 IAH \geq 20: 6,4 65-100 anos: IAH \geq 5: 30,5 IAH \geq 10: 23,9 IAH \geq 20: 13,3 Prevalência específica por idade Aumenta de 20 para 50 anos e diminui de a partir dos 70 anos	
Duran (2001)	População geral de Vitoria-Gazteis (cidade Basca), 30-70 anos	Fase 1: entrevista + PSG portátil tipo IV Fase 2: PSG noite inteira	Roncos: 35% Pausas: 6% Son diurna: 18% Prev total: 26,7%	IAH \geq 5 Total: 26,2 30-39 anos: 9,0 40-49 anos: 25,6 50-59 anos: 27,9 60-70 anos: 52,1 OR H/M: 1, 2 e 3 para IAH \geq 5 IAH \geq 30 respectivamente	IAH \geq 5 Total: 28,0 30-39 anos: 3,4 40-49 anos: 14,5 50-59 anos: 35,0 60-70 anos: 46,9
Ip (2001)	Homens trabalhadores de 3 instituições governamentais de Hong Kong, 30-60 anos	Quest + PSG	Prev SDB: 9%	SDB: 8,1 SAOS: 4,1	
Kim (2004)	Korean healthy and genome study, 40-69 anos	Quest + PSG domiciliar		Prev SDB (AHI \geq 5): 27,1% \geq 10: 18,9% \geq 15: 10,1% AHI \geq 5 + EDS: 4,5%	Prev SDB (AHI \geq 5): 16,8% \geq 10: 6,7% \geq 15: 4,7% AHI \geq 5 + EDS: 3,2%

Os questionários Berlim e STOP-BANG foram desenvolvidos e usados para identificar indivíduos com alto risco de AOS em populações com desempenho aceitável (NETZER *et al.*, 1999; CHUNG *et al.*, 2012). Avaliação objetiva de alta qualidade de DRS é implementada geralmente com monitoramento de múltiplos processos fisiológicos durante a noite, incluindo estado de sono/vigília e avaliação de eventos e padrão respiratório. Portanto, apesar de prevalência elevada e das repercussões sobre a saúde, não há programa nacional para monitoramento de AOS e estimativas de sua prevalência. Da mesma forma, não existia nos EUA até 2013 (YOUNG; PEPPARD; GOTTLIEB, 2002) quando um estudo desenvolveu modelos de prevalência de DRS de acordo com sexo, idade e peso, os três fatores mais importantes para essa condição na população americana. Tal estudo foi realizado com dados do *Wisconsin Sleep Cohort Study* (YOUNG *et al.*, 2008; NHANES, 2012). As estimativas de prevalência de DRS foram atualizadas por idade, sexo e estratos de IMC. Os achados sugeriram que a prevalência aumentou substancialmente nas últimas décadas para indivíduos adultos de meia-idade. Essa informação é essencial para o desenvolvimento de políticas públicas de saúde, em função da crescente população afetada.

A prevalência de DRS foi substancialmente maior em homens, indivíduos idosos e com IMC mais elevados. Estimaram que atualmente, entre indivíduos adultos com 30-70 anos, aproximadamente 13% dos homens e 6% das mulheres apresentam DRS moderada a grave ($AHI \geq 15$). Também foi estimado que 14% dos homens e 5% das mulheres com $AHI \geq 5$ apresentam mais sintomas de sonolência diurna (CENTERS FOR MEDICARE AND MEDICAID SERVICES, 2008) (Tabela 5).

Tabela 5 - Modelo baseado^a na prevalência estimada de distúrbio respiratório do sono moderado a grave com sonolência diurna concomitante, baseada em dados do *Wisconsin Sleep Cohort Study*, Wisconsin (1988-2011)

Índice de massa corporal (IMC) ^b por idade (anos)	Prevalência estimada de IAH ^c ≥ 15 e ESE > 10 ^d (% e IC95%)	
Homem		
30-49		
< 25	7,0	5,0-9,3
25-29,9	18,3	15,2-21,6
30-39,9	44,6	48,7-50,2
≥ 40	79,5	71,1-86,2
50-70		
< 25	18,9	14,8-23,8
25-29,9	36,6	32,8-40,3
30-39,9	61,4	57,0-65,5
≥ 40	82,8	77,1-87,7
Mulher		
30-49		
< 25	1,44	0,82-2,23
25-29,9	4,2	2,7-5,8
30-39,9	13,5	9,8-17,7
≥ 40	43,0	33,0-54,2
50-70		
< 25	9,3	6,8-12,3
25-29,9	20,2	16,4-24,4
30-39,9	41,1	35,6-46,7
≥ 40	67,9	60,6-75,1

Fonte: Adaptada de Peppard *et al.*, 2013.

IAH (índice de apneia-hipopneia); IC95% (intervalo de confiança de 95%); SE, erro padrão.

^a Coeficientes estimados do modelo de regressão logística: *intercept*

^b Peso (kg) / altura (m) 2.

^c Eventos / hora.

^d Entre 1.520 participantes que contribuíram com um total de 4.563 estudos.

Estudo (PEPPARD, *et al.*, 2013) que utilizou mesma metodologia do estudo de Coorte realizado nos Estados Unidos (*Wisconsin Sleep Cohort Study*) (YOUNG *et al.*, 1993), forneceu estimativas atualizadas de prevalência de DRS por idade, sexo e estratos de IMC, sugerindo que as taxas de prevalência em adultos de meia-idade aumentaram substancialmente nas últimas décadas, provavelmente relacionado ao crescimento na prevalência de obesidade. Esse estudo mostrou que 10% dos homens com 20-49 anos e 17% dos com 50-70 anos têm no mínimo SAOS moderada, enquanto nas idades correspondentes isso ocorria em 3% e 9% das mulheres (PEPPARD *et al.*, 2013).

Constitui-se, portanto, em importante problema de saúde pública, com prevalência variável entre os diversos estudos, situando-se na população adulta entre 2 e 26% na maioria dos estudos e chegando a 32% em estudo de base populacional realizado em São Paulo, sendo maior em homens idosos (60-80 anos) (BIXLER *et al.*, 1998; TUFIK *et al.*, 2010). Estudo suíço com 6733 indivíduos mostrou prevalência de DRS moderado a grave (> 15 eventos/h) em 23,4% das mulheres e 49,7% dos homens (HEINZER *et al.*, 2015).

Estudos anteriores estimaram que entre 3,7% e 26,0% da população apresente IAH maior do que 5. A prevalência de SAOS foi definida pela frequência IAH e a presença de hipersonolência, foi estimada em 1,2-7,5% (YOUNG *et al.*, 1993; BEARPARK *et al.*, 1995; BIXLER *et al.*, 1998; BIXLER *et al.*, 2001; DURÁN *et al.*, 2001; KIM *et al.*, 2004; BRADLEY; FLORAS, 2009), caracterizando assim a complexidade do diagnóstico. SAOS pode ter influência genética e ambiental e isso torna-se mais relevante para determinar a prevalência em populações.

Utilizando-se IAH maior ou igual a 10 por hora de sono, a prevalência de AOS em homens caucasianos foi 3,9%, enquanto nas mulheres era 1,2%, mantendo uma razão de 3,3 homens para cada mulher ($P < 0,0006$). Essa prevalência modificou-se ao estudarem-se mulheres pré e pós-menopausicas em uso de terapia de reposição hormonal (0,5%). Valores semelhantes aos homens foram observados em mulheres menopausicas sem uso de reposição hormonal (2,7%) (BIXLER *et al.*, 1998). Em estudo epidemiológico já citado, realizado na cidade de São Paulo, utilizando critérios clínicos e polissonográficos, a prevalência de SAOS foi 32,9%, sendo as associações independentes para homens (OR = 4,1; IC95%: 2,9-5,8), indivíduos

obesos (OR = 10,5; IC95%: 7,1-15,7) e em mulheres menopausicas (OR = 21, IC95%: 1,4-3,9). Detectaram ainda aumento de SAOS com a idade, chegando a OR = 34,5 (IC95%: 18,5-64,2%) para indivíduos com 60-80 anos comparativamente aos de 20-29 anos (BAILES *et al.*, 2005). O IMC menor do que 32,3 kg/m² associou-se a prevalência de 0,4% de SAOS (IC95%: 0,1-1,2%) e IMC = 32,3 kg/m² associou-se a 4,8% de SAOS (IC95%: 2,5-9,0) (BIXLER *et al.*, 1998).

Variações amplas de prevalência são, em parte, resultado da heterogeneidade entre estudos epidemiológicos. Alguns, por exemplo, foram realizados em grupos populacionais pré-selecionados (pacientes clinicamente referidos) e incluíram alto número de indivíduos que tinham suspeita de ter SAOS devido à frequência de ronco (LINDBERG; GISLASON, 2000), em populações que não incluíam indivíduos com idade superior a 60 anos (BEARPARK *et al.*, 1995; DURÁN *et al.*, 2001; IP *et al.*, 2001; IP *et al.*, 2004; KIM *et al.*, 2004; UDWADIA *et al.*, 2004; BRADLEY; FLORAS, 2009).

Além das diferenças nos critérios diagnósticos, muitos estudos foram conduzidos antes do desenvolvimento da cânula nasal e basearam-se no emprego de um dispositivo menos sensível para detectar eventos respiratórios anormais do sono. Finalmente, investigações anteriores não utilizaram os critérios mais recentes para o diagnóstico de SAOS a partir da Classificação Internacional de Distúrbios do Sono (ICSD-2, 2005) da AASM (2005).

No estudo *Wisconsin Sleep Cohort Study* houve prevalência elevada de DRS, avaliada através de PSG em uma amostra populacional de indivíduos adultos com 30 a 60 anos (YOUNG *et al.*, 1993). Os achados foram corroborados por outros estudos populacionais norteamericanos (YOUNG; PEPPARD; GOTTLIEB, 2002), mas as taxas de prevalência foram estimadas há mais de uma década (BIXLER *et al.*, 1998; BIXLER *et al.*, 2001).

Nas últimas décadas, as taxas de prevalência de sobrepeso e obesidade experimentaram trajetórias epidêmicas nos Estados Unidos (FLEGAL *et al.*, 2002; HEDLEY *et al.*, 2004; OGDEN *et al.*, 2006; FLEGAL *et al.*, 2010), o que provavelmente resultou no aumento da ocorrência de desfechos relacionados à obesidade, incluindo os DRS. Problemas de sono são prevalentes na população

idosa e aproximadamente 50% têm sintomas de alterações do sono (FOLEY *et al.*, 1995).

Prevalência em crianças

SAOS afeta de 1-5% da população pediátrica geral (BRIETZKE; GALLAGHER, 2006; GOLDBART; TAL, 2008) sendo causada por diferentes anormalidades fisiopatológicas (LI; CELESTIN; LOCKEY, 2016).

A SAOS apresenta um pico de incidência em torno de aos 2-8 anos, provavelmente devido ao tamanho relativo das adenóides e/ou tonsilas versus o diâmetro da via aérea superior (TAN; GOZAL; KHEIRANDISH-GOZAL, 2013). Desde o primeiro relato de SAOS pediátrica, em 1976 (GUILLEMINAULT *et al.*, 1976), muito tem sido aprendido sobre essa doença na população pediátrica, mas ainda há lacunas principalmente no que tange a sua fisiopatologia nessa faixa-etária. A prevalência de SAOS em crianças é maior naquelas do sexo masculino. Crianças norte-americanas de ascendência africana e obesas tem maior risco de SAOS (LI *et al.*, 2010; LI; CELESTIN; LOCKEY, 2016). Condição relativamente prevalente em crianças e adolescentes (MARCUS *et al.*, 2012), AOS pode associar-se a distúrbios neurocognitivos, comportamentais, cardiovasculares e deficits de aprendizado (KAEMINGK *et al.*, 2003).

Deteção precoce dos distúrbios do sono poderia ser benéfica na redução da morbidade, entretanto não existe rotina de rastreamento da doença na população infantil. Além disso as limitações conhecidas para o emprego rotineiro da PSG dificultam o diagnóstico precoce dessa condição. Nesse contexto, o uso de ferramentas adequadas na estratificação de risco (valor preditivo negativo adequado) pode auxiliar na melhor indicação da PSG.

O ronco é um dos sintomas mais frequentes de DRS na população pediátrica com prevalência entre 1,5-27,6% (NESPOLI *et al.*, 2013). Crianças com SAOS muitas vezes têm problemas cognitivos, distúrbios do sono, dificuldades de aprendizado, prejuízo no desempenho social, bruxismo e enurese. O diagnóstico é baseado em história clínica, exame físico e testes comprobatórios da obstrução

(JULIANO *et al.*, 2009). O padrão-ouro usado no diagnóstico permite diferenciar entre DRS e ronco primário (VIEIRA *et al.*, 2011). Métodos de imagem, como tomografia computadorizada e ressonância magnética, são usados atualmente para avaliar as características anatômicas da via aérea superior e estruturas craniofaciais. No entanto, o método tradicional cefalométrico é a técnica mais prática e frequentemente usada na rotina clínica devido ao acesso fácil, baixo custo e exposição à radiação reduzida (BHARADWAJ; RAVIKUMAR; KRISHNASWAMY, 2011).

SAOS em crianças sem doença craniofacial sindrômica, ou não sindrômica, é mais comumente atribuída à hiperplasia adenotonsilar. No entanto, assim como em indivíduos adultos, obesidade tem sido significativamente associada com prevalência e gravidade da AOS pediátrica (TUNG, 2005; DUNTON *et al.*, 2009; ARENS; MUZUMDAR, 2010). Embora o diagnóstico de SAOS em crianças seja feito através de PSG (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS, 2002), estudos de sono são dispendiosos e, geralmente, limitados à indicação por especialistas no tratamento pediátrico do sono (PORTIER *et al.*, 2000; KATZ *et al.*, 2014). Numerosos autores têm avaliado a utilidade das medidas antropométricas para identificação de adultos em risco de desenvolver AOS (DAVIES; STRADLING, 1990; DAVIES; ALI; STRADLING, 1992; SHARMA *et al.*, 2004), mas há poucos estudos antropométricos realizados em crianças. As crianças com AOS apresentam circunferências maiores do pescoço, cintura e quadril (GOZAL, 1998; CARROLL, 2003; YU; FORD, 2008; BIXLER *et al.* 2009; SMITH *et al.*, 2016), índices de cintura-quadril mais elevados (SANCHEZ-ARMENGOL *et al.*, 2001) e razão cintura-pescoço aumentada (KATZ *et al.*, 2014). Além de uma variedade de anormalidades fisiopatológicas, metabólicas e comorbidades cardiovasculares, alterações neurocognitivas podem ocorrer tanto em crianças quanto adultos, mas alterações comportamentais graves são manifestações mais frequentes em crianças. A Academia Americana de Pediatria recomenda que as crianças sejam examinadas utilizando-se história e exame físico para investigar sintomas e sinais sugestivo de SAOS e que o diagnóstico seja principalmente clínico, confirmado por achados polissonográficos (LI; CELESTIN; LOCKEY, 2016).

O tratamento é baseado na gravidade da obstrução da apneia. As diretrizes estabelecidas pela Academia Americana de Pediatria propõem adenotonsilectomia

como primeira linha de terapia para SAOS infantil (SCHECHTER, 2002; BRIETZKE; GALLAGHER, 2006; FITZGERALD; FITZGERALD, 2013). Metanálises confirmaram que adenotonsilectomia conduz a melhorias significativas na maioria dos casos de SAOS pediátrica (BRIETZKE; GALLAGHER, 2006; FRIEDMAN *et al.*, 2009); no entanto, as taxas de sucesso são altamente variáveis, abrangendo 24-100% (TAUMAN *et al.*, 2006; GUILLEMINAULT *et al.*, 2007; BHATTACHARJEE *et al.*, 2010). Estudos mostraram melhora na qualidade de vida imediatamente após cirurgia, principalmente para pacientes com distúrbios obstrutivos do sono mais graves, e esse efeito não foi afetado por gênero, idade ou obesidade (LEE *et al.*, 2014). No entanto, problemas estruturais da face em crianças com DRS podem não ser resolvidos após adenotonsilectomia, com risco de reaparecimento lento e progressivo dos sintomas (GUILLEMINAULT *et al.*, 2007). Assim, adenotonsilectomia está associada a melhorias na maioria das crianças, mas aproximadamente 20-30% podem apresentar sintomas residuais. A taxa de sintomas residuais parece aumentar em pacientes com IAH elevado no pré-operatório (SCHECHTER, 2002; BRIETZKE; GALLAGHER, 2006). A recorrência geralmente não é imediata e pode ocorrer durante o período puberal e após a idade em que o desenvolvimento dentário e ósseo atingem aproximadamente 90% do crescimento adulto final (GUILLEMINAULT *et al.*, 2013). Isso salienta a necessidade de acompanhamento clínico após a cirurgia. E, em casos de persistência de respiração bucal, é importante a avaliação nasal, incluindo desvio septal e rinite alérgica. Terapia adjuvante, como ortodontia, expansão maxilar e treinamento funcional, também devem ser considerados (LÖFSTRAND-TIDESTRÖM; HULTCRANTZ, 2010). A frequência de AOS grave parece ser maior em meninos do que meninas devido à morfologia craniofacial (DI FRANCESCO *et al.*, 2012). A determinação desses fatores preditores de AOS é importante para selecionar pacientes que deveriam ser avaliados por especialistas em medicina do sono e ortodontistas (HUYNH *et al.*, 2011).

Ainda que a SAOS tenha apresentações clínicas variadas e acarrete consequências deletérias, permanece não havendo padronização de métodos aplicados a pesquisa, o que dificulta a simplificação e disseminação de definições de DRS e AOS. Com estabelecimento padronização de definições previamente estabelecidas, profissionais de saúde que avaliam crianças poderiam melhorar sua

aptidão técnica na avaliação e tratamento desses pacientes no que concerne aos distúrbios respiratórios noturnos, afim de facilitar e difundir conceitos de normalidade e doença (KATYAL *et al.*, 2013).

2.3.1 Características associadas aos distúrbios do sono

São considerados fatores de risco tradicionais para SAOS: sexo masculino, idade de 40-70 anos, presença de ronco, obesidade, sonolência diurna, questionário Berlim positivo, hipertensão resistente e síndrome metabólica (YOUNG; SKATRUD; PEPPARD, 2004; FAITH *et al.*, 2014). Fatores anatômicos (macroglossia, hipertrofia adenotonsilar, retrognatia, obstrução nasal) também são importantes mecanismos causais da SAOS (MAEDER; SCHOCH; RICKLI, 2016). As causas modificáveis mais relevantes de DRS são sobrepeso e obesidade (MAEDER; SCHOCH; RICKLI, 2016). Ganho e perda de peso foram consistentemente associados ao aumento e diminuição da gravidade desses distúrbios, respectivamente, em estudos observacionais e de intervenção (PEPPARD *et al.*, 2000; NEWMAN *et al.*, 2005; YOUNG; PEPPARD; TAHER, 2005). Novos conceitos sobre fatores predisponentes a este distúrbio têm sido propostos, como a disfunção do músculo dilatador da faringe (MALHOTRA; ORR; OWENS, 2015).

Vários fatores podem ser envolvidos nos DRS em crianças, sendo os mais importantes: anatômico, craniofacial e neuromuscular, excesso de tecido linfóide e inflamação das vias aéreas (NESPOLI *et al.*, 2013). Hiperplasia adenotonsilar é mais prevalente entre 3 e 6 anos de idade (ZETTERGREN-WIJK; FORSBERG; LINDERARONSON, 2006) estando fortemente relacionada ao diagnóstico SAOS em crianças (MARINO *et al.*, 2009).

As predisposições anatômicas e fisiológicas em relação à obstrução das vias aéreas em lactentes e crianças já foram citadas na sessão de fisiopatologia e estão resumidas na Tabela 1 (ELIOT *et al.*, 2012).

Estudo chinês (SHANG; GAU; SOONG, 2006) mostrou que crianças com SAOS apresentam maior risco de insônia precoce, terrores noturnos e enurese. Outro estudo mostrou que os meninos são mais propensos a sofrer de despertares

precoces, enurese e sonambulismo (LIU *et al.*, 2000; STEIN *et al.*, 2001). As meninas foram mais propensas a sofrer de insônia durante período pré-escolar. Esses sintomas parecem diminuir com aumento da idade entre 4 e 9 anos idade, mas sonambulismo aumentou. Esse estudo (LIU *et al.*, 2000; STEIN *et al.*, 2001) sugeriu fortemente a existência de diferença de gênero nas taxas de problemas de sono das crianças, o que não havia sido estabelecido em estudos anteriores. A exposição perinatal ao álcool, drogas, sangramento uterino, parto cesárea, ordem de nascimento e maior escore em questionário geral de saúde parental (≥ 4) foram significativamente associados a vários problemas do sono na infância. Assim, problemas do sono na infância parecem associados a fatores de risco perinatais, psicopatologia parental e problemas comportamentais das crianças. Entretanto, mais estudos são necessários para confirmar a presença e o mecanismo da diferença de gênero na ocorrência de problemas de sono na infância, particularmente a insônia precoce.

Análises (MITCHELL *et al.*, 2015) de dados do estudo *Childhood Adenotonsillectomy* (CHAT) (REDLINE *et al.*, 2011) mostraram que IAH mais alto correlacionou-se com raça negra, escore z de IMC, exposição ambiental ao tabaco e renda familiar. No entanto, não se observou, especificamente, se essas associações permitem distinguir entre SAOS grave e moderada.

2.3.2 Repercussões dos distúrbios do sono

Comorbidades cardiovasculares, metabólicas e neurocognitivas podem ocorrer tanto em crianças quanto adultos não tratados. AOS também pode causar alterações comportamentais graves em crianças.

Consequências da SAOS

Além de consequências mais precoces, SAOS pode acarretar aumento do risco cardiovascular através da elevação da pressão arterial (SILVERBERG; OKSENBERG; IAINA, 1998; PEPPARD *et al.*, 2000; FUCHS; MARTINEZ, 2015), maior incidência de DM (KENDZERSKA *et al.*, 2014) e de acidente vascular

encefálico (SHAMSUZZAMAN; GERSH; SOMERS, 2003; CAPLES; GARCIA-TOUCHARD; SOMERS, 2007; MASON; WELSH; SMITH, 2013).

Associa-se também a condições que afetam a qualidade de vida (MESLIER *et al.*, 1998; BALDWIN *et al.*, 2001; STANSBURY; STROLLO, 2002; ISIDORO *et al.*, 2015) como piora cognitiva (QUAN *et al.*, 2006; YAFFE *et al.*, 2011), sonolência diurna excessiva (LIM; CURRY, 2000; AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE, 2005, STANSBURY; STROLLO, 2015) e disfunção erétil (GARVEY *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2016).

Adicionalmente, pacientes com SAOS apresentam risco aumentado de distúrbios do humor (FLEMONS, 2002; PEPPARD *et al.*, 2006; GUPTA; SIMPSON; LYONS, 2016) e de acidentes automobilísticos (HARTENBAUM *et al.*, 2006)

Estudos têm demonstrado associação independente entre SAOS e ocorrência de HAS (GONÇALVES *et al.*, 2007), doença cardiovascular, e doença arterial coronariana (CHUNG; SOMMERS *et al.*, 2008; ELSAID; 2009; MASSIERER *et al.*, 2012).

SAOS é considerada fator de risco maior para doença cardiovascular (LUYSTER *et al.*, 2014). Estudos transversais (CARLSON *et al.*, 1994; HLA *et al.*, 1994; YOUNG *et al.*, 1997; LAVIE; HERER; HOFFSTEIN, 2000; NIETO *et al.*, 2000) e prospectivos (PEPPARD *et al.*, 2000; O'CONNOR *et al.*, 2009) mostraram achados consistentes de que HAS pode ser tanto causa quanto consequência da SAOS (DRAGER *et al.*, 2010; LUYSTER *et al.*, 2014).

SAOS associou-se a maior prevalência de HAS em adultos saudáveis de meia-idade e idosos, sendo encontrada influência da SAOS na gênese da hipertensão em pacientes com IAH > 30 (NIETO *et al.*, 2000; BIXLER *et al.*, 2000; O'CONNOR *et al.*, 2009). Após controle para fatores confundidores (idade, sexo, IMC e outras medidas de adiposidade), maior IAH e o maior tempo de dessaturação abaixo de 90% foram associados com maior risco para hipertensão, com OR = 1,37 (IC95%: 1,03-1,83) (O'CONNOR *et al.*, 2009).

Há resultados controversos entre duração curta do sono (menor ou igual a seis horas por noite) e desenvolvimento de HAS. Em um estudo de base

populacional (LUYSTER *et al.*, 2014), participantes que dormiam tempo inferior a seis horas por noite, aferido por PSG, apresentaram chance 3,8 vezes maior de desenvolver HAS do que indivíduos que dormiam durante mais tempo. Enquanto em outro estudo Norteamericano (NHANES) também de base populacional, o menor tempo de sono relatado por questionário não foi associado com HAS aferida (VOZORIS, 2013). Os seguintes mecanismos são considerados relevantes para a fisiopatologia das consequências cardiovasculares da SAOS: hipoxemia intermitente, hipercapnia, fragmentação do sono e aumento da pressão intratorácica (LEVY *et al.*, 2009). Os três mecanismos resultantes da hipóxia e dos despertares, importantes para a fisiopatologia das consequências da SAOS, que são propostos são ativação simpática, estresse oxidativo e inflamação sistêmica. Efeitos mecânicos resultantes da pressão maciça intratorácica também parecem desempenhar papel importante. Esforços respiratórios ineficientes contra oclusão da faringe geram pressão intratorácica negativa e, portanto, aumento da diferença entre pressão intratorácica e cardíaca e, assim, aumento na pós-carga do ventrículo esquerdo (TKACOVA *et al.*, 1998; BRADLEY; FLORAS, 2009; KOHLER, STRADLING, 2010; LEVY *et al.*, 2013). Pressão intratorácica negativa leva aumento da pré-carga do ventrículo direito. Hipóxia leva a vasoconstrição pulmonar e aumento da pós-carga do ventrículo direito (KOSHINO *et al.*, 2010). A presença de SAOS tem sido associada a aumento da rigidez vascular (DRAGER *et al.*, 2007).

Dados do impacto da SAOS sobre a incidência da HAS mostram aumento progressivo de sua incidência com aumento de IAH (CANO-PUMAREGA *et al.*, 2011). Coorte de participantes (PEPPARD *et al.*, 2000) acompanhados por quatro anos mostrou aumento do risco de HAS (pressão arterial > 140/90 mmHg) ou uso de medicação anti-hipertensiva, respectivamente 1,42 para IAH de 0,1-4,9; 2,3 para IAH de 5,0-14,9; 2,89 para IAH \geq 15, comparados a IAH de zero. Outro estudo observacional mostrou (MARIN *et al.*, 2012) aumento de risco de incidência de HAS em pacientes com SAOS inelegíveis para CPAP (OR 1,33), em pacientes que declinaram do uso de CPAP (1,96) e pacientes não aderentes ao CPAP (OR 1,75), comparado a controles. Associação entre SAOS e comorbidades como IAM e AVE, apresenta interesse crescente nas últimas décadas. Estudos evidenciam associação entre SAOS e ocorrência de doenças cardiovasculares, HAS e doença coronariana

independentemente de fatores de confusão (CHUNG; ELSAID, 2009; MASSIERER *et al.*, 2012). Na presença de hipertensão arterial, a associação com SAOS grave (IAH > 30) aumentou para 67% e comparando-se com pacientes com IAH menor do que 15 observou-se OR = 2,27 (IC95%: 1,76-2,92) (NIETO *et al.*, 2000)

O papel do CPAP na prevenção e tratamento da SAOS também é controverso em relação ao desfecho HAS. Alguns estudos sugerem incidência diminuída de HAS em pacientes tratados com CPAP comparados a controles (MARIN *et al.*, 2012), enquanto outros não observaram melhora significativa no desfecho em pacientes tratados com CPAP (BARBE *et al.*, 2012). Entretanto, deve-se levar em conta possíveis limitações metodológicas e o efeito da adesão ao CPAP sobre os resultados. De forma geral, o efeito anti-hipertensivo do CPAP em pacientes com SAOS é geralmente aceito (MANCIA *et al.*, 2013), mas reconhecido ser modesto e inferior a terapia anti-hipertensiva farmacológica (PEPIN *et al.*, 2010).

Insônia e SAOS são os distúrbios mais frequentes do sono em indivíduos adultos, tendo sido sugerida alta taxa de comorbidades. Taxas de prevalência têm variado amplamente, com até 84% dos pacientes com apneia relatando sintomas de insônia. Apneia e insônia têm sido independentemente associadas a aumento de risco cardiovascular, entretanto a sobreposição das duas entidades não parece ter efeito aditivo no aumento de risco cardiovascular (LUYSTER *et al.*, 2014). Poucos estudos que examinaram associação entre insônia e hipertensão relataram resultados modestos e inconsistentes que podem ser explicados por potenciais confundidores como presença de comorbidades e apneia do sono (PHILLIPS; MANNINO, 2007; PHILLIPS; BŮŽKOVÁ; ENRIGHT, 2009). Alguns estudos sugeriram risco para desfechos adversos em saúde incluindo hipertensão e mortalidade (VGONTZAS *et al.*, 2010) que podem ser maiores em indivíduos com insônia e duração curta do sono. Quando comparado com pacientes com sono normal que dormem seis horas ou mais, aqueles com insônia crônica que dormem menos de seis horas são 3,8 vezes mais prováveis de desenvolverem hipertensão, enquanto nenhum risco aumentado para hipertensão incipiente foi encontrado para indivíduos com insônia crônica que durmam seis horas ou mais (FERNANDEZ-MENDOZA *et al.*, 2012). Mecanismos que ligam insônia a hipertensão e doença cardiovascular não são completamente entendidos. Alteração crônica do sistema

regulador de estresse, resultando em aumento da secreção de cortisol, aumento da atividade de catecolaminas, aumento da frequência cardíaca e diminuição da variabilidade da frequência cardíaca têm sido propostos como potenciais mecanismos (VGONTZAS *et al.*, 2009; GANGWISCH *et al.*, 2010; MARIN *et al.*, 2012; VOZORIS, 2013). A falta de uniformidade nos critérios para detectar insônia (alguns não envolvem duração curta do sono) parece contribuir para resultados discordantes, sendo necessário mais estudos para explorar associação entre risco cardiovascular e insônia associados com duração curta do sono e apneia do sono.

Não se observou associação direta entre gravidade dos DRS e parâmetros de pressão arterial em pacientes pediátricos com hiperplasia adenotonsilar. Estudo longitudinal em adolescentes não encontrou associação entre duração do sono e pressão arterial em adolescentes do sexo feminino, mas foi observada associação inversa para adolescentes do sexo masculino (PACIÊNCIA; ARAÚJO; RAMOS, 2016). Foi mostrado também que baixa qualidade do sono (curto ou com eficiência baixa) associou-se com pré-hipertensão em adolescentes saudáveis (JAVAHERI *et al.*, 2008).

Obesidade

A associação entre obesidade e SAOS, avaliada pelo IMC, é confirmada pela efetividade da perda de peso e melhora da AOS, sendo a diminuição diretamente relacionada com redução de IAH (PEPPARD *et al.*, 2000). São evidenciados aumento do IAH com o aumento do IMC (VINER; SZALAI; HOFFSTEIN, 1991; MORRIS *et al.*, 2008) e associação de SAOS grave em pacientes com IMC > 30 (BIXLER *et al.*, 2000). Da mesma forma, estudo de base populacional também mostrou que pacientes com SAOS têm maior probabilidade de serem obesos e hipertensos (LUYSTER *et al.*, 2014).

Redução do tempo de sono está associada à obesidade em adultos. Sono com duração menor do que cinco horas por noite está associado com distribuição central de gordura, aumento da porcentagem de gordura corporal e do IMC, na média de 2,5 kg/m² (IC95%: 2,0-2,9) para homens e 1,8 kg/m² (IC95%: 1,1-2,4) para mulheres (PATEL *et al.*, 2008).

Portadores de SAOS e síndrome metabólica e/ou obesidade mórbida possuem aumento do tônus simpático tendo maior risco cardiovascular (VANHECKE *et al.*, 2008; TROMBETTA *et al.*, 2010).

Diabetes mellitus

SAOS é considerado fator de risco independente para desenvolvimento de diabetes tipo 2 (BOTROS *et al.*, 2009; MARSHALL *et al.*, 2009; TROMBETTA *et al.*, 2010). Estudos de base populacional e estudos transversais têm revelado associação entre presença e gravidade da SAOS e prevalência e incidência de DM tipo 2. Estudo de coorte com 1387 participantes mostrou aumento na prevalência de diabetes com aumento da gravidade da SAOS (OR ajustado de 2,30 para diagnóstico de diabetes para indivíduos com IAH ≥ 15 comparados com aqueles com IAH < 5) (REICHMUTH *et al.*, 2005). Não foi encontrada diferença na frequência de diabetes entre pacientes com comorbidade de insônia e apneia e aqueles com apneia isolada (VOZORIS, 2012; LUYSTER *et al.*, 2014).

Dados sobre o efeito do CPAP no diabetes e marcadores de síndrome metabólica são escassos e conflitantes. Dessa forma, o papel do CPAP na presença e tratamento do diabetes em pacientes com SAOS ainda não está claro (MAEDER *et al.*, 2016).

Morbi-mortalidade da SAOS

Na última década os estudos têm revelado SAOS grave como marcador de desfechos adversos em vários estudos de coorte (MARIN *et al.*, 2005; YAGGI *et al.*, 2005; CAMPOS-RODRIGUEZ *et al.*, 2012). Pacientes com distúrbios do sono apresentaram aumento significativo de risco de eventos adversos cardiovasculares fatais e não fatais quando comparados com indivíduos que não apresentavam tais distúrbios (MARIN *et al.*, 2005).

Uma coorte realizada em 1116 mulheres mostrou que mulheres com SAOS grave não tratada apresentavam maior risco de mortalidade cardiovascular do que aquelas sem SAOS, enquanto mulheres com SAOS grave tratada com CPAP tiveram desfechos similares a aquelas sem SAOS (CAMPOS-RODRIGUEZ *et al.*,

2012) Assim, a presença de SAOS grave claramente indica aumento de risco cardiovascular e boa aderência a CPAP parece atenuar esse risco, entretanto os mecanismos subjacentes exatos dessa relação causal permanecem não elucidados (MAEDER; SCHOCH; RICKLI, 2016).

Marcadores substitutos do tônus simpático foram mostrados por vários estudos estarem elevados em pacientes com SAOS sem doença cardiovascular estabelecida quando comparados a controles, sendo que o CPAP atenuou essas alterações (MAEDER; SCHOCH; RICKLI, 2016). Quanto ao sistema cardiovascular, a função endotelial, um substituto da função cardiovascular, tem sido mostrada piorar em pacientes com SAOS moderada a grave (IP *et al.*, 2004). A espessura da camada íntima da carótida, um desfecho substituto estabelecido para aterosclerose inicial, foi mostrada ser mais espessa em pacientes com SAOS comparada a obesos controles (MINOGUCHI *et al.*, 2005). Drager *et al.* (2007) mostrou um efeito aditivo de SAOS grave e hipertensão na massa do ventrículo esquerdo, sendo a parede do ventrículo mais espessa em pacientes em que coexista SAOS grave e hipertensão, menor em controles sem SAOS ou hipertensão e intermediária em pacientes com hipertensão ou SAOS severa. Estudos concordam que SAOS é associado com disfunção diastólica de ventrículo esquerdo (ARIAS *et al.*, 2005; OLIVEIRA *et al.*, 2008; BAGUET *et al.*, 2010) e DRS podem levar a hipertensão pulmonar, sendo o mecanismo subjacente a hipóxia intermitente ou crônica (MAEDER; SCHOCH; RICKLI, 2016).

SAOS é fator de risco independente para acidente vascular encefálico isquêmico (AVEi) (MARSHALL *et al.*, 2008; PUNJABI *et al.*, 2009), com risco relativo de morte por AVEi de RR = 5,16 (IC95%: 3,72-6,60) (CAPAMPANGAN *et al.*, 2010). Sendo maior o risco para homens com SAOS moderada (PARRA *et al.*, 2004), com HR = 6 (IC95%: 2%-10%) (REDLINE *et al.*, 2010) e com idade superior a 50 anos (SHAHAR 2001; MARSHALL *et al.*, 2008).

Adicionalmente, SAOS moderada a grave é considerada preditor independente de mortalidade por qualquer causa, não sendo essa associação atribuível à obesidade, idade ou outras condições médicas crônicas (MARSHALL *et al.*, 2008). Também tem sido associada à morbidade por acidentes automobilísticos, não havendo associação com sonolência excessiva e idade (TREGGAR 2009; TREGGAR *et al.*, 2010; ABBOTT; ROSE; STROH, 2014). O

tratamento do SAOS com CPAP reduz o risco relativo de colisões, com RR = 0,278 (IC95%: 0,22-0,35), com $p < 0,001$ (TREGGAR *et al.*, 2010).

Apesar de poucas evidências entre duração do sono e mortalidade, metanálise de estudos de coorte de base populacional (DA SILVA *et al.*, 2016) mostrou que em idosos a duração curta (< 6 horas por noite) do sono são associadas com aumento de risco de mortalidade por todas as causas, além de duração curta do sono ser fator de risco para hipertensão em indivíduos adultos (GANGWISCH *et al.*, 2006; GOTTLIEB *et al.*, 2006).

Embora a etiologia não esteja elucidada, estudos experimentais indicam que tempo mais curto de sono resulta em disfunção metabólica e endócrina que pode contribuir para o desenvolvimento de doença cardiovascular (CIZZA; SKARULIS; MIGNOT, 2005; FLINT *et al.*, 2007). Entretanto, em crianças e adolescentes essa associação é menos clara (SPIEGEL; LEPROULT; VAN CAUTER, 1999; FLINT *et al.*, 2007).

Repercussões em crianças

Consequências da SAOS em crianças incluem déficits neurocognitivos, anormalidades cardiovasculares e deficiências no comportamento. Déficit na cognição ou função neuropsicológica incluem deficiências no raciocínio verbal e não verbal (O'BRIEN *et al.*, 2004), inteligência geral, função executiva, linguagem, fluência verbal, desempenho escolar, e pensamento analítico (CHERVIN *et al.*, 2003; FRIEDMAN *et al.*, 2003; MARCUS *et al.*, 2012). Sequelas cardiovasculares em crianças incluem disfunção ventricular esquerda (AMIN *et al.*, 2002) e comprometimento da função diastólica do ventrículo direito que melhora após o tratamento da SAOS com adenotonsilectomia (UGUR *et al.*, 2008). Déficit de atenção e hiperatividade (TDAH), depressão, e alterações sociais também estão entre as anormalidades comportamentais relatadas (MARCUS *et al.*, 2012).

Ausência ou atraso no tratamento da SAOS em crianças podem acarretar, dessa forma, principalmente dificuldades de aprendizado e diminuição no crescimento pênodo-estatural e, a longo prazo, risco aumentado de hipertensão e depressão (SINHA; GUILLEMINAULT, 2010).

Qualidade de vida associada a SAOS

Como já mencionado, SAOS associa-se à diminuição da qualidade de vida, (CHOY *et al.*, 1998; HUI *et al.*, 2000) marcadamente devido a prejuízo na função cognitiva, fadiga crônica, sonolência diurna excessiva e sintomas depressivos (YAFFE *et al.*, 2011; FERRÉ, 2016).

Diversos estudos propõem associação entre SAOS e disfunções neurocognitivas e psíquicas (ANCOLI-ISRAEL *et al.*, 2008; SFORZA *et al.*, 2010). Não houve associação significativa entre aumento do IAH, hipoxemia noturna e desempenho cognitivo, exceto uma tendência de lentificação do desempenho indivíduos com IAH > 30 eventos por hora (ANCOLI-ISRAEL *et al.*, 2008; SFORZA *et al.*, 2010). Estudo desenhado para avaliar a relação entre DRS, através de PSG, e SAOS, de forma a determinar se havia curva dose-resposta, foi encontrado risco elevado de depressão (PEPPARD *et al.*, 2006).

Briones *et al.* (1996) correlacionaram significativamente percepção de saúde mental, energia e problemas emocionais com sonolência diurna mensurada por questionário Epworth e testes objetivos de sonolência. Outros poucos estudos mostraram a influência da sonolência na situação de saúde geral (*status* de saúde), relatando relações entre escore de ESE e pressão sanguínea, níveis de depressão/ansiedade e intensidade dos sintomas psicológicos (GOLDSTEIN; ANCOLI ISRAEL; SHAPIRO, 2004). Foi mostrado também que sonolência pode causar declínio cognitivo (FOLEY *et al.*, 2004; SHARAFKHANEH; RICHARDSON; HIRSHKOWITZ, 2004).

Essa associação entre diminuição de qualidade de vida e distúrbios do sono tem sido estudada, mas ainda existem lacunas quanto à causação e interação entre os fatores e o desfecho clínico. Diminuição da qualidade de vida dos pacientes com DRS parece ser fenômeno multifatorial decorrente da interação entre estágios do sono, sonolência diurna, obesidade, entre outros. Entretanto, parâmetros fisiológicos (IAH, fragmentação do sono) isoladamente não são marcadores da qualidade de vida (ISIDORO *et al.*, 2015) e existem poucos estudos acerca dessa associação.

Além disso, crianças e adolescentes com SAOS e IMC com percentil maior do que 85% avaliadas por questionários apresentam menor qualidade de vida (CARNO *et al.*, 2008).

Avaliação da qualidade de vida relacionada a saúde desempenha importante e crescente papel na avaliação dos desfechos primários e secundários. Vários instrumentos, específicos ou não, têm sido desenvolvidos e usados. O questionário de qualidade de vida SF-36 (*Health Outcomes Study Short-Form Health*) é um dos mais usados mundialmente. Ele satisfaz os critérios essenciais de brevidade, abrangência, confiabilidade, validade e aplicabilidade em diversas culturas (WARE; SHERBOURNE, 1992; MCHORNEY; WARE; RACZEC, 1993; WARE, 1993; MCHORNEY *et al.*, 1994).

O questionário de qualidade de vida SF-36 (WARE JR.; SHERBOURNE, 1992) é auto-administrado com múltiplas finalidades composto por 36 questões divididas em oito domínios individuais: (1) funcionamento físico (limitações na atividade física devido a problemas de saúde), (2) papel físico (limitações nas atividades habituais devido a problemas de saúde física), (3) dor corporal, (4) percepções gerais de saúde, (5) vitalidade (energia e fadiga), (6) funcionamento social (limitação em atividades sociais devido a problemas físicos ou emocionais), (7) papel emocional (limitação em atividades normais de papel devido a problemas emocionais) e (8) saúde mental. Além disso, as escalas são usadas para formar duas escalas sumárias distintas: o componente físico sumarizado (PCS) e o componente mental sumarizado (MCS). O PCS inclui o funcionamento físico, o papel físico, a dor corporal e as escalas de saúde geral, e o MCS inclui as escalas de vitalidade, funcionamento social, papel emocional e saúde mental em geral. As pontuações brutas de cada subescala e as duas medidas de resumo são padronizadas, ponderadas e pontuadas de acordo com algoritmos específicos.

O SF-12 (Anexo 4) foi desenvolvido a partir do SF-36, sendo um questionário de saúde com as características de ser curto, genérico e multiuso. Esse questionário possibilita duas medidas resumidas de avaliação de aspectos de saúde física e mental que são intercambiáveis com os do SF-36. É considerado um dos instrumentos mais utilizados para medir a qualidade de vida e monitorar a saúde em geral e em populações específicas (KODRALIU *et al.*, 2001). O modelo de duas

dimensões de saúde física e mental tem sido aplicado com sucesso em vários países (WARE; KOSINSKI; KELLER, 1994; WARE; KOSINSKI; KELLER, 1996; WARE *et al.*, 1996). Em ambos, a pontuação varia em uma escala de zero a cem, sendo os maiores escores associados a melhores níveis de qualidade de vida (WARE; KOSINSKI; KELLER, 1995; WARE; KOSINSKI; KELLER, 1996; GANDEK *et al.*, 1998). Segundo os autores, as questões que avaliam função física, aspecto físico, dor, saúde geral possuem maiores correlações com componente físico, enquanto vitalidade, função social, aspecto emocional e saúde mental estariam mais correlacionados ao componente mental. Entretanto, as dimensões saúde geral, vitalidade e função social podem exibir fortes correlações com ambos os escores do questionário. No Brasil, o SF-12 teve sua versão traduzida para o português, validada em 2004 em uma população com doença pulmonar obstrutiva crônica (CAMELIER, 2004).

SF-12 contém 12 questões que foram selecionadas usando técnicas estatísticas (WARE; KOSINSKI; KELLER, 1996). Ele estima escores para quatro de oito domínios de saúde (funcionamento físico, limitações de papel devido a problemas físicos de saúde, limitação de papéis devido a problemas de saúde emocional e saúde mental) usando dois itens cada (KODRALIU *et al.*, 2001). Escores para os conceitos de saúde remanescentes (dor corporal, saúde geral, vitalidade e funcionamento social) são estimados usando um item cada. Estudos indicam que as escalas sumarizadas da versão do SF-12, resumos do componente físico (PCS-12) e mental (MCS-12) correlacionam-se com as versões do SF-36 com poder de 94-97% (GANDEK *et al.*, 1998). Ambos os escores são padronizados usando peso da população americana, tendo média de 50 e desvio padrão de 10, sendo que os escores mais altos se associam a melhor percepção de saúde (BULLINGER *et al.*, 1998; GANDEK *et al.*, 1998). Em estudo para validação da versão italiana do questionário, foi encontrado impacto importante da idade na percepção da saúde física, enquanto essa relação foi menor para saúde mental (KODRALIU *et al.*, 2001). Assim, SF-12 é construído para produzir apenas duas medidas de resultados sintéticos marcando domínios 'físicos' e 'mentais' de saúde. Esse resumo das informações, que é o resultado de um processo complexo de seleção de itens e criação de algoritmos de pontuação, permite análises estatísticas eficientes e fácil interpretação das estimativas, reduzindo a elaboração

de dados a um nível gerenciável. Apesar da menor precisão do questionário de 12 itens em comparação com o SF-36, o SF-12 mostra-se uma medida genérica adequada de qualidade de vida e um instrumento ideal para levantamentos populacionais longitudinais, onde pode ser administrado. De fato, instrumentos curtos com baixas taxas de dados perdidos tendem a aumentar a eficiência do estudo e reduzem os recursos necessários. Sugere-se que seja aplicado em estudos comparativos para se evitar vieses de seleção (KODRALIU *et al.*, 2001).

2.4 AGREGAÇÃO DE DISTÚRBIOS DO SONO EM CRIANÇAS E SUAS MÃES E PAIS

DRS frequentemente coexistem com desordens comportamentais e psiquiátricas que podem abranger crianças e suas famílias (FORD; KAMEROW, 1989; BRESLAU 1996; JOHNSON; CHILCOAT; BRESLAU, 2000; INVANENKO, 2004; KUSHNIR; SADEH, 2011).

Desde a pré-escola até o nível mais avançado, a incidência de distúrbios do sono, tais como despertares noturnos e terrores noturnos, diminui, enquanto a incidência de sonambulismo e sonolência excessiva aumenta (ARCHBOLD *et al.*, 2002). Além de serem associadas a desfechos negativos na criança (FALLONE; OWENS; DEANE, 2002), essas condições podem afetar o sono dos pais e familiares.

As consequências do sono interrompido em crianças também foram mostradas, como, por exemplo, o aumento nas taxas de problemas comportamentais (STEIN *et al.*, 2001; FALLONE; OWENS; DEANE, 2002), humor prejudicado (JOHNSON; CHILCOAT; BRESLAU, 2000; STEIN *et al.*, 2001) e dificuldades com atenção e aprendizagem (EPSTEIN; CHILLAG; LAVIE, 1998; WOLFSON; CARSKADON, 1998; MEIJER; HABEKOTHE; VAN DEN WITTENBOER, 2000; SADEH; GRUBER; RAVIV, 2003).

Há evidências de que interrupções no sono infantil podem afetar o sono dos pais e que o principal respondente às necessidades da criança que desperta é a mãe (NATIONAL SLEEP FOUNDATION, 2004; O'BRIEN; MINDELL, 2005). Crianças com DRS têm pais mais cansados e estressados. (OWENS; FERNANDO;

MCGUINN, 2005). Embora as consequências das interrupções do sono tenham sido estabelecidas para as crianças em idade escolar, poucas pesquisas se concentraram na relação entre o sono das crianças e o sono dos pais (NATIONAL SLEEP FOUNDATION, 2004; O'BRIEN; MINDELL, 2005). Entretanto, isso é corroborado pela observação de que com a resolução dos problemas de sono da criança, o sono dos pais e o funcionamento da família também melhoram (MINDELL; DURAND, 1993; HISCOCK; WAKE, 2002) e há diminuição do estresse parental (REID; WALTER; O'LEARY, 1999; ECKERBERG, 2004; MELTZER; MINDELL, 2007; LOPEZ-WAGNER *et al.*, 2008).

Estudos mostraram que mães de crianças com problemas significativos de sono apresentaram menor qualidade de sono comparadas a mães de crianças sem distúrbios do sono (MELTZER; MINDELL, 2007). Sonolência diurna entre os pais foi significativamente associada aos problemas de sono, duração do sono, e sonolência diurna de seus filhos (BOERGERS *et al.*, 2007; GOLDBERGER-RASKIN *et al.*, 2018). Quando os problemas de sono dos pais se tornam crônicos, podem ocorrer dificuldades significativas no funcionamento diário da família (STEIN *et al.*, 2001). Há, portanto, interesse crescente na associação entre problemas de sono nas crianças, sono parental e funcionamento diário (MELTZER; WESTIN, 2011).

Estudos recentes exploraram a associação entre distúrbios do sono infantil e parental, em crianças com alguma condição mórbida (SLEEP PROBLEMS IN CHILDREN WITH MENTAL HANDICAP, 1991; COTTRELL; KHAN, 2005; DIETTE *et al.*, 2000; WILLIAMS *et al.*, 2000; DIETTE *et al.*, 2000; GOLDBERGER-RASKIN *et al.*, 2018). Os resultados mostraram que o sono dos pais das crianças com diferentes doenças foi prejudicado em comparação com o sono dos pais de crianças saudáveis. Essa associação foi mais frequente para aumento de despertares, sono insuficiente e sonolência nas mães. Essas dificuldades do sono, por sua vez, exigem maior número de intervenções dos pais, o que leva a ruptura no sono dos pais, possivelmente estabelecendo alterações comportamentais nos membros da família que podem se afetar mutuamente no que tange ao padrão de sono (MINDELL; DURAND, 1993; ARCHBOLD *et al.*, 2002).

Poucos estudos avaliaram em paralelo o sono de pais e filhos e achados apontam para uma associação entre o sono das crianças e adolescentes e

funcionamento dos pais (MINDELL; DURAND, 1993; CROWE; CLARK; QUALLS, 1996; VIGNAU *et al.*, 1997; TYNJÄLÄ *et al.*, 1999; BERNERT *et al.*, 2007; BRAND *et al.*, 2009), com achados sugerindo que o comportamento dos pais também tem influência no sono de crianças e adolescentes. Outro estudo que avaliou a associação entre sono de adolescentes e seus pais (BRAND *et al.*, 2009) mostrou que alterações no sono das mães, como avaliado pelos filhos adolescentes, foi indiretamente relacionado ao sono ruim dos adolescentes. O mecanismo subjacente não poderia ser avaliado no presente estudo, mas parece concebível importante efeito ambiental (HARVEY, 2000; HARVEY 2002; BERNERT *et al.*, 2007).

Estudo realizado paralelamente na população de São Paulo e Barcelona (TENENBOJM *et al.*, 2008) mostrou que mães de bebês com insônia apresentaram comprometimento grave da qualidade do sono e sonolência diurna. O sono precário das mães esteve relacionado a alterações do humor com sintomas de depressão, apresentando resultados semelhantes na população das duas cidades. Meltzer *et al.* (2007) investigaram a associação entre os distúrbios do sono de crianças de três a 14 anos de idade e humor e sofrimento dos pais. O estudo caracterizou pior qualidade do sono entre crianças (interrupções do sono) associada a baixa qualidade do sono das mães; sono prejudicado das mães associando-se significativamente aos sintomas maternos de depressão, sonolência, fadiga e sofrimento parental. Embora não explicitamente mencionadas ou avaliadas, parece plausível que má qualidade do sono da mãe poderia ter um efeito adverso sobre funcionamento psicológico e sono da criança.

Pesquisas apontam para o potencial papel dos fatores genéticos (HEATH *et al.*, 1990; GOTTLIEB; O'CONNOR; WILK, 2007) com taxas propostas de herdabilidade estimadas para sonolência e duração do sono da ordem de 0,40 a 0,44. Entretanto, parece que fatores ambientais e psicológicos (BRAND *et al.*, 2009), são mais relevantes para a definição do sono dos adolescentes do que fatores genéticos. Estudo longitudinal de coorte de base familiar realizado em grande amostra da população brasileira (EGAN *et al.*, 2016), em Baependi, cidade do interior do Estado de Minas Gerais, avaliou influências genéticas e ambientais de fatores de risco cardiovascular, e incluiu sono como um de seus pontos de interesse, devido à relação com saúde cardiovascular (RANGARAJ; KNUTSON, 2016). Apneia do sono foi diagnosticada em 18,6% da população, tendo estimativa de

hereditariedade moderada (25%), semelhante, em comparação a estudos de populações urbanas (DE PAULA *et al.*, 2016).

Fatores familiares ou hereditários foram implicados na patogênese da AOS (REDLINE; TISHLER, 2000). Vários mecanismos envolvidos na sua gênese apresentam componente genético, incluindo os determinantes da anatomia das vias aéreas, como estruturas ósseas e obesidade, bem como determinantes da estabilidade das vias aéreas superiores, tais como controle muscular das vias aéreas superiores e controle respiratório (PALMER; REDLINE, 2003). Entretanto, a população estudada e técnicas de amostragem podem enviesar os resultados. Estudos genéticos recrutaram famílias com AOS e usavam frequentemente variável categórica (ausência ou presença de AOS) (GUILLEMINAULT *et al.*, 1995; REDLINE *et al.*, 1995). Entretanto, uma vez que AOS carece de definição universal, é provável que o IAH analisado através de fenótipo contínuo ofereceria vantagens em estudos genéticos de AOS em termos de abrangência e poder estatístico (REDLINE *et al.*, 1995; REDLINE; TISHLER, 2000). O estudo de coorte de Cleveland (REDLINE *et al.*, 1995) apesar de diferenças metodológicas, apresentou componente de herdabilidade da AOS muito semelhante a estudo de brasileiro (DE PAULA *et al.*, 2016; EGAN *et al.*, 2016) (21% vs. 25%, respectivamente).

Vários fatores associaram-se negativamente com padrões de sono de crianças e adolescentes, como por exemplo hábitos noturnos de entretimento, propiciando horário de sono mais tardio (TAZAWA; OKADA 2001; VAN DEN BUCK, 2004; GAINA *et al.*, 2006). Considera-se que dormir tarde e sono de curta duração podem causar efeitos deletérios ao desenvolvimento das crianças. Horário irregular de despertar parece afetar memória e cognição (DAHL, 1996) e falta de sono ou insônia sustentada apresentam efeitos negativos na cognição das crianças (BONNET, 1993).

O sono, portanto, influencia qualidade de vida, funcionamento diário (CARSKADON; DEMENT, 1981; BANKS; DINGES, 2007), cognição (STICKGOLD, 2005) e desempenho acadêmico (CURCIO *et al.*, 2006). Uma variedade de fatores influencia o sono de crianças e adolescentes e as interações recíprocas são complexas. Entre os múltiplos fatores psicológicos relacionados ao sono há ênfase na importância de funcionamento familiar; esta associação parece particularmente

evidente para famílias de crianças pequenas (CAMHI *et al.*, 2000; ELIASSON *et al.*, 2002; MILLMAN, 2005; KOTAGAL; PIANOSI, 2006; BANKS; DINGES, 2007).

Essa revisão apresenta as razões pelas quais justifica-se a necessidade de investigar o sono de crianças e adolescentes. Queixas de sono e insônia entre adultos parecem estar aumentando em todo o mundo, com impacto crucial sobre desempenho cognitivo, emocional, social e acadêmico. Problemas crônicos do sono em crianças e indivíduos adultos levam a prejuízo do estado mental e físico da qualidade de vida (CARSKADON; DEMENT, 1981; STICKGOLD, 2005; CURCIO *et al.*, 2006; BANKS; DINGES, 2007; ROBERTS; ROBERTS; DUONG, 2008).

Destaca-se a importância de avaliar o sono não apenas dos indivíduos, mas da família, possibilitando o encaminhamento para um especialista em distúrbios do sono dos membros da família afetados, sempre que necessário.

Dessa forma, a alta prevalência da SAOS, suas consequências deletérias à saúde e às dificuldades inerentes a realização de PSG em larga escala, buscou-se avaliar instrumentos alternativos para caracterizar alto risco de SAOS, em diferentes faixas etárias. A revisão mostrou que poucos estudos de base populacional caracterizaram o papel dos questionários na avaliação de alto risco de SAOS. A adoção de questionários na prevenção primária e secundária poderia apresentar benefícios à saúde de pacientes com risco elevado de desenvolver SAOS, na medida em que possibilitaria o diagnóstico precoce e diminuiria as consequências deletérias ao sistema cardiovascular e à qualidade de vida, além de otimização de custos em saúde pela diminuição de gastos com diagnóstico, tratamento e complicações.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Investigar distúrbios respiratórios do sono em crianças, adultos e idosos quanto a prevalência e validação de instrumentos usados no rastreamento de SAOS, comparativamente a polissonografia, e suas repercussões sobre qualidade de vida e agregação familiar.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar a prevalência de alto risco de AOS e sua associação com qualidade de vida em indivíduos adultos e idosos, em amostra de base populacional do sul do Brasil.
- Avaliar a associação dos distúrbios do sono com qualidade de vida em adultos e idosos. Avaliar as propriedades diagnósticas e probabilidades pós-teste dos questionários: STOP-Bang e Epworth e a associação de queixas de DRS com SAOS, detectada por PSG em crianças e adolescentes.
- Avaliar a associação entre DRS em crianças em idade escolar e suas progenitoras em amostra representativa das crianças nascidas em Passo Fundo que foram reavaliadas quando estavam no ensino fundamental.

REFERÊNCIAS

Abbott KH, Rose JH, Strohl KP. Sleepiness in elderly veterans. *Sleep Breath*. 2014;18:283-87.

Abdullah VJ, Lee DL, Ha SC, *et al*. Sleep endoscopy with midazolam: sedation level evaluation with bispectral analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2013;148:331-37.

Abreu CB, Fuchs SC, Pascoto GR, *et al*. Effect of adenotonsillectomy on visual attention tests among children with sleep-disordered breathing: a controlled prospective cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2013;38:487-93.

Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*. 2010;57:423-38.

Accardo JA, Shults J, Leonard MB, *et al*. Differences in overnight polysomnography scores using the adult and pediatric criteria for respiratory events in adolescents. *Sleep*. 2010;33:1333-39.

Ahmadi N, Chung SA, Gibbs A, *et al*. The Berlin questionnaire for sleep apnea in a sleep clinic population: relationship to polysomnographic measurement of respiratory disturbance. *Sleep Breath*. 2008;12:39-45.

Alexopoulos EI, Malakasioti G, Varlami V, *et al*. Nocturnal enuresis is associated with moderate-to-severe obstructive sleep apnea in children with snoring. *Pediatr Res*. 2014;76:555-59.

American Academy of Pediatrics. Section of Pediatric Pulmonology. Clinical practice guideline: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2002;109:704-12.

American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed: Diagnostic and Coding Manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2005.

American Academy of Sleep Medicine. International Classification of Sleep Disorders. 3rd ed. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2014.

Amin RS, Kimball TR, Bean JA, *et al*. Left ventricular hypertrophy and abnormal ventricular geometry in children and adolescents with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;165:1395-99.

Ancoli-Israel S, Kripke DF, Klauber MR, *et al*. Sleep disordered breathing in community-dwelling elderly. *Sleep*. 1991;14:486-95.

Ancoli-Israel S, Palmer BW, Cooke JR, *et al*. Cognitive effects of treating obstructive sleep apnea in Alzheimer's disease: a randomized controlled study. *J Am Geriatr Soc*. 2008;56:2076-81.

Andreas S, von Breska B, Magnusson K, *et al*. Validation of automated sleep stage and apnoea analysis in suspected obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1993;6:48-52.

Archbold KH, Pituch KJ, Panahi P, *et al.* Symptoms of sleep disturbances among children at two general pediatric clinics. *J Pediatrics.* 2002;140:97-102.

Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep.* 2004;27:997-1019.

Arens R, Muzumdar H. Childhood obesity and obstructive sleep apnea syndrome. *J Appl Physiol.* 2010;108:436-44.

Arias MA, Garcia-Rio F, Alonso-Fernandez A, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome affects left ventricular diastolic function: Effects of nasal continuous positive airway pressure in men. *Circulation.* 2005;112:375-83.

Aurora RN, Zak RS, Karippot A, *et al.* Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *Sleep.* 2011;34:379-88.

Avidan AY, Chervin RD. ESS dot com. *Sleep Med.* 2002;3:405-10.

Babar-Craig H, Rajani NK, Bailey P, *et al.* Validation of sleep nasendoscopy for assessment of snoring with bispectral index monitoring. *Eur Arch Otorhinolaryngol* 2012;269:1277-79.

Baguet JP, Barone-Rochette G, Levy P, *et al.* Left ventricular diastolic dysfunction is linked to severity of obstructive sleep apnea. *Eur Respir J.* 2010;36:1323-29.

Bailes S, Baltzan M, Alapin I, *et al.* Diagnostic indicators of sleep apnea in older women and men: a prospective study. *J Psychosom Res.* 2005;59:365-73.

Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, *et al.* The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2001;24:96-105.

Banks S, Dinges DF. Behavioral and physiological consequences of sleep restriction. *J Clin Sleep Med.* 2007;3:519-28.

Barbe F, Duran-Cantolla J, Sanchez-de-la-Torre M, *et al.* Effect of continuous positive airway pressure on the incidence of hypertension and cardiovascular events in nonsleepy patients with obstructive sleep apnea: A randomized controlled trial. *JAMA.* 2012;307:2161-68.

Baumgartel KL, Terhorst L, Conley YP, *et al.* Psychometric evaluation of the Epworth Sleepiness Scale in an obstetric population. *Sleep Med.* 2013;14:116-21.

Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, *et al.* Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1459-65.

Beaudreau SA, Spira AP, Stewart A, *et al.* Validation of the Pittsburgh sleep quality index and the Epworth Sleepiness Scale in older black and white women. *Sleep Med.* 2012;13:36-42.

Bernert RA, Merrill KA, Braithwaite SR, *et al.* Family life stress and insomnia symptoms in a prospective evaluation of young adults. *J Family Psychol.*

2007;21:58–66.

Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, *et al*; American Academy of Sleep Medicine. Rules for scoring respiratory vents in sleep: Update of 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8: 397-403.

Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, *et al*. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35:877-83.

Bharadwaj R, Ravikumar A, Krishnaswamy NR. Evaluation of craniofacial morphology in patients with obstructive sleep apnea using lateral cephalometry and dynamic MRI. *Indian J Dent Res*. 2011;22:739-48.

Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Spruyt K, *et al*. Adenotonsillectomy outcomes in treatment of obstructive sleep apnea in children: a multicenter retrospective study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:676-83.

Bhushan B, Maddalozzo J, Sheldon SH, *et al*. Metabolic alterations in children with obstructive sleep apnea. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2015;78:854-59.

Bittencourt LRA, Silva RS, Conway SG. Laboratório do sono: estrutura física e pessoal, técnica polissonográfica, questionários do sono e banco de dados. São Paulo: AFIP, 2005. p86.

Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, *et al*. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998;157:144-48.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, *et al*. Association of Hypertension and Sleep-Disordered Breathing. *Arch Intern Med*. 2000;160:2289-95.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, *et al*. Prevalence of sleepdisordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:608-13.

Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, *et al*. Sleep disordered breathing in children in a general population sample: prevalence and risk factors. *Sleep*. 2009;32:731-36.

Bliwise JC, Nekich WC. Dement, Relative validity of self-reported snoring as a symptom of sleep apnea in a sleep clinic population. *Chest*. 1991;99:1600-08.

Bloch KE, Schoch OD, Zhang JN, *et al*. German version of the Epworth Sleepiness Scale. *Respiration*. 1999;66:440-07.

Boergers J, Hart C, Owens JA, *et al*. Child sleep disorders: associations with parental sleep duration and daytime sleepiness. *J Fam Psychol*. 2007;21:88-94.

Bonnet MH. Cognitive effects of sleep and sleep fragmentation. *Sleep*. 1993;16:8 Suppl: S65-67.

Botros N, Concato J, Mohsenin V, *et al.* Obstructive sleep apnea as a risk factor for type 2 diabetes. *Am J Med.* 2009;122:1122-27.

Boynton G, Vahabzadeh A, Hammoud S, *et al.* Validation of the STOP-BANG Questionnaire among Patients Referred for Suspected Obstructive Sleep Apnea. *J Sleep Disord Treat Care.* 2013;2.

Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009;373:82-93.

Brand S, Gerber M, Hatzinger M, *et al.* Evidence for similarities between adolescents and parents in sleep patterns. *Sleep Med.* 2009;10:1124-31.

Brand S, Hatzinger M, Beck J, *et al.* Perceived parenting styles, personality traits and sleep patterns in adolescents. *J Adolesc.* 2009;32:1189-207.

Breslau N, Roth T, Rosenthal L, *et al.* Sleep disturbance and psychiatric disorders: A longitudinal epidemiological study of young Adults. *Biol Psychiatry.* 1996;39:411-18.

Brietzke SE, Katz ES, Roberson DW. Can history and physical examination reliably diagnose pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome? A systematic review of the literature. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131:827-32.

Brietzke 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;134:979-84.

Briones B, Adams N, Strauss M, *et al.* Relationship between sleepiness and general health status. *Sleep.* 1996;19:583-88.

Brouillette RT, Morielli A, Leimanis A, *et al.* Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics.* 2000;105:405-12.

Bullinger M, Alonso J, Apolone G, *et al.* Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA approach. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:913-23.

Camelier AA. Avaliação da qualidade de vida relacionada à saúde em pacientes com DPOC: estudo de base populacional com o SF-12 na cidade de São Paulo-SP (tese). São Paulo: Universidade Federal do Estado de São Paulo, 2004.

Camhi SL, Morgan WJ, Pernisco N, *et al.* Factors affecting sleep disturbances in children and adolescents. *Sleep Med.* 2000;1:117-23.

Campos-Rodriguez F, Martinez-Garcia MA, de la Cruz-Moron I, *et al.* Cardiovascular mortality in women with obstructive sleep apnea with or without continuous positive airway pressure treatment: A cohort study. *Ann Intern Med.* 2012;156:115-22.

Cano-Pumarega I, Duran-Cantolla J, Aizpuru F, *et al.* Obstructive sleep apnea and systemic hypertension: Longitudinal study in the general population: the Vitoria Sleep Cohort. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011;184:1299-304.

Capampangan DJ, Wellik KE, Parish JM, *et al.* Is obstructive sleep apnea an independent risk factor for stroke? A critically appraised topic. *Neurologist* .2010;16:269-73.

Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep.* 2007;30:291-303.

Carlson JT, Hedner JA, Ejnell H, *et al.* High prevalence of hypertension in sleep apnea patients independent of obesity. *Am J Respir Crit Care Med* 1994;150:72-77.

Carno MA, Ellis E, Anson E, *et al.* Symptoms of sleep apnea and polysomnography as predictors of poor quality of life in overweight children and adolescents. *J Pediatr Psychol.* 2008;33:269-78.

Carroll JL, McColley SA, Marcus CL, *et al.* Inability of clinical history to distinguish primary snoring from obstructive sleep apnea syndrome in children. *Chest.* 1995;108:610-18.

Carroll JL. Obstructive sleep-disordered breathing in children: new controversies, new directions. *Clin Chest Med.* 2003;24:261-82.

Carskadon MA, Dement WC. Cumulative effects of sleep restriction on daytime sleepiness. *Psychophysiology.* 1981;18:107-13.

Centers for Medicare and Medicaid Services. US Department of Health and Human Services. Decision Memo for Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA). Baltimore, MD: Centers for Medicare and Medicaid Services, 2008.

Chen KF, Liang SJ, Lin CL, *et al.* Sleep disorders increase risk of subsequent erectile dysfunction in individuals without sleep apnea: a nationwide population-base cohort study. *Sleep Med.* 2016;17:64-68.

Chen N-H, Johns M, Li H-Y, *et al.* Validation of a Chinese version of the Epworth Sleepiness Scale. *Int J Qual Life Asp Treat Care Rehabil.* 2002;11:817-21.

Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, *et al.* Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep medicine.* 2000;1:21-32.

Chervin RD, Archbold KH. Hyperactivity and polysomnographic findings in children

evaluated for sleep-disordered breathing. *Sleep*. 2001;24:313-20.

Chervin RD, Clarke DF, Huffman JL, *et al*. School performance, race, and other correlates of sleep-disordered breathing in children. *Sleep Med*. 2003;4:21-27.

Chervin RD, Weatherly RA, Garetz SL, *et al*. Pediatric sleep questionnaire: prediction of sleep apnea and outcomes. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2007;133:216-22.

Chesson AL Jr, Ferber RA, Fry JM, *et al*. The indications for polysomnography and related procedures. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep*.1997;20:423-87.

Cho Y, Lee J, Son H, *et al*. The reliability and validity of the Korean version of the Epworth Sleepiness Scale. *Int J Sci Prac Sleep Med*.2011;15:377-84.

Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir V, *et al*. A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: Benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J*. 1998;12:185-92.

Chung F, Yegneswaran B, Liao P, *et al*. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology* 2008;108:812-21.

Chung F, Yegneswaran B, Liao P, *et al*. Validation of the Berlin questionnaire and American Society of Anesthesiologists checklist as screening tools for obstructive sleep apnea in surgical patients. *Anesthesiology*.2008;108:822-30.

Chung F, Elsaid H. Screening for obstructive sleep apnea before surgery: why is it important? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2009;22:405-11.

Chung F, Subramanyam R, Liao P, *et al*. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *Br J Anaesth* 2012;108:768-75.

Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest* 2016;149:631-38.

Cizza G, Skarulis M, Mignot E. A link between short sleep and obesity: building the evidence for causation. *Sleep*. 2005;28:1217–20.

Flint J, Kothare SV, Zihlif M, *et al*. Association between inadequate sleep and insulin resistance in obese children. *J Pediatrics*. 2007;150:364-69.

Collop NA, Anderson WM, Boehlecke B, *et al*. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive. *Sleep*. 2007;3:737-47.

Combs D, Goodwin JL, Quan SF, *et al*. Modified STOP-Bang Tool for Stratifying Obstructive Sleep Apnea Risk in Adolescent Children. *PLoS ONE*. 2015;10:e0142242.

Cottrell L, Khan A. Impact of childhood epilepsy on maternal sleep and socioemotional functioning. *Clinical Pediatrics*. 2005;44:613-16.

Croft CB, Pringle M. Sleep nasendoscopy: a technique of assessment in snoring and

obstructive sleep apnoea. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1991;16:504-09.

Crowe TK, Clark L, Qualls C. The impact of child characteristics on mothers' sleep patterns. *The Occupational Therapy Journal of Research.* 1996;16:3-22.

Curcio G, Ferrara L, De Gennaro M. Sleep loss, learning capacity and academic performance. *Sleep Med Rev.* 2006;10:323-37.

da Silva AA, de Mello RG, Schaan CW, *et al.* Sleep duration and mortality in the elderly: a systematic review with meta-analysis. *BMJ Open.* 2016;6:e008119.

Dahl RE. The impact of inadequate sleep on children's daytime cognitive function. *Semin Pediatr Neurol.* 1996;3:44-50.

Davies RJ, Stradling JR. The relationship between neck circumference, radiographic pharyngeal anatomy, and the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1990;3:509-14.

Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax.* 1992;47:101-05.

de la Eva RC, Baur LA, Donaghue KC, *et al.* Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *J Pediatr.* 2002;140:654-59.

De Luca Canto G, Pacheco-Pereira C, Aydinoz S, *et al.* Biomarkers associated with obstructive sleep apnea: a scoping review. *Sleep Med Rev.* 2015;23:28-45.

De Luca Canto G, Pacheco-Pereira C, Aydinoz S, *et al.* Diagnostic capability of biological markers in assessment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med.* 2015;11:27-36.

de Oliveira ACT, Martinez D, Vasconcelos LFT, *et al.* Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest.* 2009;135:330-36.

de Paula LK, Alvim RO, Pedrosa RP, *et al.* Heritability of OSA in a Rural Population. *Chest.* 2016;149:92-97.

Dealberto MJ, Ferber C, Garma L, Lemoine P, Alperovitch A. Factors related to sleep apnea syndrome in sleep clinic patients. *Chest.* 1994;105:1753-58.

Deegan WT, McNicholas, WT. Predictive value of clinical features for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur Respir J.* 1996;9:117-24.

Di Francesco R, Monteiro R, Paulo ML, *et al.* Craniofacial morphology and sleep apnea in children with obstructed upper airways: differences between genders. *Sleep Med.* 2012;13:616-20.

Diette GB, Markson L, Skinner EA, *et al.* Nocturnal asthma in children affects school attendance, school performance, and parents' work attendance. *Arch Ped Adoles Med.* 2000;154:923-28.

Donovan LM, Boeder S, Malhotra A, *et al.* New developments in the use of positive airway pressure for obstructive sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7:1323-42.

Downey RI, Perkin RM, MacQuarrie J. Upper airway resistance syndrome: sick, symptomatic but underrecognized. *Sleep.* 1993;16:620-23.

Drager LF, Bortolotto LA, Figueiredo AC, *et al.* Obstructive sleep apnea, hypertension, and their interaction on arterial stiffness and heart remodeling. *Chest.* 2007;131:1379–1386.

Drager LF, Genta PR, Pedrosa RP, *et al.* Characteristics and predictors of obstructive sleep apnea in patients with systemic hypertension. *Am J Cardiol.* 2010;105:1135-39.

Dunton GF, Kaplan J, Wolch J, *et al.* Physical environmental correlates of childhood obesity: a systematic review. *Obes Rev.* 2009;10:393-402.

Durán J, Esnaola S, Rubio R, *et al.* 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.* 2001;163:685-89.

Eckerberg, B. Treatment of sleep problems in families with young children: Effects of treatment on family well-being. *Acta Paediatric.* 2004;93:126-34.

Egan KJ, von Schantz M, Negrão AB, *et al.* Cohort profile: The Baependi Heart Study - a family-based, highly admixed cohort study in a rural Brazilian town. *BMJ Open* 2016;6:e011598.

Eliasson A, Eliasson A, King J, *et al.* Association of sleep and academic performance. *Sleep Breath.* 2002;6:45-48.

Epstein R, Chillag N, Lavie P. Starting times of school: Effects on daytime functioning of fifth-grade children in Israel. *Sleep.* 1998;21:250-56.

Epstein LJ. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults (Task Force). *J Clin Sleep Med.* 2009;15:263-76.

Facco FL, Ouyang DW, Zee PC, *et al.* Sleep disordered breathing in a high-risk cohort prevalence and severity across pregnancy. *Am J Perinatol.* 2014;31:899-904.

Fallone G, Owens JA, Deane J. Sleepiness in children and adolescents: Clinical implications. *Sleep Medicine Reviews.* 2002;6:287-306.

Farney RJ, Walker BS, Farney RM, *et al.* The STOP-Bang equivalent model and

prediction of severity of obstructive sleep apnea: relation to polysomnographic measurements of the apnea/hypopnea index. *J Clin Sleep Med*. 2011;7:459-65.

Fernandez-Mendoza J, Vgontzas AN, Liao D, *et al*. Insomnia with objective short sleep duration and incident hypertension: the Penn State Cohort. *Hypertension*. 2012;60:929-35.

Ferré A. Chronic fatigue syndrome and sleep disorders: clinical associations and diagnostic difficulties. *Neurologia*. 2018;33:385-94.

Fitzgerald NM, Fitzgerald DA. Managing snoring and obstructive sleep apnoea in childhood. *J Paediatr Child Health*. 2013;49:800-06.

Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, *et al*. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2000. *JAMA*. 2002;288:1723-27.

Flegal KM, Carroll MD, Ogden CL, *et al*. Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *JAMA*. 2010;303:235-41.

Flemons WW, Whitelaw WA, Brant R, Remmers JE. Likelihood ratios for a sleep apnea clinical prediction rule. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994;150:1279-85.

Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Eng J Med*. 2002;347:498-504.

Fletcher RH, Fletcher SW. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 4 ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.

Flint J, Kothare SV, Zihlif M, *et al*. Association between inadequate sleep and insulin resistance in obese children. *J Pediatrics*. 2007;150:364–69.

Foley DJ, Monjan AA, Brown SL, *et al*. Sleep complaints among elderly persons: an epidemiologic study of three communities. *Sleep*. 1995;18:425-32.

Foley D, Anacoli-Israel S, Britz P, *et al*. Sleep disturbances and chronic disease in older adults: results of the 2003 National Sleep Foundation Sleep in America Survey. *J Psychosomatic Research*. 2004;56:497-502.

Fonseca MI, Pereira T, Caseiro P. Death and disability in patients with sleep apnea-a meta-analysis. *Arq Bras Cardiol*. 2015;104:58-66.

Ford DE, Kamerow DB. Epidemiologic study of sleep disturbances and psychiatric disorders. *JAMA*. 1989;262:1479.

Friedman BC, Hendeles-Amitai A, Kozminsky E, *et al*. Adenotonsillectomy improves neurocognitive function in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2003;26:999-1005.

Friedman M, Tanyeri H, La Rosa M, *et al*. Clinical predictors of obstructive sleep apnea. *Laryngoscope*. 1999;109:1901-07.

Friedman M, Wilson M, Lin HC, *et al*. Updated systematic review of tonsillectomy and adenoidectomy for treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea

syndrome. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2009;140:800-08.

Friedman M, Wilson MN, Pulver T, *et al.* Screening for obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: subjective and objective factors. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010;142:531-35.

Fuchs FD, Martinez D. Obstructive sleep apnea should be deemed a cardiovascular disease. *Heart.* 2015;101:1261-62.

Gaina A, Sekine M, Kanayama H, *et al.* Morning-evening preference: Sleep pattern spectrum and lifestyle habits among Japanese junior high school pupils. *Chronobiol Int.* 2006;23:607-21.

Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, *et al.* Cross-Validation of Item Selection and Scoring for the SF-12 Health Survey in Nine Countries: Results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol.* 1998;51:1171-78.

Gangwisch JE, Heymsfield SB, Boden-Albala B, *et al.* Short sleep duration as a risk factor for hypertension: analyses of the first National Health and Nutrition Examination Survey. *Hypertension.* 2006;47:833-39.

Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, *et al.* Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Thorac Dis.* 2015;7:920-29.

Goldbart AD, Tal A. Inflammation and sleep disordered breathing in children: a state-of-the-art review. *Pediatr Pulmonol.* 2008;43:1151-60.

Goldberger-Raskin BS, Gothelf D, Bachner-Melman R, *et al.* The association between sleep disturbances of children with anxiety disorders and those of their mothers. *Sleep Med.* 2018;43:77-82.

Goldstein IB, Ancoli Israel S, Shapiro S. Relationship between daytime sleepiness and blood pressure in healthy older adults. *Am J Hypertension.* 2004:787-92.

Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, *et al.* Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: A case-control study. *Chest* 2007.132:1858-62.

Goodwin JL, Enright PL, Kaemingk KL, *et al.* Feasibility of using unattended polysomnography in children for research - report of the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *Sleep* 2001;24:937-44.

Goodwin JL, Kaemingk KL, Fregosi RF, *et al.* Clinical outcomes associated with sleep-disordered breathing in Caucasian and Hispanic children: The Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *Sleep.* 2003;26:587-91.

Goodwin JL, Kaemingk KL, Mulvaney SA, *et al.* Clinical screening of school children for polysomnography to detect sleep-disordered breathing-the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *J Clin Sleep Med.* 2005;1:247-54.

Gottlieb DJ, Redline S, Nieto FJ, *et al.* Association of usual sleep duration with hypertension: The Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2006;29:1009-14.

Gottlieb DJ, O'Connor GT, Wilk JB. Genome-wide association of sleep and circadian phenotypes. [BMC Med Genet.](#) 2007; 8Suppl1:S9.

Gozal D. Sleep-disordered breathing and school performance in children. *Pediatrics.* 1998;102:616-20.

Gozal D, Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;177:1142-49.

Gozal D, Jortani S, Snow AB, *et al.* Two-dimensional differential in-gel electrophoresis proteomic approaches reveal urine candidate biomarkers in pediatric obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180:1253-61.

Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, *et al.* Sleep apnea in eight children. *Pediatrics.* 1976;58:23-30.

Guilleminault C, Partinen M, Hollman K, *et al.* Familial aggregates in obstructive sleep apnea syndrome. *Chest.* 1995;107:1545-51.

Guilleminault C, Huang YS, Glamann C, *et al.* Adenotonsillectomy and obstructive sleep apnea in children: a prospective survey. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007;136:169-75.

Guilleminault C, Huang YS, Quo S, *et al.* Teenage sleepdisordered breathing: recurrence of syndrome. *Sleep Med.* 2013;14:37-44.

Gupta MA, Simpson FC, Lyons DC. The effect of treating obstructive sleep apnea with positive airway pressure on depression and other subjective symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews.* 2016;28:55-68.

Gupta MA, Simpson FC, Lyons DC. The effect of treating obstructive sleep apnea with positive airway pressure on depression and other subjective symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews.* 2016;28:51-64.

Guralnick AS, Pant M, Minhaj M, *et al.* CPAP adherence in patients with newly diagnosed obstructive sleep apnea prior to elective surgery. *J Clin Sleep Med.* 2012;8:501-06.

Gus M, Gonçalves SC, Martinez D, *et al.* Risk for obstructive sleep apnea by Berlin Questionnaire, but not daytime sleepiness, is associated with resistant hypertension:a case-control study. *Am J Hypertens.* 2008; 21:832-35.

Hartenbaum N, Collop N, Rosen IM, *et al.* Sleep apnea and commercial motor vehicle operators: Statement from the joint task force of the American College of Chest Physicians, the American College of Occupational and Environmental Medicine, and the National Sleep Foundation. *Chest*. 2006;130:902-05.

Harvey AG. Pre-sleep cognitive activity: a comparison of sleep-onset insomniacs and good sleepers. *Br J of Clin Psychol*. 2000;39:275-86.

Harvey AG. A cognitive model of insomnia. *Behav Res Ther*. 2002;40:869-94.

Heath AC, Kendler KS, Eaves LJ, *et al.* Evidence for genetic influences on sleep disturbance and sleep pattern in twins. *Sleep*. 1990;13:318-35.

Hedley AA, Ogden CL, Johnson CL, *et al.* Prevalence of overweight and obesity among US children, adolescents, and adults, 1999-2002. *JAMA*. 2004;291:2847-50.

Hedman C, Pohjasvaara T, Tolonen U, *et al.* Effects of pregnancy on mothers' sleep. *Sleep Med*. 2002;3:37-42.

Heinzer R, Vat S, Marques-Vidal P, *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in the general population: The HypnoLaus study. *Lancet Respir Med*. 2015;3:310-18.

Hiscock H, Wake M. Randomised controlled trial of behavioural infant sleep intervention to improve infant sleep and maternal mood. *BMJ*. 2002;324:1062-65.

Hla KM, Young TB, Bidwell T, *et al.* Sleep apnea and hypertension. A population-based study. *Ann Intern Med*. 1994;120:382-88.

Ho AW, Moul DE, Krishna J. Neck circumference-height ratio as a predictor of sleep related breathing disorder in children and adults. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:311-17.

Hoffstein V, Mateika S. Differences in abdominal and neck circumferences in patients with and without obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 1992;5:377-81.

Hoffstein V, Szalai JP. Predictive value of clinical features in diagnosing obstructive sleep apnea. *Sleep*. 1993;16:118-22.

Howard NS, Brietzke SE. Pediatric tonsil size: objective vs subjective measurements correlated to overnight polysomnogram. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2009;140:675-81.

Hui DSC, Chan JKW, Choy DKL, *et al.* Effects of augmented continuous positive airway pressure education and support on compliance and outcome in a Chinese population. *Chest*. 2000;117:1410-16.

Huynh NT, Morton PD, Rompré PH, *et al.* Associations between sleep-disordered breathing symptoms and facial and dental morphometry, assessed with screening examinations. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2011;140:762-70.

Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, *et al.* The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: Rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.

Gangwisch JE, Malaspina D, Posner K, *et al.* Insomnia and sleep duration as mediators of the relationship between depression and hypertension incidence. *Am J Hypertens.*2010.23:62-69.

Invanenko A, Barnes ME, Crabtree VM. Psychiatric symptoms in children with insomnia referred to a pediatric sleep medicine center. *Sleep Med.*2004;5:253-59.

Ip MS, Lam B, Launder IJ, *et al.* A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest* 2001;119:62-69.

Ip MS, Lam B, Tang LC, *et al.* A community study of sleepdisordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest.* 2004;125:127-34.

Ip MS, Tse HF, Lam B, *et al.* Endothelial function in obstructive sleep apnea and response to treatment. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:348-53.

Isidoro SI, Salvaggio A, Bue AL, *et al.* Effect of obstructive sleep apnea diagnosis on health related quality of life. *Health Qual Life Outcomes.* 2015;13:68.

lyngkaran T, Kanaglingam J, Rajeswaran R, *et al.* Long-term outcomes of laser-assisted uvulopalatoplasty in 168 patients with snoring. *J Laryngol Otol.* 2006;120:932-38.

Jeong JH, Guilleminault C, Park CS, *et al.* Changes in salivary cortisol levels in pediatric patients with obstructive sleep apnea syndrome after adenotonsillectomy. *Sleep Med.* 2014;15:672-76.

Johns MW. Reliability and factor analysis of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1992;15:376-81.

Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea. The Epworth sleepiness scale. *Chest.* 1993;103:30-36.

Johns MW, Hocking B. Daytime sleepiness and sleep habits of Australian workers. *Sleep.* 1997;20:844-49.

Johns MW. A new perspective on sleepiness. *Sleep Biol Rhythm.* 2010;8:170-79.

Johns, A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth sleepiness scale. *Sleep.*1991;14:540-45.

Johnson EO, Chilcoat HD, Breslau N. Trouble sleeping and anxiety/depression in childhood. *Psychiatry Res.* 2000;94:93-102.

Jordan AS, McSharry DG, Malhotra A. Adult obstructive sleep apnea. *Lancet.* 2014; 383:736-47.

Juliano ML, Machado MA, de Carvalho LB, *et al.* Polysomnographic findings are associated with cephalometric measurements in mouth-breathing children. *J Clin Sleep Med.* 2009;5:554-61.

Brockbank JC. Update on pathophysiology and treatment of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Paediatric Respiratory Reviews.* 2017;24:21-23.

Kaditis AG, Alexopoulos E, Chaidas K, *et al.* Urine concentrations of cysteinyl leukotrienes in children with obstructive sleep-disordered breathing. *Chest.* 2009;135:1496-501.

Kadmon G, Shapiro CM, Chung SA, *et al.* Validation of a pediatric obstructive sleep apnea screening tool. *Inter J Pediatr Otorhinol.* 2013;77:1461-64.

Kaemingk KL, Pasvogel AE, Goodwin JL, *et al.* Learning in children and sleep disordered breathing: Findings of the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea (tuCASA) prospective cohort study. *J Inter Neuropsychol Soc.* 2003;9:1016-26.

Kakkar RK, Berry RB. Positive airway pressure treatment for obstructive sleep apnea. *Chest.* 2007;132:1057-72.

Kandil A, Subramanyam R, Hossain MM, *et al.* Comparison of the combination of dexmedetomidine and ketamine to propofol or propofol/sevoflurane for drug-induced sleep endoscopy in children. *Pediatr Anaesth.* 2016; 26:742-51.

Kapur V, Strohl KP, Redline S, *et al.* Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath.* 2002;6:49-54.

Katyal V, Pamula Y, Martin AJ, *et al.* Craniofacial and upper airway morphology in pediatric sleep-disordered breathing: Systematic review and meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2013;143:20-30.

Katz ES, White DP. Genioglossus activity during sleep in normal control subjects and children with obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:553-60.

Katz ES, Mitchell RB, D'Ambrosio CM. Obstructive Sleep Apnea in Infants. *Am J Respir Crit Care Med.* 2012;185:805-16.

Katz SL, Vaccani JP, Barrowman N, *et al.* Does neck-to-waist ratio predict obstructive sleep apnea in children? *J Clin Sleep Med* 2014;10:1303-08.

Katz SL, Witmans M, Barrowman N, *et al.* Pediatric sleep resources in Canada: the scope of the problem. *Pediatr Child Health.* 2014;19:367-72.

Kendzierska T, Gershon AS, Hawker G, *et al.* Obstructive sleep apnea and incident diabetes: a historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:218-25.

Kendzerska T, Smith P, Brignardello-Petersen R, *et al.* Evaluation of the measurement properties of the Epworth Sleepiness Scale: A systematic review. *Sleep Med Rev.* 2014;18:321-31.

Kim HC, Young T, Matthews CG, *et al.* Sleep-disordered breathing and neuropsychological deficits. A population-based study. *Am J Respir Crit Care Med.* 1997;156:1813-19.

Kim J, In K, Kim J, *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1108-13.

Kitty C. Janssen, Sivanes Phillipson, Justen O'Connor, *et al.* Validation of the Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents using Rasch analysis. *Sleep Medicine.* 2017;33:30-35.

Kodralliu G, Mosconi P, Groth N, *et al.* Subjective health status assessment: evaluation of the Italian version of the SF-12 Health Survey. Results from the MiOS Project. *J Epidemiol Biostat.* 2001; 6:305-16.

Kohler M, Stradling JR. Mechanisms of vascular damage in obstructive sleep apnea. *Nat Rev Cardiol.* 2010;7:677-85.

Koshino Y, Villarraga HR, Orban M, *et al.* Changes in left and right ventricular mechanics during the Mueller maneuver in healthy adults: A possible mechanism for abnormal cardiac function in patients with obstructive sleep apnea. *Circ Cardiovasc Imaging.* 2010;3:282-89.

Kotagal S, Pianosi P. Sleep disorders in children and adolescents. *BMJ.* 2006;332:828-32.

Kotecha BT, Hannan SA, Khalil HM, *et al.* Sleep nasendoscopy: A 10-year retrospective audit study. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:1361-67.

Kotecha B, De Vito A. Drug induced sleep endoscopy: its role in evaluation of the upper airway obstruction and patient selection for surgical and non-surgical treatment. *J Thorac Dis.* 2018;10Suppl1:S40-47.

Koutsourelakis I, Safiruddin F, Ravesloot M, *et al.* Surgery for obstructive sleep apnea: sleep endoscopy determinants of outcome. *Laryngoscope.* 2012;122:2587-91.

Kozanhan B, Iyisoy MS. Red cell distribution width as a novel predictor of postoperative respiratory adverse events after adenotonsillectomy. *Paediatr Anaesth.* 2017;27: 609-15.

Kump C, Whalen PV, Tishler, *et al.* Assessment of the validity and utility of a sleep-symptom questionnaire. *Am J Respir Crit Care Med.* 1994;150:735-41.

Kuna ST. Portable-Monitor Testing: An Alternative Strategy for Managing Patients With Obstructive Sleep Apnea. *Respiratory Care.* 2010;55:1196-215.

Kushida CA, Efron B, Guilleminault C. A predictive morphometric model for the

obstructive sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1997;127:581-87.

Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, *et al.* Practice parameters for the indications for polysomnography and related procedures: an update for 2005. *Sleep.* 2005;28:499-521.

Kushnir J, Sadeh A. Sleep of preschool children with night-time fears. *Sleep Med.* 2011;12:870-74.

Lam DJ, Weaver EM, Macarthur CJ, *et al.* Assessment of pediatric obstructive sleep apnea using a drug-induced sleep endoscopy rating scale. *Laryngoscope.* 2016; 126:1492-98.

Lamm C, Mandeli J, Kattan M. Evaluation of home audiotapes as an abbreviated test for obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) in children. *Pediatr Pulmonol.*1999;27:267-72.

Larkin EK, Kirchner HL, Emancipator JL, *et al.* Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8- to 11-year-old children: association with race and prematurity. *J Pediatr.* 2003;142:383-89.

Lavie P, Herer P, Hoffstein V. Obstructive sleep apnoea syndrome as a risk factor for hypertension: population study. *BMJ.* 2000;320:479-82.

Lee CH, Kang KT, Weng WC, *et al.* Quality of life after adenotonsillectomy for children with sleep-disordered breathing: a linear mixed model analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78:1374-80.

Levy P, Ryan S, Oldenburg O, *et al.*. *Eur Resp Rev.* 2013; 22(129): 333-52

Li AM, So HK, Au CT, *et al.* Epidemiology of obstructive sleep apnoea syndrome in Chinese children: a two-phase community study. *Thorax.* 2010;65:991-97.

Li Z, Celestin J, Lockey RF. Pediatric Sleep Apnea Syndrome: An Update. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2016;4:852-61.

Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, *et al.* Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anesth.* 2009;56:819-28.

Lim PV, Curry AR. The role of history, Epworth Sleepiness Scale Score and body mass index in identifying nonapnoeic snorers. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000;25:244-48.

Lindberg E, Gislason T. Epidemiology of sleep-related obstructive breathing. *Sleep Med Rev.* 2000;4:411-33.

Liu, X, Sun, Z, Uchiyama, M, *et al.* Prevalence and correlates of sleep problems in Chinese school children. *Sleep.* 2000;23:1053-62.

Löfstrand-Tideström B, Hultcrantz E. Development of craniofacial and dental arch morphology in relation to sleep disordered breathing from 4 to 12 years. Effects of

adenotonsillar surgery. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74:137-43.

Lopez-Wagner MC, Hoffman CD, Sweeney DP, *et al.* Sleep problems of parents of typically developing children and parents of children with autism. *J Genet Psychol.* 2008;169:245-60.

Luyster FS, Kip KE, Buysse DJ, *et al.* Traditional and nontraditional cardiovascular risk factors in comorbid insomnia and sleep apnea. *Sleep.* 2014;37:593-600.

MacKay SG, Carney AS, Woods C, *et al.* Modified uvulopalatopharyngoplasty and coblation channeling of the tongue for obstructive sleep apnea: a multi-centre Australian trial. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:117-24.

Maeder MT, Schoch OD, Rickli H. A clinical approach to obstructive sleep apnea as a risk factor for cardiovascular disease. *Vasc Health Risk Manag.* 2016;12:85-103.

Malhotra A, Orr JE, Owens RL. On the cutting edge of obstructive sleep apnea: Where next? *Lancet Resp Med.* 2015;3:397-403.

Mancia G, Fagard R, Narkiewicz K, *et al.* ESH/ESC guidelines for the management of arterial hypertension: The task force for the management of arterial hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J.* 2013;34:2159-219.

Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, *et al.* Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2012;130:576-84.

Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, *et al.* Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2012;130:e714-55.

Marin JM, Carrizo SJ, Vicente E, *et al.* Long-term cardiovascular outcomes in men with obstructive sleep apnoea-hypopnoea with or without treatment with continuous positive airway pressure: an observational study. *Lancet.* 2005;365:1046-53.

Marin JM, Agusti A, Villar I, *et al.* Association between treated and untreated obstructive sleep apnea and risk of hypertension. *JAMA.* 2012;307:2169-76.

Marino A, Malagnino I, Ranieri R, *et al.* Craniofacial morphology in preschool children with obstructive sleep apnoea syndrome. *Eur J Paediatr Dent.* 2009;10:181-84.

Marshall NS, Wong KK, Liu PY, *et al.* Sleep apnea as an independent risk factor for all-cause mortality: The Busselton Health Study. *Sleep.* 2008;31:1079-85.

Marshall NS, Wong KK, Phillips CL, *et al.* Is sleep apnea an independent risk factor for prevalent and incident diabetes in the Busselton Health Study? *J Clin Sleep Med.* 2009;5:15-20.

Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2013.

Massierer D, Martinez D, Fuchs SC, *et al.* Obstructive sleep apnea, detected by the Berlin Questionnaire: an associated risk factor for coronary artery disease. *Cad*

Saude Publica. 2012;28:1530-38.

McHorney CA, Ware JE, Raczec AE. The MOS 36-Item Short-Form health Survey (SF-36): II Psychometric and clinical tests of validity in measuring physical and mental health constructs. *Med Care*. 1993;31:247-63.

McHorney CA, Ware JE, Lu JFR, *et al*. The MOS 36-Item Short-Form health Survey (SF-36): III Tests of data quality, scaling assumptions and reliability across diverse patients groups. *Med Care*. 1994;32:40-66.

Meijer AM, Habekothé HT, van den Wittenboer GL. Time in bed, quality of sleep and school functioning of children. *J Sleep Res*. 2000;9:145-53.

Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, *et al*. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;114:768-75.

Meltzer LJ, Mindell JA. Relationship between child sleep disturbances and maternal sleep, mood, and parenting stress: a pilot study. *J Fam Psychol*. 2007;21:67-73.

Meltzer LJ, Westin AML. A comparison of actigraphy scoring rules used in pediatric research. *Sleep Med*. 2011;12:793-96.

Meslier N, Lebrun T, Grillier-Lanoir V, *et al*. A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: Benefits, tolerance, compliance and quality of life. *Eur Respir J*. 1998;12:185-92.

Miletin MS, Hanly P. Measurement properties of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Med*. 2003;4:195-99.

Millman RP. Working group on sleepiness in adolescents/young adults; and AAP Committee on adolescence. Excessive Sleepiness in adolescents and young adults: Causes, consequences, and treatment strategies. *Pediatrics*. 2005;115:1774-86.

Mindel JA, Durand VM. Treatment of childhood sleep disorders: Generalization across disorders and effects on family members. *J Pediatric Psychol*. 1993;18:731-50.

Minoguchi K, Yokoe T, Tazaki T, *et al*. Increased carotid intima-media thickness and serum inflammatory markers in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;172:625-30.

Mitchell RB, Garetz S, Moore RH, *et al*. The use of clinical parameters to predict obstructive sleep apnea syndrome severity in children: The Childhood Adenotonsillectomy (CHAT) study randomized clinical trial. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015;141:130-36.

Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Holbrook CR, *et al*. Snoring and sleep disordered breathing in young children: Subjective and objective correlates. *Sleep*. 2004;27:87-94.

Morris LG, Kleinberger A, Lee KC, *et al*. Rapid risk stratification for obstructive sleep apnea, based on snoring severity and body mass index. *Otol Head Neck Surg*.

2008;139:615-18.

Nespoli L, Caprioglio A, Brunetti L, *et al.* Obstructive sleep apnea syndrome in childhood. *Early Hum Dev.* 2013;89Suppl3:S33-37.

Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, *et al.* Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131:485-91.

Netzer JJ, Hoegel DD, Loube D, *et al.*, Prevalence of symptoms and risk of sleep apnea in primary care. *Chest.* 2003;124:1406-14.

Newman AB, Foster G, Givelber R, *et al.* Progression and regression of sleep-disordered breathing with changes in weight: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2005;165:2408-13.

Nicholl DD, Ahmed SB, Loewen AH, *et al.* Diagnostic value of screening instruments for identifying obstructive sleep apnea in kidney failure. *J Clin Sleep Med.* 2013;9:31-38.

Nieto FJ, Young TB, Lind BK, *et al.* Association of Sleep Disordered Breathing, Sleep Apnea and Hypertension in a Large Community Based Study. *JAMA.* 2000;283:1829-36.

Nishiyama T, Mizuno T, Kojima M, *et al.* Criterion validity of the Pittsburgh sleep quality index and Epworth Sleepiness Scale for the diagnosis of sleep disorders. *Sleep Med.* 2014;15:422-29.

O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, *et al.* Neurobehavioral implications of habitual snoring in children. *Pediatrics.* 2004;114:444-49.

O'Brien EM, Mindell JA. Sleep and risk-taking behavior in adolescents. *Behav Sleep Med.* 2005;3:113-33.

O'Connor GT, Caffo B, Newman AB, *et al.* Prospective study of sleep-disordered breathing and hypertension: the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;179:1159-64.

Ogden CL, Carroll MD, Curtin LR, *et al.* Prevalence of overweight and obesity in the United States, 1999-2004. *JAMA.* 2006;295:1549-55.

Oliveira W, Campos O, Bezerra Lira-Filho E, *et al.* Left atrial volume and function in patients with obstructive sleep apnea assessed by real-time three-dimensional echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr.* 2008;21:1355-61.

Olson LG, Cole MF, Ambrogetti A. Correlations among Epworth Sleepiness Scale scores, multiple sleep latency tests and psychological symptoms. *J Sleep Res.* 1998;7:248-53.

Ozdemir PG, Boysan M, Selvi Y, *et al.* Psychometric properties of the Turkish version of the Sleep Hygiene Index in clinical and non-clinical samples. *Compr Psychiatry.* 2015;59:135-40.

Owens JA, Fernando S, McGuinn M. Sleep disturbance and injury risk in young children. *Behav Sleep Med*. 2005;3:18-31.

Paciência I, Araújo J, Ramos E. Sleep duration and blood pressure: a longitudinal analysis from early to late adolescence. *Sleep Res*. 2016;25:702-08.

Palmer LJ, Redline S. Genomic approaches to understanding obstructive sleep apnea. *Respir Physiol Neurobiol*. 2003;135:187-205.

Pang KP, Siow JK, Tseng P. Safety of multilevel surgery in obstructive sleep apnea: a review of 487 cases. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. 2012;138:353-57.

Park CS, Guilleminault C, Hwang SH, *et al*. Correlation of salivary cortisol level with obstructive sleep apnea syndrome in pediatric subjects. *Sleep Med*. 2013;14:978-84.

Park CS, Guilleminault C, Park HJ, *et al*. Correlation of salivary alpha amylase level and adenotonsillar hypertrophy with sleep disordered breathing in pediatric subjects. *J Clin Sleep Med*. 2014;10:559-66.

Park S, Lee JM, Sim CS, *et al*. Impact of adenotonsillectomy on nocturnal enuresis in children with sleep-disordered breathing: a prospective study. *Laryngoscope*. 2016;126:1241-45.

Parra O, Arboix A, Montserrat JM, *et al*. Sleep-related breathing disorders: Impact on mortality of cerebrovascular disease. *Eur Respir J*. 2004;24:267-72.

Patel SR, Blackwell T, Redline S, *et al*. The association between sleep duration and obesity in older adults. *Int J Obes*. 2008;32:1825-34.

Pavone M, Cutrera R, Verrillo E, *et al*. Night-to-night consistency of at-home nocturnal pulse oximetry testing for obstructive sleep apnea in children. *Pediatr Pulmonol*. 2013;48:754-60.

Pedrosa RP, Drager LF, Gonzaga CC, *et al*. Obstructive sleep apnea: The most common secondary cause of hypertension associated with resistant hypertension. *Hypertension*. 2011;58:811-17.

Pepin JL, Tamisier R, Barone-Rochette G, *et al*. Comparison of continuous positive airway pressure and valsartan in hypertensive patients with sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:954-60.

Peppard PE, Young T, Palta M, *et al*. Longitudinal study of moderate weight change and sleep-disordered breathing. *JAMA*. 2000;284:3015-21.

Peppard PE, Young T, Palta M, *et al*. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med*. 2000;342:1378-84.

Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, *et al*. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med*. 2006;166:1709-15.

Peppard PE, Young T, Barnet JH, *et al*. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006-14.

Phillips B, Mannino DM. Do insomnia complaints cause hypertension or cardiovascular disease? *J Clin Sleep Med*. 2007;3:489-94.

Phillips B, Bůžková P, Enright P. Insomnia did not predict incident hypertension in older adults in the cardiovascular health study. *Sleep*. 2009;32:65-72.

Portier F, Portmann A, Czernichow P, *et al*. Evaluation of home versus laboratory polysomnography in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:814-18.

Practice parameters for the use of portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. Standards of Practice Committee of the American Sleep Disorders Association. *Sleep*. 1994;17:372-77.

Preutthipan A, Chantarojanasiri T, Suwanjutha S, Udomsubpayakul U. Can parents predict the severity of childhood obstructive sleep apnoea? *Acta Paediatr*. 2000;89:708-12.

Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:136-43.

Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, *et al*. Sleep-disordered breathing and mortality: A prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6:e1000132.

Quan SF, Wright R, Baldwin CM, *et al*. Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med*. 2006;7:498-507.

Rabelo FA, Küpper DS, Sander HH, *et al*. Polysomnographic evaluation of propofol-induced sleep in patients with respiratory sleep disorders and controls. *Laryngoscope*. 2013;123:2300-05.

Rangaraj VR, Knutson KL. Association between sleep deficiency and cardiometabolic disease: implications for health disparities. *Sleep Med*. 2016;18:19-35.

Redline S, Tishler PV, Tosteson TD, *et al*. The familial aggregation of obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;151:682-87.

Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000;4:583-602.

Redline S, Budhiraja R, Kapur V, *et al*. The scoring of respiratory events in sleep: reliability and validity. *J Clin Sleep Med*. 2007;3:169-200.

Redline S, Amin R, Beebe D, *et al*. The Childhood Adenotonsillectomy Trial (CHAT): rationale, design, and challenges of a randomized controlled trial evaluating a standard surgical procedure in a pediatric population. *Sleep*. 2011;34:1509-17.

Redline S, Yenokyan G, Gottlieb DJ, *et al*. Obstructive sleep apnea-hypopnea and incident stroke: The sleep heart health study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2010;182:269-77.

Reichmuth KJ, Austin D, Skatrud JB, *et al.* Association of sleep apnea and type II diabetes: A population-based study. *Am J Resp Crit Care Med.* 2005;172:1590-95.

Riley RW, Powell NB, Guilleminault C, *et al.* Obstructive sleep apnea. Trends in therapy. *West J Med.* 1995;162:143-48.

Roberts ER, Roberts CR, Duong HT. Chronic insomnia and its negative consequences for Health and functioning of adolescents: A 12-months prospective study. *J Adol Health.* 2008;42:294-302.

Romero E, Krakow B, Haynes P, *et al.* Nocturia and snoring: predictive symptoms for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2010;14:337-43.

Rosen CL. Clinical features of obstructive sleep apnea hypoventilation syndrome in otherwise healthy children. *Pediatr Pulmonol.* 1999;27:403-09.

Ross SD, Sheinait MA, Harrison KI, Kvasz M, Connelly JE, Shea AS, *et al.* Systematic Review and Meta-analysis of the literature Regarding the Diagnosis of Sleep Apnea. *Sleep.* 2000;23:1-14.

Ross SD, Sheinait IA, Harrison KJ, *et al.* Systematic review and meta-analysis of the literature regarding the diagnosis of sleep apnea. *Sleep.* 2000;23:519-32.

Sadeghniaat-Haghighi K, Montazeri A, Khajeh-Mehrzi A, *et al.* The STOP-BANG questionnaire: reliability and validity of the Persian version in sleep clinic population. *Qual Life Res.* 2015;24:2025-30.

Sadeh A, Gruber R, Raviv A. The effects of sleep restriction and extension on school-age children: What a difference an hour makes. *Child Development.* 2003;74: 444-55.

Sanchez-Armengol A, Fuentes-Pradera MA, Capote-Gil F, *et al.* Sleep-related breathing disorders in adolescents aged 12 to 16 years: Clinical and polygraphic findings. *Chest.* 2001;119:1393-400.

Santaolalla Montoya F, Iriundo Bedialauneta JR, Aguirre Larracochea U, *et al.* The predictive value of clinical and epidemiological parameters in the identification of patients with obstructive sleep apnoea (OSA): A clinical prediction algorithm in the evaluation of OSA. *Eur Arch Otorhinolaryngol.* 2007;264:637-43.

Sargento P, Perea V, Ladera V, *et al.* The Epworth Sleepiness Scale in Portuguese adults: from classical measurement theory to Rasch model analysis. *Sleep Breath.* 2015;19:693-701.

Sateia MJ. International classification of sleep disorders-third edition: Highlights and modifications. *Chest.* 2014;146:1387-94.

Schechter MS. Section on Pediatric Pulmonology, Subcommittee on Obstructive Sleep Apnea Syndrome. Technical report: Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics.* 2002;109:e69.

Sforza E, Roche F, Thomas-Anterion C, *et al.* Cognitive function and sleep related

breathing disorders in a healthy elderly population: The SYNAPSE study. *Sleep*. 2010;33:515-21.

Shahar E, Whitney CW, Redline S, *et al.* Sleep-disordered breathing and cardiovascular disease: Cross-sectional results of the Sleep Heart Health Study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:19-25.

Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA*. 2003;290:1906-14.

Shang CY, Gau SS, Soong WT. Association between childhood sleep problems and perinatal factors, parental mental distress and behavioral problems. *J Sleep Res*. 2006;15:63-73.

Sharafkhaneh a, Richardson P, Hirshkowitz M. Sleep apnea in a high risk population: A study of Veterans Health Administration beneficiaries. *Sleep Med*. 2004;5:345-50.

Sharma SK, Kurian S, Malik V, *et al.* A stepped approach for prediction of obstructive sleep apnea in overtly asymptomatic obese subjects: A hospital based study. *Sleep Med*. 2004;5:351-57.

Sharma SK, Vasudev C, Sinha S, *et al.* Validation of the modified Berlin questionnaire to identify patients at risk for the obstructive sleep apnoea syndrome. *Indian J Med Res*. 2006;124:281-90.

Silverberg D, Oksenberg A, Iaina A. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and Obstructive Sleep Apnea: let their silence not be matched by the silence of the ordinary physician. *Arch Inter Med*. 1998;158:1272-73.

Sinha D, Guilleminault C. Sleep disordered breathing in children. *Indian J Med Res*. 2010;131:311-20.

Sivan Y, Kornecki A, Schonfeld T. Screening obstructive sleep apnoea syndrome by home videotape recording in children. *Eur Respir J*. 1996;9:2127-31.

Skatrud JB, Dempsey JA, Badr S, Begle RL. Effect of airway impedance on CO₂ retention and respiratory muscle activity during NREM sleep. *J Appl Physiol*. 1988;65:1676-85.

Sleep problems in children with mental handicap. *J Ment Defic Res*. 1991;35: 269-90.

Smith DF, Dalesio NM, Benke JR, *et al.* Anthropometric and dental measurements in children with obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med*. 2016;12:1279-84.

Somers VK, White DP, Amin R, *et al.* Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/ American College of Cardiology Foundation scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology, Stroke Council, and Council on Cardiovascular Nursing. *J Am Coll Cardiol*. 2008;52:686-717.

Sommermeier D, Zou D, Grote L, *et al.* Detection of sleep disordered breathing and its central/obstructive character using nasal cannula and finger pulse oximeter. *J Clin Sleep Med.* 2012;8:527-33.

Sommers VK, White DP, Amin R, *et al.* Sleep apnea and cardiovascular disease: an American Heart Association/ American College of Cardiology foundation scientific statement from the American Heart Association Council for High Blood Pressure Research Professional Education Committee, Council on Clinical Cardiology Nursing. In collaboration with the National Heart, Lung, and Blood Institute National Center on Sleep Disorders Research (National Institutes of Health). *Circulation.* 2008;118:1080-111.

Spiegel K, Leproult R, Van Cauter E. Impact of sleep debt on metabolic and endocrine function. *Lancet.* 1999;354:1435-39.

Spira AP, Beaudreau SA, Stone KL, *et al.* Reliability and validity of the Pittsburgh sleep quality index and the Epworth Sleepiness Scale in older men. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2012;67:433-39.

Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7:e298-310.

Stein MA, Mendelsohn J, Obermeyer WH, *et al.* Sleep and behavior problems among preschoolers. *Pediatrics.* 2001;107:60.

Stepnowsky C, Orr W, Davidson T. Nightly variability of sleep-disordered breathing measured over 3 nights. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2004;131:837-43.

Stickgold R. Sleep-dependent memory consolidation. *Nature.* 2005;437:1272-78.

Strauss R, Browner W. Letter to the editor: Sensitivity, specificity and positive predictive value of Berlin Questionnaire. *Ann Intern Med.* 2000;132:758-59.

Subramanian S, Hesselbacher SE, Aguilar R, *et al.* The NAMES assessment: A novel combined-modality screening tool for obstructive sleep apnea. *Sleep Breath.* 2011;15:819-26.

Suen JS, Arnold JE, Brooks LJ. Adenotonsillectomy for treatment of obstructive sleep apnea in children. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 1995;121:525-30.

Tan HL, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obstructive sleep apnea in children: A critical update. *Nat Sci Sleep.* 2013;5:109-23.

Tantrakul V, Guilleminault C. Chronic sleep complaints in premenopausal women and their association with sleep-disordered breathing. *Lung.* 2009;187:82-92.

Tantrakul V, Park CS, Guilleminault C. Sleep-disordered breathing in premenopausal women: differences between younger (less than 30 years old) and older women. *Sleep Med.* 2012;13:656-62.

Tauman R, Gulliver TE, Krishna J, *et al.* Persistence of obstructive sleep apnea

syndrome in children after adenotonsillectomy. *J Pediatr*. 2006;149:803-08.

Tazawa Y, Okada K. Physical signs associated with excessive television-game playing and sleep deprivation. *Pediatr Int*. 2001;43:647-50.

Tenenbojm E, Angelis G, Rossin S, *et al*. Insomniac children maternal sleep and mood in São Paulo and Barcelona. *Arq Neuropsiquiatr*. 2008;66:482-84.

The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev*. 2000;4:583-602.

Tkacova R, Rankin F, Fitzgerald FS, *et al*. Effect of continuous positive airway pressure on obstructive sleep apnea and left ventricular afterload in patients with heart failure. *Circulation*. 1998;98:2269-75.

Tonelli de Oliveira AC, Martinez D, Vasconcelos LF, *et al*. Diagnosis of obstructive sleep apnea syndrome and its outcomes with home portable monitoring. *Chest*. 2009;135:330-36.

Tregear S, Reston J, Schoelles K, *et al*. Obstructive sleep apnea and risk of motor vehicle crash: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:573-81.

Tregear S, Reston J, Schoelles K, *et al*. Continuous positive airway pressure reduces risk of motorvehicle crash among drivers with obstructive sleep apnea: Systematic review and meta-analysis. *Sleep*. 2010;33:1373-80.

Trombetta IC, Somers VK, Maki-Nunes C, *et al*. Consequences of comorbid sleep apnea in the metabolic syndrome-implications for cardiovascular risk. *Sleep*. 2010;33:1193-99.

Tsai WH, Remmers JE, Brant R, *et al*. A decision rule for diagnostic testing in obstructive sleep apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:1427-32.

Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, *et al*. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11:441-46.

Tung A. The biology and genetics of obesity and obstructive sleep apnea. *Anesthesiol Clin North Am*. 2005;23:445-61.

Turnbull CD, Bratton DJ, *et al*. In patients with minimally symptomatic OSA can baseline characteristics and early patterns of CPAP usage predict those who are likely to be longer-term users of CPAP. *J Thorac Dis*. 2016;8:276-81.

Tynjälä J, Kannas L, Levälähti E, *et al*. Perceived sleep quality and its precursors in adolescents. *Health Promot Int*. 1999;14:155-66.

Udwadia ZF, Doshi AV, Lonkar SG, *et al*. Prevalence of sleep-disordered breathing and sleep apnea in middle-aged urban Indian men. *Am J Respir Crit Care Med*. 2004;169:168-73.

Ugur MB, Dogan SM, Sogut A, *et al*. Effect of adenoidectomy and/or tonsillectomy on cardiac functions in children with obstructive sleep apnea. *ORL J Otorhinolaryngol*

Relat Spec. 2008;70:202-08.

US National Center for Health Statistics. National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). Hyattsville, MD: National Center for Health Statistics. 2012.

Van den Bulck, J. Television viewing, computer game playing, and internet use and self-reported time to bed and time out of bed in secondary-school children. *Sleep*. 2004;27:101-04.

Van Lunteren E, Strohl KP. The muscles of the upper airways. *Clin Chest Med*. 1986;7:171-88.

Vanderveken OM. The global and evident need to increase the validity and uniformity when performing drug-induced sleep endoscopy. *Sleep Breath*. 2018;22:191-92.

Vanhecke TE, Franklin BA, Zalesin KC, *et al*. Cardiorespiratory fitness and obstructive sleep apnea syndrome in morbidly obese patients. *Chest*. 2008;134:539-45.

Vaz AP, Drummond M, Mota PC, *et al*. Translation of Berlin Questionnaire to Portuguese language and its application in OSA identification in a sleep disordered breathing clinic. *Rev Port Pneumol*. 2011;17:59-65.

Vgontzas AN, Liao D, Bixler EO, *et al*. Insomnia with objective short sleep duration is associated with a high risk for hypertension. *Sleep* 2009;32:491-97.

Vgontzas AN, Liao D, Pejovic S, *et al*. Insomnia with short sleep duration and mortality: the Penn State cohort. *Sleep*. 2010;33:1159-64.

Vieira BB, Itikawa CE, de Almeida LA, *et al*. Cephalometric evaluation of facial pattern and hyoid bone position in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2011;75:383-86.

Vignau J, Bailly D, Duhamel A, *et al*. Epidemiologic study of sleep quality and troubles in French secondary school adolescents. *J Adol Health*. 1997;21:343-50.

Villa MP, Supino MC, Fedeli S, *et al*. Urinary concentration of 8-isoprostane as marker of severity of pediatric OSAS. *Sleep Breath*. 2014;18:723-29

Villa MP, Pietropaoli N, Supino MC, *et al*. Diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea syndrome in settings with limited resources. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2015; 141:990-96.

Viner S, Szalai JP, Hoffstein V. Are history and physical examination a good screening test for sleep apnea? *Ann Intern Med*. 1991;115:356-59.

Virk JS, Kotecha B. Otorhinolaryngological aspects of sleep-related breathing disorders. *J Thorac Dis* 2016;8:213-23. 35. Virk JS, Kotecha B. When continuous positive airway pressure (CPAP) fails. *J Thorac Dis*. 2016;8:e1112-21.

Vozoris NT. Sleep apnea-plus: prevalence, risk factors, and association with cardiovascular diseases using United States population-level data. *Sleep Med*. 2012;13:637-44.

- Vozoris NT. The relationship between insomnia symptoms and hypertension using United States population-level data. *J Hypertens*. 2013;31:663-71.
- Wang RC, Elkins TP, Keech D, *et al*. Accuracy of clinical evaluation in pediatric obstructive sleep apnea. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 1998;118:69-73.
- Ware JE, Jr., Sherbourne CD. The MOS 36-item short-form health survey (SF-36). I. Conceptual framework and item selection. *Med Care*. 1992;30:473-83.
- Ware JE, Kosinski M Keller SD. SF-36 Physical and mental summary scales: a user's manual. Ware JE. SF-36 Health Survey: Manual and interpretation guide. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Centre, 1993.
- Ware J, Kosinski M, Keller S. SF-36 physical and mental health summary scales: a users' manual. Boston, MA: The Health Institute, 1994.
- Ware JE, Kosinski M, Keller SD. SF-12: How to Score the SF-12 Physical and Mental Health Summary Scales. Second Edition. Boston, MA: The Health Institute, New England Medical Center, 1995.
- Ware JE, Kosinski M, Bayllis MS, *et al*. Comparison of methods for teh scoring and statistical analysisi of SF-36 Health Profile and Medical Outcomes 12-Item Short-Form Health Survey: Construction of scales and preliminary tests of reliability and validity. *Med Care*. 1996;34:220-33.
- Wiegand L, Zwillich CW, Wiegand D, *et al*. Changes in upper airway muscle activation and ventilation during phasic REM sleep in normal men. *J Appl Physiol*. 1991;71:488-97.
- Williams J, Lange B, Sharp G, *et al*. Altered sleeping arrangements in pediatric patients with epilepsy. *Clinical Pediatrics*.2000;3:635-42.
- Wolfson AR, Carskadon MA. Sleep schedules and day-time functioning in adolescents. *Child Development*.1998;69:875-87.
- Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, *et al*. Sleep disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA*.2011;306:613-19.
- Yaggi HK, Concato J, Kernan WN, *et al*. Obstructive sleep apnea as a risk factor for stroke and death. *N Engl J Med*. 2005;353:2034-41.
- Yeboah J, Redline S, Johnson C, *et al*. Association between sleep apnea, snoring, incident cardiovascular events and all-cause mortality in an adult population: MESA. *Atherosclerosis*. 2011; 219:963-68.
- Young T, Palta M, Dempsey J, *et al*. The occurrence of sleep disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*.1993;328:1230-35.
- Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*.1997;20:705-06.
- Young T, Peppard P, Palta M, *et al*. Population-based study of sleep-disordered

breathing as a risk factor for hypertension. *Arch Int Med.* 1997;157:1746-52.

Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;165:1217-39.

Young T, Shahar E, Nieto FJ, *et al.* Predictors of sleep-disordered breathing in community-dwelling adults: The Sleep Heart Health Study. *Arch Intern Med.* 2002;162:893-900.

Young T, Skatrud J, Peppard PE. Risk factors for obstructive sleep apnea in adults. *JAMA.* 2004;291:2013-16.

Young T, Peppard PE, Taheri S. Excess weight and sleep-disordered breathing. *J Appl Physiol.* 2005;99:1592-99.

Young T, Finn L, Peppard PE, *et al.* Sleep-disordered breathing and mortality: eighteen-year follow-up of the Wisconsin sleep cohort. *Sleep.* 2008;31:1071-78.

Yu PL, Ford G. Does neck size predict the presence and severity of OSAS in children? *Sleep.* 2008;31:62.

Zancanella E, Haddad FM, Oliveira LAMP, *et al.* Obstructive sleep apnea and primary snoring: diagnosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2014;80 Suppl 1: S1-16.

Zettergren-Wijk L, Forsberg CM, Linder-Aronson S. Changes in dentofacial morphology after adeno-/tonsillectomy in young children with obstructive sleep apnoea--a 5-year follow-up study. *Eur J Orthod.* 2006;28:319-26.

Zonato AI, Martinho FL, Bittencourt LR, *et al.* Head and neck physical examination: comparison between nonapneic and obstructive sleep apnea patients. *Laryngoscope.* 2005;115:1030-34.

Zucconi M, Calori G, Castronovo V, *et al.* Respiratory monitoring by means of an unattended device in children with suspected uncomplicated obstructive sleep apnea: a validation study. *Chest.* 2003;124:602-07.

PAPER 1

**HIGH RISK FOR SLEEP APNEA IS ASSOCIATED WITH LOWER
QUALITY OF LIFE IN ADULTS AND ELDERLY INDIVIDUALS: A
POPULATION BASED STUDY**

Hight risk for sleep apnea is associated with lower quality of life in adults and elderly individuals: a population based study

ABSTRACT

Introduction

Obstructive sleep apnea (OSA) is a prevalent condition, markedly in men and in the elderly. It is often associated with symptoms and conditions that compromise quality of life.

Objectives

To evaluate the prevalence of high risk of OSA and its association with quality of life in adult and elderly individuals, in a population-based sample from southern Brazil.

Methods

A cross-sectional, population-based study was carried out, including adults aged 18-90 years living in Porto Alegre, southern Brazil. Participants were randomly selected through multiple sample sizes representative of the population. Participants were interviewed at home, using a standardized questionnaire including biological characteristics (age and gender), socioeconomic level (education time), lifestyle (physical activity) and instruments to evaluate sleep disordered breathing (SDB) - Epworth Sleepiness Scale , Berlin and STOP-Bang questionnaires (high risk for OSA) and sleep duration. Quality of life was assessed using the 12-question Short-Form questionnaire (SF-12), validated in Brazil.

Results

Among 1858 individuals enrolled, 647 were young adults, 612 adults aged 40-59 years, and 599 individuals aged 60-90 years, 60% of whom were women. Men presented a higher prevalence of a positive STOP-Bang questionnaire (40.3% vs. 12.4%) and excessive daytime sleepiness (29.4% vs. 24.7%). The prevalence of high risk for OSA increased with age. Participants at high risk for OSA in the STOP-Bang questionnaire presented lower quality of life for the physical domain [mean: 48.5 (95% CI: 47.6-49.5) vs. 51.1 (50.5-51.7)] and for the mental domain [mean: 47.2 (95% CI: 45.7-48.8) vs. 50.9 (50.2-51.5)], regardless of age, education and physical activity.

Conclusions

Lower quality of life is associated with SDBs and high risk for OSA, regardless of phenotypic characteristics.

Key-words: Adults; Apnea; Sleep disordered breathing; Quality of life; STOP-Bang.

INTRODUCTION

Intermittent airway obstruction and airflow reduction, caused by the collapse of the pharyngeal region during episodes of apnea, are characteristic in individuals with sleep disordered breathing. Recurrence of apnea episodes during sleep is often associated with daytime sleepiness.¹ In addition to earlier consequences, sleep disordered breathing (SDB), including snoring and apnea, can increase cardiovascular risk by raising blood pressure,²⁻⁵ incidence of diabetes mellitus,⁶ stroke,⁷⁻¹⁰ besides to be associated with the mental disorders^{11,12} and the risk of car accidents.¹³

Obstructive sleep apnea (OSA) is the most frequent SDB, varying according to gender and age,¹⁴ being associated with environmental patterns and genetic influence.¹⁵ Studies conducted in population-based studies using polysomnography (PSG) found prevalence of OSA ranging from 2% to 32% .¹⁵⁻¹⁸ However, most studies evaluating OSA prevalence enrolled individuals undergoing PSG due to complaints associated with sleep disorders. In these populations, already selected for the presence of symptoms, the prevalence of OSA is high and is not representative of the general population. High risk for OSA can be detected through simple instruments, allowing in-office assessment and determination in general populations.¹⁷⁻²⁵

Among the instruments already validated to evaluate DRS in adults, we can highlight the Epworth Sleepiness Scale (ESS), the Berlin and STOP-Bang questionnaires (acronym for Snoring Loudly, Tired During the Daytime, Observed Apnea, Pressure for High Blood Pressure, Body Mass Index for Obesity, Age, Neck with Large Circumference, and Gender for Males), as well as sleep duration.

OSA is also associated with conditions that affect quality of life,^{1,11,26-28} as cognitive impairment,^{29,30} chronic fatigue,³¹ excessive daytime sleepiness,^{1,32,33} depressive symptoms^{12,34} and erectile dysfunction.^{35,36} In addition to including patients with previous diagnosis of SDB, the studies prioritize selected populations, usually aged less than 60 years. Therefore, population-based studies, performed in representative samples, offer the possibility to evaluate these associations in general populations, in which high risk for OSA could be traced, increasing the applicability of the results. In

this study, we investigated the prevalence of high risk of OSA and its association with quality of life in adult and elderly individuals, in a population-based sample from southern Brazil.

PATIENTS E METHODS

Design and population in study

A population-based cross-sectional study was carried out including adults aged 18 to 90 years living in the city of Porto Alegre, southern Brazil. Participants were sampled by multiple stages, being representative of the adults and elderly population. The study protocol was approved by the Ethics Committee of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre (number 00176), which is accredited by the Office of Human Research Protections as an Institutional Review Board. Informed written consent was obtained from all participants, which is in accordance with the Declaration of *Helsinki*.

Certified researchers conducted household interviews using a standardized questionnaire that included biological characteristics (age and sex), socioeconomic status (years of education), lifestyle (physical activity) and scales for the evaluation of SDB (ESS for excessive and high daytime sleepiness risk of OSA using the Berlin and STOP-Bang questionnaires) and sleep duration. Quality of life was assessed using the SF-12 questionnaire. All questionnaires were validated in Portuguese. Anthropometric characteristics (weight and height) were assessed to detect obesity and blood pressure was measured four times at the end of the interview. Approximately 10% of the interviews were supervised directly by the principal investigator and, in addition, independent quality control was performed in 10% of the sample.

Study variables

Age was calculated from the date of birth, being categorized in 18-39, 40-59 and 60-90 years. Education level was assessed by the number of years completed at the school with approval, categorized at 0-4, 5-8, 9-11 and 12 or higher.

Physical activity was assessed through the International Physical Activity Questionnaire (IPAQ), short version, categorizing less than 150 minutes per week,

spent on any physical activity, regardless of intensity, as a sedentary lifestyle.

Berlin questionnaire was applied to verify the presence of high risk for OSA presented in three categories. In the first category, snoring and apnea were evaluated; in the second, daytime somnolence and, in the third, high blood pressure (HBP) and obesity. In categories one and two, high-risk was defined by persistent symptoms (greater than 3-4 times / week). In category three, high-risk was defined as HBP ($\geq 140/90$ mmHg or use of antihypertensive) or body mass index (BMI; kg/m^2) ≥ 30 kg/m^2 . Two or more positive categories determined high risk in the Berlin questionnaire.³⁷

STOP-Bang is composed of eight items with dichotomous answers, four questions originating from the STOP questionnaire, which evaluates: snoring, fatigue, apnea and blood pressure. The other four questions are part of the Bang questionnaire and refer to: BMI, age, neck and gender. In this study, obesity was determined through BMI >35 kg/m^2 , according to the original protocol, and HBP was by blood pressure $\geq 140/90$ mmHg or antihypertensive use. Overall, the score ranged from zero to eight, with STOP-Bang ≥ 3 increasing risk determinants for moderate to severe OSA.³⁸

Daytime sleepiness was assessed using the Epworth Scale, consisting of eight questions about the propensity to sleep in everyday situations, with a score varying from zero to 24. A score greater than 10 points allows the identification of excessive daytime sleepiness.³⁹

Sleep time was determined by the average number of hours of *sleep per night* in 24 hours, on weekdays and weekends, and subsequently calculating the number of hours of sleep per week and the daily average. Short sleep was categorized as duration less than or equal than six hours.⁴⁰⁻⁴²

Obesity was determined by BMI greater than or equal to 30 kg/m² from the measurement of weight and height, in duplicate. Weight (kg) was measured with the individual wearing light clothing and bare feet on an electronic scale (Plenna®, model TINN 00088 Plenna - S.A., São Paulo, Brazil). Height (cm) was measured using a vertical stadiometer, in a standardized way.

HBP was characterized by blood pressure equal to or greater than 140/90 mmHg, from the mean of four measurements performed at a single visit or use of antihypertensive medication.⁴³ Blood pressure was measured with a validated automatic monitor (OMRON-CP705, Dupont, France), in a standardized way.⁴³

Quality of life was evaluated through the Short-Form Health Survey (SF-12),^{44,45} with 12 questions with multiple answers, originating from the SF-36 questionnaire, validated for Portuguese, providing quality of life scores for eight dimensions and generating two summarized scores for the physical (CFS) and mental (CMS) domains.^{46,47} The CFS includes the domains: physical functioning, limitations to physical function, body pain, general health, while CMS includes vitality, social functioning, emotional role and mental health. Each domain was scored independently and the final score was generated by the sum of the standard scores for physical functioning, physical role, body pain, general health, vitality, social functioning, emotional role, mental health, total physical domain and total mental domain.

Calculation of sample size and statistical analysis

It was estimated that it would be necessary to investigate at least 350 elderly participants, 416 adults and 690 young adults to test the SRD questionnaires and quality of life. We sought to detect a mean difference of one to three points in the physical or mental dimension of quality of life, with a standard deviation of three to six. Exposure ratios (high risk for OSA) and unexposed (no high risk for OSA) of 1: 1, 1: 2 and 1: 3, with 80% power and significance level of 5% (bi- flow) for the sample calculation. In all calculations, 1858 participants would represent 99.99% power to perform the hypothesis test. Sample was calculated using the software EPIDAT, version 3.1 (*Dirección Xeral de Saúde Pública, Xunta de Galicia; OPS–OMS*).

Multiple-stage random sampling was performed oversampling the elderly population and investigating a proportion of the adults, therefore, it was necessary to carry out the analysis taking into account the effect of the design. The quality of life scores were standardized for the American population of 1998, as recommended in the SF-12 scoring manual.^{44,46}

In the univariate analysis, the characteristics associated with sleep respiratory disorders were evaluated using Pearson's χ^2 test or generalized linear model to verify the association with quality of life score, using mean and standard error or 95%CI. In the multivariate analysis, a generalized linear regression model was used with control for confounding factors (age, sex, years at school and physical activity practice). Differences between categories were analyzed by residue analysis using the Bonferroni test. Analyzes were performed separately for the physical and mental health domains. The mean and 95%CI of CFS and CMS and their dimensions were calculated for high risk categories for OSA (Berlin questionnaire, STOP-Bang questionnaire, Epworth Sleepiness Scale and short sleep duration). Associations with P value <0.05 were considered statistically significant. Multiple-stage sampling and oversampling of elderly subjects indicated the need for fit for the design effect in all analyzes. Thus, analyzes used the Complex Samples module of the SPSS program (*Statistical Program for Social Sciences, Inc., Chicago, USA*), 20.0 version.

RESULTS

Among 1858 individuals enrolled, 647 were young adults, 612 adults aged 40-59

years and 599 aged 60-90 years. Approximately 58% of the population reported snoring, but for only 14.3% of the snorers, snoring was frequent and noisy, being heard through the door or disturbing the roommate. Among those who snore, 4.2% reported apnea observed by third parties. Table 1 shows that there was a lower proportion of men in the sample (40%), compared to the general population. The majority (72%) of the study population performed 150 minutes per week or more of physical activity, 49% had schooling between 5-11 years, 22% had obesity and 40% had a diagnosis of HBP.

The highest prevalence of high risk for OSA was detected by the Berlin questionnaire, with approximately one-third of the participants positive, whereas in the STOP-Bang questionnaire it occurred in a quarter of the participants. Male subjects had a higher proportion of high risk for OSA in the STOP-Bang questionnaire (40.3%) and excessive sleepiness in ESS (29.4%). The prevalence of high risk for OSA, assessed using the Berlin and STOP-Bang questionnaires, increased directly with increasing age. And the proportion of short sleep was higher in middle-aged adults than in young adults. The education, assessed by years at school, was inversely associated with the presence of DRS. Participants who performed less physical activity weekly had higher prevalence of sleep disorders, both by the Berlin questionnaire and STOP-Bang. Participants with obesity and hypertension more frequently presented a Berlin and STOP-Bang positive questionnaire (Table 1).

Table 1. Characteristics of participants associated with sleep-disordered breathing [% (95%CI)]

	N (1858)	Berlin questionnaire (high risk)	STOP-Bang questionnaire (high risk)	Excessive daytime sleepiness	Short sleep (≤ 6 h)
Overall prevalence		29,2 (26,7-31,9)	24,0 (21,8-26,5)	26,7 (23,9-29,6)	27,4 (25,3-29,5)
Gender					
Male	741 (41,7)	30,8 (27,4-34,5)	40,3 (36,3-44,4)	29,4 (25,9-33,2)	27,6 (24,3-31,2)
Female	1.117 (58,3)	28,1 (25,1-31,2)	12,4 (10,6-14,4)	24,7(21,3-28,5)	27,2 (24,7-29,8)
P value		0,18	< 0,001	0,04	0,8
Age (years)					
18-39	647 (42,1)	14,7 (12,1-17,7)*	6,8 (5,0-9,2)*	27,4 (23,9-31,1)	22,1 (19,0-25,6)*
40-59	612 (39,8)	36,6 (32,6-40,8)	32,4 (28,2-36,8)*	26,6 (22,5-31,3)	32,8* (29,6-36,3)*
60-90	599 (18,2)	46,7 (42,6-51,0)*	45,6 (42,0-49,2)*	25,2 (21,3-29,5)	27,5 (23,9-31,5)
P value		< 0,001	< 0,001	0,7	<0,001
Education (years)					
0-4	360 (16,3)	38,8 (32,9-45,0)*	32,9 (27,7-38,7)*	28,9 (23,3-35,3)	27,1 (22,4-32,4)
5-8	538 (28,5)	33,6 (28,8-38,8)	27,4 (23,3-31,8)	25,9 (21,9-30,3)	28,2 (24,6-32,2)
9-11	549 (31,9)	28,2 (23,6-33,2)	21,8 (18,1-26,1)	26,0 (21,7-30,8)	23,9 (20,5-27,8)
12/+	411 (23,3)	18,6 (15,1-22,8)*	16,6 (13,4-20,4)*	27,0 (22,5-32,0)	31,2 (26,6-36,1)
P value		< 0,001	< 0,001	0,8	0,09
Physical activity (min/sem)					
< 150	518 (25,5)	36,6 (32,4-41,0)	32,8 (28,5-37,5)	28,1 (23,4-33,2)	27,5 (24,0-31,3)
≥ 150	1.340 (74,5)	26,7 (24,0-29,6)	21,0 (18,5-23,7)	26,2 (23,1-29,5)	27,3 (25,0-29,7)
P value		< 0,001	< 0,001	0,5	0,9
Body mass index (kg/m²)					
< 30	1.441 (79,2)	20,5 (18,2-22,9)	17,8 (15,7-20,3)	26,2 (23,3-29,4)	27,5 (25,2-30,0)
≥ 30	417 (20,8)	62,6 (57,1-67,8)	47,5 (42,4-52,6)	28,5 (24,0-33,5)	26,7 (22,6-31,2)
P value		< 0,001	< 0,001	0,3	0,7
High blood pressure					
No	1.101 (65,7)	13,1 (11,0-15,5)	8,4 (6,9-10,1)	27,2 (24,1-30,6)	26,7 (24,2-29,3)
Yes	751 (34,3)	59,7 (55,6-63,7)	53,6 (49,1-58,0)	25,5 (21,7-29,8)	28,6 (25,0-32,4)
P value		< 0,001	< 0,001	0,4	0,4

Differences calculated through residue analyzes, between categories were significant for the highlighted variables (*).

Table 2 presents independent associations between participants' characteristics, DRS and quality of life. Male gender was associated with higher scores in the mental domain of quality of life, while age was inversely associated with the physical domain and directly to the mental domain, regardless of confounding factors.

High risk for OSA, assessed by the Berlin and STOP-Bang questionnaires, and daytime sleepiness, as determined by the Epworth Scale, showed an inverse association with quality of life, both for the physical and mental domain of life quality, regardless of age, gender, schooling and physical activity. Sono corto presented an independent association with the mental domain and tendency to association with physical component of quality of life.

Table 2. Independent association between characteristics of participants, sleep disorders and the physical and mental domains of quality of life [mean (95%CI)]

	Physical summary*	P value	Mental summary *	P value
MEAN (95% IC)	50.5 (49.4-51.1)		50.0 (49.3-50.7)	
Gender		0.07		< 0.001
Male	50.2 (49.5-50.9)		52.7 (51.9-53.6)	
Female	51.0 (50.3-51.7)		48.1 (51.9-53.6)	
Age (years)		< 0,001		0.001
18-39	52.6 (52.0-53.2)**		49.3 (48.3-50.2)**	
40-59	50.0 (49.2-50.9)**		49.9 (49.0-50.8)** <i>f</i>	
60-90	46.8 (45.7-47.8)**		52.0 (51.0-53.1)**	
Education (years)		< 0.001		0.4
0-4	47.0 (45.9-48.1)**		50.8 (49.1-52.5)	
5-8	49.0 (48.0-49.9)**		50.3 (49.1-51.6)	
9-11	51.3 (50.4-52.1)**		49.8 (49.0-50.7)	
≥ 12	53.8 (53.2-54.4)**		49.3 (48.3-50.2)	
Physical activity (min/week)		< 0.001		0.007
< 150	48.3 (47.4-49.3)		48.9 (47.9-50.0)	
≥ 150	51.2 (50.7-51.8)		50.4 (49.7-51.0)	
Berlin questionnaire (high risk)		< 0.001		< 0.001
No	51.1 (50.5-51.6)		50.8 (50.1-51.5)	
Yes	49.2 (48.3-50.0)		48.1 (47.0-49.1)	
STOP-Bang questionnaire (high risk)		< 0.001		< 0.001
No	51.1 (50.5-51.7)		50.9 (50.2-51.5)	
Yes	48.5 (47.6-49.5)		47.2 (45.7-48.8)	
Epworth sleepiness scale		0.005		0.047
≤ 10	50.9 (50.2-51.5)		50.3 (49.6-50.9)	
> 10	49.5 (48.8-50.3)		49.2 (48.2-50.3)	
Short sleep (hours)		0.08		0.001
≥ 6	50.7 (50.1-51.3)		50.6 (49.8-51.3)	
< 6	50.0 (49.1-51.0)		48.5 (47.4-49.6)	

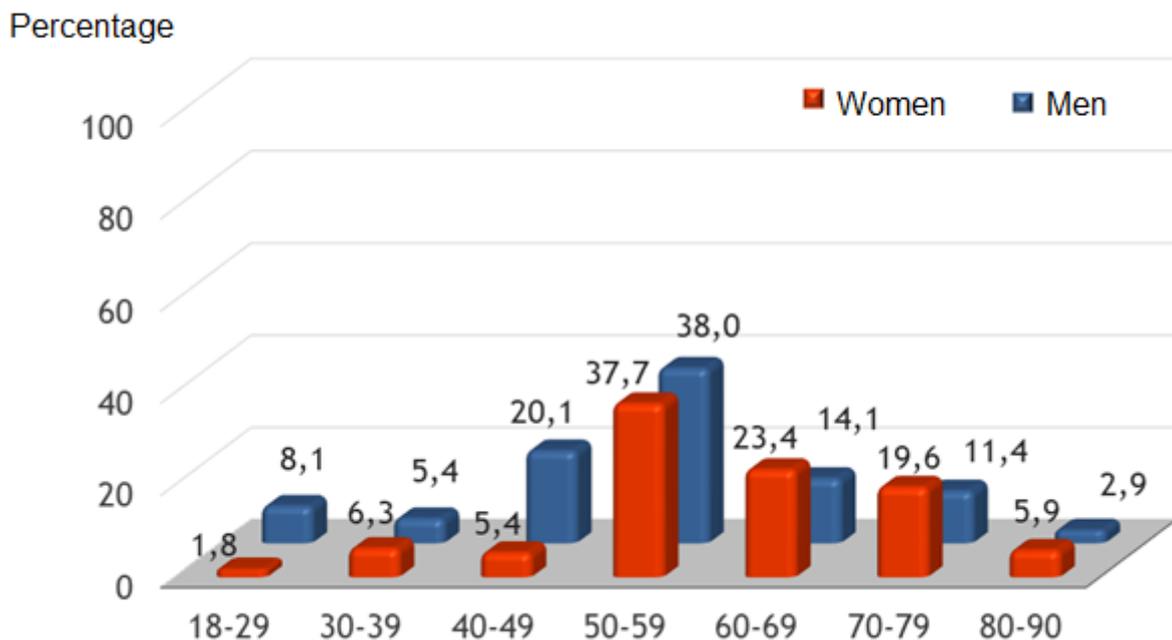
* Mean adjusted for age, sex, education and physical activity.

** Differences between elderly individuals and other categories were significant for the highlighted variables, as well as young and middle-aged adults.

f Differences between young and middle-aged adults were not significant.

Figure 1 shows that among individuals at high risk for OSA, as measured by the STOP-Bang questionnaire, it was detected a higher prevalence of men up to 49 years of age and from the age of 60, a higher prevalence was observed among women.

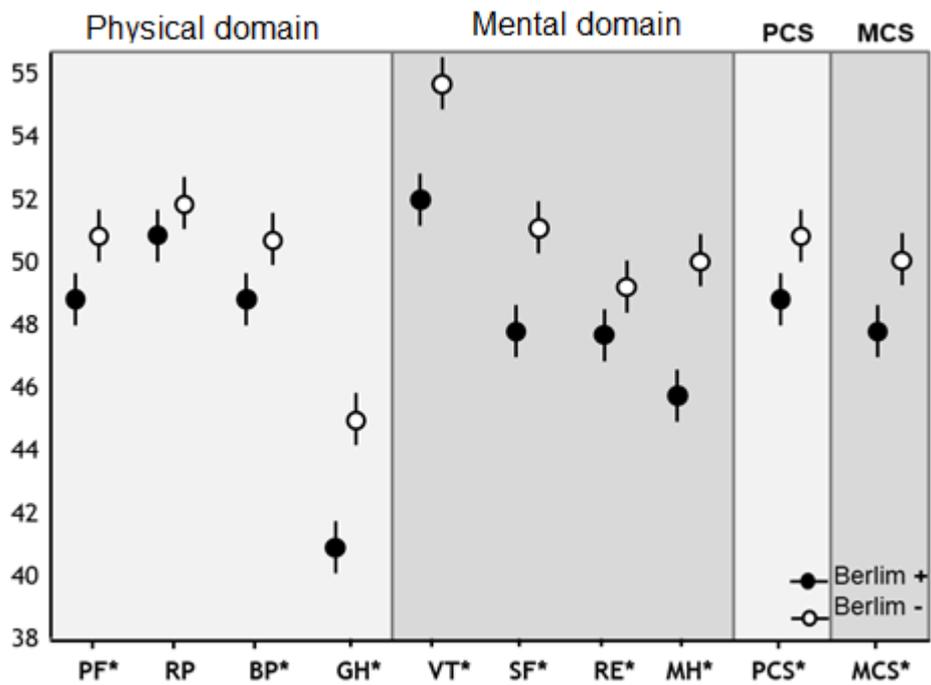
Figure 1.Prevalence of high risk for OSA categorized by age in men and women



Figures 2, 3, and 4 illustrate the associations between high OSA risk and quality of life, differentiating the associations for each dimension of the physical and mental domains. It is observed that high risk for OSA, represented by a positive Berlin questionnaire (Figure 2), was significantly associated with physical dimensions (physical functioning, body pain, general health), except physical and mental role (vitality, social functioning, emotional role, mental health) of the quality of life. The STOP-Bang questionnaire (Figure 3) showed a statistically significant association with a decrease in the physical and mental domain scores. Excessive daytime sleepiness (Figure 4) was significantly associated with the dimensions of the physical domain, except for general health, as well as in the mental domain, association was significant in all domains except for emotional role. Associations between short sleep time and quality of life were detected for body pain and general health, but not for summary physical domain. On the other

hand, there was an association with the mental domain, particularly for the mental health dimension (Table of the appendix).

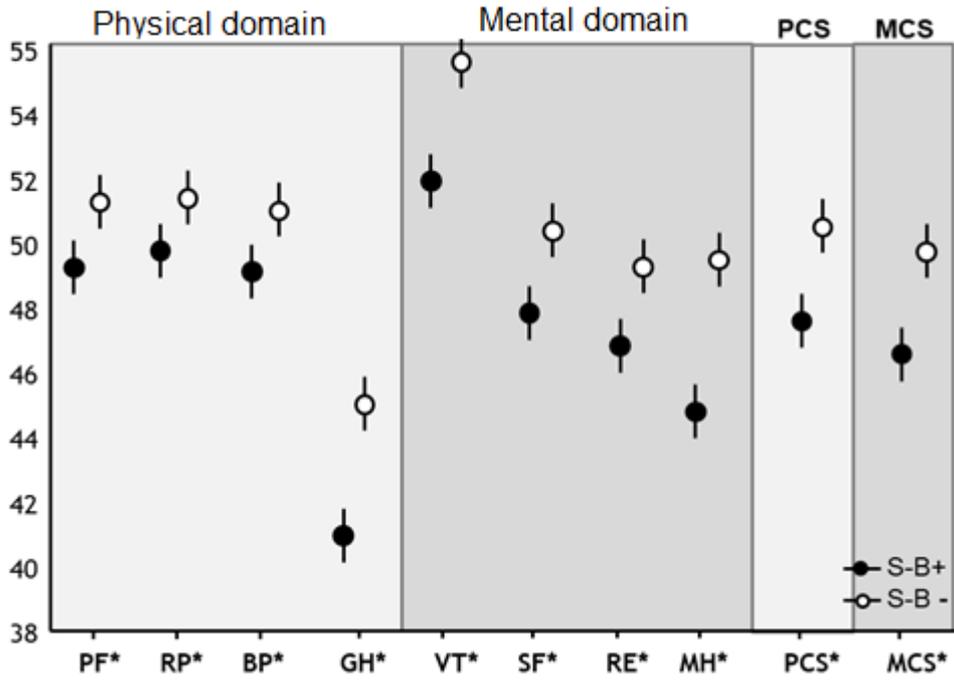
Figure 2 .Association between high risk of OSA assessed through the Berlin questionnaire and quality of life (physical and mental domains)



Note: Analysis adjusted for age, sex, education and physical activity.

* Statistically significant dimensions and domains

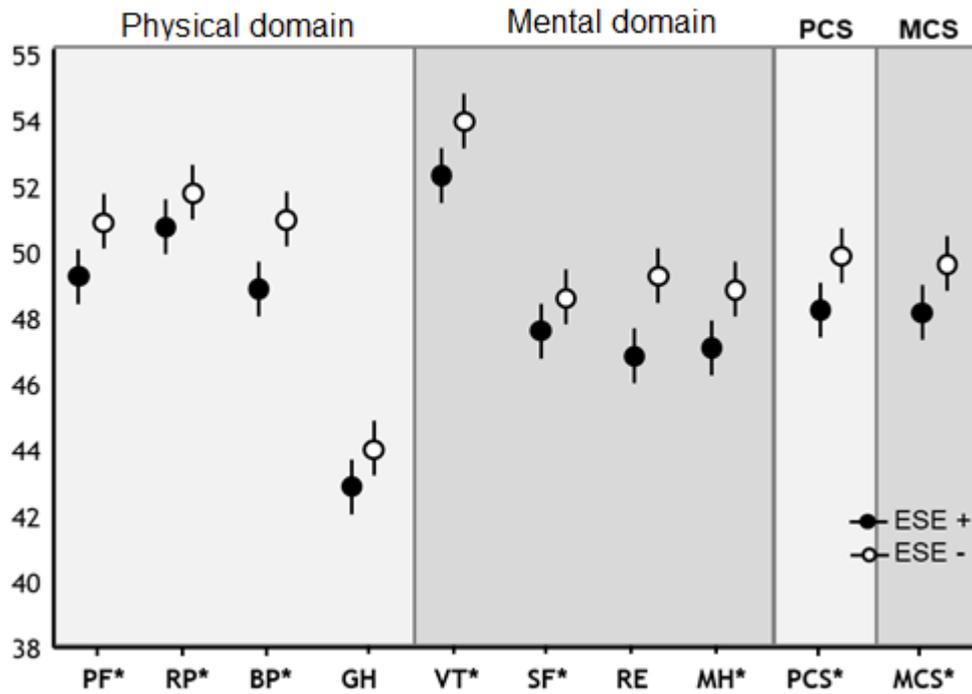
Figure 3. Association between high risk of OSA, evaluated through the STOP-Bang questionnaire, and quality of life (physical and mental domains)



Note: Analysis adjusted for age, sex, education and physical activity.

* Statistically significant dimensions and domains

Figure 4. Association between excessive daytime sleepiness, evaluated through the Epworth Sleepiness Scale, and quality of life (physical and mental domains)



Note: White circles represent low risk and black circles show high risk for daytime sleepiness, assessed according to ESS.

* Statistically significant dimensions and domains

Appendix - Association between sleep disorders and quality of life components [mean ± SD]

	Physical Functioning (PF)	Role Physical (RP)	Bodily Pain (BP)	General Health (GH)	Vitality (VT)	Social Functioning (SF)	Role Emocional (RE)	Mental Health (MH)	Physical Summary (PCS)	Mental Summary (MCS)
Berlin questionnaire (high risk)										
No	51.6 (51.0-52.2)	52.3 (51.6-52.8)	51.5 (50.9-52.1)	45.9 (45.3-46.6)	55.1 (54.4-55.7)	51.2 (50.5-51.9)	49.7 (48.9-50.5)	50.3 (49.6-50.9)	51.1 (50.5-51.6)	50.8 (50.1-51.5)
Yes	49.7 (48.7-50.6)	51.4 (50.6-52.3)	49.3 (48.2-50.5)	41.5 (40.4-42.5)	52.7 (51.7-53.7)	48.8 (47.7-49.9)	48.2 (47.1-49.3)	46.8 (45.8-47.8)	49.2 (48.3-50.0)	48.1 (47.0-49.1)
P value	< 0.001	0.09	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	0.008	< 0.001	< 0.001	0.005
Stop-Bang questionnaire (high risk)										
No	51.8 (51.1-52.4)	52.4 (51.8-53.0)	51.6 (51.0-52.2)	45.8 (45.2-46.4)	55.0 (54.4-55.6)	51.3 (50.6-52.0)	50.0 (49.2-50.7)	50.4 (49.8-51.0)	51.1 (50.5-51.7)	50.9 (50.2-51.6)
Yes	48.6 (47.4-49.8)	50.8 (49.7-51.9)	48.5 (47.1-49.9)	41.0 (39.9-42.0)	52.5 (51.2-53.8)	48.1 (46.6-49.6)	47.1 (45.6-48.6)	45.7 (44.2-47.1)	48.6 (47.6-49.5)	47.2 (45.6-48.8)
P value	< 0.001	0.01	< 0.001	< 0.001	0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001	< 0.001
Epworth Sleepiness Scale										
≤10	51.4 (50.8-52.1)	52.3 (51.7-52.9)	51.2 (50.5-51.9)	45.0 (44.2-45.5)	54.7 (54.0-55.3)	51.0 (50.3-51.7)	49.5 (48.7-50.3)	49.6 (48.9-50.2)	50.9 (50.2-51.5)	50.3 (49.6-50.9)
>10	49.8 (49.0-50.7)	51.2 (50.3-52.1)	50.0 (49.0-50.8)	44.0 (42.9-45.1)	53.6 (52.8-54.5)	49.1 (48.0-50.2)	48.7 (47.7-49.7)	48.4 (47.4-49.4)	49.5 (48.8-50.3)	49.2 (48.2-50.3)
P value	0.002	0.03	0.02	0.12	0.03	0.003	0.12	0.03	0.005	0.047
Short sleep										
≥6	51.2 (50.7-51.8)	52.0 (51.4-52.7)	51.3 (50.7-52.0)	45.3 (44.6-45.9)	54.7 (54.1-55.3)	50.7 (50.0-51.4)	49.6 (48.8-50.4)	50.1 (49.5-50.7)	50.7 (50.1-51.3)	50.6 (49.8-51.3)
<6	50.4 (49.3-51.5)	51.9 (50.1-52.8)	49.7 (48.7-50.6)	42.9 (41.9-43.9)	53.5 (52.5-54.5)	49.9 (48.8-51.1)	48.4 (47.4-49.5)	47.1 (46.1-48.1)	50.0 (49.1-51.0)	48.5 (47.4-49.6)
P value	0.15	0.8	0.002	<0.001	0.04	0.24	0.05	<0.001	0.2	0.001

Means adjusted for sex, age, education and physical activity.

DISCUSSION

This study determined the prevalence of high risk for SDB and its association with quality of life. Male subjects had a higher prevalence of high risk for OSA and excessive daytime sleepiness, and the results were confirmatory.^{16,17,21,48} Differing from other studies, the prevalence of excessive daytime sleepiness did not vary with age, 49 short sleep time was more frequent among middle-aged adults. High risk for apnea is associated with phenotypic characteristics such as increased age, inversely with schooling and sedentary lifestyle. The only phenotype associated with short sleep duration was age. The associations detected between these phenotypes and quality of life - lower scores of the physical domain summarized in elderly individuals; with less than third grade education and in sedentary ones - are consistent with previous studies.^{50,51} The lower score for the mental domain, observed among sedentary women and individuals, and higher values among the elderly are also consistent with findings in the American population over of time.^{49,50} Although the differences in quality of life scores are not expressive, they have been associated with cardiovascular morbidity,^{52,53} depression⁵³ and insomnia.⁵⁴

This study also identified that SDBs are associated with lower quality of life scores in the physical and mental domains, regardless of phenotypic characteristics. The results of this study confirm that high risk for OSA, detected by both the Berlin questionnaire and STOP-Bang, or even excessive daytime sleepiness, evaluated by ESS, are associated with quality of life.⁵⁵ Previous studies have not shown consistent results on the association between quality of life, and excessive daytime sleepiness,^{54,56-59} which was observed in the present study, despite the association with all-cause mortality⁶⁰ and cardiovascular cause.⁶¹ On the other hand, it could be assumed that greater severity of OSA would be associated with an increase in excessive daytime sleepiness and both would be accompanied by a reduction in quality of life.⁶² Likewise, the negative impact of OSA on quality of life was not associated with disease severity.⁵⁵ The plausibility for such association involves alterations in sleep-wake rhythm generating insufficient sleep, resulting in increased frequencies of fatigue, fatigue and diurnal drowsiness the excessive.⁶³ However, although these mechanisms may be involved, more evidence is needed. The deleterious effects of deficits on the number of hours of sleep were associated with increased mortality^{42,64} and cardiovascular disease.⁶⁵⁻⁶⁷

The assessment of the dimensions of the physical and mental domains of quality of life showed that the two questionnaires used to detect high risk for OSA more broadly reflect the impairment of physical, mental, emotional and social functioning.⁶⁸ However, the absence of association of OSA with vitality, evaluated in the summarized mental domain, had previously been described.⁶⁹ In addition, vitality seems to be measuring psychiatric disorders and depression.⁷⁰

Some aspects should be highlighted in the interpretation of results. The study included a population sample of adult individuals, preventing the occurrence of reference bias, and ensuring its representativeness. The inclusion of individuals older than 70 years allowed to expand information about the elderly population, which was underestimated in studies of sleep disorders.^{16,21,24} Considering the type of sampling and the super representativeness of elderly individuals and the effect on the prevalence of AOS, the analyzes were carried out taking into account the effect of the design. Standardized instruments were used to assess quality of life, high risk for OSA and excessive daytime sleepiness, and the interviewers were blinded to the hypotheses and were supervised directly in 10% of the collections. The questionnaires used in the investigations - STOP-Bang and Berlin- to detect high risk of AOS⁷¹ present greater sensitivity at the expense of specificity. That is, in population studies such as the present, they are able to identify patients at high risk for OSA, but should not be used to exclude those with low risk. Although we did not evaluate AOS through PSG, we used validated questionnaires to capture participants' perceptions to characterize OSA and estimate quality of life, and being easy to apply, it was possible to include a large number of participants. Despite the standardization of the instruments for the diagnosis of high risk of OSA, the studies differ on the recommended cutoff point, increasing or decreasing the prevalence. The cross-sectional design does not allow to infer temporality between high risk of OSA and quality of life and this is a limitation that must be considered in the interpretation of the results, but the design is adequate to test the associations reported in this study.

In conclusion, the prevalence of high risk for OSA is associated with lower quality of life, both in the physical and mental domain. The association is independent of phenotype associated with high risk of OSA and excessive daytime sleepiness. This association is present in a population-based sample including young adults, middle

age and elderly individuals. Future studies should explore the quality of life dimensions associated with OSA and other DRS regarding causal mechanisms.

References

1. Stansbury RC, Strollo PJ. Clinical manifestations of sleep apnea. *J Thorac Dis.* 2015;7:E298-310.
2. Peppard PE, Young T, Palta M, Skatrud J. Prospective study of the association between sleep-disordered breathing and hypertension. *N Engl J Med.* 2000;342:1378-84.
3. Silverberg D, Oksenberg A, Iaina A. The Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure and Obstructive Sleep Apnea: let their silence not be matched by the silence of the ordinary physician. *Arch Intern Med.* 1998;158:1272-73.
4. Fuchs FD, Martinez D. Obstructive sleep apnoea should be deemed a cardiovascular disease. *Heart.* 2015;101:1261-62.
5. Gonçalves SC, Martinez D, Gus M, de Abreu-Silva EO, Bertoluci C, Dutra I, *et al.* Obstructive sleep apnea and resistant hypertension: a case-control study. *Chest.* 2007;132:1858-62.
6. Kendzerska T, Gershon AS, Hawker G, Tomlinson G, Leung RS. Obstructive sleep apnea and incident diabetes: a historical cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:218-25.
7. Arzt M, Young T, Finn L, Skatrud JB, Bradley TD. Association of sleep-disordered breathing and the occurrence of stroke. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005;172:1447-51.
8. Caples SM, Garcia-Touchard A, Somers VK. Sleep-disordered breathing and cardiovascular risk. *Sleep.* 2007;30:291-303.
9. Shamsuzzaman AS, Gersh BJ, Somers VK. Obstructive sleep apnea: implications for cardiac and vascular disease. *JAMA.* 2003;290:1906-14.
10. Mason M, Welsh EJ, Smith I. Drug therapy for obstructive sleep apnoea in adults. *Cochrane database of systematic reviews.* 2013; 31.
11. Flemons WW. Obstructive sleep apnea. *N Eng J Med.* 2002;347:498-504.
12. Peppard PE, Szklo-Coxe M, Hla KM, Young T. Longitudinal association of sleep-related breathing disorder and depression. *Arch Intern Med.* 2006;166:1709-15.
13. Hartenbaum N, Collop N, Rosen IM, Phillips B, George CF, Rowley JA, *et al.* Sleep apnea and commercial motor vehicle operators: statement from the joint Task Force of the American College of Chest Physicians, American College of Occupational and Environmental Medicine, and the National Sleep Foundation. [J Occup Environ Med.](#) 2006;48:S4-37.
14. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol.* 2013;177:1006-14.

15. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med.* 2010;11:441-46.
16. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med.* 1993; 328:1230-35.
17. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:144-48.
18. Punjabi NM. The epidemiology of adult obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008;5:136-43.
19. Bradley TD, Floras JS. Obstructive sleep apnea and its cardiovascular consequences. *Lancet.* 2009; 373:82-93.
20. Kapur V, Strohl KP, Redline S, Iber C, O' Connor G, Nieto J. Underdiagnosis of sleep apnea syndrome in U.S. communities. *Sleep Breath.* 2002;6:49-54.
21. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta A. 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.* 2001;163:685-89.
22. Ip MS, Lam B, Launder IJ, Tsang KW, Chung KF, Mok YW, *et al.* A community study of sleep-disordered breathing in middle-aged Chinese men in Hong Kong. *Chest.* 2001;119:62-69.
23. Ip MS, Lam B, Tang LC, Launder IJ, Ip TY, Lam WK. A community study of sleep disordered breathing in middle-aged Chinese women in Hong Kong: prevalence and gender differences. *Chest.* 2004;125:127-34.
24. Kim J, In K, Kim J, You S, Kang K, Shim J, *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in middle-aged Korean men and women. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;170:1108-13.
25. Bearpark H, Elliott L, Grunstein R, Cullen S, Schneider H, Althaus W, *et al.* Snoring and sleep apnea. A population study in Australian men. *Am J Respir Crit Care Med.* 1995;151:1459-65.
26. [Meslier N](#), [Lebrun T](#), [Grillier-Lanoir V](#), [Rolland N](#), [Henderick C](#), [Sailly JC](#), *et al.* A French survey of 3,225 patients treated with CPAP for obstructive sleep apnoea: benefits, tolerance, compliance and quality of life. [Eur Respir J.](#) 1998;12:185-92.
27. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, [O'Connor GT](#), [Walsleben JA](#), [Redline S](#). The association of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with quality of life in the Sleep Heart Health Study. *Sleep.* 2001;24:96-105.
28. Isidoro SI, Salvaggio A, Lo Bue A, Romano S, Marrone O, Insalco G. Effect of obstructive sleep apnea diagnosis on health related quality of life. [Health Qual Life Outcomes.](#) 2015;13:68.

29. Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, Kuo TF, *et al.* Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med.* 2006;7:498-507.
30. Yaffe K, Laffan AM, Harrison SL, [Redline S](#), [Spira AP](#), [Ensrud KE](#), *et al.* Sleep disordered breathing, hypoxia, and risk of mild cognitive impairment and dementia in older women. *JAMA.* 2011;306:613-19.
31. Ferré A. Chronic fatigue syndrome and sleep disorders: clinical associations and diagnostic difficulties. *Neurologia.* 2016;11.
32. Lim PV, Curry AR. The role of history, Epworth Sleepiness Scale Score and body mass index in identifying nonapnoeic snorers. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2000;25:244-48.
33. American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders, 2nd Edition: Diagnostic and coding manual. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2005.
34. [Gupta MA](#), [Simpson FC](#), [Lyons DC](#). The effect of treating obstructive sleep apnea with positive airway pressure on depression and other subjective symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016; 28:55-68.
35. [Chen KF](#), [Liang SJ](#), [Lin CL](#), [Liao WC](#), [Kao CH](#). Sleep disorders increase risk of subsequent erectile dysfunction in individuals without sleep apnea: a nationwide population-base cohort study. *Sleep Med.* 2016;17:64-68.
36. Garvey JF, Pengo MF, Drakatos P, Kent BD. Epidemiological aspects of obstructive sleep apnea. *Thorac Dis.* 2015;7:920-29.
37. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. *Ann Intern Med.* 1999;131:485-91.
38. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A Practical Approach to Screen for Obstructive Sleep Apnea. *Chest.* 2016;149:631-38.
39. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep.* 1991;14:540-45.
40. National Sleep Foundation. How much sleep do we really need? Washington, DC: National Sleep Foundation; 2010.
41. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, *et al.* National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health.* 2015;1:40-43.
42. da Silva AA, [de Mello RG](#), [Schaan CW](#), [Fuchs FD](#), [Redline S](#), [Fuchs SC](#). Sleep duration and mortality in the elderly: a systematic review with meta-analysis. [BMJ Open.](#) 2016;6.

43. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, *et al.* The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA*. 2003;289:2560-72.
44. Gandek B, Ware JE, Aaronson NK, Apolone G, Bjorner JB, Brazier JE, *et al.* Cross-validation of item selection and scoring for the SF-12 Health Survey in nine countries: results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:1171-78.
45. [Bullinger M](#), [Alonso J](#), [Apolone G](#), [Leplège A](#), [Sullivan M](#), [Wood-Dauphinee S](#), *et al.* Translating health status questionnaires and evaluating their quality: the IQOLA Project approach. International Quality of Life assessment. *J Clin Epidemiol*. 1998;51:913-23.
46. Ware JE, Kosinski M, Turner-Bowker DM, Gandek B. User's Manual for the SF-12v2 Health Survey (With a Supplement Documenting SF-12 Health Survey). Quality Metric Incorporated: Lincoln, RI; 2007.
47. Jenkinson C, Layte R, Jenkinson D, Lawrence K, Petersen S, Paice C, *et al.* A shorter form health survey: can the SF-12 replicate results from the SF-36 in longitudinal studies? *J Public Health Med*. 1997;19:179-86.
48. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Ten Have T, Rein J, Vela-Bueno A, *et al.* Prevalence of sleep-disordered breathing in women: effects of gender. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001;163:608-13.
49. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Calhoun SL, Vela-Bueno A, Kales A. Excessive daytime sleepiness in a general population sample: the role of sleep apnea, age, obesity, diabetes, and depression. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90:4510-15.
50. Hanmer J, Kaplan RM. Update to the Report of Nationally Representative Values for the Noninstitutionalized US Adult Population for Five Health-Related Quality-of-Life Scores. *Value Health*. 2016;19:1059-62.
51. Hanmer J, Lawrence WF, Anderson JP, Kaplan RM, Fryback DG. Report of nationally representative values for the noninstitutionalized US adult population for 7 health-related quality-of-life scores. *Med Decis Making*. 2006;26:391-400.
52. Trevisol DJ, Moreira LB, Fuchs FD, Fuchs SC. Health-related quality of life is worse in individuals with hypertension under drug treatment: results of population-based study. *J Hum Hypertens*. 2012;26:374-80.
53. Kanesarajah J, Waller M, Whitty JA, Mishra GD. Multimorbidity and quality of life at mid-life: A systematic review of general population studies. *Maturitas*. 2018;109:53-62.
54. Bjorvatn B, Lehmann S, Gulati S, Aurlien H, Pallesen S, Saxvig IW. Prevalence of excessive sleepiness is higher whereas insomnia is lower with greater severity of obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2015;19:1387-93.

55. Isidoro SI, Salvaggio A, Lo Bue A, Romano S, Marrone O, Insalaco G. Quality of life in patients at first time visit for sleep disorders of breathing at a sleep centre. *Health Qual Life Outcomes*. 2013.
56. Lee W, Lee SA, Ryu HU, Chung YS, Kim WS. Quality of life in patients with obstructive sleep apnea: Relationship with daytime sleepiness, sleep quality, depression, and apnea severity. *Chron Respir Dis*. 2016;13:33-39.
57. Lopes C, Esteves AM, Bittencourt LR, Tufik S, Mello MT. Relationship between the quality of life and the severity of obstructive sleep apnea syndrome. *Braz J Med Biol Res*. 2008;41:908-13.
58. Weaver EM, Woodson BT, Steward DL. Polysomnography indexes are discordant with quality of life, symptoms, and reaction times in sleep apnea patients. *Otolaryngol Head Neck Surg*. 2005;132:255-62.
59. Lacasse Y, Godbout C, Sériès F. Health-related quality of life in obstructive sleep apnoea. *Eur Respir J*. 2002;19:499-503.
60. Gooneratne NS, Richards KC, Joffe M, Lam RW, Pack F, Staley B, *et al*. Sleep disordered breathing with excessive daytime sleepiness is a risk factor for mortality in older adults. *Sleep*. 2011;34:435-42.
61. Punjabi NM, Caffo BS, Goodwin JL, Gottlieb DJ, Newman AB, O'Connor GT, *et al*. Sleep-disordered breathing and mortality: a prospective cohort study. *PLoS Med*. 2009;6(8):e1000132. *PLoS Med*. 2009;6.
62. Silva GE, An MW, Goodwin JL, Shahar E, Redline S, Resnick H, *et al*. Longitudinal evaluation of sleep-disordered breathing and sleep symptoms with change in quality of life: the Sleep Heart Health Study (SHHS). *Sleep*. 2009;32:1049-57.
63. Strine TW, Chapman DP. Associations of frequent sleep insufficiency with health related quality of life and health behaviors. *Sleep Med*. 2005;6:23-27.
64. Hublin C, Partinen M, Koskenvuo M, Kaprio J. Sleep and mortality: a populationbased 22 year follow up study. *Sleep*. 2007;30:1245-53.
65. Stang A, Moebus S, Möhlenkamp S, Erbel R, Jöckel KH. Heinz Nixdorf Recall Study Investigative Group. Gender specific associations of short sleep duration with prevalent hypertension. *Hypertension*. 2008;51:15-16.
66. Stranges S, Dorn JM, Cappuccio FP, Donahue RP, Rafalson LB, Hovey KM, *et al*. A population based study of reduced sleep duration and hypertension: the strongest association may be in premenopausal women. *J Hypertens*. 2010;28:896-902.
67. King CR, Knutson KL, Rathouz PJ, Sidney S, Liu K, Lauderdale DS. Short sleep duration and incident coronary artery calcification. *JAMA*. 2008;300:2859-66.
68. Appleton SL, Vakulin A, McEvoy RD, Vincent A, Martin SA, Grant JF, *et al*. Undiagnosed obstructive sleep apnea is independently associated with

reductions in quality of life in middle-aged, but not elderly men of a population cohort. *Sleep Breath*. 2015;19:1309-16.

69. Yang EH, Hla KM, McHorney CA, Havighurst T, Badr MS, Weber S. Sleep apnea and quality of life. *Sleep*. 2000;23:535-41.
70. Ware J, Kosinski M, Keller S. SF-36 physical and mental health summary scales: a users' manual. Boston: The Health Institute, 1994.
71. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanatahn S, Islam S, *et al*. STOP questionnaire: a tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*. 2008;108:812-21.

ARTIGO 2

DESEMPENHO DIAGNÓSTICO DOS QUESTIONÁRIOS EPWORTH E STOP-BANG EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES REFERIDOS PARA POLISSONOGRAFIA

Desempenho diagnóstico dos Questionários Epworth e STOP-Bang em crianças e adolescentes referidos para polissonografia

Cassiana B. Abreu¹, Aldo C. Stamm², Denis Martinez¹, Flávio D. Fuchs^{1,3}, Sandra C. Fuchs^{1,3}

¹ Postgraduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Hospital Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil

³ Division of Cardiology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

Resumo

Introdução

Apneia obstrutiva do sono (AOS) é relativamente prevalente em crianças e adolescentes, mas não há rastreamento de rotina na população infantil.

Objetivos

Avaliar o desempenho diagnóstico do questionário STOP-Bang, da Escala de Sonolência de Epworth (ESE), do tempo de sono e de sintomas de AOS em crianças e adolescentes, comparativamente ao diagnóstico polissonográfico, através do índice de apneia-hipopneia (IAH).

Métodos

Estudo transversal arrolou crianças e adolescentes que consultaram em clínica do sono e foram submetidas à polissonografia (PSG). Avaliou-se alto risco para AOS utilizando-se questionário STOP-Bang com ≥ 2 , ≥ 3 e ≥ 4 itens positivos, ESE > 10 e tempo de sono curto < 9 horas, utilizando-se IAH $\geq 1,5$ e IAH $\geq 5,0$. Calcularam-se as propriedades diagnósticas (sensibilidade e especificidade), valores preditivos (positivo e negativo) e razões de verossimilhança (positivas e negativas). Acurácia dos testes foi determinada por área sob a curva (AUC) ROC (*Receiver Operating Characteristic*), utilizando-se teste DeLong para comparação de AUC. Associações foram analisadas através de regressão de Poisson modificada e cálculo de razão de prevalência (RP; IC95%).

Resultados

Arrolaram-se 363 crianças e adolescentes, sendo 62,5% meninos, com $13,3 \pm 3,7$ anos, e 77,7% com ESE positiva. Verificou-se que 61% dos participantes tinha IAH $\geq 1,5$ e 24% IAH $\geq 5,0$. Obtiveram-se AUCs para questionário STOP-Bang [0,59 (0,53-0,65)] e ESE [0,52 (0,46-0,58)] para IAH $\geq 1,5$ e IAH $\geq 5,0$ [0,68 (0,61-0,74) e 0,61 (0,54-0,68), respectivamente]. Questionário STOP-Bang ≥ 2 apresentou maior sensibilidade (87% e 92%) para ambos critérios de anormalidade do IAH e o teste com ≥ 4 itens positivos apresentou maior razão de verossimilhança positiva para IAH $\geq 5,0$, sugerindo ser o mais útil para detectar AOS. No cenário de IAH $\geq 5,0$, valor preditivo negativo elevado tornou improvável diagnóstico de AOS. Ronco e apneia observados associaram-se a maior prevalência de AOS, independentemente de sexo, idade e para os dois pontos de corte do IAH. A ESE > 10 se associou com AOS, detectado por IAH $\geq 5,0$.

Conclusões

Aplicação do questionário STOP-Bang e ESE em crianças e adolescentes apresenta maior utilidade para resultados negativos, tornando improvável o diagnóstico de AOS. Poderiam ser usados na avaliação de rotina para definir a necessidade de PSG.

Palavras-chave: Apneia; Distúrbios respiratórios do sono; STOP-Bang, Epworth - Crianças.

INTRODUÇÃO

Distúrbios respiratórios do sono (DRS) são entidades frequentes na infância e ocorrem em um amplo espectro de doença, variando de ronco primário (sem anormalidades ventilatórias) até oclusão completa ou parcial das vias aéreas (apneias obstrutivas ou hipopneias).¹ Em crianças, aproximadamente 5 a 12% apresentam ronco habitual, segundo informações dos pais, e 1 a 4% tem apneia obstrutiva do sono (AOS) detectada em estudos diagnósticos.² Crianças entre três e oito anos apresentam prevalência aumentada de AOS comparativamente a outras idades,³ a qual tem sido associada com pior desempenho em testes de aprendizagem,⁴ inteligência, e performance acadêmica.⁵⁻⁷ Crianças com indicação de adenotonsilectomia, que submetem-se à cirurgia, melhoram o desempenho em testes de atenção visual e reduzem a sonolência diurna.⁸ Contudo, rastreamento de AOS não faz parte da avaliação de rotina em crianças, embora seja recomendado pela Academia Americana de Pediatria.⁹ Custo e indisponibilidade de polissonografia (PSG)¹⁰ constituem limitações para o diagnóstico precoce.

Questionários que investigam sinais e sintomas de AOS oferecem potencial para detecção de pacientes com alto risco. Contudo, o uso de instrumentos não padronizados para utilização em crianças e adolescentes e a heterogeneidade entre os estudos dificultam sua aplicação.^{11,12} A versão modificada do questionário STOP-Bang – acrônimo para S: *Snoring loudly* (ronco), T: *Tired during the daytime* (cansaço diurno), O: *Observed apnea* (apneia), P: *High blood pressure* (hipertensão arterial sistêmica – HAS); B: *Body mass index* (obesidade; índice de massa corporal – IMC), A: *Age* (idade), N: *Neck with large circumference* (circunferência pescoço), and G: *Gender* (sexo) – foi aplicada em crianças e adolescentes (*teen STOP-Bang*),¹³ apresentando sensibilidade moderada, valor preditivo negativo elevado para detectar síndrome de apneia-hipopneia do sono moderada (SAOS) (93%) ou grave (96%),¹⁴ além de ser facilmente utilizada.^{11,15} Contudo, embora útil para estratificar risco de AOS, sua validade ainda não está plenamente estabelecida.

Além de sintomas frequentes de AOS, duração reduzida do sono,¹⁶ sonolência diurna excessiva,¹⁷ obesidade,¹⁸ e prejuízo de funções cognitivas^{8,19-21} são manifestações clínicas observadas em crianças com DRS. Nesse contexto, o

emprego de instrumentos que auxiliem a identificação precoce de alto risco de AOS, possibilitaria o rastreamento em consultório, a seleção de pacientes candidatos a investigação com PSG e aqueles com indicação cirúrgica.¹¹ Portanto, esse estudo teve como objetivo avaliar as propriedades diagnósticas e probabilidades pós-teste dos questionários STOP-Bang e Epworth e a associação de queixas de DRS com AOS, detectada por PSG em crianças e adolescentes.

PARTICIPANTES E MÉTODOS

Estudo transversal foi realizado em pacientes com queixas de distúrbios do sono para as quais houve indicação de PSG, sendo arrolados em clínica do sono, em Porto Alegre, Rio Grande do Sul, entre 2012 e 2017. Crianças e adolescentes com 6 a 17 anos, juntamente com pai ou mãe, foram entrevistados por técnicos treinados, antes da realização da PSG. Utilizaram-se questionários padronizados para investigar duração do tempo de sono, além dos questionários STOP-Bang e Epworth. PSG foi realizada como teste padrão para detectar AOS e calcular o índice de apneia-hipopneia (IAH) por hora de sono. Participantes assinaram consentimento informado, aceitando participar da pesquisa.

Variáveis em estudo

Ronco: utilizou-se ronco observado²² para pontuação.

Cansaço diurno: pontuou-se a resposta positiva para pergunta sobre sentir-se cansado frequentemente.

Apneia observada: pontuou-se a resposta para participantes que tiveram observada apneia durante o sono.

Alto risco para AOS foi determinado a partir da pontuação de dois, três ou quatro itens positivos no questionário STOP-Bang.¹³ Utilizaram-se as seguintes variáveis que compõem o STOP-Bang modificado: ronco (com que frequência o seu filho ronca alto?), cansaço (seu filho tem sonolência durante o dia?), apneia observada (seu filho pára de respirar durante o sono?), pressão arterial sistólica ou

diastólica maior ou igual ao Percentil 95 para altura, sexo e idade, IMC de obesidade para sexo e idade, circunferência do pescoço superior ao Percentil 95 para sexo e idade e sexo masculino.

Sonolência diurna foi avaliada através da Escala de Sonolência de Epworth (ESE), utilizando à escala modificada para crianças,^{17,23} constituída por questionário com oito itens sobre propensão para dormir em determinadas situações. Modificações na ESE, originalmente aplicada em indivíduos adultos, incluem substituição de “consumo de bebidas alcoólicas” (item 7) por “sentar-se calmamente sozinho após o almoço”, especificação do local público (item 3) por “sala de aula na escola” e “em um carro, enquanto parado na sinaleira por alguns minutos” (item 8) por “sentar e comer uma refeição”.²⁴ A pontuação varia de 0 a 24, com pontuações mais altas correspondendo a maior sonolência diurna. Utilizou-se a mesma pontuação adotada para indivíduos adultos (> 10) para indicar sonolência diurna excessiva.²⁴

Tempo de duração de sono: participantes e seus responsáveis foram questionados quanto a duração do sono em dias de escola e nos dias de folga. Calculou-se o sono total e categorizou-se o tempo de sono como curto se duração inferior a nove horas em 24 horas.²⁵

Peso (em quilogramas; kg) e estatura (em metros; m) foram aferidos utilizando-se balança calibrada com estadiometro (Filizola). Calculou-se IMC (kg/m^2) por idade, de acordo com sexo, e os valores foram convertidos para percentis do IMC,^{26,27} utilizando-se o Programa Anthro Plus, da Organização Mundial da Saúde. Considerou-se obesidade os valores de IMC, para sexo e idade, maiores do que 2 DP da mediana, equivalente à IMC $30 \text{ kg}/\text{m}^2$ na vida adulta.²⁸

Circunferência cervical foi aferida de forma padronizada,²⁹ utilizando-se fita inelástica, com precisão de 0,1 cm, abaixo da proeminência laríngea, perpendicularmente ao eixo longitudinal do pescoço. Anormalidade foi caracterizada maior do que Percentil 95 de circunferência do pescoço para idade e sexo.³⁰

Pressão arterial sistêmica (HAS) elevada foi determinada em uma aferição padronizada,³¹ obtida por método oscilométrico em monitor validado (OMRON, Modelo CEM 7130). Pressão elevada foi detectada por valores de pressão sistólica

ou diastólica no Percentil ≥ 90 e $< P 95$ e hipertensão se pelo menos uma estivesse no Percentil $\geq P 95$, de acordo com sexo, idade e altura. Nessa análise, considerou-se pressão elevada se pressão sistólica ou diastólica no Percentil ≥ 90 . Adolescentes com 13 anos ou mais foram classificados como hipertensos a partir de níveis similares aos de adultos (130/80 mmHg).³¹

PSG foi realizada de acordo com o método padrão previamente descrito,³² utilizando um instrumento digital BrainNet (EMSA, Rio de Janeiro, Brasil) para registro de eletroencefalograma (EEG; C4-A1, F4-A1, O2-A1), eletro-oculograma direito e esquerdo, eletromiografia submentoniana e tibial. O fluxo de ar foi medido por uma cânula nasal ligada a um transdutor de pressão (Ultima, BRAEBON, Kanada, Canadá). Esforço respiratório foi avaliada por pletismografia da indutância respiratória (QRIP, Braebon, Kanata, Canadá) e saturação de oxigênio por oximetria de pulso (XPOD, Nonin, Plymouth, MN, EUA). Pontuação do sono seguiu a Academia Americana de 2012.³³ Apneia foi definida como uma queda no fluxo de ar $\geq 90\%$ da linha de base durante dois ciclos respiratórios; hipopneia foi definida como uma queda no fluxo de ar $\geq 30\%$ do valor basal durante dois ciclos respiratórios, ao esforço (RERA) foi identificado pelo achatamento da onda inspiratória de pressão nasal durando durante dois ciclos respiratórios seguido por um despertar ≥ 3 s com retorno do fluxo traçando a sua forma normal. Calculou-se o IAH pelo número de apneias e hipopneias por hora do total de tempo de sono. Pacientes diagnosticados com distúrbios respiratórios outros que não AOS foram excluídos. Utilizaram-se dois pontos de corte para definir anormalidade na PSG, baseados em IAH $\geq 1,5$ ³⁴ e $\geq 5,0$.³⁵

Cálculo de tamanho da amostra e análise estatística

Calculou-se tamanho da amostra para avaliar as propriedades diagnósticas do questionário STOP-Bang e ESE comparativamente a AOS, considerando-se nível de confiança de 95% e poder de 80%. Uma amostra de 128 participantes seria necessária para detectar sensibilidade variando de 65-85% e especificidade de 10-50%, com razão não doentes: doentes de 1:1 ou 1:1,5. Caso a sensibilidade variasse de 75-92% e especificidade de 15-45%, o tamanho de amostra seria de 395 a 452 participantes. Portanto, definiu-se que seriam incluídos pelo menos 150

participantes, mas haveria inclusão do maior número possível de participantes elegíveis prevendo-se informações incompletas para algumas variáveis.

Buscando ampliar à aplicabilidade clínica do questionário STOP-Bang, da ESE e das queixas associadas a DRS (ronco observado, apneia observada e tempo de sono curto) na detecção de AOS, testaram-se três critérios de anormalidade para o questionário STOP-Bang e dois para IAH. Os dados foram expressos como média e desvio padrão (\pm DP) ou frequência (%). Calcularam-se as propriedades diagnósticas (sensibilidade e especificidade), além de probabilidade pós-teste positivo e valor preditivo negativo e as razões de verossimilhança positiva e negativa.³⁶ A probabilidade pré-teste foi determinada pela prevalência de AOS nessa amostra. Considerou-se como tendo relevância clínica testes com área sob a curva (AUC) $\geq 0,7$ e instrumento mais acurado aquele com AUC maior. Compararam-se as curvas *Receiver-Operating Characteristic* (ROC) obtidas com o questionário STOP-Bang e ESE utilizando-se um teste estatístico não paramétrico, o teste DeLong, no software EPIDAT (versão 3.1; Dirección Xeral de Saude Pública, Xunta de Galicia; OPS-OMS).³⁷ As AUCs ROC com valor igual a 1 indicam acurácia perfeita e valor de 0,5, sem poder discriminatório.

Adicionalmente, analisaram-se as associações de ronco observado e apneia observada, tempo de sono curto, questionário STOP-Bang e ESE com AOS, detectada por PSG. Calcularam-se as razões de prevalência (RP) com IC95% com subsequente ajuste para fatores de confusão (idade e sexo), utilizando-se regressão de Poisson modificada. Empregou-se valor $P < 0,05$ como sendo estatisticamente significativo. Análises foram realizadas no software SPSS, versão 18.0 (SPSS. Released 2009. PASW Statistics for Windows, Version 18.0. Chicago: SPSS Inc, Illinois, USA).

RESULTADOS

Foram arrolados 363 crianças e adolescentes entre 6-17 anos ($13,3 \pm 3,7$), sendo a população predominantemente masculina (62,5%). Tabela 1 mostra que ronco observado (28,4%), apneia observada (29,5%) e cansaço diurno frequente (62,5%) foram referidos com frequência. Aproximadamente 36% dos participantes apresentaram obesidade e um terço da população circunferência do pescoço aumentada para sexo e idade. Pressão elevada e hipertensão foram detectadas,

respectivamente, em 20,1 e 3,4% das crianças e adolescentes (Tabela 1). Aproximadamente 78% dos participantes apresentavam ESE positiva e 57% alto risco para AOS, detectada pelo questionário STOP-Bang. O tempo de duração do sono noturno, em média, foi $8,1 \pm 1,8$ horas em dias escolares e $9,5 \pm 1,8$ horas, em dias sem escola, com média de $8,5 \pm 1,5$ horas de sono noturno por semana.

Tabela 1 - Características dos participantes e queixas de distúrbios do sono [n=363]

	Media \pm SD ou n (%)
Idade (anos)	13,3 \pm 3,7
Meninos	227 (62,5)
Ronco habitual	103 (28,4)
Apneia observada	107 (29,5)
Tempo de sono curto (n = 346)	216 (59,5)
Cansaço diurno	227 (62,5)
Tempo de sono total (h)	8,5 \pm 1,5
Índice de massa corporal de obesidade*	130 (35,9)
Percentil > 95 de circunferência do pescoço*	116 (32,0)
Percentil \geq 90 e < P 95 de pressão sistólica ou diastólica**	70 (20,1)
Percentil \geq 95 de pressão diastólica ou diastólica**	12 (3,4)
Escala de sonolência de Epworth > 10 (n = 349)	282 (77,7)
Questionário STOP-Bang \geq 3	205 (56,5)

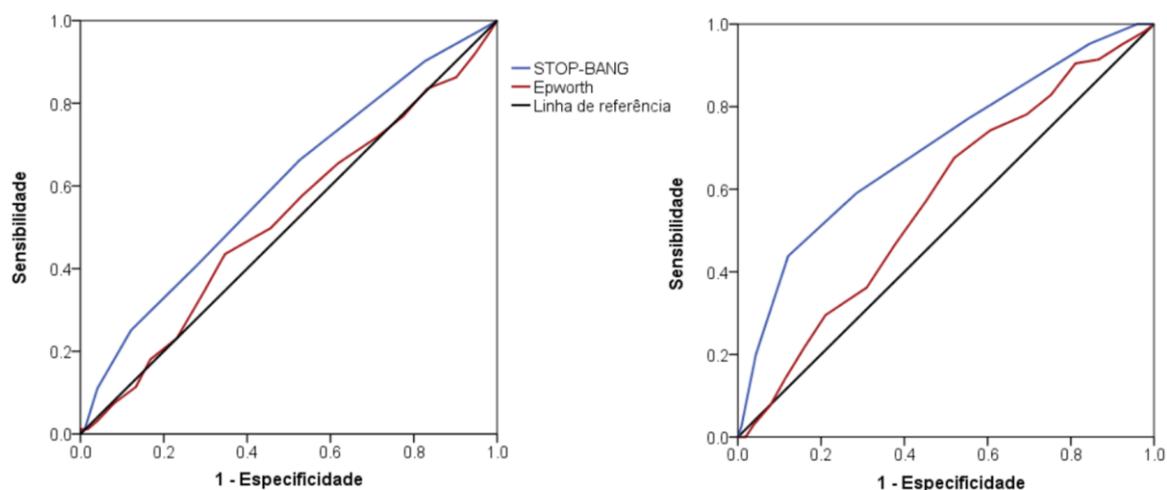
* Determinado de acordo com sexo e idade.

** Percentil determinado de acordo com sexo, idade e altura.

A Figura 1 mostra as curvas ROC para o questionário STOP-Bang e ESE para os dois critérios de AOS, em crianças e adolescentes. A comparação entre as curvas mostrou que o questionário STOP-Bang apresentou acurácia superior a da ESE, para os dois critérios de AOS.

Análise exploratória do efeito da idade sobre a AUC, mostrou que o questionário STOP-Bang não apresentou poder discriminatório para detectar AOS, determinada por IAHS \geq 5,0 em crianças e com 6-8 anos (AUC: 0,53; IC95: 0,36-0,69) e 9-12 anos (AUC: 0,64; IC95: 0,48-0,80), mas é discriminatório para adolescentes com 13-17 anos (AUC: 0,72; IC95%: 0,64-0,80). Considerando AOS definida pelo critério IAHS \geq 1,5, não houve poder discriminatório para nenhuma categoria de idade.

Figura 1 - Curva ROC *Receiver Operating Characteristic* para questionário STOP-Bang e escala de sonolência de Epworth. A esquerda para IAH $\geq 1,5$ e a direita para IAH $\geq 5,0$.



Legenda:

Área sob a curva ROC para IAH $\geq 1,5$: questionário STOP-Bang: 0,59 (0,53-0,65) e escala de Epworth: 0,52 (0,46-0,58), com valor P: 0,04.

Área sob a curva ROC para IAH $\geq 5,0$: questionário STOP-Bang: 0,68 (0,61-0,74) e escala de Epworth: 0,61 (0,54-0,68), com valor P: 0,04.

Baseado em valores de ponto de corte de STOP-Bang ≥ 3

Entre crianças e adolescentes com indicação de PSG, o IAH apresentou mediana de 1,8 e variou de zero a 94, sendo que 61% apresentavam IAH $\geq 1,5$, 24% IAH $\geq 5,0$ e 5% apresentavam IAH > 30 . Tabela 2 mostra que para participantes com IAH $\geq 1,5$, as queixas de ronco observado, apneia observada e tempo curto de sono apresentaram sensibilidade baixas, mas a maior parte dos participantes com ronco ou apneia observados seriam prováveis de terem AOS, detectada por PSG. A razão de verossimilhança positiva mostrou que ronco e apneia observados foram mais prováveis em participantes com do que sem AOS, sendo o relato de ronco mais útil do que o de apneia. Sono de duração curta não mostrou poder discriminatório para confirmar ou descartar AOS. O questionário STOP-Bang com anormalidade caracterizada por dois ou mais itens positivos apresentou maior sensibilidade do que os demais critérios. A ESE maior do que 10 apresentou sensibilidade adequada, mas as razões de verossimilhança mostram que tanto o teste positivo quanto um

negativo não acrescentam informação adicional a probabilidade pré-teste. A combinação de pelo menos um teste positivo, seja questionário STOP-Bang quanto a ESE, apresentou alta sensibilidade, mas especificidade muito baixa, e, portanto, as razões de verossimilhança indicam ausência de poder discriminatório adicional.

Em participantes com AOS detectados por $IAH \geq 5,0$, ausência de ronco e apneia observados e questionário STOP-Bang negativo tornam improvável o diagnóstico de AOS. No questionário STOP-Bang, entre os três pontos de corte para anormalidade, o teste com dois itens ou mais positivos foi o que apresentou maior sensibilidade (92%) e o teste com quatro itens positivos apresentou maior razão de verossimilhança positiva (2,0), sugerindo que é o mais útil para detectar AOS. A ESE apresentou alta sensibilidade (90%), mas considerando em conjunto com especificidade e razões de verossimilhança positiva e negativa resultam em baixa utilidade clínica.

Tabela 3 mostra uma associação direta de idade com AOS, detectada por $IAH \geq 5,0$, e independentemente de sexo. Meninos apresentaram prevalência 30% maior de AOS para o critério $IAH \geq 1,5$ do as meninas. Entre as queixas de DRS, ronco e apneia observados associaram-se a maior prevalência de AOS, independentemente de sexo, idade e do critério de anormalidade do IAH. Cansaço diurno frequente e tempo de sono curto não se associaram com AOS. Crianças e adolescentes com circunferência do pescoço e IMC elevados apresentaram maior prevalência de AOS, para critério $IAH \geq 5,0$, independentemente de sexo e idade. $ESE > 10$ se associou com AOS, determinado por $IAH \geq 5,0$. Questionário STOP-Bang com três itens anormais associou-se a prevalência 30% maior de AOS para $IAH \geq 1,5$ e 100% maior para $IAH \geq 5,0$, independentemente de idade.

Tabela 2 - Propriedades diagnósticas e probabilidades pós-teste (IC95%) para queixas de distúrbios do sono, Questionário STOP-Bang e ESE, individualmente e combinados comparativamente a AOS, utilizando dois critérios para anormalidade (IAH: $\geq 1,5$ e $\geq 5,0$)

	Sensibilidade (IC95%)	Especificidade (IC95%)	Probabilidade pós- teste positivo (IC95%)	Valor preditivo negativo (IC95%)	Razão de verossimilhança positiva (IC95%)	Razão de verossimilhança negativa (IC95%)
Critério 1 IAH $\geq 1,5$						
Ronco observado	35,3 (29,0-42,0)	82,4 (75,1-88,3)	75,7 (67,7-82,3)	45,0 (42,0-48,1)	2,0 (1,4-3,0)	0,8 (0,7-0,9)
Apneia observada	34,8 (28,6-41,5)	78,9 (71,2-85,3)	72,0 (64,0-78,7)	43,7 (40,6-46,9)	1,7 (1,1-2,4)	0,8 (0,7-0,9)
Tempo de sono curto	63,6 (56,7-70,2)	39,4 (31,2-48,1)	61,6 (57,5-65,5)	41,5 (35,1-48,3)	1,1 (0,9-1,2)	0,9 (0,7-1,2)
STOP-Bang						
≥ 2	86,9 (81,7-91,0)	19,0 (12,9-26,5)	62,5 (60,3-64,7)	48,2 (36,5-60,1)	1,1 (1,0-1,2)	0,7 (0,4-1,1)
≥ 3	62,4 (55,7-68,9)	52,8 (44,3-61,2)	67,3 (62,7-71,6)	47,5 (41,8-53,2)	1,3 (1,1-1,6)	0,7 (0,6-0,9)
≥ 4	38,0 (31,6-44,8)	73,2 (65,2-80,3)	68,9 (61,6-75,3)	43,1 (39,7-46,7)	1,4 (1,0-2,0)	0,9 (0,7-1,0)
Escala de Sonolência de Epworth > 10	81,0 (75,1-86,1)	19,0 (12,8-26,6)	60,6 (58,1-63,1)	39,4 (29,4-50,3)	1,0 (0,9-1,1)	1,0 (0,6-1,6)
STOP-Bang ≥ 3 ou Epworth > 10	87,8 (82,7-91,8)	12,0 (7,1-18,5)	60,8 (58,9-62,7)	38,6 (26,3-52,7)	1,0 (0,9-1,1)	1,0 (0,6-1,8)
Critério IAH $\geq 5,0$						
Ronco observado	50,0 (39,2-60,9)	78,6 (73,2-83,3)	42,7 (35,4-50,4)	83,1 (79,8-85,9)	2,3 (1,7-3,2)	0,6 (0,5-0,8)
Apneia observada	43,2 (32,7-54,2)	74,9 (69,4-79,9)	35,5 (28,7-43,0)	80,5 (77,2-83,3)	1,7 (1,3-2,4)	0,8 (0,6-0,9)
Tempo de sono curto	62,7 (51,3-73,0)	37,6 (31,8-43,8)	24,0 (20,8-27,7)	76,1 (69,9-81,5)	1,0 (0,8-1,2)	1,0 (0,7-1,4)
STOP-Bang						
≥ 2	92,1 (84,3-96,7)	17,8 (13,5-22,9)	26,4 (24,8-28,0)	87,5 (76,7-93,7)	1,1 (1,0-1,2)	0,5 (0,2-1,0)
≥ 3	72,7 (62,2-81,7)	48,7 (42,7-54,8)	31,2 (27,7-35,0)	84,8 (79,5-88,9)	1,4 (1,2-1,7)	0,6 (0,4-0,8)
≥ 4	54,6 (43,6-65,2)	73,1 (67,4-78,2)	39,3 (33,1-46,0)	83,4 (79,8-86,5)	2,0 (1,5-2,7)	0,6 (0,5-0,8)
Escala de Sonolência de Epworth > 10	90,4 (81,9-95,8)	21,9 (17,1-27,4)	26,6 (24,8-28,5)	87,9 (78,3-93,6)	1,2 (1,1-1,3)	0,4 (0,2-0,9)
STOP-Bang ≥ 3 ou Epworth > 10	93,2 (85,8-97,5)	13,8 (10,0-18,5)	25,7 (24,3-27,1)	86,4 (73,5-93,5)	1,1 (1,0-1,2)	0,5 (0,2-1,1)

Tabela 3 - Associação entre características dos participantes e síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) de acordo com IAH

	n	IAH $\geq 1,5$	RP (IC95%)*	IAH $\geq 5,0$	RP (IC95%)*
Idade (anos)					
6-8	72	48 (66,7)	1,0	12 (16,7)	1,0
9-12	85	53 (62,4)	0,9 (0,7-1,2)	16 (18,8)	1,1 (0,6-2,2)
13-17	206	120 (58,3)	0,9 (0,7-1,1)	60 (29,1)	1,7 (1,0-3,0)
Valor P			0,4		0,03 [#]
Sexo					
Meninas	136	71 (52,2)	1,0	26 (19,1)	1,0
Meninos	227	150 (66,1)	1,3 (1,1-1,5)	62 (27,3)	1,4 (0,9-2,1)
Valor P			0,01		0,09
Ronco observado					
Não	260	143 (55,0)	1,0	44 (16,9)	1,0
Sim	103	78 (75,7)	1,4 (1,2-1,6)	44 (42,7)	2,5 (1,8-3,5)
Valor P			< 0,001		< 0,001
Apneia observada					
Não	256	144 (53,9)	1,0	50 (19,5)	1,0
Sim	107	77 (72,0)	1,3 (1,1-1,5)	38 (35,5)	2,0 (1,4-2,8)
Valor P			0,003		< 0,001
Cansaço diurno frequente					
Não	136	84 (61,8)	1,0	30 (22,1)	1,0
Sim	227	103 (60,4)	1,0 (0,9-1,2)	58 (25,6)	1,0 (0,7-1,6)
Valor P			0,8		0,8
Tempo de sono curto					
Não	130	76 (58,5)	1,0	31 (23,8)	1,0
Sim	216	133 (61,6)	1,1 (0,9-1,3)	52 (24,1)	0,8 (0,6-1,3)
Valor P			0,3		0,4
Percentil de circunf. do pescoço					
≤ 95	247	150 (60,7)	1,0	53 (21,5)	1,0
> 95	116	71 (61,2)	1,1 (0,9-1,4)	35 (30,2)	1,7 (1,1-2,4)
Valor P			0,3		0,008
Índice de massa corporal					
Não	232	136 (58,6)	1,0	45 (19,4)	1,0
Sim	130	85 (65,4)	1,1 (0,9-1,3)	43 (33,1)	1,9 (1,3-2,7)
Valor P			0,4		0,001
Percentil de pressão arterial					
≤ 90	150	87 (58,0)	1,0	31 (20,7)	1,0
> 90	213	134 (62,9)	1,1 (0,9-1,3)	57 (26,8)	1,2 (0,8-1,7)
Valor P			0,3		0,5
Escala de sonolência de Epworth					
≤ 10	66	40 (60,6)	1,0	8 (12,1)	1,0
> 10	282	171 (60,6)	1,0 (0,8-1,3)	76 (26,6)	2,0 (1,0-3,9)
Valor P			0,9		0,047
STOP-Bang ≥ 3					
Não	158	83 (52,5)	1,0	24 (15,2)	1,0
Sim	205	138 (67,3)	1,3 (1,1-1,5)	64 (31,2)	2,0 (1,3-3,1)
Valor P			0,004		0,001

* Razão de Prevalência ajustada para idade (categorizada em 6-8, 9-12 e 13-17) e sexo.

[#] Valor P para tendência.

DISCUSSÃO

Esse estudo caracterizou o desempenho diagnóstico de duas queixas frequentes entre pacientes com DRS – ronco e apneia observados – assim como de dois testes usualmente empregados na investigação de AOS – questionário STOP-Bang e ESE, além de testar dois critérios para anormalidade na PSG noturna.^{5,38} A avaliação mostrou que AOS foi mais frequentemente detectada entre crianças e adolescentes com ronco ou apneia observados, para anormalidade no IAH $\geq 1,5$. Quando utilizado IAH $\geq 5,0$, na ausência de ronco e apneia observados, AOS tornou-se mais improvável.

A razão de verossimilhança positiva mostrou melhor desempenho no questionário STOP-Bang ≥ 3 e ≥ 4 , para ambos os critérios de AOS. Contudo, o questionário STOP-Bang com quatro ou mais itens positivos foi mais provável de identificar AOS detectada por IAH $\geq 5,0$. A análise de desempenho diagnóstico foi mais informativa do que a caracterização de associação e significância estatística. Mesmo assim, verificaram-se associações positivas e independentes entre AOS detectada pelo PSG e alto risco de AOS, ESE e sintomas de DRS, exceto para cansaço diurno frequente e tempo de sono curto.

O questionário STOP-Bang não apresentou desempenho diagnóstico adequado para ser utilizado no rastreamento de AOS em crianças com 6-17 anos. Análise de AUC em crianças com 13-17 anos apresentou poder discriminatório para AOH $\geq 5,0$. Nos adolescentes, maior acurácia da AUC possivelmente deva-se a semelhança com o fenótipo de adulto. Poucos estudos avaliaram o desempenho do questionário STOP-Bang na infância. No estudo que desenvolveu o *teen* STOP-Bang¹³ foram analisadas crianças que participavam de estudo de apneia do sono em população americana de Tucson, submetidas à PSG domiciliar ao longo do tempo, durante o qual 176 tornaram-se adolescentes. Diferentemente do presente estudo, os participantes tinham baixa prevalência de AOS e, também, foi usado o IAH $\geq 1,5$ como critério de anormalidade. Naquele estudo, 8% das crianças apresentavam AOS, prevalência muito inferior a observada nesse estudo (61%) decorrente de diferenças na população em estudo. No presente trabalho, testou-se ainda o critério de anormalidade através de IAH $\geq 5,0$, uma vez que a amostra incluiu um número

substancial de participantes com número elevado de apneias por hora. Esse segundo ponto de corte para anormalidade do IAH reduziu substancialmente a prevalência (24%), resultado similar ao observado no estudo de Chervin *et al.*³⁵ Estimativa do escore do questionário STOP-Bang envolveu diferenças metodológicas em outros aspectos, como critério de anormalidade para IMC, número de aferições e pontos de corte para pressão arterial e circunferência do pescoço, além da inclusão de pergunta sobre desempenho acadêmico. Essas características, possivelmente, explicam ainda as diferenças no desempenho diagnóstico do questionário STOP-Bang entre os dois estudos.

Considerando-se que sensibilidade e especificidade do teste não dependem de prevalência, o questionário STOP-Bang com positividade de dois ou mais itens também poderia ser utilizado para detectar AOS em outras populações, pelos dois critérios de anormalidade do IAH. Além disso, em populações pediátricas com sintomas para quem a PSG poderia ser indicada, o resultado negativo do teste sob qualquer critério de anormalidade, tornaria o diagnóstico improvável. Em populações pediátricas gerais, nas quais a prevalência de AOS é baixa, mesmo um teste sensível como o questionário STOP-Bang com dois itens ou mais positivos, crianças e adolescentes teriam baixa probabilidade de ter a doença. Por outro lado, AOS seria improvável naqueles com um teste negativo.

Outro estudo,³⁹ embora desenvolvido para testar outra escala de alto risco para apneia, também avaliou questionário STOP-Bang e realizou a análise em amostra de 69 crianças, mas com descrição sumária das características, sem detalhar a pontuação de ronco e apneia observados, utilizando hipertensão autoreferida e valores absolutos para IMC e circunferência do pescoço. Embora tenha usado o mesmo critério de AOS (IAH $\geq 1,5$) que o adotado no presente estudo, não esclareceu o ponto de corte usado para definir anormalidade no STOP-Bang.

ESE adaptada para crianças (ESE-CHAD) permitiu avaliação mais ampla de parâmetros de sonolência através de um teste simples e útil. As modificações nos itens que adequam o teste à rotina de indivíduos mais jovens não tiveram impacto sobre a escala, sendo considerada e válida e confiável para uso em adolescentes masculinos e femininos, entre 12-18 anos. Embora a ESE-CHAD possa ser utilizada

de maneira semelhante a ESE, e tenha limitações semelhantes^{23,40-42} são necessários estudos para validar o ESE-CHAD em crianças menores de 12 anos. Estudos futuros também deveriam investigar pontos de corte para anormalidade em crianças e adolescentes em vez de usar o empregado em adultos.⁴³

Embora a utilização de escalas para predição de diagnóstico de AOS já tenha sido abordada, há escassez de evidências consistentes para recomendar ou refutar seu uso. Isso deve-se, em parte, a heterogeneidade dos métodos e falta de padronização dos instrumentos. Com esse estudo, não se pretende substituir a PSG por uma escala, mas aprimorar a seleção de pacientes pediátricos para serem investigados. Elas podem ser usadas para rastreamento de alto risco de AOS e, a partir disso, selecionar mais adequadamente candidatos a PSG. Mais recentemente, outros fatores relacionados aos DRS (incluindo obesidade e duração insuficiente do sono) tem sido avaliados como potenciais contribuintes para sintomas neurocomportamentais em crianças.^{11,44} A identificação de pacientes em risco de AOS poderia potencialmente reduzir a taxa de complicações relacionadas à doença.⁴⁵ Estudos subsequentes deveriam testar parâmetros derivados da PSG como gravidade da doença, determinando o número de episódios apneicos necessários para causar dano e o papel da hipopneia por hora na gravidade da doença.^{46,47} Entre as alternativas propostas, a despeito do IAH, tem sido sugeridas avaliações de ronco e suas repercussões sobre a função cognitiva em crianças com apneia.⁴⁸ O IAH, definido na PSG, não é preditor de alterações cognitivas e comportamentais.

Algumas potenciais limitações deveriam ser consideradas na interpretação dos resultados. O emprego de dois critérios de anormalidade na PSG demonstra a falta de evidências robustas para sua escolha de critério único. Abordagem diagnóstica utilizando instrumentos como os questionários STOP-Bang e ESE constituem simplificações que visam ampliar sua utilização na população pediátrica. O questionário STOP-Bang adaptado para crianças e adolescentes, torna sem sentido a pontuação dada para idade maior do que 50 anos, na versão original do questionário STOP-Bang para uso em adultos. Contudo, não foi testada outra alternativa além da pergunta sobre problemas acadêmicos, inserida na validação do instrumento.⁴⁹ Dessa forma, os pontos de corte para anormalidade no questionário STOP-Bang, usados no presente estudo e no *teen* STOP-Bang, podem não

apresentar o mesmo significado. Além disso, a definição de duração do sono curto varia entre estudos, assim como os critérios usados. Tentamos minimizar o problema utilizando o número de horas de sono em dias de escola e de finais de semana no cálculo do tempo de sono total e, a partir desse aplicar o critério recomendado.²⁵ Apesar das limitações, há aspectos positivos a serem destacados, como o arrolamento de uma amostra relativamente grande de crianças e adolescentes, com amplo espectro de idade e de IAH. Além disso, foram empregados critérios validados e atuais para definição de variáveis como obesidade e pressão elevada. Avaliaram-se ainda parâmetros clínicos (ronco, apneia e duração do tempo de sono) e questionários utilizados na assistência, sendo possível confirmar que questionário STOP-Bang é um instrumento útil e aplicável por não especialistas em avaliação ambulatorial.

Portanto, pode-se concluir que rastreamento de alto risco de AOS e sonolência diurna frequente, pode ser feito empregando-se os questionários STOP-Bang e ESE. O resultado negativo no questionário STOP-Bang ser útil para redimensionar indicações para PSG e diagnóstico de AOS. A anormalidade no IAH, obtido na PSG, deveria ser determinado por mais do que um critério.

Referências

1. Guilleminault C, Eldridge FL, Simmons FB, Dement WC. Sleep apnea in eight children. *Pediatrics*. 1976;58:23-30.
2. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5:242-52.
3. Brietzke 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;134:979-84.
4. Kaemingk KL, Pasvogel AE, Goodwin JL, Mulvaney SA, Martinez F, Enright PL, *et al*. Learning in children and sleep disordered breathing: findings of the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea (tuCASA) prospective cohort study. *J Int Neuropsychol Soc*. 2003;9:1016-26.
5. Bourke R, Anderson V, Yang JS, Jackman AR, Killedar A, Nixon GM, *et al*. Cognitive and academic functions are impaired in children with all severities of sleep-disordered breathing. *Sleep Med*. 2011;12:489-96.
6. Hannon TS, Rofey DL, Ryan CM, Clapper DA, Chakravorty S, Arslanian SA. Relationships among obstructive sleep apnea, anthropometric measures, and neurocognitive functioning in adolescents with severe obesity. *J Pediatr*. 2012;160:732-35.
7. Perfect MM, Archbold K, Goodwin JL, Levine-Donnerstein D, Quan SF. Risk of behavioral and adaptive functioning difficulties in youth with previous and current sleep disordered breathing. *Sleep*. 2013;36:517-25.
8. Abreu CB, Fuchs SC, Pascoto GR, Weber R, Guedes MC, Pignatari SS, *et al*. Effect of adenotonsillectomy on visual attention tests among children with sleep-disordered breathing: a controlled prospective cohort study. *Clin Otolaryngol*. 2013;38:487-93.
9. Li Z, Celestin J, Lockey RF. Pediatric Sleep Apnea Syndrome: An Update. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2016;4:852-61.
10. Juliano ML, Machado MA, de Carvalho LB, Zancanella E, Santos GM, do Prado LB, *et al*. Polysomnographic findings are associated with cephalometric measurements in mouth-breathing children. *J Clin Sleep Med*. 2009;5:554-61.
11. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth*. 2010;57:423-38.
12. Kadmon G, Shapiro CM, Chung SA, Gozal D. Validation of a pediatric obstructive sleep apnea screening tool. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013;77:1461-64.

13. Combs D, Goodwin JL, Quan SF, Morgan WJ, Parthasarathy S. Modified STOP-Bang Tool for Stratifying Obstructive Sleep Apnea Risk in Adolescent Children. *PLoS ONE*. 2015;10:e0142242.
14. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, *et al*. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130:576-84.
15. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, *et al*. Diagnostic accuracy of the Berlin questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth sleepiness scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2016;36:57-70.
16. Owens JA, Mehlenbeck R, Lee J, King MM. Effect of Weight, Sleep Duration, and Comorbid Sleep Disorders on Behavioral Outcomes in Children With Sleep-Disordered Breathing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162:313-21.
17. Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004;114:768-75.
18. Moraleda-Cibrián M, O'Brien LM. Sleep duration and body mass index in children and adolescents with and without obstructive sleep apnea. *Sleep Breath*. 2014;18:555-61.
19. Goodwin JL, Kaemingk KL, Fregosi RF, Rosen GM, Morgan WJ, Sherril DL, *et al*. Clinical outcomes associated with sleep-disordered breathing in Caucasian and Hispanic children:the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *Sleep*. 2003;26:587-91.
20. Bass JL, Corwin M, Gozal D, Nishida H, Parker S, Schonwald A, *et al*. The effect of chronic intermittent hypoxia on cognition in childhood. A review of evidence. *Pediatrics*. 2004;114:805-16.
21. Beebe DW, Ris MD, Kramer ME, Long E, Amin R. The association between sleep disordered breathing, academic grades, and cognitive and behavioral functioning among overweight subjects during middle to late childhood. *Sleep*. 2010;33:1447-56.
22. Dale L. Smith, David Gozal, Scott J. Hunter, Leila Kheirandish-Gozal. Frequency of snoring, rather than apnea-hypopnea index, predicts both cognitive and behavioral problems in young children. *Sleep Med*. 2017;34:170-78.
23. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009;35:877-83.
24. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep*. 1991;14:540-45.

25. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, Don Carlos L, *et al.* National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health*. 2015;1:40-43.
26. WHO Child Growth Standards: length/height-for-age, weight-for-age, weight-for-length, weight-for-height and body mass index-for-age: Methods and development. Geneva: WHO, 2006.
27. de Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ*. 2007;85:660-67.
28. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009.
29. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Abridged ed. Champaign, Ill: Human Kinetics Books; 1991. 90 p.
30. Katz SL, Vaccani JP, Clarke J, Hoey L, Colley RC, Barrowman NJ. Creation of a reference dataset of neck sizes in children: standardizing a potential new tool for prediction of obesity-associated diseases? *BMC Pediatrics*. 2014;14:159.
31. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR. SUBCOMMITTEE ON SCREENING AND MANAGEMENT OF HIGH BLOOD PRESSURE IN CHILDREN. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics*. 2017;140:e20171904.
32. Cassol CM, Martinez D, da Silva FA, Fischer MK, Lenz Mdo C, Bós ÂJ. Is sleep apnea a winter disease? Meteorologic and sleep laboratory evidence collected over 1 decade. *Chest*. 2012;142:1499-507.
33. Berry RB, Richard B, Gottlieb DJ, *et al.* The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications. Version 2.0. Darien, IL: Am Acad Sleep Med, 2012.
34. Witmans MB, Keens TG, Davidson Ward SL, Marcus CL. Obstructive hypopneas in children and adolescents: normal values. *Am J Res Crit Care Med*. 2003;168:1540.
35. Chervin RD, Hedger K, Dillon JE, Pituch KJ. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep Med*. 2000;1:21-32.
36. Fletcher RH, Fletcher SW. Tradução: Martins RM. *Epidemiologia clínica: elementos essenciais*. 4ed. Porto Alegre: Artmed, 2006.
37. DeLong ER, DeLong DM, Clarke-Pearson DL. Comparing the areas under two or more correlated receiver operating characteristic curves: a nonparametric approach. *Biometrics*. 1988;44:837-45.
38. Kim JK, Lee JH, Lee SH, Hong SC, Cho JH. Effects of sleep-disordered

- breathing on physical traits, school performance, and behavior of Korean elementary school students in the upper grade levels. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012;121:348-54.
39. Kadmon G, Chung SA, Shapiro CM. I'm sleepy: A short pediatric sleep apnea questionnaire. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78:2116-20.
 40. Miletin MS, Hanly P. Measurement properties of the Epworth Sleepiness Scale. *Sleep Med.* 2003;4:195-99.
 41. Kendzerska T, Smith P, Brignardello-Petersen R, Leung RS, Tomlinson GA. Evaluation of the measurement properties of the Epworth Sleepiness Scale: a systematic review. *Sleep Med Rev.* 2014;18:321-31.
 42. Nishiyama T, Mizuno T, Kojima M, Suzuki S, Kitajima T, Ando KB, *et al.* Criterion validity of the Pittsburgh sleep quality index and Epworth Sleepiness Scale for the diagnosis of sleep disorders. *Sleep Med.* 2014;15:422-29.
 43. Kitty C. Janssen, Sivanes Phillipson, Justen O'Connor, Murray W. Johns. Validation of the Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents using Rasch analysis. *Sleep Med.* 2017;33:30-35.
 44. Beebe DW, Lewin D, Zeller M, McCabe M, MacLeod K, Daniels SR, *et al.* Sleep in overweight adolescents: shorter sleep, poorer sleep quality, sleepiness, and sleep-disordered breathing. *J Pediatr Psychol.* 2007;32:69-79.
 45. Liao P, Yegneswaran B, Vairavanathan S, Zilberman P, Chung F. Postoperative complications in patients with obstructive sleep apnea: a retrospective matched cohort study. *Can J Anesth.* 2009;56:819-28.
 46. Lewin DS, Rosen RC, England SJ, Dahl RE. Preliminary evidence of behavioral and cognitive sequelae of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med.* 2002;3:5-13.
 47. O'Brien LM, Holbrook CR, Mervis CB, Klaus CJ, Bruner JL, Raffield TJ, *et al.* Sleep and neurobehavioral characteristics of 5- to 7-year-old children with parentally reported symptoms of attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics.* 2003;111:554-63.
 48. Smith DL, Gozal D, Hunter SJ, Kheirandish-Gozal L. Frequency of snoring, rather than apnea-hypopnea index, predicts both cognitive and behavioral problems in young children. *Sleep Med.* 2017;34:170-78.
 49. Goodwin JL, Kaemingk KL, Mulvaney SA, Morgan WJ, Quan SF. Clinical screening of school children for polysomnography to detect sleep-disordered breathing – the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *J Clin Sleep Med.* official publication of the American Academy of Sleep Medicine. 2005;1:247-54.

ARTIGO 3

FENÓTIPOS DE AGREGAÇÃO DE DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO EM PARES DE MÃE-CRIANÇA

**Fenótipos de agregação de distúrbios respiratórios do sono
em pares de mãe-criança**

Cassiana B. Abreu¹, Wania E. Cechin¹, Giovana B. Donato¹, Denis Martinez¹, Flávio D. Fuchs^{1,2}, Aldo C. Stamm³, Sandra C. Fuchs^{1,2}

¹ Postgraduate Studies Program in Cardiology, School of Medicine, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brasil.

² Division of Cardiology, Hospital de Clinicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

³ Hospital Edmundo Vasconcelos, São Paulo, SP, Brasil

Resumo

Introdução

Padrões de sono são influenciados por fatores biológicos e ambientais. Mães e filhos parecem ter características de sono reciprocamente afetadas, influenciando comportamentos, funcionamento geral e saúde da família. Contudo, há escassez de evidências sobre a relação entre sono da criança e dos pais, principalmente em estudos realizados na população geral.

Objetivos

Avaliar a agregação familiar de distúrbios respiratórios do sono (DRS), detectada pelo questionário STOP-Bang (alto risco para apneia obstrutiva do sono – AOS), Escala de Sonolência de Epworth (ESE) e por duração do sono em crianças e suas progenitoras.

Métodos

Realizou-se análise transversal de características de mães e crianças, as quais fazem parte de uma coorte de nascimentos de Passo Fundo, RS, Brasil. Participantes foram entrevistados utilizando-se questionário padronizado que incluía características biológicas, socioeconômicas, estilo de vida e escalas para avaliação de DRS (STOP-Bang, ESE e duração do sono). Definiu-se anormalidade dos testes por STOP-Bang ≥ 3 e ESE > 10 (sonolência diurna excessiva). Avaliou-se a prevalência de DRS em mães e filhos e características associadas através da razão de prevalência (RP) e IC95%, ajustadas para fatores de confusão. Além disso, analisou-se alto risco para AOS na mãe associado ao questionário STOP-Bang positivo na criança, assim como sintomas de DRS e ESE.

Resultados

Entre 425 pares de mães e crianças com $28,8 \pm 2,7$ e $8,5 \pm 0,4$ anos, respectivamente, observou-se positividade de 7,3% no questionário STOP-Bang e 18,8 na ESE entre mulheres e 17,2% e 9,4%, respectivamente, entre crianças. Análise multivariada mostrou agregação de DRS entre mães e crianças, sendo que ronco materno aumentou 1,5 vezes o risco na criança e 1,9 vezes a prevalência de alto risco para AOS. Alto risco de AOS nas mães, detectado pelo questionário STOP-Bang, elevou em cerca de duas vezes a prevalência nas crianças, independentemente de fatores de confusão. Da mesma forma, sonolência materna excessiva duplicou o risco de sonolência excessiva nas crianças.

Conclusões

Fenótipos de agregação de DRS e de alto risco para AOS podem ser detectados em mães e filhos. A investigação de tais fenótipos em mães e filhos pode agilizar o diagnóstico precoce e contribuir para redução de consequências deletérias.

Palavras-chave: Agregação familiar; Apneia; Distúrbios respiratórios do sono; STOP-Bang; Epworth - crianças, mães.

INTRODUÇÃO

A prevalência de distúrbios respiratórios do sono (DRS) em crianças e adultos é relativamente elevada,^{1,2} aumentando o risco de morbidade³⁻⁶ e afetando a qualidade de vida.^{7,8} Padrões de sono são influenciados por fatores biológicos e ambientais.⁹ Entre canadenses, 65% dos pais de crianças em idade escolar referiram dormir menos do que o necessário, 46% informaram serem acordados pelo(a) filho(a), sendo que para 26% dos pais isso ocorria em 1,4 noites por semana e para 62% a perda era de 1 a 30 minutos de sono por noite.¹⁰ Embora o padrão do sono de pais e filhos pareça ser afetado mutuamente e influenciar comportamento, funcionamento geral e saúde da família,¹⁰⁻¹³ poucos estudos analisaram a relação entre sono da criança vs. sono dos pais¹⁰ e alguns avaliaram participantes portadores de doenças crônicas, preterindo a população geral. Adicionalmente, a investigação de apneia obstrutiva do sono (AOS) é dificultada pelos métodos diagnósticos empregados e por diferenças na determinação de anormalidade ao utilizar índice de apneia-hipopneia (IAH), obtido em polissonografia (PSG),^{14,15} particularmente em crianças.

Deteção precoce de DRS poderia ser benéfico para reduzir a morbidade em crianças, agilizando a instituição de tratamento e minimizando o prejuízo causado nos pais. Contudo, limitações de custos e disponibilidade dificultam o emprego rotineiro de PSG, retardando o diagnóstico da condição em crianças.^{16,17} Dessa forma, o uso de instrumentos validados para rastreamento de síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) parece ganhar espaço na abordagem de distúrbios do sono.¹⁸ Questionário STOP-Bang modificado para crianças e adolescentes se mostrou útil em estratificar o risco de AOS, otimizando a necessidade de PSG.¹⁹

Contudo, poucos estudos avaliaram a associação entre DRS em crianças e seus familiares.^{20, 21} Informações sobre DRS em familiares poderia contribuir para o diagnóstico precoce de AOS, mas perguntas sobre ronco, apneia e sonolência diurna excessiva nos pais não fazem parte das recomendações de rastreamento e há falta de estudos avaliando essa associação. Portanto, avaliaram-se as associações entre DRS em crianças em idade escolar e suas progenitoras em amostra representativa das crianças nascidas em Passo Fundo em 2002.

PARTICIPANTES E MÉTODOS

Delineamento e população em estudo

Realizou-se análise transversal de mães e crianças que fazem parte de uma coorte de nascimentos em Passo Fundo, RS.

Mães adolescentes e adultas jovens, com menos de 25 anos foram arroladas no parto e as crianças avaliadas no nascimento e as residentes na cidade de Passo Fundo foram reavaliadas quando as crianças estavam no primeiro ou segundo ano do ensino fundamental. Incluíram-se 529 mulheres e seus recém-nascidos e 451 mães e crianças foram avaliadas no seguimento, em 2009. Selecionaram-se 442 pares de mães, com 20-34 anos, e crianças, com 6-9 anos de idade, para análise. Restringiu-se análise às mães biológicas, que viviam com os filhos, excluindo-se uma das crianças, se houvesse gemelares, participantes que apresentavam qualquer doença crônica grave, malformação craniofacial ou desordem neurocomportamental, sendo a amostra constituída por 425 pares de mães e crianças com informações completas.

As mães foram informadas sobre o objetivo do estudo e sobre o caráter voluntário da participação e aquelas que concordaram participar assinaram termo de consentimento.

Participantes foram avaliados utilizando-se questionário padronizado, para coleta de dados demográficos, socioeconômico, de estilo de vida, morbidade prévia, e as mães responderam a questionários sobre duração do sono, questionário STOP-Bang e Escala de Sonolência de Epworth (ESE) para avaliação de DRS e de seu filho.

O protocolo do estudo foi aprovado pelos Comitês de Ética do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (GPPG: 09-163) e do Hospital São Vicente de Paulo, em Passo Fundo, acreditados pelo *U.S. Office for Human Research Protections to an Institutional Review Board*. Artigo escrito de acordo com as diretrizes para relato de estudos observacionais que constam no STROBE (*Strengthening the reporting of observational studies in epidemiology*).

Variáveis em estudo

Avaliação do sono: o tempo de sono de mães e crianças foi calculado a partir de informações sobre o horário de dormir e acordar em dias de semana e finais de semana. O número médio de horas de sono em 24 horas foi calculado somando-se as horas de sono em dias de semana e em finais de semana, dividindo-se por sete. Subsequentemente, categorizou-se o tempo de sono como curto em ≤ 6 horas/noite nas mães e < 9 horas/noite nas crianças.²²

Ronco observado: as mães responderam sobre a presença de ronco observado em seu sono e no sono de seus filhos, através de perguntas feitas separadamente.

Apneia observada: as mães foram questionadas quanto a presença de apneia em seu sono e no sono de seus filhos e a frequência semanal. Foi considerada resposta positiva relato de apneia em três dias ou mais da semana.

Sonolência diurna: foi avaliada pela ESE, sendo constituído por oito questões sobre a probabilidade de adormecer em situações cotidianas,²³ com pontuações variando de 0-24. Em adultos, uma pontuação de ESE > 10 indica sonolência diurna excessiva. O mesmo instrumento foi usado em crianças^{24, 25} em versão modificada. Entre as modificações, incluem-se a remoção da referência ao álcool do item 7 alterado para 'sentar-se calmamente após o almoço' e especificar 'uma sala de aula na escola' como local público no item 3. O item 8 foi substituído por 'sentar e comer uma refeição' em vez de 'em um carro, enquanto parado no trânsito por alguns minutos no tráfego'. ESE é considerado teste simples e útil para administrar em crianças.²⁵

Alto risco para AOS

Utilizou-se o questionário STOP-Bang, composto por oito itens com respostas dicotômicas, sendo quatro originárias do questionário STOP, que avalia ronco audível fora do quarto (S: *loudly snoring*), cansaço (T: *tired*), apneia (O: *stop breathing*), pressão arterial (P: *blood pressure*). As outras quatro questões referem-se a IMC (B: *BMI*), idade (A: *age*), pescoço (N: *neck circumference*), sexo (G: *gender*).

No total, a pontuação varia entre 0 e 8, sendo a partir de 3 pontos observado risco intermediário a alto para AOS grave.^{26,27} O questionário possui sensibilidade elevada e é facilmente aplicado,¹⁸ possuindo valor preditivo negativo de 93% para AOS moderada e 96% para AOS grave.²⁸

Utilizou-se o mesmo instrumento para crianças,¹⁹ com uma modificação que inclui a supressão da questão referente a idade maior que 50 anos e sem substituição desse item por problemas acadêmicos (seu filho tem problemas de aprendizagem?).

A versão modificada do questionário STOP-Bang em crianças e adolescentes (teen STOP-Bang),¹⁹ apresenta sensibilidade moderada, valor preditivo negativo elevado para detectar AOS²⁸, além de ser facilmente aplicado.^{18,29} Consideraram-se positivas respostas frequentemente ou quase sempre para ronco observado, apneia observada e cansaço diurno.

Variáveis demográficas, socioeconômicas e estilo de vida: idade foi calculada pela diferença entre data de nascimento e data da avaliação; cor da pele foi auto-referida; educação foi determinada pelo número de anos completos com aprovação; trabalho materno atual foi determinado pelo exercício de qualquer atividade remunerada no mês anterior à entrevista. Entre as características de estilo de vida, investigou-se tabagismo pelo relato de ter fumado pelo menos 100 cigarros durante a vida e continuar fumando.³⁰ Atividade física foi investigada utilizando-se o Questionário Internacional de Atividade Física (IPAQ, versão curta), calculando-se a execução de menos do que 150 minutos por semana.

Variáveis antropométricas: peso e altura foram aferidos ao final da aplicação dos questionários, em duplicata. Peso (kg) foi medido com o indivíduo usando roupas leves e pés descalços, em uma balança eletrônica (Plenna®, modelo TINN 00088 Plenna – S.A., São Paulo, Brasil), e altura (cm) foi medida de forma padronizada utilizando-se estadiômetro, sendo obtida a média de duas aferições. O índice de massa corporal (IMC) foi calculado como peso, em quilogramas, dividido pela altura, em metros ao quadrado. Para mães, considerou-se obesidade $IMC \geq 30 \text{ kg/m}^2$.²⁷

Em crianças, peso, altura, data de nascimento e da entrevista foram incluídos no programa Anthroplus para cálculo do seu estado nutricional, através do IMC para sexo e idade, sendo considerada obesidade valores ≥ 2 desvio padrão da mediana (Percentil 97)³¹ das novas curvas estabelecidas como padrão pela Organização Mundial da Saúde (OMS).

Circunferência pescoço foi aferida utilizando fita inelástica aplicada ao redor do pescoço, logo abaixo da proeminência laríngea, perpendicularmente ao longo do eixo do pescoço.³² Para crianças, o Percentil 95 da circunferência do pescoço, para sexo e idade, foi determinado através de dados de referência internacional.³³

No cálculo do STOP-Bang para mães, utilizou-se circunferência cervical aumentada, valores superiores a 40 cm.³⁴

Pressão arterial foi medida quatro vezes durante a entrevista, de forma padronizada, utilizando-se monitor oscilométrico automático validado (OMRON-CP705, Dupont, França).³⁵ Hipertensão foi caracterizada por pressão arterial $\geq 140/90$ mmHg, a partir da média de três aferições, sendo descartada a primeira, ou a utilização de medicação anti-hipertensiva.³⁵ Em crianças, utilizou-se o mesmo equipamento, mas com manguito apropriado a circunferência braquial. Calculou-se média utilizando-se as duas aferições com menores valores e os percentis de pressão arterial com base em sexo, idade e altura, sendo considerada pressão arterial elevada valores $> P95$.³⁶

Análise estatística

Análise descritiva foi apresentada através de valores absolutos e percentagens para variáveis categóricas e variáveis contínuas foram expressas em médias e desvios padrões. Avaliaram-se as associações entre características dos participantes e alto risco para AOS utilizando-se o questionário STOP-Bang, separadamente para mães e crianças, através de regressão de Poisson modificada e cálculo da razão de prevalência (RP) e IC95%, ajustada para fatores de confusão. Incluíram-se idade e cor da pele como fatores de confusão maternos e atividade física para as crianças. Análises do questionário STOP-Bang em crianças não incluíram sexo e obesidade como fator de confusão porque fazem parte da

pontuação nessa escala. A associação de DRS entre pares de mãe-criança foi baseada em características maternas (exposições) e variáveis relacionadas a alto risco para AOS na criança, calculando-se as prevalências e RP (IC95%) ajustadas para fatores de confusão. Considerou-se valor $P < 0,05$ como sendo estatisticamente significativo. Para análise dos dados foi usado o software SPSS versão 18.0 (SPSS, versão 18,0, Chicago: SPSS Inc, Illinois, USA).

RESULTADOS

Foram arroladas 444 mães e crianças, constituindo-se 425 pares provenientes da coorte de nascimentos da cidade de Passo Fundo, RS, reavaliadas quando as crianças ingressaram no colégio. A Tabela 1 mostra que as mães tinham, em média, $28,8 \pm 2,7$ anos e as crianças $8,5 \pm 0,4$ anos. Em relação aos sintomas, embora quase metade das mães referisse ronco, apenas 6,1% referiu ronco audível. Entre crianças, praticamente metade apresentava ronco e 8,2% ronco audível. A positividade no questionário STOP-Bang foi marcante entre crianças (17,2% vs. 7,3%) enquanto a ESE foi nas mães (18,8% vs. 9,4%).

Entre as características associadas com alto risco de AOS, a Tabela 2 mostra que mães com 30-34 anos apresentaram risco cerca de três vezes maior do que as com 20-26 anos, independentemente de cor da pele e idade. As demais características maternas não se associaram com alto risco de AOS, independentemente de fatores de confusão. Em crianças, sexo masculino e alto risco para AOS foi analisada recalculando-se o STOP-Bang sem a variável sexo, não sendo identificada associação significativa independentemente de idade e cor da pele da mãe e de atividade física da criança. As demais características também não se associaram significativamente com risco aumentado de AOS.

Observa-se, na Tabela 3, que a prevalência de ronco nas mães associou-se a maior prevalência de ronco e STOP-Bang positivo nos filhos. Em mães com STOP-Bang positivo, observou-se maior prevalência de ronco e STOP-Bang de alto risco para AOS nos filhos. A ESE determinando sonolência excessiva nas mães associou-se apenas com maior prevalência de sonolência excessiva nas crianças.

A Tabela 4 apresenta a agregação de alto risco para AOS entre pares de mães e crianças, mostrando que ronco materno aumentou 1,5 vezes o risco de ronco e 1,9 vezes a prevalência de alto risco para AOS em crianças. Alto risco de AOS nas mães, detectado pelo questionário STOP-Bang, elevou em cerca de duas vezes a prevalência nas crianças, independentemente de fatores de confusão. Da mesma forma, sonolência materna excessiva duplicou a sonolência nas crianças.

Tabela 1 - Características das crianças e suas mães

	Mães n = 425	Crianças n = 425
Idade (anos)	28,8 ± 2,7	8,5 ± 0,4
Escolaridade (anos)	8,3 ± 3,1	2,4 ± 0,9
Trabalho materno	263 (61,9)	–
Tabagismo materno	127 (29,9)	–
Atividade física < 150 min/sem	172 (40,5)	141 (33,2)
Ronco observado	169 (39,8)	204 (48,0)
Componentes do STOP		
Ronco audível fora do quarto	26 (6,1)	35 (8,2)
Acorda cansada ≥ 3 dias por semana	186 (43,8)	62 (14,6)
Apneia observada	33 (7,8)	39 (9,2)
Hipertensão* ou uso de anti-hipertensivo	38 (8,9)	62 (14,6)
Componentes do BANG		
Sexo masculino	–	223 (52,5)
Obesidade*	97 (22,8)	54 (12,7)
Circunferência do pescoço ≥ 40 cm ou Percentil > 95*	19 (4,5)	121 (28,5)
STOP-Bang ≥ 3	31 (7,3)	73 (17,2)
Escala de Sonolência de Epworth > 10	80 (18,8)	40 (9,4)

* Em crianças, os pontos de corte foram estabelecidos por sexo e idade (detalhes em métodos).

Tabela 2 - Associação entre características de mães e crianças com alto risco de AOS

Mães (n = 425)	n	STOP-Bang ≥ 3	RP (IC95%)* ^f
Idade (anos)			
20-26	127	5 (3,9)	1,0
27-29	143	7 (4,9)	1,2 (0,4-3,7)
30-34	155	19 (12,3)	3,0 (1,1-7,9)
Valor P		0,01	0,02
Cor da pele			
Não branca	147	7 (4,8)	1,0
Branca	278	24 (8,6)	1,7 (0,8-3,9)
Valor P		0,14	0,2
Escolaridade (anos)			
10-18	183	10 (5,5)	1,0
< 10	242	21 (8,7)	1,9 (0,9-3,9)
Valor P		0,2	0,1
Trabalho materno			
Não	162	15 (9,3)	1,0
Sim	263	16 (6,1)	0,6 (0,3-1,3)
Valor P		0,2	0,2
Tabagismo atual			
	172		
Sim	127	6 (4,7)	1,0
Não	298	25 (8,4)	1,5 (0,6-3,8)
Valor P		0,18	0,3
Atividade física < 150 min/sem			
Não	253	18 (7,1)	1,0
Sim	172	13 (7,6)	1,0 (0,5-2,0)
Valor P		0,9	0,9
Crianças (n = 425)			
Sexo			
Meninas	202	17 (8,4)	1,0**
Meninos	223	26 (11,7)	1,3 (0,7-2,3)
Valor P		0,3	0,4
Idade (anos)			
6-7	51	6 (11,8)	1,0
8	333	34 (10,2)	1,2 (0,6-2,5)
9	41	3 (7,3)	1,0 (0,4-2,7)
Valor P		0,8	0,7
Cor da pele			
Não branca	191	18 (9,4)	1,0
Branca	234	25 (10,7)	0,9 (0,6-1,4)
Valor P		0,7	0,6
Atividade física < 150 min/sem			
Não	284	63 (22,2)	1,0
Sim	141	19 (13,5)	0,7 (0,4-1,1)
Valor P		0,03	0,09

* Para mães RP ajustada para idade, cor da pele das mães.

** Variável STOP-Bang recalculada sem sexo.

^f Para crianças: RP ajustada para idade e cor da pele da mãe e atividade física da criança.

Tabela 3 - Prevalência de distúrbios do sono em crianças, de acordo com a prevalência de distúrbios nas mães

Distúrbios do sono em mães	Distúrbios do sono em crianças		
	Ronco observado	STOP-Bang ≥ 3	Escala de sonolência de Epworth > 10
Ronco observado			
Não (n = 256)	102 (39,8)	31 (12,1)	24 (9,4)
Sim (n = 169)	102 (60,4)	42 (24,9)	16 (9,5)
Valor P	$< 0,001$	0,001	1,0
STOP-Bang			
< 3 (n = 385)	136 (44,6)	33 (10,8)	26 (8,6)
≥ 3 (n = 40)	68 (56,7)	40 (33,3)	14 (11,7)
Valor P	0,03	$< 0,001$	0,3
Escala de Sonolência de Epworth			
≤ 10 (n = 345)	163 (47,2)	62 (18,0)	27 (7,8)
> 10 (n = 80)	41 (51,3)	11 (13,8)	13 (16,3)
Valor P	0,5	0,4	0,02

Tabela 4 - Associação entre distúrbios do sono na mãe e distúrbios do sono na criança após controle de fatores de confusão [RP (IC95%)]

Distúrbios do sono maternos	Distúrbios do sono na criança		
	Ronco observado*	STOP-Bang ≥ 3 *	Escala de sonolência de Epworth > 10 *
Ronco observado			
Não	1,0	1,0	1,0
Sim	1,5 (1,3-1,8)	1,9 (1,3-2,9)	1,2 (0,7-2,1)
P	< 0,001	0,002	0,8
STOP-Bang ≥ 3			
Não	1,0	1,0	1,0
Sim	1,2 (0,9-1,7)	1,8 (1,0-3,3)	1,6 (0,6-4,2)
P	0,2	0,03	0,3
Escala de sonolência de Epworth > 10			
Não	1,0	1,0	1,0
Sim	1,1 (0,9-1,4)	0,8 (0,4-1,4)	2,1 (1,1-3,7)
P	0,5	0,4	0,02

* Razão de prevalência foi ajustada para idade e cor da pele da mãe e atividade física na criança.

DISCUSSÃO

Esse estudo foi capaz de identificar a agregação familiar de alto risco para AOS em mães jovens e seus filhos em amostra relativamente grande dos pares, originários de amostra representativa de coorte de nascimentos. A agregação foi identificada para sintomas de ronco e sonolência e alto risco no questionário STOP-Bang, independentemente de fatores de confusão. Até onde sabemos, nosso estudo é um dos poucos que aborda agregação familiar de DRS em amostra de base populacional e utilizando questionários para detectar alto risco. Outro estudo de base populacional que validou o questionário STOP-Bang em crianças, não investigou a concomitância de sintomas nos pais.¹⁹ Em outras abordagens, as análises foram direcionadas a interrelação de distúrbios do sono em crianças e seu impacto em distúrbios do sono nos progenitores. Nesses estudos, não houve caracterização de sintomas compartilhados por mães e crianças.¹⁰⁻¹³

A agregação de sintomas de distúrbios do sono entre pais e filhos parece plausível seja por transmissão genética de vulnerabilidade,^{37,38} como a própria AOS,³⁹ quanto pela perspectiva de que alterações de sono entre pais e filhos são recíprocas⁴⁰ e decorrentes de condições ambientais.^{13,41,42} Provavelmente, fatores ambientais e emocionais sejam mais relevantes do que os genéticos.^{41,43} Apesar do fator causal, o diagnóstico precoce e a instituição de tratamento adequado podem minimizar as repercussões sobre o desenvolvimento neurocognitivo e ponderal de crianças.^{44,45} Adicionalmente, tanto em mães quanto em crianças pode haver redução da qualidade de vida. Sonolência excessiva em indivíduos adultos associou-se a pior qualidade de vida de forma mais importante do que a gravidade da AOS.^{46,47}

As prevalências de alto risco para AOS e sonolência excessiva estão de acordo com a variação observada em outros estudos.⁴⁸⁻⁵⁰ O estudo de validação do STOP-Bang para crianças e adolescentes detectou menor prevalência de alto risco para AOS,¹⁹ enquanto em outro estudo aproximadamente um terço das crianças apresentavam distúrbios do sono.⁴⁸ A prevalência de alto risco para AOS nas mães mostrou-se inferior a descrita para a população brasileira.² Isso, provavelmente, deve-se ao fato de serem mães jovens, e terem idades nas quais a proporção de

comorbidades é menor. Por outro lado, a prevalência de sonolência diurna foi similar ao descrito em outros estudos.^{14,51-53} Destaca-se maior prevalência de alto risco para AOS em crianças e de sonolência nas mães. A interpretação desses resultados requer algumas considerações adicionais. O relato de ronco, apneia e cansaço diurno foi feito predominantemente pelas mães para si próprias e para seus filhos, o que poderia acarretar viés de informação. Por outro lado, houve maior pontuação em componentes objetivos do questionário STOP-Bang em crianças, sugerindo ser pouco provável que os resultados tenham sido influenciados por relato materno. Além disso, maior sonolência diurna relatada pelas mães pode ser tanto decorrente de DRS quanto derivado de outras fontes, como a tripla jornada de atividades domésticas, profissionais e maternas.

A interpretação dos resultados envolve algumas particularidades. Utilizaram-se os mesmos instrumentos para avaliar DRS em mães e crianças visando minimizar vieses de aferição. Em indivíduos adultos, o questionário STOP-Bang possui uso consolidado e parece ser bom preditor de AOS moderada a grave.¹⁸ Por outro lado, a pontuação do item idade não é aplicável em populações jovens e há limitações no emprego de pontos de corte extremos para circunferência do pescoço e IMC. Em crianças, o questionário STOP-Bang foi validado mais recentemente¹⁹ e ainda apresenta papel incipiente. Não houve padronização para anormalidade na circunferência do pescoço e no IMC. Além disso, os pontos de corte das novas curvas de crescimento da OMS³¹ e da diretriz americana de hipertensão para adultos⁵⁴ e crianças³⁶ deveriam ser contemplados. Nesse estudo, procuramos minimizar esses aspectos utilizando pontos de corte padronizados para circunferência do pescoço³² e o critério atual de obesidade, definido pela OMS.³¹

Em conclusão, esse estudo caracteriza padrão de alto risco para AOS em mães e filhos. A abordagem de agregação familiar permite viabilizar o diagnóstico precoce e possibilitar a redução de consequências deletérias. Sugere-se que a investigação da agregação dos DRS seja implementada através de questionários aplicados ao par mãe-criança na avaliação inicial.

Referências

1. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, *et al.* Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130:576-84.
2. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010;11:441-46.
3. 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.
4. Leng Y, McEvoy CT, Allen IE, Yaffe K. Association of sleep-disordered breathing with cognitive function and risk of cognitive impairment: A systematic review and meta-analysis. *JAMA Neurol*. 2017;74:1237-45.
5. Li AM, Au CT, Ho C, Fok TF, Wing YK. Blood pressure is elevated in children with primary snoring. *J Pediatr*. 2009;155:362-68.e1.
6. Bixler EO, Vgontzas AN, Lin HM, Liao D, Calhoun S, Fedok F, *et al.* Blood pressure associated with sleep-disordered breathing in a population sample of children. *Hypertension*. 2008;52:841-46.
7. Carno MA, Ellis E, Anson E, Kraus R, Black J, Short R, *et al.* Symptoms of sleep apnea and polysomnography as predictors of poor quality of life in overweight children and adolescents. *J Pediatr Psychol*. 2008;33:269-78.
8. Quan SF, Wright R, Baldwin CM, Kaemingk KL, Goodwin JL, Kuo TF, *et al.* Obstructive sleep apnea-hypopnea and neurocognitive functioning in the Sleep Heart Health Study. *Sleep Med*. 2006;7:498-507.
9. Gau SS, Merikangas KR. Similarities and differences in sleep-wake patterns among adults and their children. *Sleep*. 2004;27:299-304.
10. National Sleep Foundation. (2004). *Sleep in America poll., 2006*.
11. O'Brien EM, Mindell JA. Sleep and risk-taking behavior in adolescents. *Behavioral Sleep Medicine*. 2005;3:113-33.
12. Owens JA, Fernando S, McGuinn. Sleep disturbance and injury risk in young children. *Behavioral Sleep Medicine*. 2005;3:18-31.
13. Meltzer LJ, Mindell JA. Relationship between child sleep disturbances and maternal sleep, mood, and parenting stress: a pilot study. *J Family Psychol*. 2007;21:67-73.
14. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The occurrence of sleep-disordered breathing among middle-aged adults. *N Engl J Med*. 1993;328:1230-35.

15. Bixler EO, Vgontzas AN, Ten Have T, Tyson K, Kales A. Effects of age on sleep apnea in men: I. Prevalence and severity. *Am J Respir Crit Care Med.* 1998;157:144-48.
16. Portier F, Portmann A, Czernichow P, Vascaut L, Devin E, Benhamou D, *et al.* Evaluation of home versus laboratory polysomnography in the diagnosis of sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;162:814-18.
17. Katz SL, Witmans M, Barrowman N, Hoey L, Su S, Reddy D, *et al.* Pediatric sleep resources in Canada: the scope of the problem. *Pediatr Child Health.* 2014;19:367-72.
18. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Can J Anaesth.* 2010;57:423-38.
19. Combs D, Goodwin JL, Quan SF, Morgan WJ, Parthasarathy S. Modified STOP-Bang tool for stratifying obstructive sleep apnea risk in adolescent children. *PLoS ONE.* 2015;10: e0142242.
20. Lundkvist K, Sundquist K, Li X, Friberg D. Familial risk of sleep-disordered breathing. *Sleep Med.* 2012;13:668-73.
21. Friberg D, Sundquist J, Li X, Hemminki K, Sundquist K. Sibling risk of pediatric obstructive sleep apnea syndrome and adenotonsillar hypertrophy. *Sleep.* 2009;32:1077-83.
22. Hirshkowitz M, Whiton K, Albert SM, Alessi C, Bruni O, DonCarlos L, *et al.* National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep Health.* 2015;1:40-43.
23. Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. *Sleep.* 1991;14:540-45.
24. Johns MW. The assessment of sleepiness in children and adolescents. *Sleep Biol Rhythm.* 2015;13Suppl1:97.
25. Janssen KC, Phillipson S, O'Connor J, Johns MW. Validation of the Epworth Sleepiness Scale for children and adolescents using rasch analysis. *Sleep Med.* 2017;33:30-35.
26. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, *et al.* STOP Questionnaire: A tool to screen patients for obstructive sleep apnea. *Anesthesiology.* 2008;108:812-21.
27. Chung F, Abdullah HR, Liao P. STOP-Bang Questionnaire: A practical approach to screen for obstructive sleep apnea. *Chest.* 2016;149:631-38.
28. Boynton G, Vahabzadeh A, Hammoud S, Ruzicka DL, Chervin RD. Validation of the STOP-BANG Questionnaire among patients referred for suspected obstructive sleep apnea. *J Sleep Disord Treat Care.* 2013;2.
29. Chiu HY, Chen PY, Chuang LP, Chen NH, Tu YK, Hsieh YJ, *et al.* Diagnostic

- accuracy of the Berlin Questionnaire, STOP-BANG, STOP, and Epworth Sleepiness Scale in detecting obstructive sleep apnea: A bivariate meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;36:57-70.
30. Bondy SJ, Victor JC, Diemert LM. Origin and use of the 100 cigarettes criterion in tobacco surveys. *Tob Control.* 2009;18:317-23.
 31. WHO AnthroPlus for personal computers Manual: Software for assessing growth of the world's children and adolescents. Geneva: WHO, 2009.
 32. Lohman TG, Roche AF, Martorell R. Anthropometric standardization reference manual. Abridged ed. Champaign, Ill.: Human Kinetics Books; 1991. 90 p.
 33. Katz SL, Vaccani JP, Clarke J, Hoey L, Colley RC, Barrowman NJ. Creation of a reference dataset of neck sizes in children: Standardizing a potential new tool for prediction of obesity-associated diseases? *BMC pediatrics.* 2014;14:159.
 34. Chung F, Yang Y, Brown R, Liao P. Alternative scoring models of STOP-Bang Questionnaire improve specificity to detect undiagnosed obstructive sleep apnea. *J Clin Sleep Med.* 2014;10:951-58.
 35. Chobanian AV, Bakris GL, Black HR, Cushman WC, Green LA, Izzo JL Jr, Jones DW, Materson BJ, Oparil S, Wright JT Jr, Roccella EJ; National Heart, Lung, and Blood Institute Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure; National High Blood Pressure Education Program Coordinating Committee. The Seventh Report of the Joint National Committee on Prevention, Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Pressure: the JNC 7 report. *JAMA.* 2003;289:2560-72.
 36. Flynn JT, Kaelber DC, Baker-Smith CM, Blowey D, Carroll AE, Daniels SR, de Ferranti SD, Dionne JM, Falkner B, Flinn SK, Gidding SS, Goodwin C, Leu MG, Powers ME, Rea C, Samuels J, Simasek M, Thaker VV, Urbina EM; Subcommittee on Screening and Management of High Blood Pressure in Children. Clinical Practice Guideline for Screening and Management of High Blood Pressure in Children and Adolescents. *Pediatrics.* 2017;140:e20171904.
 37. Heath AC, Kendler KS, Eaves LJ, Martin NG. Evidence for genetic influences on sleep disturbance and sleep pattern in twins. *Sleep.* 1990;13:318-35.
 38. Gottlieb DJ, O'Connor GT, Wilk JB. Genome-wide association of sleep and circadian phenotypes. *BMC Med Genet.* 2007;8Suppl1:S9.
 39. Redline S, Tishler PV. The genetics of sleep apnea. *Sleep Med Rev.* 2000;4:583-602.
 40. Goldberger-Raskin BS, Gothelf D, Bachner-Melman R, Lang C, Kushnir J. The association between sleep disturbances of children with anxiety disorders and those of their mothers. *Sleep Med.* 2018;43:77-82.
 41. Brand S, Hatzinger M, Beck J, Holsboer-Trachsler E. Perceived parenting styles, personality traits and sleep patterns in adolescents. *J Adolesc.* 2009;32:1189-207.

42. Stein MA, Mendelsohn J, Obermeyer WH, Amromin J, Benca R. Sleep and behavior problems in school-aged children. *Pediatrics*. 2001;107:e60.
43. Brand S, Gerber M, Hatzinger M, Beck J, Holsboer-Trachsler E. Evidence for similarities between adolescents and parents in sleep patterns. *Sleep Med*. 2009;10:1124-31.
44. Marcus CL, Moore RH, Rosen CL, Giordani B, Garetz SL, Taylor HG, *et al*. A randomized trial of adenotonsillectomy for childhood sleep apnea. *N Engl J Med*. 2013;368:2366-76.
45. Nieminen P, Löppönen T, Tolonen U, Lanning P, Knip M, Löppönen H. Growth and biochemical markers of growth in children with snoring and obstructive sleep apnea. *Pediatrics*. 2002;109:e55.
46. Iacono Isidoro S, Salvaggio A, Lo Bue A, Romano S, Marrone O, Insalaco G. Quality of life in patients at first time visit for sleep disorders of breathing at a sleep centre. *Health Qual Life Outcomes*. 2013;11:207.
47. Dodel R, Peter H, Spottke A, Noelker C, Althaus A, Siebert U, *et al*. Health-related quality of life in patients with narcolepsy. *Sleep Med*. 2007;8:733-41.
48. Archbold KH, Pituch KJ, Panahi P, Chervin RD. Symptoms of sleep disturbances among children at two general pediatric clinics. *J Pediatr*. 2002;140:97-102.
49. Goodwin JL, Kaemingk KL, Mulvaney SA, Morgan WJ, Quan SF. Clinical screening of school children for polysomnography to detect sleep-disordered breathing-the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study (TuCASA). *J Clin Sleep Med*. 2005;1:247-54.
50. Lee J, Na G, Joo EY, Lee M, Lee J. Clinical and polysomnographic characteristics of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep Breath*. 2017;21:967-74.
51. American Sleep Disorders Association. International Classification of Sleep Disorders. Revised: Diagnostic and Coding Manual. Rochester, MN: American Sleep Disorders Association, 1997.
52. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased prevalence of sleep-disordered breathing in adults. *Am J Epidemiol*. 2013;177:1006-14.
53. Olson LG, King MT, Hensley MJ, Saunders NA. A community study of snoring and sleep-disordered breathing: symptoms. *Am J Respir Crit Care Med*. 1995;152:707-10.
54. Whelton PK, Carey RM, Aronow WS, Casey DE Jr, Collins KJ, Dennison Himmelfarb C. 2017 ACC/AHA/AAPA/ABC/ACPM/AGS/APhA/ASH/ASPC/NMA/PCNA Guideline for the Prevention, Detection, Evaluation, and Management of High Blood Pressure in Adults: Executive Summary: A Report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Clinical Practice

Guidelines. Hypertension. 2018;71:1269-1324.

CONCLUSÕES

Homens apresentaram mais frequentemente alto risco para apneia obstrutiva do sono, avaliada pelo questionário STOP-Bang, e sonolência diurna excessiva, detectada pela Escala de Sonolência de Epworth. Identificou-se que prevalência de alto risco para apneia obstrutiva do sono aumentou com a idade, tanto usando o questionário STOP-Bang quanto o Berlim.

Em indivíduos adultos, os distúrbios respiratórios do sono associam-se com menor qualidade de vida nos domínios físico e mental, independentemente de características fenotípicas.

Em crianças e adolescentes, a detecção de alto risco para apneia do sono pode ser feita através do questionário STOP-Bang e sonolência diurna excessiva, através da Escala de Sonolência de Epworth. Ambas apresentam maior utilidade para resultados negativos, tornando improvável o diagnóstico de apneia obstrutiva do sono.

Os dois testes – STOP-Bang e Escala de Sonolência de Epworth – poderiam ser usados na avaliação de rotina para redimensionar indicações para PSG. Diagnóstico e gravidade da apneia obstrutiva do sono deveriam ser determinados por mais do que um critério de anormalidade.

Fenótipos de agregação de distúrbios respiratórios do sono e de alto risco para apneia obstrutiva do sono podem ser detectados em mães e filhos. A investigação de tais fenótipos em mães e filhos pode agilizar o diagnóstico precoce e contribuir para redução de consequências deletérias para mães e filhos.

ANEXOS

Anexo 1 - Questionário Berlim

Altura___ Peso___ Idade ___ Sexo feminino/masculino
Por favor escolha a resposta correta em cada pergunta.

Categoria 1: POSITIVA se você somou 2 ou mais pontos

	Pontuação
1 – Você ronca?	
a) sim	1
b) não	0
c) não sei	0
2 – Seu ronco é?	
a) um pouco mais alto que respirar	0
b) tão alto quanto falar	0
c) mais alto que falar	1
d) muito alto, ouvido nos quartos próximos	1
3 – Com que frequência você ronca?	
a) praticamente todos os dias	1
b) 3-4 vezes por semana	1
c) 1-2 vezes por semana	0
d) 1-2 vezes por mês	0
e) nunca ou praticamente nunca	0
4 – O seu ronco incomoda outras pessoas?	
a) sim	1
b) não	0
5 – Com que frequência seu companheiro notou que você para de respirar quando dorme?	
a) praticamente todos os dias	1
b) 3-4 vezes por semana	1
c) 1-2 vezes por semana	0
d) 1-2 vezes por mês	0
e) nunca ou praticamente nunca	0
f) Não aplicável – o paciente dorme sozinho	0
	Total

Categoria 2: POSITIVA se você somou 2 ou mais pontos

	Pontuação
6 – Você se sente cansado ao acordar?	
a) praticamente todo dia	1
b) 3-4 vezes por semana	1
c) 1-2 vezes por semana	0
d) 1-2 vezes por mês	0
e) nunca ou praticamente nunca	0
7 – Você se sente cansado durante o dia?	
a) praticamente todo dia	1
b) 3-4 vezes por semana	1
c) 1-2 vezes por semana	0
d) 1-2 vezes por mês	0
e) nunca ou praticamente nunca	0

8 – Você alguma vez dormiu enquanto dirigia?

a) não	0
b) Não aplicável – o paciente não dirige	0
Se sim, quantas vezes isto ocorreu?	
c) praticamente todo dia	1
d) 3-4 vezes por semana	1
e) 1-2 vezes por semana	0
f) 1-2 vezes por mês	0
g) nunca ou praticamente nunca	0
	Total

Categoria 3: POSITIVA se você somou 1 ponto ou IMC maior que 30

10 – Você tem pressão alta?

	Pontuação
a) sim	1
b) não	0
c) não sei	0

11 – Calcule o seu Índice de Massa Corporal (IMC)

IMC	= Peso =	-
Altura x Altura		-
		Total

Duas ou mais categorias positivas indica grande possibilidade de distúrbios do sono.

Adaptado do artigo: Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire to identify patients at risk for the sleep apnea syndrome. Ann Intern Med. 1999 Oct 5;131(7):485-91).

Anexo 2 - Questionário STOP-Bang para rastreamento de Apneia

Pergunta	Resposta
S – (Snoring= Ronco): você ronca alto (mais alto do que falar ou alto suficiente para ser escutado através das portas)?	Sim Não
T – (Tired=Cansado): você frequentemente se sente cansado, fatigado ou sonolento durante o dia?	Sim Não
O – (Observed apnea=apneia observada): alguém tem observado que você pára de respirar a noite?	Sim Não
P – (Blood pressure=pressão alta): você tem diagnóstico ou está sendo tratado para pressão alta?	Sim Não
B – (BMI= IMC)>35 Kg/m²?	Sim Não
A – (Age=idade)>50anos?	Sim Não
N – (Neck circumference=circunferência pescoço) >40 cm?	Sim Não
G – (Gender=sexo masculino)?	Sim Não

Adaptado dos artigos:

Yiliang Yang, MD, PhDa, Frances Chung. A Screening Tool of Obstructive Sleep Apnea STOP-Bang Questionnaire. *Sleep Med Clin* 8 (2013) 65–72.

Chung F, Yegneswarum B, Liao P, *et al.* STOP Questionnaire a tool to screen obstructive sleep apnea. *Anesthesiology*; 108:812-21, 2008.

Chung F, Subramanyam R, Liao P, *et al.* High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnea. *Br J Anaesth* 2012; 108:768-75.

Anexo 3A - Escala de sonolência diurna de Epworth adaptada para crianças e adolescentes (ESE-CHAD, *Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents*) copyright (© MW Johns, 1990-1997).

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações?

Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas dessas atividades recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.

0= nenhuma chance de cochilar

1= chance pequena de cochilar

2= chance moderada de cochilar

3= chance moderada de cochilar

Situação

Chance de cochilar

Sentado e lendo

Sim Não

Assistindo televisão

Sim Não

Sentado quieto em um lugar público

Sim Não

Passageiro de um carro por uma hora sem parar

Sim Não

Sentado para descansar a tarde

Sim Não

Sentado e falando com alguém

Sim Não

Sentado quieto após almoço

Sim Não

No carro parado por alguns minutos no trânsito

Sim Não

Tabela adaptada dos artigos:

Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep-disordered breathing. *Pediatrics*. 2004 Sep;114(3):768-75.

Wang YG, Benmedjahed K, Lambert J, Evans CJ, Hwang S, Black J, Johns MW. Assessing narcolepsy with cataplexy in children and adolescents: development of a cataplexy diary and the ESS-CHAD. *Nat Sci Sleep*. 2017 Aug 14;9:201-211. doi: 10.2147/NSS.S140143. eCollection 2017.

Anexo 3B - Escala de sonolência diurna de Epworth

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações?

Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas dessas atividades recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.

0= nenhuma chance de cochilar

1= chance pequena de cochilar

2= chance moderada de cochilar

3= chance moderada de cochilar

Situação

	Chance de cochilar
Sentado e lendo	Sim Não
Assistindo televisão	Sim Não
Sentado quieto em um lugar público	Sim Não
Andando de carro por uma hora sem parar como passageiro	Sim Não
Sentado para descansar a tarde	Sim Não
Sentado e falando com alguém	Sim Não
Sentado para descansar após almoço sem consumir álcool	Sim Não
No carro parado por alguns minutos no trânsito	Sim Não

Tabela adaptada do artigo M.W. Johns, A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale, *Sleep* 14 (1991) 540–545.

Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Menna Barreto SS, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *Bras Pneumol.* 2009 Sep;35(9):877-83.

Anexo 4 - Questionário de qualidade de vida SF12 (Standard SF-12v2 Form (4-Week Recall))

SF-12v2 Health Survey ©1994, 2002 by QualityMetric Incorporated and Medical Outcomes Trust. All Rights Reserved. SF-12® a registred trademark of Medical Outcomes Trust

INSTRUÇÕES: ESSE QUESTIONÁRIO PESQUISA SUA OPINIÃO SOBRE SUA SAÚDE. ESSA INFORMAÇÃO NOS AJUDARÁ A SABER COMO O(A) SR(A). SE SENTE E COMO É CAPAZ DE FAZER SUAS ATIVIDADES DO DIA A DIA. RESPONDA CADA QUESTÃO INDICANDO A RESPOSTA CERTA. SE ESTÁ EM DÚVIDA SOBRE COMO RESPONDER A QUESTÃO, POR FAVOR, RESPONDA DA MELHOR MANEIRA POSSÍVEL.

1. EM GERAL, O(A) SR(A) DIRIA QUE SUA SAÚDE É: (marque um)

1 excelente 4 regular

2 muito boa 5 ruim

3 boa

AS PERGUNTAS SEGUINTE SÃO SOBRE COISAS QUE O(A) SR(A). FAZ NA MÉDIA, NO SEU DIA ADIA (DIA TÍPICO/COMUM). O(A) SR(A) ACHA QUE SUA SAÚDE, AGORA, O DIFICULTA DE FAZER ALGUMAS COISAS DO DIA A DIA, COMO POR EXEMPLO:

2. ATIVIDADES MÉDIAS (COMO MOVER UMA CADEIRA, FAZER COMPRAS, LIMPAR A CASA, TROCAR DE ROUPA)?

1 sim, dificulta muito

2 sim, dificulta um pouco

3 não, não dificulta de modo algum

3. O(A) SR(A) ACHA QUE SUA SAÚDE, AGORA, O DIFICULTA DE FAZER ALGUMAS COISAS DO DIA A DIA, COMO POR EXEMPLO:

SUBIR TRÊS OU MAIS DEGRAUS DE ESCADA?

1 sim, dificulta muito

2 sim, dificulta um pouco

3 não, não dificulta de modo algum

DURANTE AS ÚLTIMAS 4 SEMANAS, O(A) SR(A) TEVE ALGUM DOS SEGUINTE PROBLEMAS COM SEU TRABALHO OU EM SUAS ATIVIDADES DO DIA A DIA, COMO POR EXEMPLO:

4. FEZ MENOS DO QUE GOSTARIA, POR CAUSA DE SUA SAÚDE FÍSICA?

1 sim

2 não

5. DURANTE AS ÚLTIMAS 4 SEMANAS, O(A) SR(A) TEVE ALGUM DOS SEGUINTE PROBLEMAS COM SEU TRABALHO OU EM SUAS ATIVIDADES DO DIA A DIA, COMO POR EXEMPLO: SENTIU-SE COM DIFICULDADE NO TRABALHO OU EM OUTRAS ATIVIDADES, POR CAUSA DE SUA SAÚDE FÍSICA?

1 sim

2 não

DURANTE AS ÚLTIMAS 4 SEMANAS, O(A) SR(A) TEVE ALGUM DOS SEGUINTE PROBLEMAS, COMO POR EXEMPLO:

6. FEZ MENOS DO QUE GOSTARIA, POR CAUSA DE PROBLEMAS EMOCIONAIS?

1 sim

2 não

7. DURANTE AS ÚLTIMAS 4 SEMANAS, O(A) SR(A) TEVE ALGUM DOS SEGUINTE PROBLEMAS, COMO POR EXEMPLO: DEIXOU DE FAZER SEU TRABALHO OU OUTRAS ATIVIDADES CUIDADOSAMENTE, COMO DE COSTUME, POR CAUSA DE PROBLEMAS EMOCIONAIS?

- 1 sim
- 2 não

8. DURANTE AS ÚLTIMAS 4 SEMANAS, ALGUMA DOR AT RAPALHOU SEU TRABALHO NORMAL (TANTO TRABALHO DE CASA COMO O DE FORA DE CASA)?

- 1 não, nem um pouco
- 2 um pouco
- 3 moderadamente
- 4 bastante
- 5 extremamente

ESTAS QUESTÕES SÃO SOBRE COMO O(A) SR(A). SE SENTE E COMO AS COISAS TÊM ANDADO PARA O(A) SR(A)., DURANTE AS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. PARA CADA QUESTÃO, POR FAVOR, DÊ A RESPOSTA QUE MAIS SE ASSEMELHA À MANEIRA COMO O(A) SR(A) VEM SE SENTINDO.

QUANTO TEMPO DURANTE AS ÚLTIMAS 4 SEMANAS:

9. O(A) SR(A) TEM SE SENTIDO CALMO E TRANQUILO?

- 1 todo o tempo
- 2 a maior parte do tempo
- 3 uma boa parte do tempo
- 4 alguma parte do tempo
- 5 uma pequena parte do tempo
- 6 nem um pouco do tempo

10. QUANTO TEMPO DURANTE AS ÚLTIMAS 4 SEMANAS: O(A) SR(A) TEVE BASTANTE ENERGIA?

- 1 todo o tempo
- 2 a maior parte do tempo
- 3 uma boa parte do tempo
- 4 alguma parte do tempo
- 5 uma pequena parte do tempo
- 6 nem um pouco do tempo

11. QUANTO TEMPO DURANTE AS ÚLTIMAS 4 SEMANAS: O(A) SR(A) SENTIU-SE DESANIMADO E DEPRIMIDO?

- 1 todo o tempo
- 2 a maior parte do tempo
- 3 uma boa parte do tempo
- 4 alguma parte do tempo
- 5 uma pequena parte do tempo
- 6 nem um pouco do tempo

12. DURANTE AS ÚLTIMAS 4 SEMANAS, EM QUANTO DO SEU TEMPO A SUA SAÚDE OU PROBLEMAS EMOCIONAIS ATRAPALHARAM SUAS ATIVIDADES SOCIAIS, TAIS COMO: VISITAR AMIGOS, PARENTES, SAIR, ETC?

- 1 todo o tempo
- 2 a maior parte do tempo
- 3 uma boa parte do tempo
- 4 alguma parte do tempo
- 5 uma pequena parte do tempo
- 6 nem um pouco do tempo