



UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANDERSON ALBUQUERQUE DE CARVALHO

APNEIA DO SONO EM PESSOAS ADULTAS COM SÍNDROME DE DOWN: O
QUESTIONÁRIO STOP-BANG DEVE SER USADO EM TODOS OS ADULTOS
COM SÍNDROME DE DOWN PARA RASTREAR APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO
MODERADA A GRAVE

BRASÍLIA-DF
2020

UNIVERSIDADE DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS DA SAÚDE

ANDERSON ALBUQUERQUE DE CARVALHO

APNEIA DO SONO EM PESSOAS ADULTAS COM SÍNDROME DE DOWN: O
QUESTIONÁRIO STOP-BANG DEVE SER USADO EM TODOS OS ADULTOS
COM SÍNDROME DE DOWN PARA RASTREAR APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO
MODERADA A GRAVE

Tese apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Doutor em
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis
Rocha Neves
Coorientador: Prof. Dr. Alfredo Nicodemos
da Cruz Santana

BRASÍLIA
2020

ANDERSON ALBUQUERQUE DE CARVALHO

APNEIA DO SONO EM PESSOAS ADULTAS COM SÍNDROME DE DOWN: O
QUESTIONÁRIO STOP-BANG DEVE SER USADO EM TODOS OS ADULTOS
COM SÍNDROME DE DOWN PARA RASTREAR APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO
MODERADA A GRAVE

Tese apresentada como requisito parcial
para obtenção do título de Doutor em
Ciências da Saúde pelo Programa de Pós-
graduação em Ciências da Saúde da
Universidade de Brasília.

Orientador: Prof. Dr. Francisco de Assis
Rocha Neves
Coorientador: Prof. Dr. Alfredo Nicodemos
da Cruz Santana

Brasília, 02 de julho de 2020.

BANCA EXAMINADORA

Presidente: Prof. Dr. Francisco de Assis Rocha Neves – UnB

Membro: Prof. Dr. Geraldo Lorenzi Filho – USP/INCOR

Membro: Prof.^a Dr.^a Ana Patrícia de Paula – ESCS/FEPECS

Membro: Prof. Dr. Sérgio Leite Rodrigues – UnB

Suplente: Prof. Dr. Vinicius Zacarias Maldaner da Silva – ESCS/FEPECS

DEDICATÓRIA

Dedico esta, bem como todas as minhas demais conquistas, aos meus pais Maria Natércia e Tarcísio (*in memoriam*) e minhas irmãs Tatiana e Daniela.

Ao meu amado pai Tarcísio (*in memoriam*), por todos os momentos vividos, pelos abraços de carinho e proteção, pelos olhares que demonstravam o quanto me amava e me incentivava a seguir em frente e sobretudo pelo exemplo de hombridade. Pai, sua presença significou segurança e certeza de que não estou sozinho nessa caminhada. Levo você comigo hoje e sempre!

Mãe, seu cuidado e dedicação foi que deram, em muitos momentos, a esperança para seguir.

A todos os amigos do Centro de Referência Interdisciplinar em Síndrome de Down (CRISDOWN), com quem convivi ao longo desses anos e que sempre me incentivaram.

AGRADECIMENTOS

Agradeço

A Deus, por não desistir de mim, por me renovar a cada dia, a cada noite, a cada lágrima e a cada vez que eu tropecei nessa caminhada.

Ao **Prof. Dr. Francisco de Assis** e **Prof. Dr. Alfredo Nicodemos**, pela constante orientação, disponibilidade e muita paciência com meu aprendizado.

Ao **Hospital das Forças Armadas (HFA)**, nas pessoas da **Dra. Aída Alvin**, **Dra. Heloísa Glass** e **Ten. Ludmilla Queiroz**, pois foram as primeiras que me incentivaram a ingressar nessa apaixonante área que é a medicina do sono.

Aos colegas de trabalho do **Centro de Referência Interdisciplinar em Síndrome de Down (CRISDOWN)**, que me apresentaram o universo das pessoas com síndrome de Down e se mostraram uma rede de apoio nos momentos decisivos dessa jornada.

As técnicas de polissonografia, **Marina**, **Shirley**, **Iracema**, **Mara** e **Lilia** (*in memoriam*), pela amizade, dedicação e pelo seu valioso trabalho.

A todos os amigos da **Pneumologia do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN)**, pela inestimável troca de conhecimentos, pelo convívio e amizade diária.

Às queridas **Laura** e **Katia**, pela amizade e incentivo constantes.

Aos meus pais. Quanto Amor! Quanta força! Quanto Carinho! Quanta Dedicação! Quanto empenho! Quanta gratidão! Quantos Sonhos! – Vocês conseguiram!

RESUMO

Introdução: A síndrome de Down (SD) é a anormalidade cromossômica mais prevalente, com aproximadamente 5,4 milhões de indivíduos afetados em todo o mundo. Uma comorbidade comum em adultos com SD é a apneia obstrutiva do sono (AOS), cuja prevalência varia de 78 a 100% nesses indivíduos. Além disso, quando comparada à população em geral, a AOS é mais frequentemente classificada como grave e está associado a hipoxemia mais significativa em indivíduos com SD, bem como à diminuição do QI verbal, função executiva, habilidades de percepção visual e aumento de transtornos de humor em pacientes com SD. A maior prevalência e gravidade da AOS em pacientes com SD está relacionada às características fenotípicas da própria SD. Considerando que na população em geral, o tratamento adequado da AOS ajuda a reduzir a incidência de comorbidades e a melhorar as funções neurocognitivas, a identificação da AOS em pacientes com SD é essencial para garantir um melhor prognóstico neurológico.

Objetivo: Determinar a prevalência de AOS em adultos com síndrome de Down, investigar fatores relacionados à gravidade da AOS e identificar qual questionário do sono é o mais apropriado para a triagem da AOS nessa população.

Métodos: Estudo transversal que incluiu consecutivamente 60 adultos com SD. Todos os pacientes foram submetidos à polissonografia tipo III e foram coletados dados clínicos e laboratoriais; questionários de avaliação do sono foram aplicados. Modelos de regressão linear múltipla avaliaram as associações entre a gravidade da AOS (medida pelo índice de eventos respiratórios - IER) e os dados clínicos e laboratoriais e questionários de sono (*Epworth Sleepiness Scale*, *Pittsburgh Sleep Quality Index*, questionários BERLIN e STOP-Bang).

Resultados: Os resultados mostram que a SpO₂ média basal foi de 92% ± 2% e a SpO₂ ≤ 90% média encontrada foi de 16% ± 19%. Os 60 (100%) adultos com SD apresentaram AOS, com AOS moderada a grave identificada em 49 (81,6%). Na regressão linear multivariada, o IER correlacionou-se significativamente com os níveis de hematócrito, IMC e resultados do questionário STOP-Bang (SBQ) (P <0,001). O STOP-Bang positivo ≥3 pontos, mostrou 100% de sensibilidade (IC95%: 92,75-100%), 45,45% de especificidade (IC95%: 16,75-76,62), valor preditivo positivo de 89,09% (IC95%: 82,64-93,34%), valor preditivo negativo de 100%, precisão de 90% (IC 95%: 79,49-96,24%) e OR de 24,29.

Conclusão: Adultos com SD tiveram uma prevalência de AOS de 100%. Os níveis de hematócrito, IMC e SBQ mostraram uma forte correlação com a gravidade da AOS. O SBQ teve bom desempenho na identificação de AOS moderada a grave nessa população. Considerados em conjunto, esses resultados apontam para a necessidade de realizar a triagem da AOS em todos os adultos com SD, e o STOP-Bang pode desempenhar um papel nessa triagem.

Palavras-chave: Síndrome de Down; apneia obstrutiva do sono; apneia do sono; qualidade do sono autorreferida; sensibilidade e especificidade; pesquisas e questionários; polissonografia.

ABSTRACT

Introduction: Down syndrome (DS) is the most prevalent chromosomal abnormality with approximately 5.4 million affected individuals worldwide. A common comorbidity in adults with DS is obstructive sleep apnea (OSA), when compared to the general population, the OSA is more often classified as severe and is associated with more significant hypoxemia in individuals with DS, as well as an associated with decreased verbal IQ, executive function, visual-perceptual skills and increase in mood disorders in patients with DS. The higher prevalence and severity of OSA in patients with DS is related to the phenotypic characteristics of DS itself. Considering that in the overall population, adequate OSA treatment helps to reduce the incidence of comorbidities and improve neurocognitive functions, the identification of OSA in patients with DS is essential to ensure a better neurological prognosis.

Objective: To determine the prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in adults with Down syndrome (DS), to investigate factors related to OSA severity and to identify which sleep questionnaire is the most appropriate for the screening of OSA in this population.

Methods: Cross-sectional study that consecutively included 60 adults with DS. All patients underwent type III polysomnography and clinical and laboratory data were collected; sleep assessment questionnaires were applied. Multiple linear regression models evaluated the associations between OSA severity (measured by the respiratory event index - REI) and clinical and laboratory data and sleep questionnaires (Epworth Sleepiness Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index, BERLIN and STOP-Bang questionnaires).

Results: The results show that the mean baseline SpO₂ was 92% ± 2% and the mean SpO₂ ≤ 90% found was 16% ± 19%. The 60 (100%) adults with DS had OSA, with moderate to severe OSA identified in 49 (81.6%). At the multivariate linear regression, REI significantly correlated with hematocrit levels, BMI and STOP-Bang questionnaire (SBQ) results (P<0.001). The positive STOP-Bang ≥3 points, showed 100% of sensitivity (95%CI:92.75-100%), 45.45% of specificity (95%CI: 16.75-76.62), positive predictive value of 89.09% (95%CI: 82.64-93.34%), negative predictive value of 100%, accuracy of 90%(95%CI:79.49-96.24%) and OR of 24.29.

Conclusion: Adults with DS had an OSA prevalence of 100%. Hematocrit levels, BMI and SBQ showed a strong correlation with OSA severity. The SBQ performed well in identifying moderate to severe OSA in this population. Considered together, these results point to the need to perform OSA screening in all adults with DS, and STOP-Bang may play a role in this screening.

Keywords: Down syndrome; obstructive sleep apnea; self-reported sleep quality; sensitivity and specificity; surveys and questionnaires; polysomnography.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Classificação de gravidade da SAOS.	18
Tabela 2	Características clínicas e laboratoriais de participantes adultos com síndrome de Down.	44
Tabela 3	Características relacionadas ao sono de participantes adultos com síndrome de Down.	45
Tabela 4	Resultados da análise de regressão linear simples (univariada) em relação a variável dependente <i>respiratory event index</i> .	46
Tabela 5	Resultados da análise de regressão linear multivariada em relação a variável dependente <i>respiratory event index</i> .	48

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1	Tela representativa de exame de polissonografia tipo I	29
Figura 2	Equipamento ApneaLink Air	41
Figura 3	Tela representativa de exame de polissonografia tipo III com o equipamento ApneaLink Air	41
Figura 4	Imagem representativa de montagem do equipamento Apnea Link Air	42

LISTA DE ABREVIATURAS/ACRÔMIOS

AADS	Associação Americana de Distúrbios do Sono
AAMS	Academia Americana de Medicina do Sono
ACh	Acetilcolina
ALT	Alanina aminotransferase
AOS	Apneia obstrutiva do sono
BQ	<i>Berlin Questionnaire</i>
CEP	Comitê de Ética em Pesquisa
CMS	<i>Centers for Medicare and Medicaid Services</i>
CP	Circunferência do pescoço
CPAP	<i>Continuous Positive Airway Pressure</i>
CRISDOWN	Centro de Referência Interdisciplinar em Síndrome de Down
Cu-ZnSOD1	Enzima cobre-zinco superóxido dismutase 1
DF	Distrito Federal
DIO	Dispositivo intra-oral
DODF	Diário Oficial do Distrito Federal
ECG	Eletrocardiograma
EEG	Eletroencefalograma
EMG	Eletromiograma
EOG	Eletrooculograma
EPM	Equipamentos portáteis de monitoramento
EROSs	Espécies Reativas de Oxigênio
ESS	<i>Epworth Sleepiness Scale</i>
FEPECS	<i>Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde</i>
GABA	Ácido gama-aminobutírico
HAS	Hipertensão Arterial Sistêmica
HRAN	Hospital Regional da Asa Norte
IAH	Índice de apneia e hipopneia
IMC	Índice de massa corporal
LC	Locus ceruleus

N1	Estágio 1 do Sono
N2	Estágio 2 do Sono
N3	Estágio 3 do Sono
NA	Noradrenalina
NREM	<i>Non Rapid Eye Movement</i>
NRf	Núcleos da rafe
NSQ	Núcleo supraquiasmático
OR	<i>Odds ratio</i>
PB	Prosencéfalo basal
PAP	Pressão positiva nas vias aéreas
PBA	Proteína beta amiloide
PSD	Pessoas com síndrome de Down
PSG	Polissonografia
PSQI	<i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i>
PSQI-BR	Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh versão em português do Brasil
RCPM	Reabilitação cardiopulmonar e metabólica
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
REI	<i>Respiratory event index</i>
RIDE/DF	Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno
RNM	Ressonância nuclear magnética
SAOS	Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono
SBQ	<i>STOP-BANG Questionnaire</i>
SD	Síndrome de Down
SED	Sonolência excessiva diurna
SES-DF	Secretaria de Saúde do Distrito Federal
SpO2	Saturação arterial periférica de oxigênio
SRVAS	Síndrome de Resistência das Vias Aéreas Superiores
TALE	Termo de Assentimento Livre e Esclarecido
TCLE	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TLD	Núcleo tegmentar laterodorsal
TMN	Núcleo tuberomamilar

TPP	Núcleo tegmentar peduculopontino
TSH	Hormônio estimulante da tireoide
TTS	Tempo total de sono
UFG	Universidade Federal de Goiás
UFRGS	Universidade Federal do Rio Grande do Sul
VIF	<i>Variance inflation fator</i>
VLPO	Área pré-óptica do hipotálamo
VPN	Valor preditivo negativo
VPP	Valor preditivo positivo

SUMÁRIO

Lista de Tabelas	i
Lista de Ilustrações	ii
Lista de Abreviaturas/Acrônimos	iii
1 REVISÃO DE LITERATURA	14
1.1 O sono	14
1.1.2 Mecanismos relacionados ao controle do ciclo sono-vigília	16
1.2 Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono – SAOS	17
1.2.1 Fatores predisponentes da SAOS	20
1.2.2 Avaliação e métodos diagnósticos	22
1.2.3 <i>Epworth Sleepiness Scale</i> (ESS)	23
1.2.4 <i>Pittsburgh Sleep Quality Index</i> (PSQI)	24
1.2.5 <i>Berlin Questionnaire</i> (BQ)	25
1.2.6 <i>STOP-BANG Questionnaire</i>	26
1.2.7 Polissonografia	28
1.3 A Síndrome de Down	32
1.3.1 Apneia Obstrutiva do Sono e Síndrome de Down	33
2 OBJETIVOS	36
2.1 Objetivo geral	36
2.2 Objetivos específicos	36
3 MATERIAL E MÉTODOS	37
3.1 Tipo de estudo	37
3.2 Local do estudo	37

3.3 População e amostra	38
3.4 Critérios de inclusão	38
3.5 Critérios de exclusão	38
3.6 Aspectos éticos e viabilidade técnica da execução do projeto	38
3.7 Protocolo da pesquisa e coleta de dados	39
3.8 Análise estatística	42
4 RESULTADOS	44
4.1 Características dos participantes	44
5 DISCUSSÃO	49
CONCLUSÃO	53
REFERÊNCIAS	54
ANEXO A - Parecer Consubstanciado do CEP	77
ANEXO B - Escala de Sonolência de Epworth	80
ANEXO C - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh	81
ANEXO D - Questionário de BERLIN	85
ANEXO E - Questionário STOP-BANG	86
ANEXO F – Comprovante de Aceite do Artigo para o Periódico PLOS ONE	87
ANEXO G - Carta de Aceite do Artigo para o Periódico PLOS ONE	88
ANEXO H – Artigo: STOP-Bang questionnaire should be used in all adults with Down Syndrome to screen for moderate to severe obstructive sleep apnea	90
APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido	103
APÊNDICE B - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido	104

1 REVISÃO DE LITERATURA

1.1 O sono

O sono ocupa aproximadamente um terço da vida do ser humano e apresenta caráter cíclico.¹ Defini-lo é uma tarefa complexa, pois características e processos fisiológicos relacionados ao adormecer, manter o sono e despertar, embora muito estudados, ainda necessitam de maiores esclarecimentos.²

A função do sono também é pouco compreendida, apesar de existirem diversas teorias. A teoria restauradora ou compensatória sugere que o sono é necessário para reparar e revitalizar as funções fisiológicas do ser humano, sendo indispensável para a homeostasia do organismo.² Como exemplo, o pico da secreção de hormônio do crescimento, que contribui para o crescimento e regeneração das células musculares, ocorre durante o sono.³ Ao despertar de uma noite inteira de sono, os indivíduos tipicamente sentem-se restaurados. Por outro lado, pessoas com privação ou restrição do sono apresentam pior desempenho nas atividades diárias, prejuízos cognitivos e de memória, sensação de cansaço, sonolência e depressão do sistema imune.⁴⁻⁹

O sono pode ser caracterizado por padrões de atividade cerebral, aferidos pelo eletroencefalograma, com função e qualidade diferenciadas. Os episódios de sono humano apresentam períodos que se alternam um com o outro e são classificados com base no eletroencefalograma (EEG), eletro-oculografia, tônus muscular e padrão cardiorrespiratório.¹⁰

Em 1957, Dement e Kleitman descreveram o ciclo do sono em duas fases, NREM (*Non Rapid Eye Movement*) e REM (*Rapid Eye Movement*). Correspondem a dois períodos heterogêneos que fazem parte de um ciclo contínuo que se repete durante a noite.¹¹

O sono NREM corresponde 75 a 80% de todo o sono. É um período que preponderam os estímulos parassimpáticos, que proporcionam diminuição da atividade metabólica, com diminuição do tônus vascular periférico e de funções vegetativas do corpo, como frequência cardíaca, pressão arterial, frequência respiratória e temperatura corporal. Divide-se em três estágios ou fases (N1, N2, N3), de acordo com as características eletroencefalográficas apresentadas. A fase N1

tipicamente sucede o adormecimento, valendo lembrar que a latência para entrar no sono é de aproximadamente de 10 a 30 minutos. Decorridos alguns minutos em sono N1, ocorre aprofundamento para a fase N2, que corresponde a com maior duração de todo o ciclo de sono (cerca de 50% do sono). Depois, o paciente entra no sono de ondas lentas, N3, com interpenetrações de ambos no decorrer desta etapa mais profunda do sono NREM e caracterizada pelo domínio parassimpático máximo. Somadas, as fases N1 e N2, estas correspondem ao chamado “sono leve”, enquanto a fase N3 representa o “sono profundo”, importante para a percepção de sono reparador, por parte do indivíduo. Neuroanatomicamente, o sono NREM, correlaciona-se ao sistema de neurônios no hipotálamo anterior que inibe o sistema reticular ativador e a atividade neuronal monoaminérgica.^{10,12}

O sono REM ou paradoxal, representa 20 a 25% do tempo de sono de adultos jovens. É caracterizado pela presença de ondas rápidas no eletroencefalograma, acompanhadas por movimentos oculares rápidos no sentido vertical ou horizontal. A latência para o sono REM geralmente é de 60 a 120 minutos, podendo estar alterado em doenças como narcolepsia. O sono REM também se caracteriza por recorrer a cada 90 a 120 minutos e são observados 4 a 6 ciclos no sono do adulto. Está associado a presença de sonhos vívidos e maior dificuldade em despertar o indivíduo por estímulos sensoriais. Apresenta ainda redução acentuada do tônus muscular devido a inibição das áreas de controle da medula espinhal, há um padrão de irregularidade da frequência cardíaca e respiratória, oscilações da pressão arterial. Porém, movimentos musculares irregulares podem ocorrer apesar da inibição medular. Há também uma marcante ativação eletromagnética e metabólica do encéfalo objetivamente identificada pelo eletroencefalograma, que mostra traçado de ondas cerebrais semelhante ao que ocorre no estado de vigília. O sono REM, neuroanatomicamente, está correlacionado à ativação dos neurônios colinérgicos no tegumento pontino dorsal e é inibido pela ativação do locus ceruleus e da rafe dorsal.^{10,12}

À medida que o organismo repousa, e os ciclos NREM-REM se repetem, verifica-se um aumento da duração do sono REM, face à diminuição da duração do sono NREM. Este padrão é gradualmente construído até o indivíduo acordar, geralmente durante uma fase de sono REM, e o acordar é um evento espontâneo.¹⁰

1.1.2 Mecanismos relacionados ao controle do ciclo sono-vigília

Os mecanismos que permeiam o controle do sono e da vigília, apresentam sistemas próprios, todavia interconectados. Possui um sistema de despertar e outro de adormecer, que se alternam de forma cíclica, com mínima transição em condições normais.¹³ O ciclo sono-vigília, regido pelo ritmo circadiano, é influenciado pelo fotoperiodismo, alternância claro-escuro, sob o controle do núcleo supraquiasmático (NSQ) do hipotálamo. Este é suscetível a luz do ambiente durante o dia, via feixe retino-hipotalâmico, e pela melatonina no período noturno. A secreção da melatonina pela glândula pineal atinge sua concentração máxima na fase escuro, e sua ação no NSQ está relacionada ao início e manutenção do sono.¹⁴ Os mecanismos relacionados ao início do sono, também recebem influência do aumento gradual da concentração de adenosina no cérebro, induzido pela vigília prolongada. A atividade neuronal colinérgica, promotora da vigília, pode ser inibida pela presença de adenosina. Células no hipotálamo e no núcleo basal de Meynert do prosencéfalo basal (PB) também aumentam a liberação de ácido gama-aminobutírico (GABA), muita de origem na área pré-óptica do hipotálamo (VLPO). O VLPO, por meio dos neurotransmissores inibitórios GABA e galanina, propiciam o sono por inibição das regiões ligadas à vigília.¹⁵

O ritmo do NSQ tem duração aproximada de 24,5 horas, com ajuste para 24 horas, e possui interação com diversos sistemas neuroanatômicos e neuroquímicos responsável pelo estado de vigília, como o núcleo tuberomamilar (TMN) do hipotálamo (histamina), hipotálamo lateral (orexina/hipocretina), núcleo basal de Meynert do PB (acetilcolina e outros neurotransmissores), locus ceruleus (LC) (noradrenalina – NA), núcleos da rafe (NRf) dorsal e mediano (serotonina – 5-HT) e os núcleos tegumentar peduculopontino (TPP) e pelo tegumentar laterodorsal (TLD) (produtores de acetilcolina – ACh).^{12,15}

A atuação dos neuromoduladores são distintas no ciclo sono-vigília, visto que a vigília é um estado colinérgico e monoaminérgico, o sono REM prepondera a ação colinérgica, e no sono NREM a posição é intermediária.^{16,17}

1.2 Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono – SAOS

Assim como outros aspectos da fisiologia humana, o sono pode apresentar distúrbios caracterizados pelo desvio de seu comportamento padrão.¹⁸ Entre estas alterações, encontram-se os distúrbios respiratórios relacionados ao sono, que incluem a Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) e a Síndrome de Resistência das Vias Aéreas Superiores (SRVAS).¹⁹

Conforme a Classificação Internacional de Distúrbios do Sono de 2014, a SAOS é definida como um distúrbio intrínseco do sono caracterizado por episódios repetidos de obstrução das vias aéreas superiores associados à dessaturação da hemoglobina no sangue arterial.^{20,21} Decorre do colapso recorrente da velofaringe ou orofaringe durante o sono, que reduz ou cessa o fluxo nas vias aéreas apesar dos esforços respiratórios, levando a fragmentação do sono e alterações nas trocas gasosas, como hipoxemia e hipercapnia.²² A SAOS é definida, na população adulta, como a presença de cinco ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos (apneias obstrutivas e mistas, hipopneias, ou despertares relacionados ao esforço respiratório) por hora de sono (na polissonografia (PSG) ou por hora de exame (na monitorização cardiorrespiratória – PSG tipo 3), associados a queixas ou comorbidades. Caso o paciente tenha 15 ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos por hora, independente de queixas ou comorbidades, também terão SAOS.²¹

A SAOS é o distúrbio respiratório relacionado ao sono mais prevalente na população geral. Ela se caracteriza principalmente por: (1) apneias obstrutivas, hipopneias, aumento do esforço respiratórios e fragmentação do sono, (2) sintomas diurnos atribuíveis ao sono não reparador, como sonolência, fadiga, cefaleia matinal e falta de concentração, e (3) sinais de distúrbios do sono, como ronco, agitação e despertares breves.^{13,14} Para avaliação da presença da SAOS, vários métodos de predição têm sido desenvolvidos, como questionários de Berlin e STOP-BANG, Escala de Sonolência de Epworth, e índice de qualidade do sono de Pittsburgh.²²⁻²⁷ Porém, nem estes métodos de predição, nem a história clínica e nem o exame físico, não são suficientes para o diagnóstico de SAOS. Sendo assim, é necessária a realização de testes de registro do sono (polissonografia completa em laboratório do sono ou polissonografia simplificada em domicílio)²⁸ para confirmação diagnóstica desta doença. A SAOS está presente quando:

(1) Índice de apneia e hipopneia (IAH) com cinco ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos (apneia obstrutivas ou mistas, hipopneias ou despertares relacionados a esforços respiratórios) por hora de sono (na polissonografia completa de noite inteira realizada em laboratório do sono) ou por hora de tempo de registro (na polissonografia simplificada em domicílio) em paciente com pelo menos um dos seguintes critérios: (a) sonolência diurna excessiva, sono não reparador, fadiga ou insônia, (b) despertar após pausa respiratória, sufocação ou engasgo, (c) roncos ou pausas respiratórias habituais – observadas por companheiro ou outra pessoa ou (d) hipertensão arterial sistêmica, transtorno de humor, disfunção cognitiva, doença da artéria coronária, acidente vascular cerebral, insuficiência cardíaca congestiva, fibrilação atrial ou diabetes mellitus do tipo 2; ou

(2) IAH com quinze ou mais eventos respiratórios predominantemente obstrutivos (apneia obstrutivas ou mistas, hipopneias ou despertares relacionados a esforços respiratórios) por hora na polissonografia (completa ou simplificada), independente da ocorrência de sintomas associados ou comorbidades.^{20,22}

Conforme o número desses eventos por hora de sono, isto é, o IAH, a SAOS pode ser classificada quanto à gravidade em: leve, moderada ou grave (tabela 1).^{21,29}

Tabela 1 - Classificação de gravidade da SAOS.

IAH (eventos/hora)	Classificação
5 a 14,9	Leve
15 a 29,9	Moderada
30 ou mais	Grave

Fonte: Hirshkowitz M. Normal human sleep: a overview. Med Clin North Am. 2004; 88(3):551-65, vii.

As estimativas de prevalência de SAOS variam de acordo com a maneira em que esta doença é definida. A prevalência estimada na América do Norte é de aproximadamente 20 a 30% nos homens e de 10 a 15% nas mulheres quando considerado apenas o IAH de cinco ou mais eventos por hora.^{22,30,31} Ao utilizar critério mais estritos conforme preconizado pela Classificação Internacional de Distúrbios do Sono de 2014,²⁰ a prevalência é de aproximadamente 15% em homens e 5% em mulheres.^{22,31-33}

No Brasil, o primeiro estudo epidemiológico realizado em uma grande área metropolitana na América do Sul, na cidade de São Paulo em 2007, revelou uma prevalência altíssima, com 32,8% dos indivíduos preenchendo critérios de SAOS, sendo essa prevalência de 40,6% nos homens e 26,15% nas mulheres. A explicação mais provável para a alta prevalência nesse estudo seria um processo de amostragem probabilístico em três etapas, levando a um nível de recusa (5,4%) muito baixo para realização de polissonografia completa no laboratório. Somadas a isso, o uso de técnica (cânula nasal para medida de fluxo aéreo) e critérios clínicos atualmente recomendados (*American Academy of Sleep Medicine, 2005*), inclusão de indivíduos idosos e a alta prevalência de obesidade na população desse estudo.³⁴

Pacientes com SAOS apresentam risco aumentado de desfechos clínicos adversos. Reconhecidamente, esta doença se associa ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares, como arritmia cardíaca, morte súbita, cor pulmonale, hipertensão arterial sistêmica, insuficiência coronariana, acidente vascular encefálico isquêmico e insuficiência cardíaca congestiva.^{22,30-33,35,36} Tais alterações provavelmente decorrem de mudanças bioquímicas, inflamatórias, metabólicas e vasculares, como resistência à insulina, disfunção endotelial e aumento dos níveis plasmáticos de proteína C reativa, fibrinogênio, leptina e citocinas inflamatórias e produtos derivados do estresse oxidativo.^{30,31,37-39}

Já as alterações cognitivas decorrentes da SAOS incluem déficit do processamento cognitivo, de memória e de atenção.^{13,19,29-33} Mesmo em casos de leve intensidade da SAOS, há redução da capacidade de executar atividades cotidianas e da qualidade de vida.³¹⁻³³ A incidência de depressão em pacientes com SAOS é duas vezes superiores aos pacientes sem SAOS.^{13,40-43} Ademais, pacientes com SAOS de intensidade severa (IAH de 30 ou mais eventos por hora) possuem duas a três vezes maior risco de mortalidade por todas causas do que indivíduos sem SAOS, independentemente de outros fatores de risco, como obesidade e doenças cardiovasculares.^{13,44-47}

1.2.1 Fatores predisponentes para SAOS

A prevalência e a severidade da SAOS podem ser influenciadas por diversos fatores causais. Estes podem ser estabilidade do sistema de controle respiratório, idade avançada, sexo masculino, obesidade e anormalidades crânio faciais e dos tecidos moles das vias aéreas superiores. Outros fatores de risco relatados na literatura são tabagismo, obstrução nasal, menopausa e história de SAOS na família. Algumas comorbidades também apresentam maior prevalência de SAOS como doença renal crônica em estágio avançado e insuficiência cardíaca congestiva.^{22,30-33}

O estudo de Young e col., realizado em 1993, no Estado de Wisconsin, foi pioneiro em identificar um predomínio masculino entre os portadores de SAOS. Apontou que o sexo masculino e obesidade são fatores de risco importantes para a apneia do sono. Foi um importante trabalho, que avaliou por meio de polissonografia, 60 indivíduos, de forma randomizada, com idades entre 30 e 60 anos.⁴⁸

A razão para SAOS entre homens e mulheres geralmente encontrada é de 2-3:1, respectivamente. Proporção essa, modificada em decorrência da menopausa, para 1:1. Apesar do gênero masculino apresentar uma maior propensão para apneia do sono, as razões ainda não estão bem estabelecidas. Pressupõe-se que o padrão de distribuição de gordura corporal, a conformação da via aérea e o padrão hormonal, são possíveis explicações.⁴⁹

As mulheres pré-menopausa apresentam menor colapsibilidade da via aérea, mesmo com índices semelhantes de obesidade, quando comparadas com homens.⁵⁰ Após a menopausa, a prevalência de SAOS em mulheres que não fazem uso de terapia hormonal aproxima-se da incidência da doença em homens. As razões para isso estão possivelmente associadas à diminuição da produção de hormônios femininos endógenos como o estradiol e a progesterona, alterações na distribuição de gordura corporal e funcionamento das vias aéreas.⁵¹ Mulheres que iniciam a reposição hormonal precocemente apresentam uma menor prevalência de apneia do sono, quando comparada às que não o fazem. Em contraste, a reposição hormonal em mulheres diagnosticadas com apneia do sono não se mostrou como um tratamento efetivo.⁵⁰

Nos indivíduos com sobrepeso a prevalência da SAOS varia de 30% a 40%⁵², enquanto naqueles com índice de massa corporal (IMC) acima de 40 kg/m² a

prevalência pode chegar a mais de 90%.⁵³ Isso decorre do acúmulo de gordura na região do pescoço que leva ao estreitamento da via aérea faríngea e consequente diminuição da passagem de ar.⁵⁴

A literatura atual, reitera que os valores de IAH encontrados, bem como o conjunto das características clínicas da SAOS não são uniformes entre os gêneros e a idade e também pode variar entre os pacientes obesos e não obesos.⁵⁵

Diversos mecanismos ligados à privação de sono e à descontinuidade do metabolismo parecem agravar o estado de obesidade dos pacientes com SAOS. Ocorre resistência à leptina e elevação dos níveis de grelina, levando ao aumento do apetite e da ingestão calórica, e por intermédio da resistência à insulina, induzindo ao diabetes.^{56,57}

Acerca da conformação craniofacial, sabe-se que as alterações nas estruturas ósseas e dos tecidos moles predis põem a SAOS. Tais alterações são micrognatia e retrognatia da mandíbula e maxila, hipertrofia de língua, hipertrofia de adenoides e amígdalas, espessamento e redundância de palato mole e posicionamento inferior do osso hioide, reconhecidamente estreitam a via aérea superior e podem gerar apneia do sono.^{54,58} Um estudo de metanálise, investigou os fatores de risco craniofaciais, e mostrou que o comprimento do corpo mandibular teve uma forte associação com o risco aumentado para SAOS.⁵⁹

Durante o sono, ocorre redução da ventilação devido a oclusão parcial ou completa da via aérea faríngea em pessoas com SAOS. Isso decorre da incapacidade dos músculos dilatadores da faringe compensar adequadamente a força de colapso gerada pelas estruturas anatômicas dentro ou em torno da via aérea.⁶⁰

Foi observado, em condições passivas, quando os músculos da faringe estão atônicos ou hipotônicos, a via aérea superior em pacientes com SAOS colapsa em uma pressão mais positiva do que a pressão intraluminal da faringe de indivíduos sem a apneia do sono.^{61,62} Isto posto, sugere-se que as estruturas anatômicas em pacientes com apneia do sono produzam uma maior força de colapsabilidade do que em indivíduos que não apresentem apneia do sono.⁶¹ Entretanto, há uma significativa justaposição, indicando que alguns indivíduos sem SAOS compensam de forma adequada a anatomia deficiente, e que alguns pacientes com apneia do sono, não compensam adequadamente, apesar da anatomia minimamente anormal.⁶³

Entre os diversos fatores predisponentes, a avaliação do peso ponderal, utilizando-se o IMC aumentado e a circunferência cervical maior que 40 cm no sexo

masculino, são os principais preditores da presença da SAOS. Entretanto, permanecem diversas dúvidas acerca da sua fisiopatologia. Assim, a abordagem adequada, deve-se considerar os múltiplos fatores de risco que se relacionam e contribuem, separadamente ou em conjunto, com o desenvolvimento ou agravamento da SAOS.⁶⁴⁻⁶⁹

1.2.2 Avaliação e métodos diagnósticos

Os métodos diagnósticos utilizados na investigação dos distúrbios do sono vão desde a avaliação subjetiva, por meio da aplicação de questionários específicos, aos registros actigráficos ou polissonográficos diurnos ou noturnos.

Na anamnese do paciente com suspeita de SAOS deve-se incluir uma avaliação direcionada. Assim, investiga-se presença de ronco, de episódios de apneia e asfixia, de sonolência diurna excessiva não explicada por outros fatores (usando a *Epworth Sleepiness Scale* (ESS)) e o tempo total de sono (TTS).⁷⁰

Outros sinais devem ser observados durante a avaliação, como noctúria, queixa de cefaleia matinal recorrente, fragmentação do sono, insônia de manutenção, diminuição da concentração e da memória. O exame físico deve incluir os sistemas respiratório, cardiovascular e neurológico, devido a maior predisposição na SAOS para ocorrência de hipertensão arterial sistêmica, acidente vascular cerebral, infarto do miocárdio, cor pulmonale, diminuição do estado de alerta durante o dia e envolvimento em acidentes de trânsito.⁷⁰

A presença de obesidade e de sinais de estreitamento das vias aéreas superiores deve ser bem avaliada por predispor ao desenvolvimento da SAOS. Um IMC > 35 kg/m², circunferência do pescoço >40 cm em homens ou mulheres, bem como classificação de 3 ou 4 na escala modificada de Mallampati, levam a suspeição de apneia do sono.^{66,70}

Vários instrumentos de avaliação subjetiva dos transtornos do sono têm sido desenvolvidos. Eles podem ser utilizados na rotina clínica para fins diagnósticos, monitorização da resposta aos tratamentos em curso, em estudos epidemiológicos e em pesquisa clínica. Entre eles, podemos citar o *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI)²⁵, que avalia o sono em aspectos mais gerais, como a presença de

despertares, aspectos comportamentais associados e presença de sonolência excessiva diurna (SED). Já a *Epworth Sleepiness Scale*²⁴, é utilizada para avaliar mais especificamente a presença de SED.

Outros instrumentos amplamente utilizados com a finalidade de triagem para identificação de possíveis portadores de SAOS são o *Berlin Questionnaire* (BQ)²⁶ e o *STOP-BANG Questionnaire* (SBQ).²⁷

Os modelos preditivos podem incluir diversas variáveis: gênero, idade, sonolência, IMC, circunferência do quadril, circunferência do pescoço (CP), e anormalidades durante o sono (ronco, apnéias presenciadas, engasgos e sensação de sufocamento).⁷¹ Estes modelos de predição de transtornos do sono têm sensibilidade e especificidade variáveis dependendo do ponto de corte do IAH utilizado.⁷²

Ressaltamos que estes instrumentos, em sua maioria, foram desenvolvidos na língua inglesa e em populações específicas. Para que possam ser mantidas suas propriedades psicométricas, devem ser traduzidos e validados em populações com idioma ou cultura diferentes.⁷³⁻⁷⁵

1.2.3 Epworth Sleepiness Scale

Esta escala foi descrita em 1991 por Johns MW e desenvolvida para avaliar o grau de sonolência diurna de uma pessoa.²⁴ De natureza simples, podendo ser autoaplicável, é composta por 8 situações do cotidiano nas quais o paciente é proposto a dar uma nota de 0 a 3 para a sua chance de cochilar ao executar tais situações, sendo que: 0 indica nenhuma chance de cochilar; a nota 1 se refere a uma chance pequena; a nota 2 corresponde a uma chance moderada; e a nota 3 consiste em uma alta probabilidade de cochilar.⁷⁶ Portanto, pode variar de 0 a 24 pontos, e uma pontuação acima de 10 sugere a ocorrência de sonolência diurna excessiva.⁷⁷

Ao pesquisarmos “Epworth Sleepiness Scale”, em julho de 2017, na plataforma Pubmed, encontramos 2.257 artigos publicados nos últimos 10 anos, enquanto “Epworth”, na base Scielo, na mesma data, foram encontradas 136 publicações, para o mesmo intervalo de tempo. Observa-se, assim, a ampla utilização desta escala por

diversos estudos para avaliação de sonolência, possivelmente por sua natureza simples e de fácil aplicação.

Em 2009, a tradução para o português da ESS foi validada por um estudo desenvolvido na Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS). Foi demonstrado que nenhum dos oito itens originais teve de ser modificado em relação ao seu conteúdo original e que a tradução para o português apresentou resultados semelhantes à Escala original, comparadas com resultados de PSG na população do estudo.⁷⁸ A partir desse momento, tornou-se facilitada a realização de estudos com o uso desta escala no Brasil, fato exemplificado quando se nota que, dos 136 artigos da base Scielo citados anteriormente, 108 foram publicados de 2009 até o presente momento.

1.2.4 Pittsburgh Sleep Quality Index

O PSQI foi elaborado por Buysse e col., e avalia a qualidade e perturbações do sono em relação ao último mês.²⁵ Este é um período intermediário em comparação aos questionários que avaliam apenas a noite anterior, o que limitaria a capacidade de detectar padrões de disfunção, e aqueles que avaliam o último ano ou mais, não elucidando a gravidade de um problema mais atual. É um questionário padronizado, simples e bem aceito pelos pacientes e combina informações quantitativas e qualitativas sobre o sono.⁷⁹

O instrumento é constituído por 19 (dezenove) questões, podendo ser auto administradas e 5 (cinco) questões dirigidas ao cônjuge ou acompanhante de quarto. As últimas 5 (cinco) questões são utilizadas apenas para a prática clínica, e não contribuem para a pontuação total do índice. As 19 questões são categorizadas em 7 (sete) componentes, graduados em escores de zero (nenhuma dificuldade) a três (grande dificuldade). Os componentes do PSQI são: C1 qualidade subjetiva do sono, C2 latência do sono, C3 duração do sono, C4 eficiência habitual do sono, C5 alterações do sono, C6 uso de medicamentos para dormir e C7 disfunção diurna do sono. As pontuações destes componentes são somadas para gerar um escore total, que varia de 0 (zero) a 21 (vinte e um), indicando que quanto maior a pontuação, pior é a qualidade do sono. A qualidade do sono é então classificada de acordo com um

escore total gerado, sendo de 0 a 4 (boa); 5 a 10 (ruim) e >10 (presença de distúrbio do sono).^{25,80}

A primeira tradução do PSQI (forma curta) no Brasil foi realizada por Konrad, em indivíduos com síndrome da fibromialgia.⁸¹ Houve nessa versão uma adaptação no tempo de recordação, sendo este tempo reduzido de um mês para a recordação referente à última semana.

Posteriormente um estudo em indivíduos com suspeita clínica de apneia obstrutiva do sono ou insônia e depressão, realizado na UFRGS, fez a tradução e validação do Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh versão em português do Brasil (PSQI-BR).⁸⁰ Mais recentemente, no ano de 2015, o PSQI foi também traduzido e validado para uso em programas de reabilitação cardiopulmonar e metabólica (RCPM).⁸²

Além do uso em indivíduos com transtornos psiquiátricos ou do sono, o PSQI, desde a sua elaboração, têm sido amplamente utilizados na medição da qualidade de sono em diversos outros grupos de pacientes, como em portadores de dor crônica, diabetes, doença renal crônica, transplantes renais, doença de Parkinson, asma, câncer e em doença inflamatória intestinal.⁸³⁻⁸⁷

1.2.5 Berlin Questionnaire

O Questionário de Berlim é um instrumento amplamente conhecido e utilizado no rastreio da SAOS. Desenvolvido, inicialmente, na conferência sobre patologia respiratória do sono em cuidados de saúde primários, na cidade de Berlim, na Alemanha, em abril de 1996 e validado por Netzer e colaboradores em 1999. Na ocasião, apresentou bons valores de sensibilidade e especificidade para identificação da SAOS (86% e 77 %, respectivamente, para um IAH > 5, constatado por meio de PSG, 54% e 97 % para um IAH > 15 e 17% e 97 % para um IAH > 30). O questionário consiste em uma série de perguntas autoaplicáveis, divididas em três categorias.²⁶

A Categoria 1 se refere a identificação da presença de ronco, na qual o paciente avalia a frequência e intensidade do ronco. Na Categoria 2, as questões são acerca de episódios de sonolência diurna e adormecimento durante atividades do cotidiano.

Já, na Categoria 3, questiona-se sobre a presença de Hipertensão Arterial Sistêmica (HAS) e calcula-se o IMC.

A interpretação do questionário preconiza que as categorias devem ser pontuadas separadamente, somando 1 ponto a cada resposta positiva em que os sintomas sejam frequentes. As categorias 1 e 2 serão consideradas positivas quando obtiverem pontuação total maior ou igual a 2. A categoria 3 é considerada positiva se o paciente tiver HAS ou obesidade ($\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$). São classificados como “alto risco” para SAOS todos aqueles que tiverem duas ou mais categorias positivas.²⁶

No ano de 2011, Vaz e col., fez a tradução e validação deste questionário para a língua portuguesa como método de triagem para identificação de SAOS na população em geral. Além disso, tem se buscado abranger a aplicação das perguntas em pacientes de cuidados secundários. No entanto, nestes casos, o questionário não tem se mostrado tão eficiente, com especificidade e sensibilidade mais baixas. Na pesquisa supracitada, o instrumento mostrou-se com graus diferentes de sensibilidade e especificidade para cada doença. Por exemplo, o grupo de pacientes com fibrilação arterial a sensibilidade foi de 86% e a especificidade de 89%, enquanto que para os pacientes com HAS resistente estes valores ficaram em 85,5% e 65%, respectivamente. Vale ressaltar, ainda, que, ao classificar a gravidade na doença, os pesquisadores encontraram decréscimo progressivo dos valores de sensibilidade, conforme o aumento dos valores do IAH.⁸⁸

O BQ já foi validado em vários cenários clínicos e tem sido utilizado na identificação de pacientes com suspeita de SAOS com razoável sensibilidade e especificidade.^{26,89,90} Sendo assim, é um bom recurso para priorizar os pacientes com mais fatores de risco associados para apneia do sono, tendo em vista as limitações financeiras e espaciais do exame padrão ouro.

1.2.6 STOP-BANG Questionnaire

O *STOP-BANG Questionnaire*²⁷, foi desenvolvido na Universidade de Toronto, no Canadá, e validado como uma ferramenta de triagem para SAOS, inicialmente para pacientes em pré-operatório, e originalmente escrito em língua inglesa. É um

instrumento muito prático, conciso, com um sistema de pontuação simples. A tradução para a língua portuguesa falada no Brasil e adaptação transcultural do questionário como instrumento de triagem para o diagnóstico da SAOS, foi desenvolvida em um estudo na Universidade Federal de Goiás (UFG).⁹¹

Está baseado em oito itens com questões referentes ao ronco, cansaço/fadiga ou sonolência, observação de parada da respiração/engasgo ou sufocamento durante o sono, hipertensão arterial, IMC, idade, circunferência do pescoço e gênero.^{27,92} Estas perguntas consistem em respostas do tipo sim ou não (pontuação 1 e 0, respectivamente), com um escore total que varia de 0 a 8. A presença de 3 ou mais respostas afirmativas indica um alto risco para SAOS, enquanto apenas 2 ou menos respostas positivas indicam um baixo risco.⁹²

Alguns estudos canadenses, norte-americanos e asiáticos têm comparado a sensibilidade e a especificidade deste questionário para identificação da apneia do sono e demonstraram sensibilidade de 82,6-86,1%, 87-92,9% e 95,6-100%, respectivamente, em pacientes com SAOS leve, moderada e severa, sendo a gravidade baseada no valor do IAH, constatado em exame de PSG. Todavia, a especificidade deste questionário não se mostrou tão promissora, sendo de 40,4-47% e 35-37% nos casos de SAOS moderada e grave, respectivamente, demonstrando um baixo valor preditivo positivo (42-60,8% e 31-43,5% para SAOS moderada e grave). O valor preditivo negativo, por sua vez, foi mensurado em 81,8-90,2% e 93,4-100% nos pacientes com SAOS moderada e acentuada, respectivamente.⁹²⁻⁹⁶

Ao compararmos o *STOP-BANG Questionnaire* com o BQ, o primeiro apresentou sensibilidade (68% vs 57%) e especificidade (49% vs 41%) maiores em pacientes com SAOS leve.⁹² Em um estudo mais amplo, realizado em 128 pacientes atendidos no *Kingston General Hospital Sleep Clinic*, no Canadá, o *STOP-BANG Questionnaire* apresentou sensibilidade maior comparado ao BQ nos casos leves (90% vs. 86%), nos casos moderados (93% vs. 91%) e na SAOS grave (96% vs. 89%). Identificou ainda, especificidade superior (42%, 28% e 21%, respectivamente, contra 25%, 28% e 18%), maior valor preditivo negativo (29,4%, 64,7% e 88,2%, respectivamente, contra 15,8%, 57,9% e 67,4%) e valores preditivos positivos maiores (93,7%, 73,9% e 48,6%, respectivamente, contra 91,7%, 73,4% e 45,9%), nos três grupos de gravidade da SAOS.⁹⁷

A aplicação deste instrumento, em centros asiáticos de medicina do sono, tem sido preconizada na triagem de SAOS, particularmente pela elevada sensibilidade e

alto valor preditivo negativo, auxiliando assim na redução de custos nos serviços de saúde.⁹⁴

1.2.7 Polissonografia

O estudo do sono por meio do exame de polissonografia se iniciou a partir da década de 1960, e atualmente é o principal método de diagnóstico dos distúrbios do sono.⁹⁸ Rechtschaffen e Kalles, em 1968, foram os primeiros a descrever o estagiamento do sono pela PSG⁹⁹, sendo posteriormente publicado pelo *National Institute of Health* dos EUA. No ano de 2007, a Academia Americana de Medicina do Sono (AAMS), estabeleceu novas regras.⁹⁸

Posteriormente, em 2012, a AAMS promoveu uma força-tarefa, com objetivo de atualizar as definições dos eventos registrados na PSG, bem como elucidar as regras de marcação vigentes e discutir evidências de novas tecnologias e de monitoramento com base nos estudos relevantes mais atuais na literatura.⁹⁸

O estudo polissonográfico de noite inteira, realizado no laboratório, é o método padrão-ouro para o diagnóstico de grande parte dos transtornos do sono.⁷⁰ Consiste no registro de diversas variáveis fisiológicas e de fenômenos que ocorrem durante o sono. A montagem polissonográfica possibilita o registro em polígrafo e podem ser divididos em três grupos: (1) reconhecimento do sono por meio do EEG, do eletrooculograma (EOG), eletromiograma (EMG) submentoniano; (2) variáveis respiratórias (medidas do fluxo de ar, mensurados por termistor oronasal, pletismografia indutiva ou cânula nasal, movimento tóraco-abdominal, oximetria de pulso); (3) monitorização cardíaca, via eletrocardiograma (ECG). Canais adicionais podem ser utilizados para registro de outros parâmetros, a exemplo: sensor de posição corpórea, medidas de pressão esofágica, ronco e derivações suplementares de EEG e eletromiograma de membros (Figura 1). A coleta e análise dos dados, o estagiamento do sono e a caracterização da gravidade dos distúrbios registrados durante o sono, deverá ser feita por um técnico habilitado em polissonografia, sob supervisão médica.¹⁰⁰

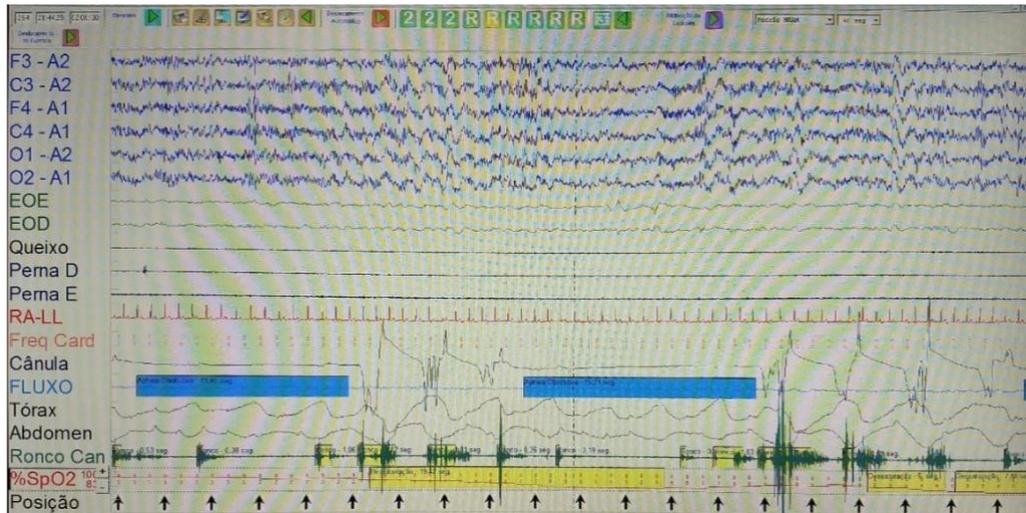


Fig.1 - Tela representativa de exame de polissonografia tipo I. Fonte: Arquivo pessoal

Devido a existência de diversos sistemas polissonográficos disponíveis na atualidade, representantes da Associação Americana de Distúrbios do Sono (AADS), organizaram para publicação uma revisão desses sistemas, classificando-os em níveis (I a IV).¹⁰¹

A tipo I, considerada a mais completa, e denominada polissonografia padrão-ouro assistida. Ela permite avaliar eventos cardiovasculares, respiratórios e neurológicos e deverá ser realizada em laboratório de sono, sob supervisão constante de técnico habilitado. A tipo II, polissonografia portátil, se diferencia da primeira, basicamente pela opção em substituir o ECG pelo registro da frequência cardíaca e a ausência de supervisão durante o exame. As modalidades a partir do nível II não são supervisionadas.¹⁰¹

A modalidade tipo III, denominada de “Teste Portátil Modificada para Apneia”, deverá incluir o mínimo de 4 parâmetros, sendo ventilação (pelo menos 2 canais de movimento respiratório ou movimento respiratório e fluxo), frequência cardíaca ou ECG e saturação de oxihemoglobina. Esta modalidade não avalia as fases do sono, nem diferencia se os eventos ocorrem na vigília ou durante o sono. Registra e diferencia exclusivamente os eventos respiratórios, não permitindo diagnóstico de outros tipos de eventos, como movimento de membros inferiores.¹⁰¹ Diversos equipamentos desenvolvidos com essa finalidade, permitem a montagem pelo próprio paciente em casa. Diferentes equipamentos têm sido utilizados e os índices comparados ao tipo I vêm apresentando resultados com forte correlação.¹⁰²⁻¹⁰⁴

Por fim, a tipo IV, registra dados relacionados a apenas um ou dois parâmetros biológicos (fluxo aéreo, oximetria de pulso ou ambos). Todavia, os estudos do sono conduzidos com equipamentos que registrem três ou mais parâmetros biológicos serão denominados estudos do tipo IV, caso o equipamento empregado não registre o fluxo aéreo.¹⁰¹

Apesar da PSG supervisionada em laboratório do sono (tipo I) ser considerado o padrão-ouro no diagnóstico de SAOS,^{105,106} trata-se de exame que depende de pessoal técnico treinado para sua supervisão, requer colaboração do paciente e necessita de laboratório específico pouco disponível, o que demanda altos custos.^{97,107,108} O emprego de monitores portáteis que avaliam variáveis ventilatórias (esforço ventilatório, fluxo na via aérea, ocorrência de ronco), saturação de hemoglobina (oximetria de pulso), frequência cardíaca e a posição do paciente são cada vez mais utilizados e apresentam sensibilidade de 88 a 100% e especificidade de 79 a 88%.^{103,109-111}

A AAMS recomenda que a PSG resumida, com equipamentos portáteis de monitoramento (EPM) deva ser usada: (1) em combinação com avaliação clínica prévia com fins a estimar a probabilidade de SAOS; (2) em centros ou em laboratórios de sono credenciados.¹¹²

O uso de PSG tipo III é uma alternativa à PSG laboratorial (tipo I) para o diagnóstico de SAOS naqueles com alta probabilidade de SAOS.^{112,113} Com base na AAMS, a PSG tipo III não deveria ser indicada em pacientes com comorbidades (ex. insuficiência cardíaca congestiva, síndrome de hipoventilação alveolar do obeso, doença pulmonar obstrutiva crônica severa e doença neuromuscular), em outros distúrbios do sono (ex. apnéia central, movimento periódico dos membros, insônia, distúrbios do ritmo circadiano, e/ou narcolepsia) e como screening (mesmo em populações de risco aumentado para SAOS como na insuficiência cardíaca congestiva, em hipertensos, motoristas de caminhão e em pré-operatório de cirurgia bariátrica).¹¹³

Ainda sobre as recomendações da AAMS, a PSG-resumida deveria, no mínimo, registrar o fluxo aéreo, o esforço respiratório e a oxigenação sanguínea. O sensor para detectar apnéia seria um termistor oro-nasal e para detectar hipopnéia, um transdutor de pressão nasal. A medida do fluxo aéreo por transdutor de pressão nasal tem menor acurácia do que o pneumotacômetro, porém com maior acurácia do que termistor. O sensor de esforço respiratório indicado deveria ser uma cinta com

pletismografia de indutância e o sensor para detectar oxigenação, a oximetria não-invasiva.¹¹⁴

As principais indicações dos métodos resumidos no diagnóstico da SAOS de acordo com a AAMS são: (1) alternativa à PSG laboratorial em pacientes com alta probabilidade de SAOS; (2) impossibilidade de realização de PSG pela imobilização do paciente; (3) impossibilidade de realização de PSG em virtude de ser um paciente crítico; (4) acompanhamento de resposta ao tratamento sem *Continuous Positive Airway Pressure* (CPAP) da SAOS, dispositivo intra-oral (DIO), cirurgia de via aérea superior e emagrecimento.¹¹³ Não obstante, em 2007, com base nos relatórios da *Agency for Health care Research and Quality*¹¹⁵, o *Centers for Medicare and Medicaid Services* (CMS) aprovou o uso de estudos não supervisionados do sono com EPM para o diagnóstico de SAOS, com o objetivo de determinar se o tratamento com CPAP era justificado. Os EPM aceitos sem restrições foram aqueles capazes de produzir estudos do sono do tipo II ou III.¹¹⁶ Tal medida, encorajou ainda mais a difusão dos EPM para diagnosticar a SAOS.

Recentemente, em 2017, um ensaio clínico randomizado multicêntrico de não-inferioridade, com análise de custo-eficácia, avaliou pacientes com elevada e moderada probabilidade clínica para SAOS para determinar a efetividade dos protocolos de gerenciamento de PSG do tipo III e PSG convencional (tipo I). Foram acompanhados durante seis meses, usando a escala de sonolência de Epworth como a medida para acompanhamento. Foram selecionados de maneira consecutiva pacientes entre 18 a 70 anos de idade encaminhados para avaliação em consultas devido suspeita de SAOS. Os critérios de inclusão foram: (1) roncos ou apneia observada; (2) ESS > 10; (3) exclusão de suspeita clínica de outros distúrbios do sono que possam explicar a presença de SDE. Como critérios de exclusão: (1) incapacidade psicofísica para responder os questionários; (2) coronariopatia ou cardiopatia estrutural comprovada, não controlada com tratamento médico; (3) Síndrome de Cheynes-Stokes; (4) uvulopalatofaringoplastia; (5) obstrução nasal grave; (6) incapacidade em fornecer consentimento esclarecido. Esse estudo concluiu que o gerenciamento com PSG tipo III é igualmente eficaz à PSG convencional (tipo I), com um custo substancialmente menor. Sugere ainda, a polissonografia não é necessário para a grande maioria dos pacientes com suspeita de apneia do sono.¹¹⁷

1.3 A Síndrome de Down

Pessoas com síndrome de Down (PSD) representam um grupo populacional cujas características importantes são presença de um cromossomo extra acrescido ao par 21 do genoma humano e deficiência intelectual variável.¹¹⁸ A frequência de nascimentos de pessoas com síndrome de Down varia de 1:600-800 e a expectativa de vida tem aumentado consideravelmente, chegando aos 60 anos, atualmente.¹¹⁹ Na década de 1940, a expectativa de vida era de apenas 12 anos.⁴

Os avanços tecnológicos nos cuidados em saúde e o desenvolvimento de políticas de defesa dos direitos da pessoa com deficiência parece ter contribuído significativamente para uma maior sobrevivência e uma melhor qualidade de vida das PSD.¹¹⁹ O aumento na longevidade permitiu a observação clínica sobre várias condições de saúde que se manifestam de forma atípica nas PSD, dentre elas o envelhecimento precoce, epilepsia, demência de Alzheimer, obesidade, cardiopatias congênitas, disfunções hematológicas, hipotireoidismo, alterações oculares e auditivas e disfunções musculoesqueléticas.¹¹⁹

A manifestação atípica de várias condições de saúde nas PSD deve-se principalmente à “hipótese da dosagem gênica”. Esta se refere a uma expressão gênica aumentada em cerca de 50% na área cromossômica 21q, também chamada “região crítica da síndrome de Down”.¹²⁰ Dentre os efeitos dessa “hiperexpressão gênica”, encontra-se o aumento da produção de várias proteínas, com por exemplo a proteína beta amiloide (PBA), responsável pela deposição de placas amiloide e emaranhados neurofibrilares na doença de Alzheimer, e o aumento da enzima cobre-zinco superóxido dismutase 1 (Cu-ZnSOD1), cujo excesso de atividade desencadeia um estado de estresse oxidativo crônico e envelhecimento precoce nas PSD.¹¹⁸ O funcionamento anormal da Cu-ZnSOD1 juntamente com aumento da atividade das enzimas Catalase e Glutathionperoxidase predispõem à formação excessiva de Espécies Reativas de Oxigênio (EROs) ou Radicais Livres, responsáveis tanto pelo estado de estresse oxidativo aumentado quanto pelo baixo desempenho em testes cognitivos pelas PSD.¹²¹ Tais fatores parecem agravar também outras comorbidades nas PSD, como hipotireoidismo e cardiopatias.^{122,123}

Outro importante aspecto nas crianças e adultos com síndrome de Down (SD) é a SAOS. Será abordado a seguir em tópico específico.

1.3.1 Apneia Obstrutiva do Sono e Síndrome de Down

A SAOS é uma condição clínica muito comum em crianças com síndrome de Down (prevalência de 30 a 55%), diferindo da prevalência em crianças na população geral (prevalência de apenas 2%).¹²⁴ Já na população adulta de PSD, estima-se uma prevalência superior a 90%, valores muito maiores quando comparados com a população geral que é de 5%.¹²⁵⁻¹²⁷ Além disso, a SAOS é geralmente mais severa em pacientes com SD, com hipoxemia significativa em comparação com indivíduos sem SD.¹²⁷

Características fenotípicas provavelmente estão relacionadas a maior intensidade dos sintomas relacionados à SAOS em PSD. Estes são glossoptose, maciço facial e mandibular diminuídos, hipertrofia adenotonsilar e hipotonia de vias aéreas superiores.¹²⁷

A hipoplasia maxilar e da superfície média da face foi demonstrada radiologicamente, ocasionando menores dimensões ósseas da via aérea^{128,129} Embora o tamanho absoluto da língua seja normal, a macroglossia relativa ocorre devido à menor estrutura óssea da maxila e mandíbula. Donnelly e col. demonstraram com estudo dinâmico das vias aéreas, com uso de ressonância nuclear magnética (RNM), que a macroglossia relativa e a hipotonia resultaram em obstrução das vias aéreas causadas por glossoptose e colapso hipofaríngeo (faringomalácia) em quase dois terços das crianças com SD e apneia obstrutiva persistente, mesmo após adenotonsilectomia.¹³⁰ Um estudo de corte revelou que a hipertrofia tonsilar lingual é 10 vezes mais frequente em crianças com SD, comparadas com outras crianças com SAOS, contribuindo ainda mais para a obstrução ao nível da orofaringe.¹³¹

A hipotonia também pode predispor a obstrução em nível supraglótico. Assim, a laringomalácia é demonstrada em 50% das crianças com SD e sintomas obstrutivos das vias aéreas superiores.¹³² Além disso, estenose subglótica e traqueal são mais comuns em pacientes com SD do que em outras populações.^{133,134}

A associação entre obesidade e SAOS em indivíduos com SD foi demonstrada em diversos estudos.^{127,135,136} Em uma amostra holandesa, crianças com SD eram aproximadamente duas vezes mais propensas a sobrepeso e obesidade em comparação com um grupo controle (25% dos meninos e 32% das meninas com SD tinham excesso de peso e 4% dos meninos e 5% das meninas eram obesas).¹³⁷

A obesidade central, definida como aumento da gordura intra-abdominal e subcutânea, e medida pela circunferência da cintura, tem sido associada à SAOS.^{138,139} Indivíduos com SD têm maior incidência de adiposidade central, no entanto, a prevalência real em relação à população geral precisa de um estudo mais aprofundado. O valor do IAH mostrou forte associação com o grau de obesidade em adultos com SD.¹²⁷ A obesidade está entre os principais fatores de risco para SAOS e é mais prevalente em pacientes com SD. Assim, acredita-se que a gravidade da SAOS nessa população, pode estar associada com esse fator. Portanto, recomenda-se que a obesidade como fator de risco para a SAOS deve ser discutida e clinicamente abordada com todos os pacientes com SD.^{127,140}

Outro ponto que relaciona a SAOS em PSD é o hipotireoidismo. É sabido que na população geral, o hipotireoidismo predispõe a SAOS (provavelmente por estreitamento da faringe decorrente da infiltração de tecidos moles por mucopolissacarídeos e proteínas) e que a reposição hormonal melhora esta condição.^{141,142} As alterações na função tireoidiana são mais frequentemente nas PSD do que na população geral. Assim, recomenda-se em todos os pacientes com SD, uma avaliação da tireoide a cada 6 meses até 1 ano de idade e, em seguida, anualmente. A função normal da tireoide ou seu manejo terapêutico adequado, devem ser verificados nesses indivíduos, especialmente quando apresentam SAOS.¹⁴³

Crianças com SD apresentam maior prevalência de hipertensão pulmonar.¹⁴⁴ Displasia capilar alveolar e aumento da resistência vascular pulmonar foram relatados em lactentes com SD.¹⁴⁵⁻¹⁴⁷ A hipertensão pulmonar e cor pulmonale também foram associados com SAOS em pacientes com SD. Foi ainda demonstrado que o alívio da obstrução das vias aéreas superiores poderia reverter a hipertensão pulmonar nessa população.^{148,149}

Não obstante, a SAOS predisponha ao agravamento de alterações metabólicas e hemodinâmicas na população geral (como hipertensão arterial sistêmica, doenças coronarianas e arritmias),¹⁵⁰ essas condições praticamente inexistem nas PSD. Alguns pesquisadores até consideram a Síndrome Down como “modelo livre de ateroma”. Ou seja, apesar de vários fatores de risco cardiovasculares estarem presentes nas PSD, elas não apresentam doenças aterotrombóticas, tais como doenças coronarianas, acidentes vasculares isquêmicos e outras doenças relacionadas à formação de placas de ateroma.¹⁵¹ Desse modo, a discrepância entre

os “fatores de risco” para o desenvolvimento de doenças e os “fatores de proteção” ainda são pouco compreendidos nas PSD.¹¹⁹

Um estudo de revisão publicado em 2015, relatou a existência de 04 publicações em população adulta, abordando o impacto da associação de SAOS e síndrome de Down.¹⁵² Mais recentemente, em 2017, um estudo retrospectivo dos últimos 10 anos, avaliou 144 PSD que realizaram exames de PSG. Salvo os achados trazidos por esse estudo, a representatividade de indivíduos em idade adulta estava limitada a 14 pacientes.¹⁵³

Apesar do impacto negativo na saúde e qualidade de vida, existem relativamente poucos estudos avaliando a prevalência e impacto da associação de SAOS e síndrome de Down, especialmente em adultos.^{127,152-154}

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Determinar a prevalência de apneia obstrutiva do sono (AOS) em uma população com Síndrome de Down, com 18 ou mais anos de idade.

2.2 Objetivos específicos

Identificar fatores relacionados à gravidade da AOS em uma população adulta com Síndrome de Down.

Investigar qual o questionário do sono é o mais apropriado para a triagem da AOS em uma população adulta com Síndrome de Down.

3 MATERIAL E MÉTODOS

3.1 Tipo de estudo

Este estudo foi uma investigação epidemiológica de corte transversal, observacional analítico em indivíduos com diagnóstico de síndrome de Down com 18 ou mais anos de idade, para estimar a prevalência de AOS entre os atendidos no Centro de Referência Interdisciplinar em Síndrome de Down (CRISDOWN), localizado no Hospital Regional da Asa Norte (HRAN), Brasília, Distrito Federal (DF), durante o período de outubro de 2017 a outubro de 2018.

3.2 Local do estudo

O estudo foi realizado no CRISDOWN, localizado no HRAN, que é um hospital-escola público de nível secundário, situado na cidade de Brasília-DF.

O HRAN constitui, atualmente o único serviço público de saúde dentro da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (SES-DF) a dispor de serviço especializado em medicina do sono. Assim, conta com estrutura para realização de exames de PSG, porém apresenta grande demanda reprimida para realização de exames diagnósticos de distúrbios do sono para pessoas residentes do Distrito Federal e municípios da Região Integrada de Desenvolvimento do Distrito Federal e Entorno (RIDE/DF).

O CRISDOWN é um dos poucos centros de referência interdisciplinar especializado no atendimento as pessoas com síndrome de Down em todos os ciclos da vida no Brasil. Possui equipe formada de 28 profissionais, entre médicos, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais, psicólogos, fonoaudiólogos, nutricionista e assistente social. Atualmente, presta atendimento a 1.600 pessoas com síndrome de Down, sendo 1.050 entre crianças e adolescentes e 550 adultos, compreendendo principalmente residentes do Distrito Federal e municípios da RIDE/DF.

3.3 População e amostra

A população foi composta pelas pessoas com SD atendidas no CRISDOWN de ambos os sexos, com 18 ou mais anos de idade e que aceitaram a participar da pesquisa e que preencheram os critérios de inclusão e exclusão do estudo. No período de 6 meses, durante as consultas médicas de rotina, foram recrutados de maneira consecutiva, 66 pacientes ambulatoriais e em tratamento regular neste serviço.

3.4 Critérios de inclusão

Pessoas com SD atendidas em nosso serviço, de ambos os sexos, com 18 ou mais anos de idade e capacidade de compreender e aceitar o estudo e procedimentos.

3.5 Critérios de exclusão

Foram excluídos: (1) indivíduos com idade menor que 18 anos; (2) pacientes em tratamento para distúrbios do sono; (3) história de condições que poderiam afetar a estrutura cerebral ou sua função (como acidente vascular cerebral ou traumatismo cranioencefálico); (4) aqueles que se recusaram em participar do estudo.

3.6 Aspectos éticos e viabilidade técnica da execução do projeto

O Projeto recebeu fomento por meio do Edital nº 40, de 29/10/2015, publicado no Diário Oficial do Distrito Federal (DODF) nº 213, de 06/11/2015, referente a Homologação do Resultado Final da Seleção de Projetos de Pesquisa a serem financiados pela Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS).

O presente projeto foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Secretaria de Saúde do Distrito Federal (CEP/SES-DF), sob o Parecer de nº1.656.332 (Anexo A).

3.7 Protocolo da pesquisa e coleta de dados

Após a aprovação do CEP, as pessoas com síndrome de Down foram abordadas, de forma consecutiva, durante as consultas de rotina no CRISDOWN. Um pesquisador explicou detalhadamente o estudo a todos os participantes com SD e seus responsáveis legais. Aqueles que concordaram em participar do estudo assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) (Apêndice A) ou Termo de Assentimento Livre e Esclarecido (TALE) (Apêndice B), quando apropriado.

Estabelecidos os participantes da pesquisa, foi realizada entrevista estruturada com a coleta dos seguintes dados: idade, sexo, IMC, circunferência de pescoço, Mallampati e comorbidades. Amostras de sangue venoso foram colhidas para análises, após jejum entre 12 e 15 horas. Os exames laboratoriais realizados foram: hemograma completo, hormônio estimulante da tireoide (TSH), glicemia de jejum, Homa IR, alanina aminotransferase (ALT), ácido úrico, ureia, creatinina e sódio.

Foram também aplicados os seguintes questionários para avaliação do sono: Escala de Sonolência de Epworth⁷⁸ (Anexo B), Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh⁸⁰ (Anexo C), Questionário de BERLIN⁸⁸ (Anexo D), Questionário STOP-BANG⁹¹ (Anexo E). Nos questionários de avaliação do sono, devido a ausência de pontos de corte definidos especificamente para a população adulta com SD, foram utilizados os definidos para a população em geral, sendo: (1) provável presença de sonolência excessiva diurna no ESS (escore total > 10)⁷⁸; (2) qualidade do sono ruim no PSQI (escore total > 5)⁸⁰; (3) risco para OSA no BQ (duas ou mais categorias positivas)²⁶; (4) risco para OSA no SBQ (3 ou mais respostas afirmativas)²⁷. Tais questionários foram respondidos pelos responsáveis legais, estando de acordo com outros estudos em pessoas com SD.¹⁵⁵⁻¹⁵⁷

Além disso, todos os sujeitos da pesquisa foram submetidos a polissonografia tipo III de acordo com as diretrizes internacionais.²¹ Este tipo de polissonografia já foi usado em estudos de OSA em pessoas com SD¹⁵⁸ e em outras populações.^{113,117,159,160}

No presente estudo, o equipamento utilizado para a realização dos exames de PSG tipo III foi o ApneaLink Air (*ResMed Germany Inc*) (Figura 2), que já foi usado em outros importantes estudos.^{117,159} Este equipamento permitiu uma monitorização com uso de cânula nasal de pressão (para detecção do fluxo aéreo e ronco), cinta piezo elétrica torácica (para detecção de esforço respiratório) e oximetria de pulso (para monitorar a saturação arterial periférica de oxigênio (SpO₂) e frequência cardíaca) (Figura 3). O tempo total de registro foi utilizado como denominador para calcular o *respiratory event index* (REI).^{112,113} A montagem da PSG foi realizada por um técnico especializado, do laboratório do sono do serviço. Em seguida o paciente foi encaminhado para o quarto de dormir, silencioso, com temperatura controlada, para então realizar o exame de noite inteira, sem supervisão do técnico. Todos os pacientes eram acompanhados durante o exame por um responsável legal, e este dormia em cama separada, mas no mesmo quarto. A gravação dos registros dos exames do sono era iniciada às 8pm e interrompidos às 07am.

Os eventos respiratórios foram definidos da seguinte forma: (1) hipopneias, quando houve redução $\geq 30\%$ do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos, observada pela cânula nasal, associado à queda na SpO₂ de pelo menos 3%; (2) apneias obstrutivas, pela ausência ou redução $\geq 90\%$ do fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos, na presença de esforço respiratório; (3) apneias mistas, pela ausência ou redução $\geq 90\%$ de fluxo aéreo, sem presença de esforço respiratório apenas no início do evento; (4) apneias centrais, pela ausência ou redução $\geq 90\%$ de fluxo aéreo por pelo menos 10 segundos associada a ausência de esforço respiratório durante todo o evento.⁹⁸

OSA foi classificada então em leve, moderada e grave. Foi leve quando o REI estiver entre 5 e 14,9 eventos/hora, AOS moderada quando o REI estiver entre 15 e 29,9 eventos/hora e AOS grave quando o REI for 30 ou mais eventos/hora (detectados pela polissonografia tipo III).⁹⁸

Os exames de polissonografia foram analisados por um único médico de forma manual de acordo com os critérios padronizados pela AAMS.⁹⁸ O examinador era cego para quaisquer dados clínicos dos pacientes. A montagem da PSG foi realizada por um técnico especializado, no Laboratório do sono do HRAN (Figura 4). Foram considerados válidos os exames de PSG com tempo ≥ 4 horas de gravação adequada, sem perda significativa do sinal dos sensores (cânula nasal de pressão, oximetria de pulso e cinta torácica).¹⁶¹⁻¹⁶³

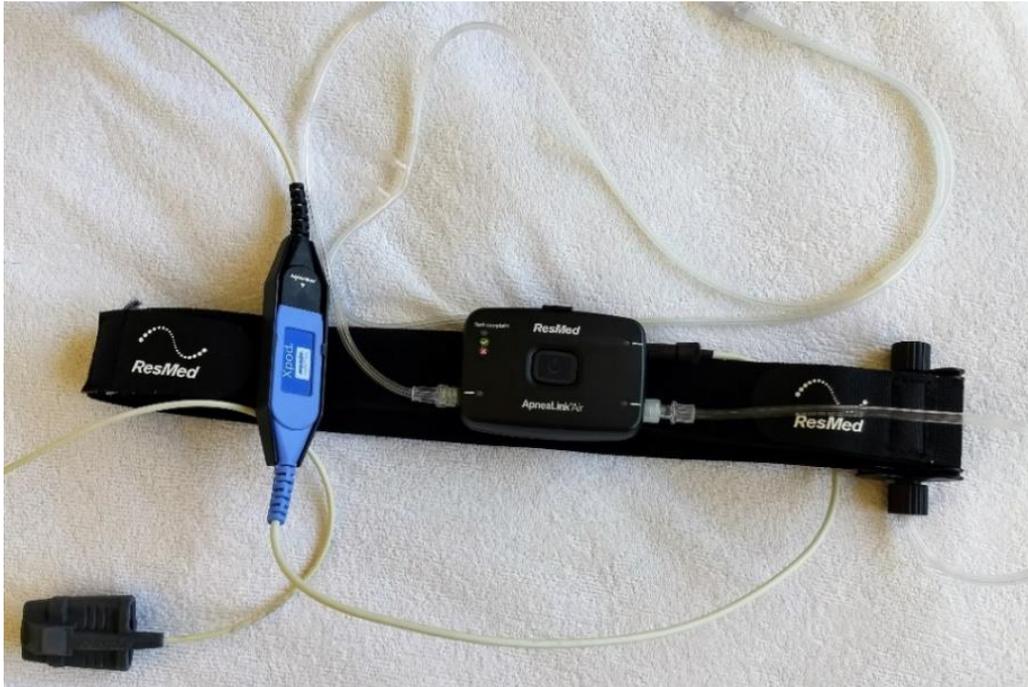


Fig.2 – Equipamento ApneaLink Air. Fonte: Arquivo pessoal

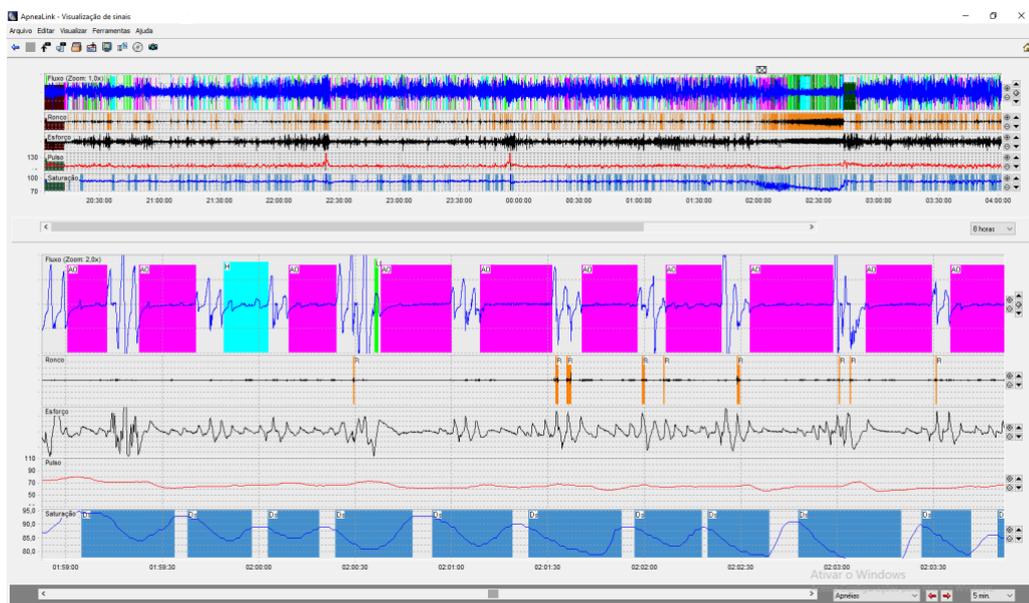


Fig.3 – Tela representativa de exame de polissonografia tipo III com o equipamento ApneaLink Air. Fonte: Arquivo pessoal



Fig.4 – Imagem representativa de montagem do equipamento ApneaLink Air.
Fonte: arquivo pessoal

O tratamento não fez parte deste estudo. Contudo, os pais ou responsáveis legais dos participantes da pesquisa foram informados dos resultados dos exames laboratoriais e do estudo do sono, e aqueles que apresentaram alterações nesses exames, foram encaminhados para consultas especializadas do serviço ambulatorial do sono do HRAN e tiveram acesso a tratamento adequado a cada caso.

3.8 Análise estatística

Os dados numéricos foram apresentados com média e desvio padrão. Dados categóricas foram mostrados como número absoluto e percentagem. A análise estatística foi feita inicialmente com análises de regressão linear simples (univariada) para identificar fatores correlacionados com REI. Em seguida, variáveis que apresentaram valor-p < 0.15 foram consideradas para análise de regressão linear múltipla utilizando-se seleção de variáveis segundo técnica *backward*. Valor-p < 0.05

foi utilizado como critério de retenção de variáveis no modelo final da regressão linear múltipla.^{164,165} Para obtenção de normalização da distribuição da variável dependente utilizou-se transformação logarítmica. Foram avaliadas as suposições de normalidade, homocedasticidade (variância constante) e independência dos resíduos. A presença de multicolinearidade foi avaliada via estimação de fatores de inflação de variância (“variance inflation factor” (VIF)) com VIF >5 como indicação de multicolinearidade em análise de regressão linear múltipla.¹⁶⁵ O coeficiente de determinação R^2 ajustado, usado como medida de qualidade do ajuste. Normalidade foi avaliada com a inspeção visual de histogramas e aplicação do teste de normalidade de Shapiro-Wilk.^{166,167}

Os questionários de sono que permaneceram no modelo final de análise de regressão linear múltipla foram utilizados como variável categórica (questionário positivo ou negativo) em conjunto com AOS moderada a grave (presente ou ausente) nas tabelas de contingência 2x2. Conseqüentemente, o odds ratio (OR), sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo (VPP), valor preditivo negativo (VPN) e acurácia foram calculados.

O software R (R Foundation, Vienna, Austria) foi utilizado na análise estatística de dados.^{166,167} Todos os testes de hipótese foram bilaterais. Foram considerados significativos valores de $p < 0.05$.

4 RESULTADOS

4.1 Características dos participantes

Durante o período do estudo, 66 adultos com SD foram incluídos no estudo. Desse total, 60 concluíram e 06 pacientes (9%), desistiram de continuar no estudo por vontade própria. Dez por cento (6 indivíduos) tiveram que repetir a PSG devido a problemas técnicos como perda do sinal de algum dos sensores.

A Tabela 2 mostra as características demográficas dos participantes (N=60). Participaram 33 homens (55%) e 27 mulheres (45%), a média da idade da amostra foi $27,7 \pm 9.1$ anos. Obesidade e sobrepeso foi observada em 27 (45%) e 14 (23%) dos indivíduos respectivamente. O exame orofaríngeo mostrou que 52 (86%) participantes tinham classe III ou IV de Mallampati. Clinicamente, 30 indivíduos (50%) tinham diagnóstico de cardiopatia congênita, sendo que 7 realizaram correção cirúrgica previa.

TABELA 2- Características clínicas e laboratoriais de participantes adultos com síndrome de Down.

Covariável	
Idade, anos	27,7± 9,1
Gênero, Sexo masculino	33 (55%)
IMC, kg/m ²	27,9 ± 5,9
Sobrepeso	14 (23%)
Obesidade	27 (45%)
Circunferência do pescoço, cm	40 ± 3,7
Mallampati, 3-4	52 (86%)
Hipotireidismo	40 (66%)
Cardiopatias congênitas	30 (50%)
Ácido úrico	6,2 ±1,5
Creatinina	0,96 ± 0,18
Glicose	63,9 ± 34,4

Hematócrito	47,7 ± 5,4
Homa IR	6,3 ± 6,2
Sódio	140,1 ± 2,9
ALT	23,1 ± 10,1
TSH	2,6 ± 1,8
Ureia	29,6 ± 11,2

Os valores são mostrados como média ± DP, N (%). DP = desvio padrão, IMC = índice de massa corporal, ALT = alanina aminotransferase, TSH = hormônio estimulador da tireóide. N = 60. Fonte: Dados da pesquisa.

No que se refere aos questionários utilizados para avaliação do sono (tabela 3) observou-se que: (1) ESS sugeriu sonolência (ESS > 10) em 32 participantes (53%); (2) PSQI identificou distúrbios do sono (PSQI > 5) em 37 participantes (61%); (3) BQ e (4) SBQ apontaram alto risco de OSA em 49 participantes (81%) e 55 participantes (91%), respectivamente.

Ao realizar PSG tipo III observou-se que a SpO₂ média basal foi de 92% ± 2% e a SpO₂ ≤ 90% média encontrada foi de 16% ± 19%. Os 60 (100%) indivíduos participantes apresentaram OSA (REI ≥ 5 eventos/h), sendo OSA moderada-grave em 49 (81.6%). Não encontramos presença de síndrome da apneia central do sono (> 5 eventos/h) em nenhum dos sujeitos.

TABELA 3- Características relacionadas ao sono de participantes adultos com síndrome de Down.

Covariável	
REI	30,4 ± 19
Gravidade da AOS	
Leve	11 (18,3%)
Moderada	26 (43,3%)
Grave	23 (38,3%)
(1) Escore ESS	10,8 ± 3,9
Escore total > 10	32 (53%)

(2) Escore PSQI	6,4 ± 2,2
Escore total > 5	37 (61%)
(3) Escore BQ, risco de AOS	49 (81%)
(4) Escore SBQ, risco de AOS (>=3)	55 (91%)

Os valores são mostrados como média ± DP, N (%). DP = desvio padrão, REI = *respiratory event index*, BQ = *Berlin Questionnaire*, ESS = *Epworth Sleepiness Scale*, PSQI = *Pittsburgh Sleep Quality Index*, SBQ = *STOP-BANG Questionnaire*. N = 60. Fonte: Dados da pesquisa.

Na análise de regressão linear simples (tabela 4), diversas variáveis apresentaram uma relação linear significativa com a variável dependente (REI), como ácido úrico, creatinina, glicose, hematócrito, Homa IR, IMC, ALT, TSH, circunferência do pescoço, Mallampati, BQ, ESS, PSQI e SBQ. Contudo, a análise de regressão linear múltipla (modelo final), tabela 5, identificou apenas o hematócrito, IMC e SBQ como preditores independentes do REI. Em média, para um aumento de 1 unidade nas variáveis hematócrito ou IMC, e para o SBQ ao passar de negativo para positivo, a variável resposta REI aumentou 0.073, 0.028 e 0.616 respectivamente. Nenhum dos outros escores do questionário do sono (BQ, ESS e PSQI) demonstrou uma relação linear positiva significativa com o REI.

TABELA 4 - Resultados da análise de regressão linear simples (univariada) em relação a variável dependente *respiratory event index*.

Covariate	Level	Regressioncoef.(Beta)	95%CI		P-value
			Low	Up	
Ácido úrico		0,230	0,149	0,312	<0,001*
Creatinina		0,637	-0,235	1,509	0,149
Glicose		0,024	0,011	0,036	<0,001*
Hematócrito		0,082	0,062	0,102	<0,001*
Homa IR		0,054	0,032	0,075	<0,001*
Idade		0,014	-0,003	0,031	0,102
IMC		0,034	0,009	0,059	0,01*
Sódio		0,038	-0,015	0,090	0,157

ALT		0,023	0,008	0,037	0,003*
TSH		-0,047	-0,134	0,041	0,288
Ureia		0,012	-0,002	0,026	0,083
Cardiopatas congenitas	Sim	0,037	-0,278	0,352	0,814
	Não	-	-	-	-
Escore do BQ	Positive	0,795	0,446	1,145	<0,001*
	Negative	-	-	-	-
Escore ESS	ESS > 10	0,081	0,046	0,116	<0,001*
	-	-	-	-	-
Escore PSQI	PSQI > 5	0,072	0,005	0,139	0,037*
	-	-	-	-	-
Escore SBQ	>=3	0,958	0,447	1,469	<0,001*
	0-2	-	-	-	-
Circunferência do pescoço		0,051	0,010	0,092	0,016*
Mallampati	3/4	0,837	0,430	1,245	<0,001*
	1/2	-	-	-	-
Hipotireoidismo	Sim	0,058	-0,276	0,392	0,729
	Não	-	-	-	-
Número de medicamentos utilizados	≥ 2	0,312	-0,051	0,675	0,091
	0/1	-	-	-	-
Gênero	Mulher	-0,227	-0,538	0,084	0,149
	Homem	-	-	-	-

IMC = índice de massa corporal, ALT = alanina aminotransferase, TSH = hormônio estimulador da tireóide, BQ = *Berlin Questionnaire*, ESS = *Epworth Sleepiness Scale*, PSQI = *Pittsburgh Sleep Quality Index*, SBQ = *STOP-BANG Questionnaire*. *Significância estatística = $p < 0,05$. N = 60 em cada uma das análises de regressão linear simples. Fonte: Dados da pesquisa.

TABELA 5 - Resultados da análise de regressão linear multivariada em relação a variável dependente *respiratory event index*.

REI					
Covariate	Level	Reg.coef.(Beta)	95%CI Low	95%CI Up	P-value
Hematócrito		0,073	0,056	0,090	<0,001*
IMC		0,028	0,013	0,043	<0,001*
SBQ	>=3	00,616	0,289	0,943	<0,001*
	0-2	-	-	-	-

REI = *respiratory event index*, IMC = índice de massa corporal, SBQ = *STOP-BANG Questionnaire*. Adj R-Sq= 0,69. *Significância estatística. N = 60. Fonte: Dados da pesquisa.

Dado que o SBQ permaneceu no modelo final de regressão linear múltipla, procedeu-se com análise de tabela de contingência (2x2) com OSA moderada-grave. O SBQ positivo (3 ou mais respostas afirmativas) demonstrou sensibilidade de 100% (IC95% 92,75-100%), especificidade de 45,45% (IC95% 16,75-76,62%), VPP de 89,09% (IC95% 82,64-93,34%), VPN de 100%, acurácia de 90% (IC95% 79,49-96,24%) e OR de 24,29.

5 DISCUSSÃO

O presente estudo contribui com importantes achados. Primeiro, quando comparado a estudos publicados anteriormente^{127,155,156,168-170}, incluiu o maior número de adultos com SD. Segundo, avaliou pela primeira vez o papel do SBQ na triagem de AOS moderada a grave nessa população. Além disso, este foi o primeiro estudo a avaliar a prevalência de AOS em adultos com SD no Brasil.

Assim, demonstramos que a prevalência de AOS em indivíduos com SD em nossa amostra foi de 100%. Além disso, 81,6% dos indivíduos apresentavam AOS moderada a grave. Curiosamente, os participantes com SD foram incluídos no presente estudo, independentemente de terem ou não queixas significativas de distúrbios respiratórios do sono. Esse fato sustenta a ideia de realizar triagem ativa da AOS em todos os indivíduos adultos com SD durante consultas de rotina.^{127,156} Comparado a outros estudos de AOS em indivíduos adultos com SD, a prevalência de AOS também foi alta e variou de 78% a 100%. Vale ressaltar que o número de indivíduos incluídos nesses estudos era geralmente pequeno, o menor com três pacientes e o maior com 47 indivíduos.^{127,155,156,168-170} A diferença na prevalência da AOS entre os estudos possivelmente deriva de heterogeneidades entre eles, como diferentes tipos de polissonografia para o diagnóstico da AOS, bem como a caracterização e tamanho da amostra.

Nossos resultados também demonstraram que o IMC está relacionado positivamente com a gravidade da AOS indicada pelo REI. Esse achado corrobora a alta prevalência da AOS moderada a grave observada, com base no fato de 68% de nossos pacientes adultos com SD serem obesos ou com sobrepeso. Essa correlação entre IMC e REI foi bem documentada na população geral¹⁷¹ e em adultos com SD^{127,156,168}.

Curiosamente, o nível de hematócrito também está relacionado à gravidade da AOS (REI). Essa relação foi previamente identificada em indivíduos da população em geral com AOS^{172,173}, no entanto, ainda não havia sido demonstrado na população de adultos com SD. Essa relação possivelmente reflete a presença e maior gravidade da hipoxemia noturna que estimula a síntese aumentada de eritropoietina, com consequente produção elevada de eritrócitos e aumento dos níveis de hematócrito^{172,173}.

Além disso, nosso estudo também mostrou a relação entre maior escore do SBQ e maior REI (gravidade da AOS) em adultos com SD. Essa relação foi amplamente demonstrada na população em geral¹⁷⁴⁻¹⁷⁶. Como exemplo, um estudo recente de metanálise demonstrou que, quanto maior o escore do SBQ, maior a probabilidade de AOS moderada a grave¹⁷⁴.

Em relação ao uso de questionários do sono para triagem da AOS, nosso estudo foi o primeiro a identificar um questionário capaz de desempenhar um papel significativo na triagem da AOS moderada a grave em adultos com SD. A sensibilidade e acurácia do SBQ para a detecção de AOS moderada a grave foram de 100% e 90%, respectivamente.

Esse resultado indica que o SBQ deve ser aplicado a todos os indivíduos adultos com SD, ajudando a priorizar os indivíduos que precisam se submeter à polissonografia. Essa recomendação se torna importante, pois observamos que as diretrizes internacionais indicam a triagem da AOS em adultos com SD, mas não indicam claramente como essa triagem deve ser realizada¹⁷⁷⁻¹⁸⁰.

Finalmente, em relação aos resultados dos questionários BQ, ESS e PSQI que não demonstram um papel em relação à AOS em nosso estudo, eles estão de acordo com os resultados do estudo de Giménez et al¹⁵⁶.

Nosso estudo mostra algumas limitações. Primeiro, os indivíduos foram submetidos a um PSG tipo III e não a um teste PSG completo. Conseqüentemente, não possuíamos informações relacionadas à arquitetura do sono, e a gravidade da AOS (REI) pode ter sido subestimada. Entretanto, o PSG do tipo III tem sido utilizado na SD com bons resultados.^{158,181-183} Além disso, o número de problemas técnicos que exigiram a repetição do PSG do tipo III foi pequeno (10% em nosso estudo), o que está de acordo com estudos anteriores na SD ou não (3-18%).^{113,158,160,183-185}

Outra limitação do presente estudo é a ausência de adultos com SD sem AOS. Como o presente estudo foi realizado em um único centro para pacientes com SD de um hospital de referência e não incluiu pacientes atendidos em uma instituição de atendimento comunitário, nossos resultados podem representar uma população específica de adultos com SD, com mais comorbidades. Além disso, considerando que a prevalência de pacientes com SD sem AOS deve ser bastante baixa, será necessário aumentar o tamanho da amostra e, em algum momento, um pequeno número de adultos sem AOS seria identificado. Curiosamente, até agora, o maior estudo que avaliou SAOS em pacientes adultos com SD incluiu 47 indivíduos

relatando uma prevalência de 78% da AOS¹⁵⁶. Portanto, a alta prevalência de AOS observada em nossos pacientes com SD é semelhante à descrita em outros estudos, que varia entre 78-100%^{127,155,156,168-170}. É concebível que a ausência de adultos com SD sem AOS esteja possivelmente relacionada à alta prevalência de sobrepeso e obesidade observada em nossos pacientes, que foi de 68%. No entanto, uma prevalência semelhante de sobrepeso e obesidade foi descrita por outros estudos^{156,186}. A prevalência de AOS observada no presente estudo em pacientes com SD é significativamente maior que a população adulta geral de São Paulo, Brasil, em uma idade semelhante, entre 20-29 anos e 30-39 anos¹⁸⁷. A prevalência nesses indivíduos adultos saudáveis foi de 7,4% e 24,2%, respectivamente¹⁸⁷. Além disso, em um futuro próximo, essa alta prevalência de AOS pode reduzir em pacientes com SD com estimulação precoce que inclui exercícios orofaríngeos na SD^{188,189}, que foram recentemente descritos como medidas essenciais para diminuir os sintomas relacionados à AOS na população em geral¹⁹⁰⁻¹⁹⁴. Esses exercícios melhoram a AOS, reduzindo a circunferência da respiração da boca e pescoço e melhorando a hipotonia labial, a posição de repouso da língua e hipotonia¹⁹⁰⁻¹⁹⁴. Todos esses aspectos são pontos críticos na população com SD. O impacto desses exercícios deve ser mais importante na infância. Em geral, há uma melhora na gravidade da AOS ao longo da infância e, quanto mais cedo o diagnóstico e o tratamento da AOS são iniciados, menor o possível dano à saúde e melhor a qualidade de vida geral e a longevidade das pessoas com SD¹⁵². Novos estudos no futuro devem abordar o papel dos exercícios orofaríngeos no SD na infância e no adulto.

Além disso, como não temos pacientes com SD sem AOS, não podemos estender o escore Stop-Bang para esses pacientes. No entanto, o SBQ pode ser uma ferramenta útil para excluir pacientes sem AOS moderada a grave na população de adultos com SD, uma vez que o SBQ negativo (escore <3) não foi observado na AOS moderada a grave. Por outro lado, observamos SBQ positivo (escore ≥ 3) em 6 adultos com AOS leve. Conseqüentemente, é plausível que SBQ positivo possa ocorrer em pacientes com SD sem AOS. No entanto, como este é o primeiro estudo a avaliar o papel do SBQ na triagem de AOS moderada a grave em adultos com SD, mais estudos são necessários para validação externa de nossos achados. Não obstante, o principal achado do estudo é que a aplicação do SBQ pode selecionar os indivíduos com maior risco de AOS moderada a grave que devem ser submetidos à

polissonografia. Esse resultado é significativo, pois o acesso à polissonografia é limitado na maioria dos países.

Considerando que o tratamento da AOS moderada a grave indica intervenções específicas, como o uso de pressão positiva nas vias aéreas (PAP) ou mesmo algum tipo de intervenção cirúrgica, a identificação desses pacientes é essencial para garantir uma melhoria na qualidade de vida, longevidade, e redução de morbidades associadas à AOS em pessoas com SD.¹⁵²

CONCLUSÃO

Em conclusão, nosso estudo confirmou a prevalência de AOS em 100% dos adultos com SD. Além disso, o SBQ, os níveis de hematócrito e o IMC mostraram uma forte correlação com a gravidade da AOS. Adicionado a isso, o SBQ mostrou alta sensibilidade e especificidade na identificação de AOS moderada a grave nessa população. Tomados em conjunto, esses resultados abrem novos horizontes para a triagem da AOS em adultos com SD. No entanto, considerando o acesso limitado à polissonografia para todos os pacientes, o uso dos níveis de hematócrito e IMC, e principalmente a aplicação do SBQ, pode selecionar os indivíduos com maior risco de AOS moderada a grave que devem ser submetidos à polissonografia. No entanto, mais estudos com uma população maior de pacientes com SD são necessários para tirar conclusões mais definitivas.

REFERÊNCIAS

1. Siegel J. Sleep viewed as a state of adaptive inactivity. *Nature Reviews Neuroscience*. 2009;10(10):747-753.
2. Kirsch DK, Benca R, Eichler AFE. Stages and architecture of normal sleep. Acessado em 10 de outubro de 2017. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/stages-and-architecture-of-normal-sleep?search=stages-and-architecture-of-normal-&source=search_result&selectedTitle=1~150&usage_type=default&display_rank=1
3. Porkka-Heiskanen T, Zitting K, Wigren H. Sleep, its regulation and possible mechanisms of sleep disturbances. *Acta Physiologica*. 2013;208(4):311-328.
4. Cirelli C, Benca R, Eichler AF. Sleep insufficiency: Definition, consequences, and management. Acessado em 10 de outubro de 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/insufficient-sleep-definition-epidemiology-and-adverse-outcomes>
5. Goel N, Basner M, Rao H, Dinges D. Circadian Rhythms, Sleep Deprivation, and Human Performance. *Progress in Molecular Biology and Translational Science*. 2013;155-190.
6. Goel N, Rao H, Durmer J, Dinges D. Neurocognitive Consequences of Sleep Deprivation. *Seminars in Neurology*. 2009;29(04):320-339.
7. Goel N, Dinges D. Behavioral and Genetic Markers of Sleepiness. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2011;3:519.
8. Killgore W. Effects of sleep deprivation on cognition. *Progress in Brain Research*. 2010;105-129.

9. Besedovsky L, Lange T, Born J. Sleep and immune function. *Pflügers Archiv - European Journal of Physiology*. 2011;463(1):121-137.
10. Hall JE. *Guyton and Hall Textbook of Medical Physiology*. Physiology. 2010. p. 1091.
11. Culebras A. Sleep Disorders. *International Encyclopedia of Public Health*. 2008;21–6. Oxford: Academic Press.
12. Morris C, Aeschbach D, Scheer F. Circadian system, sleep and endocrinology. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2012;349(1):91-104.
13. Mignot E. Why We Sleep: The Temporal Organization of Recovery. *PLoS Biology*. 2008;6(4):e106.
14. Schwartz M, Kilduff T. The Neurobiology of Sleep and Wakefulness. *Psychiatric Clinics of North America*. 2015;38(4):615-644.
15. Saper C, Scammell T, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257-1263.
16. Alóe F, Azevedo A, Hasan R. Mecanismos do ciclo sono-vigília. 2017. 15. Alóe F, Azevedo A, Hasan R. Mecanismos do ciclo sono-vigília. 2017;27(sup 1):33-9.
17. Hasselmo M. Neuromodulation: acetylcholine and memory consolidation. *Trends in Cognitive Sciences*. 1999;3(9):351-359.
18. Abad VC, Guilleminault C. Diagnosis and treatment of sleep disorders: a brief review for clinicians. *Dialogues in Clinical Neuroscience*. 2003;5(4):371-388.
19. Palombini LDO. Fisiopatologia dos distúrbios respiratórios do sono. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36:4–9.

20. International Classification of Sleep Disorders, 3rd ed, American Academy of Sleep Medicine, Darien, IL 2014.
21. Sateia M. International Classification of Sleep Disorders-Third Edition. Chest. 2014;146(5):1387-1394.
22. Strohl KP, Collop N, Finlay G. Overview of obstructive sleep apnea in adults. Acessado em 30 de outubro de 2017. Disponível em: https://www.uptodate.com/contents/search?search=overview-of-obstructive-sleep-apnea-in-adults&sp=0&searchType=PLAIN_TEXT&source=USER_INPUT&searchControl=TOP_PULLDOWN&autoComplete=false
23. Myers K, Mrkobrada M, Simel D. Does This Patient Have Obstructive Sleep Apnea? JAMA. 2013;310(7):731.
24. Johns M. A New Method for Measuring Daytime Sleepiness: The Epworth Sleepiness Scale. Sleep. 1991;14(6):540-545.
25. Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ. The Pittsburgh sleep quality index: A new instrument for psychiatric practice and research. Psychiatry Research. 1989;28:193–213.
26. Netzer NC, Stoohs RA, Netzer CM, Clark K, Strohl KP. Using the Berlin Questionnaire To Identify Patients at Risk for the Sleep Apnea Syndrome. Annals of Internal Medicine. 1999;131:485.
27. Chung F, Yegneswaran B, Liao P, Chung SA, Vairavanathan S, Islam S, et al. STOP Questionnaire. Anesthesiology. 2008;108:812–21.
28. Bittencout LRA, Caixeta EC. Critérios diagnósticos e tratamento dos distúrbios respiratórios do sono: SAOS. Jornal Brasileiro de Pneumologia. 2010;36:23-2.

29. Hirshkowitz M. Normal human sleep: an overview. *Medical Clinics of North America*. 2004;88:551–65.
30. Young T. Risk Factors for Obstructive Sleep Apnea in Adults. *JAMA*. 2004;291:2013.
31. Young T. Rationale, Design, and Findings from the Wisconsin Sleep Cohort Study: Toward Understanding the Total Societal Burden of Sleep-Disordered Breathing. *Sleep Medicine Clinics*. 2009;4:37–46.
32. Peppard PE, Young T, Barnet JH, Palta M, Hagen EW, Hla KM. Increased Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Adults. *American Journal of Epidemiology*. 2013;177:1006–14.
33. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, Odonnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiological Reviews*. 2010;90:47–112.
34. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LRA. Obstructive Sleep Apnea Syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine*. 2010;11:441–6.
35. Bruin PFCD, Bagnato MDC. Alterações cognitivas na SAOS. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36:32–7.
36. Filho GL, Genta PR, Pedrosa RP, Drager LF, Martinez D. Consequências cardiovasculares na SAOS. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2010;36:38–42.
37. Mehra R, Collop N, Finlay G. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. Acessado em 01 de novembro de 2017. Disponível em: <https://www.uptodate.com/contents/obstructive-sleep-apnea-and-cardiovascular-disease-in-adults>
38. Lorenzi-Filho G, Bradley T. Cardiac Function in Sleep Apnea. *Sleep Apnea*. 2002;377–410.

39. Logan AG, Perlikowski SM, Mente A, Tisler A, Tkacova R, Niroumand M, et al. High prevalence of unrecognized sleep apnoea in drug-resistant hypertension. *Journal of Hypertension*. 2001;19:2271–7.
40. 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 Medicine*. 2006;7:498–507.
41. Lis S, Krieger S, Hennig D, Röder C, Kirsch P, Seeger W, et al. Executive functions and cognitive subprocesses in patients with obstructive sleep apnoea. *Journal of Sleep Research*. 2008;17:271–80.
42. Baldwin CM, Griffith KA, Nieto FJ, Oconnor 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.
43. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ. Epidemiology of Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165:1217–39.
44. Finn L, Young T, Palta M, Fryback DG. Sleep-disordered Breathing and Self-reported General Health Status in the Wisconsin Sleep Cohort Study. *Sleep*. 1998;21:701.
45. Chen Y-H, Keller JK, Kang J-H, Hsieh H-J, Lin H-C. Obstructive Sleep Apnea and the Subsequent Risk of Depressive Disorder: A Population-Based Follow-up Study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2013;9:417.
46. Peppard PE. Longitudinal Association of Sleep-Related Breathing Disorder and Depression. *Archives of Internal Medicine*. 2006;166:1709.
47. Aloia MS, Arnedt JT, Smith L, Skrekas J, Stanchina M, Millman RP. Examining the construct of depression in obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep Medicine*. 2005;6:115–21.

48. Young T. Analytic Epidemiology Studies of Sleep Disordered Breathing—What Explains the Gender Difference in Sleep Disordered Breathing? *Sleep*. 1993;16.
49. Newman AB, Foster G, Givelber R, Nieto F, Redline S, Young T. Progression and Regression of Sleep-Disordered Breathing With Changes in Weight. *Archives of Internal Medicine*. 2005;165:2408..
50. Lee W, Nagubadi S, Kryger MH, Mokhlesi B. Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population-based perspective. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2008;2:349–64.
51. Campos HHD, Brandão LC, Dalmeida V, Grego BHC, Bittencourt LR, Tufik S, et al. Sleep disturbances, oxidative stress and cardiovascular risk parameters in postmenopausal women complaining of insomnia. *Climacteric*. 2006;9:312–9.
52. Punjabi NEM, Sorkin JD, Katznel LI, Goldberg AP, Schwartz AR, Smith PL. Sleep-disordered Breathing and Insulin Resistance in Middle-aged and Overweight Men. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2002;165:677–82.
53. Rajala R, Partinen M, Sane T, Pelkonen R, Huikuri K, Seppäläinen A-M. Obstructive sleep apnoea syndrome in morbidly obese patients. *Journal of Internal Medicine*. 1991;230:125–9.
54. Azagra-Calero E, Espinar-Escalona E, Barrera-Mora J, Llamas-Carreras J, Solano-Reina E. Obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Review of the literature. *Medicina Oral Patología Oral y Cirugía Bucal*. 2012;17:e925-9.
55. Gabbay IE, Lavie P. Age- and gender-related characteristics of obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*. 2011;16:453–60.
56. Shimura R, Tatsumi K, Nakamura A, Kasahara Y, Tanabe N, Takiguchi Y, et al. Fat Accumulation, Leptin, and Hypercapnia in Obstructive Sleep Apnea-Hypopnea Syndrome. *Chest*. 2005;127:543–9.

57. Pillar G, Shehadeh N. Abdominal Fat and Sleep Apnea: The chicken or the egg? *Diabetes Care*. 2008;31.
58. 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 Medicine*. 2014;15:422–9.
59. Miles PG, Vig PS, Weyant RJ, Forrest TD, Rockette HE. Craniofacial structure and obstructive sleep apnea syndrome — a qualitative analysis and meta-analysis of the literature. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*. 1996;109:163–72.
60. Wellman A, Eckert DJ, Jordan AS, Edwards BA, Passaglia CL, Jackson AC, et al. A method for measuring and modeling the physiological traits causing obstructive sleep apnea. *Journal of Applied Physiology*. 2011;110:1627–37.
61. Isono S, Remmers JE, Tanaka A, Sho Y, Sato J, Nishino T. Anatomy of pharynx in patients with obstructive sleep apnea and in normal subjects. *Journal of Applied Physiology*. 1997;82:1319-26.
62. Patil SP, Schneider H, Marx JJ, Gladmon E, Schwartz AR, Smith PL. Neuro mechanical control of upper airway patency during sleep. *Journal of Applied Physiology*. 2007;102:547-56.
63. Mcginley BM, Schwartz AR, Schneider H, Kirkness JP, Smith PL, Patil SP. Upper airway neuromuscular compensation during sleep is defective in obstructive sleep apnea. *Journal of Applied Physiology*. 2008;105:197–205.
64. Stradling JR, Crosby JH. Predictors and prevalence of obstructive sleep apnoea and snoring in 1001 middle aged men. *Thorax*. 1991;46:85–90.
65. Viner S. Are History and Physical Examination a Good Screening Test for Sleep Apnea? *Annals of Internal Medicine*. 1991;115:356.

66. Davies RJ, Ali NJ, Stradling JR. Neck circumference and other clinical features in the diagnosis of the obstructive sleep apnoea syndrome. *Thorax*. 1992;47:101–5.
67. Predictive Value of Clinical Features in Diagnosing Obstructive Sleep Apnea. *Sleep*. 1993;16:118-22.
68. Kushida CA. A Predictive Morphometric Model for the Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Annals of Internal Medicine*. 1997;127:581.
69. Young T. Predictors of Sleep-Disordered Breathing in Community-Dwelling Adults The Sleep Heart Health Study. *Archives of Internal Medicine*. 2002;162:893-900.
70. Epstein LJ, Kristo D, Strollo PJ, Friedman N, Malhotra A, Patil SP, et al. Clinical guideline for the evaluation, management and long-term care of obstructive sleep apnea in adults. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009;5:263-76.
71. Gali B, Whalen Jr. FX, Gay PC, Olson EJ, Schroeder DR, Plevak DJ, et al. Management plan to reduce risks in perioperative care of patients with presumed obstructive sleep apnea syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007;3:582-8.
72. Abrishami A, Khajehdehi A, Chung F. A systematic review of screening questionnaires for obstructive sleep apnea. *Canadian Journal of Anesthesia / Journal Canadien Danes Thésie*. 2010;57:423–38.
73. Sperber AD. Translation and validation of study instruments for cross-cultural research. *Gastroenterology*. 2004;126.
74. Guillemin F, Bombardier C, Beaton D. Cross-cultural adaptation of health-related quality of life measures: Literature review and proposed guidelines. *Journal of Clinical Epidemiology*. 1993;46:1417–32.
75. Beaton DE, Bombardier C, Guillemin F, Ferraz MB. Guidelines for the Process of

Cross-Cultural Adaptation of Self-Report Measures. *Spine*. 2000;25:3186–91.

76. Boari LCAD, Cavalcanti CM, Bannwart SRFD, Sofia OB, Dolci JEL. Avaliação da escala de Epworth em pacientes com a Síndrome da apnéia e hipopnéia obstrutiva do sono. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*. 2004;70:752–6.
77. Johns MW. Daytime Sleepiness, Snoring, and Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 1993;103:30–6.
78. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2009;35:877–83.
79. Lomeli HA, Pérez-Olmos I, Talero-Gutiérrez C, Moreno CB, González-Reyes R, Palacios L, et al. Sleep evaluation scales and questionnaires: a review. *Actas Espanolas de Psiquiatria*. 2008;36:50-9.
80. Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS, Dartora EG, Miozzo ICDS, Barba MEFD, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Medicine*. 2011;12:70–5.
81. Konrad LM. Efeito agudo do exercício físico sobre a qualidade de vida de mulheres com síndrome da fibromialgia [dissertação]. Florianópolis: Universidade Federal de Santa Catarina; 2005.
82. Araujo PAB, Sties SW, Wittkopf PG, Netto AS, Gonzáles AI, Lima DP, et al. Índice da qualidade do sono de Pittsburgh para uso na reabilitação cardiopulmonar e metabólica. *Revista Brasileira de Medicina do Esporte* [Internet]. 2015 Dec [cited 2017 July 30]; 21(6):472-475. Disponível em: https://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1517-86922015000600472&lng=pt&nrm=iso

83. Sabbatini M, Crispo A, Pisani A, Gallo R, Cianciaruso B, Fuiano G, et al. Sleep quality in renal transplant patients: a never investigated problem. *Nephrology Dialysis Transplantation*. 2004;20:194–8.
84. Costa DD, Bernatsky S, Dritsa M, Clarke AE, Dasgupta K, Keshani A, et al. Determinants of sleep quality in women with systemic lupus erythematosus. *Arthritis & Rheumatism*. 2005;53:272–8.
85. Ranjbaran Z, Keefer L, Farhadi A, Stepanski E, Sedghi S, Keshavarzian A. Impact of sleep disturbances in inflammatory bowel disease. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. 2007;22:1748-53.
86. Yuksel H, Sogut A, Yilmaz O, Demet M, Ergin D, Kirmaz C. Evaluation of sleep quality and anxiety–depression parameters in asthmatic children and their mothers. *Respiratory Medicine*. 2007;101:2550–4.
87. Mystakidou K, Parpa E, Tsilika E, Pathiaki M, Gennatas K, Smyrniotis V, et al. The Relationship of Subjective Sleep Quality, Pain, and Quality of Life in Advanced Cancer Patients. *Sleep*. 2007;30:737–42.
88. Vaz AP, Drummond M, Mota PC, et al. Tradução do Questionário de Berlim para língua Portuguesa e sua aplicação na identificação da SAOS numa consulta de patologia respiratória do sono. *Revista Portuguesa de Pneumologia*. 2011;17:59-65.
89. Gami AS, Pressman G, Caples SM, Kanagla R, Gard JJ, Davison DE, et al. Association of atrial fibrillation and obstructive sleep apnea. *Circulation*. 2004;110:364-7.
90. Tasali E, Cauter EV, Ehrmann DA. Relationships between Sleep Disordered Breathing and Glucose Metabolism in Polycystic Ovary Syndrome. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2006;91:36–42.

91. Fonseca LBDM, Silveira EA, Lima NM, Rabahi MF. STOP-Bang questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *Jornal Brasileiro de Pneumologia*. 2016;42:266–72.
92. Chervin RD. Validation of the STOPBANG Questionnaire among Patients Referred for Suspected Obstructive Sleep Apnea. *Journal of Sleep Disorders: Treatment & Care*. 2013;02.
93. Chung F, Subramanyam R, Liao P, Sasaki E, Shapiro C, Sun Y. High STOP-Bang score indicates a high probability of obstructive sleep apnoea. *BJA: British Journal of Anaesthesia*. 2012;108:768–75.
94. Ong TH, Raudha S, Fook-Chong S, Lew N, Hsu AAL. Erratum to: Simplifying STOP-BANG: use of a simple questionnaire to screen for OSA in an Asian population. *Sleep and Breathing*. 2010;14:393.
95. Silva GE, Vana KD, Goodwin JL, Sherrill DL, Quan SF. Identification of Patients with Sleep Disordered Breathing: Comparing the Four-Variable Screening Tool, STOP, STOP-Bang, and Epworth Sleepiness Scales. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2011;7:467-72.
96. Farney RJ, Walker BS, Farney RM, Snow GL, Walker JM. The STOP-Bang Equivalent Model and Prediction of Severity of Obstructive Sleep Apnea: Relation to Polysomnographic Measurements of the Apnea/Hypopnea Index. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2011;7:459-65.
97. Pereira EJ, Driver HS, Stewart SC, Fitzpatrick MF. Comparing a Combination of Validated Questionnaires and Level III Portable Monitor with Polysomnography to Diagnose and Exclude Sleep Apnea. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2013;9:1259-66.
98. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for Scoring Respiratory Events in Sleep: Update of the 2007 AASM Manual for the

- Scoring of Sleep and Associated Events. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2012;8:597-619.
99. Rechtschaffen A, Kales A, editors. *A Manual of Standardized Terminology System for Sleep Stages of Human Subjects*. Los Angeles, Calif: UCLA Brain Information Service/Brain Research Institute;1968.
100. Patil SP, Schneider H, Schwartz AR, Smith PL. Adult Obstructive Sleep Apnea. *Chest*. 2007;132:325–37.
101. Ferber R, Millman R, Coppola M, Fleetham J, Murray CF, Iber C, et al. Portable recording in the assessment of obstructive sleep apnea. ASDA standards of practice. *Sleep*. 1994;17:378-92.
102. Santos-Silva R, Sartori DE, Truksinas V, Truksinas E, Alonso FFFD, Tufik S, et al. Validation of a Portable Monitoring System for the Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Sleep*. 2009;32:629–36.
103. Oliveira ACTD, Martinez D, Vasconcelos LFT, Gonçalves SC, Lenz MDC, Fuchs SC, et al. Diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Syndrome and Its Outcomes With Home Portable Monitoring. *Chest*. 2009;135:330–6.
104. Ng SS, Chan T-O, To K-W, Ngai J, Tung A, Ko FW, et al. Validation of Embletta portable diagnostic system for identifying patients with suspected obstructive sleep apnoea syndrome (OSAS). *Respirology*. 2010;15:336–42.
105. Flemons WW. Obstructive Sleep Apnea. *New England Journal of Medicine*. 2002;347:498–504.
106. Malhotra A, White DP. Obstructive sleep apnoea. *Lancet*. 2002;360:237–45.
107. Fletcher EC. Undiagnosed Sleep Apnea in Patients with Essential Hypertension. *Annals of Internal Medicine*. 1985;103:190.

108. Stoohs R, Guilleminault C. MESAM 4: An Ambulatory Device for the Detection of Patients at Risk for Obstructive Sleep Apnea Syndrome (OSAS). *Chest*. 1992;101:1221–7.
109. Fleury B, Rakotonanahary D, Hausser-Hauw C, Lebeau B, Guilleminault C. A Laboratory Validation Study of the Diagnostic Mode of the Autoset™ System for Sleep-Related Respiratory Disorders. *Sleep*. 1996;19:502–5.
110. Mayer P, Meurice J-C, Philip-Joet F, Cornette A, Rakotonanahary D, Meslier N, et al. Simultaneous laboratory-based comparison of ResMedAutoset™ with polysomnography in the diagnosis of sleep apnoea/hypopnoea syndrome. *European Respiratory Journal*. 1998;12:770–5.
111. Ficker J, Wiest G, Wilpert J, Fuchs F, Hahn E. Evaluation of a Portable Recording Device (Somnocheck®) for Use in Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnoea. *Respiration*. 2001;68:307–12.
112. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005. *Sleep*. 2005;28:499–523.
113. Collop NA, McDowell Anderson W, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. Portable monitoring task force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007;3:737-47.
114. Flemons WW, Littner MR, Rowley JA, Gay P, Anderson WM, Hudgel DW, et al. Home Diagnosis of Sleep Apnea: A Systematic Review of the Literature. *Chest*. 2003;124:1543–79.
115. U.S. Health and Human Services [homepage on the Internet]. Washington, D.C.: U.S. Department of Health & Human Services [cited 2009 Oct 14]. Technology Assessments - Home diagnosis of Obstructive Sleep Apnea Hypopnea Syndrome.

Disponível em: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/technology-assessments-details.aspx?TAId=48>

116. Center for Medicare and Medicaid Services [homepage on the Internet]. Baltimore: U.S. Department of Health & Human Services. [cited 2009 Oct 14]. Decision Memo for Continuous Positive Airway Pressure (CPAP) Therapy for Obstructive Sleep Apnea (OSA). Disponível em: <https://www.cms.gov/medicare-coverage-database/details/nca-decision-memo.aspx?NCAId=204>
117. Corral J, Sánchez-Quiroga M-Á, Carmona-Bernal C, Sánchez-Armengol Á, Sánchez-De-La-Torre A, Durán-Cantolla J, et al. Conventional Polysomnography is Not Necessary for the Management of Most Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnea. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2017;196:1181-1190.
118. Roizen NJ, Patterson D. Down's syndrome. *Lancet*. 2003;361:1281-9.
119. Esbensen AJ. Health Conditions Associated with Aging and End of Life of Adults with Down Syndrome. *International Review of Research in Mental Retardation*. 2010;107–26.
120. Gardiner K. Gene-dosage effects in Down syndrome and trisomic mouse models. *Genome Biology*. 2004;5:244.
121. Strydom A, Dickinson MJ, Shende S, Pratico D, Walker Z. Oxidative stress and cognitive ability in adults with Down syndrome. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. 2009;33:76–80.
122. May A, Mehra R. Obstructive Sleep Apnea: Role of Intermittent Hypoxia and Inflammation. *Seminars in Respiratory and Critical Care Medicine*. 2014;35:531–44.

123. Rosen D. Management of obstructive sleep apnea associated with Down syndrome and other craniofacial dysmorphologies. *Current Opinion in Pulmonary Medicine*. 2011;;1.
124. Miguel-Díez JD, Villa-Asensi JR, Álvarez-Sala JL. Prevalence of Sleep-Disordered Breathing in Children with Down Syndrome: Polygraphic Findings in 108 Children. *Sleep*. 2003;26:1006–9.
125. Marcus CL, Keens TG, Bautista DB, von Pechmann WS, Ward SL. Obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. *Pediatrics*. 1991;88:132-39.
126. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S, Badr S. The Occurrence of Sleep-Disordered Breathing among Middle-Aged Adults. *New England Journal of Medicine*. 1993;328:1230–5.
127. Trois MS, Capone, GT, Lutz JA, Melendres MC, Schwartz AR, Collop NA, Marcus CL. Obstructive Sleep Apnea in Adults with Down Syndrome. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2009;5:317-23.
128. Uong EEC, Mcdonough JM, Tayag-Kier CE, Zhao H, Haselgrove J, Mahboubi S, et al. Magnetic Resonance Imaging of the Upper Airway in Children with Down Syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163:731–6.
129. Guimaraes CVA, Donnelly LF, Shott SR, Amin RS, Kalra M. Relative rather than absolute macroglossia in patients with Down syndrome: implications for treatment of obstructive sleep apnea. *Pediatric Radiology*. 2008;38:1062–7.
130. Donnelly LF, Shott SR, Larose CR, Chini BA, Amin RS. Causes of Persistent Obstructive Sleep Apnea Despite Previous Tonsillectomy and Adenoidectomy in Children with Down Syndrome as Depicted on Static and Dynamic Cine MRI. *American Journal of Roentgenology*. 2004;183:175–81.

131. Fricke BL, Donnelly LF, Shott SR, Kalra M, Poe SA, Chini BA, et al. Comparison of lingual tonsil size as depicted on MR imaging between children with obstructive sleep apnea despite previous tonsillectomy and adenoidectomy and normal controls. *Pediatric Radiology*. 2006;36:518–23.
132. Bertrand P, Navarro H, Caussade S, Holmgren N, Sánchez I. Airway anomalies in children with Down syndrome: endoscopic findings. *Pediatric Pulmonology*. 2003;36:137–41.
133. Jacobs IN, Gray RF, Todd NW. Upper Airway Obstruction in Children With Down Syndrome. *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. 1996;122:945–50.
134. Bravo MNC, Kaul A, Rutter MJ, Elluru RG. Down syndrome and complete tracheal rings. *The Journal of Pediatrics*. 2006;148:392–5.
135. Dyken ME, Lin-Dyken DC, Poulton S, Zimmerman MB, Sedars E. Prospective Polysomnographic Analysis of Obstructive Sleep Apnea in Down Syndrome. *Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine*. 2003;157:655.
136. Shires CB, Anold SL, Schoumacher RA, Dehoff GW, Donepudi SK, Stocks RM. Body mass index as an indicator of obstructive sleep apnea in pediatric Down syndrome. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2010;74:768–72.
137. Gameraen-Oosterom HBMV, Dommelen PV, Schonbeck Y, Oudesluys-Murphy AM, Wouwe JPV, Buitendijk SE. Prevalence of Overweight in Dutch Children With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2012;130:1520-26.
138. Schwandt P. Defining central adiposity in terms of clinical practice in children and adolescents. *International Journal Preventive Medicine*. 2011;2:1-2.
139. Grunstein R, Wilcox I, Yang T-S, Gould Y, Hedner J. Snoring and sleep apnoea in men: association with central obesity and hypertension. *International Journal of Obesity and Related Metabolic Disorders*. 1993;17:533-40.

140. Rubin SS, Rimmer JH, Chicoine B, Braddock D, McGuire DE. Overweight prevalence in persons with Down syndrome. *Mental Retardation*. 1998;36:175-81.
141. Devdhar M, Ousman YH, Burman KD. Hypothyroidism. *Endocrinology and Metabolism Clinics of North America*. 2007;36:595–615.
142. Attal P, Chanson P. Endocrine Aspects of Obstructive Sleep Apnea. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*. 2010;95:483–95.
143. Bull MJ. Health Supervision for Children With Down Syndrome. *Pediatrics*. 2011;128:393–406.
144. Cua CL, Blankenship A, North AL, Hayes J, Nelin LD. Increased Incidence of Idiopathic Persistent Pulmonary Hypertension in Down Syndrome Neonates. *Pediatric Cardiology*. 2007;28:250–4.
145. Galambos C. Alveolar Capillary Dysplasia in a Patient with Downs Syndrome. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2006;9:254–5.
146. Shehata BM, Abramowsky CR. Alveolar Capillary Dysplasia in an Infant With Trisomy 21. *Pediatric and Developmental Pathology*. 2005;8:696–700.
147. Chi TL, Krovetz LJ. The pulmonary vascular bed in children with Down syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1975;86:533–8.
148. Loughlin G, Wynne J, Victorica BE. Sleep apnea as a possible cause of pulmonary hypertension in Down syndrome. *The Journal of Pediatrics*. 1981;98:435–7.
149. Levine OR, Simpser M. Alveolar Hypoventilation and CorPulmonale Associated with Chronic Airway Obstruction in Infants with Down Syndrome. *Clinical Pediatrics*. 1982;21:25–9.

150. Campostrini D, Prado L, Prado G. Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono e Doenças Cardiovasculares. *Revista Neurociências*. 2014;22:102–12.
151. Goi G, Baquero-Herrera C, Licastro F, Dogliotti G, Corsi M. Advanced oxidation protein products (AOPP) and high-sensitive C-reactive protein (hs-CRP) in an “atheroma-free model”: Down syndrome. *International Journal of Cardiology*. 2006;113:427–9.
152. Lal C, White DR, Joseph JE, Bakergem KV, Larosa A. Sleep-Disordered Breathing in Down Syndrome. *Chest* 2015;147:570–9.
153. Fan Z, Ahn M, Roth H, Li L, Vaughn B. Sleep Apnea and Hypoventilation in Patients with Down Syndrome: Analysis of 144 Polysomnogram Studies. *Children*. 2017;4:55.
154. Breslin J, Spanò G, Bootzin R, Anand P, Nadel L, Edgin J. Obstructive sleep apnea syndrome and cognition in Down syndrome. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2014;56:657–64.
155. Andreou G, Galanopoulou C, Gourgoulianis K, Karapetsas A, Molyvdas P. Cognitive status in Down syndrome individuals with sleep disordered breathing deficits (SDB). *Brain and Cognition*. 2002;50:145-9.
156. Giménez S, Videla L, Romero S, Benejam B, Clos S, Fernández S, et al. Prevalence of sleep disorders in adults with down syndrome: A comparative study of self-reported, actigraphic, and polysomnographic findings. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2018;14:1725-1733.
157. Hill E, Fairley D, Van Putten S, Cooper S, Forbes J, Williams L, et al. Use of the pictorial Epworth Sleepiness Scale in adults with Down’s syndrome. *Journal of Sleep Research*. 2012;21:291–291.

158. Dudoignon B, Amaddeo A, Frapin A, Thierry B, Sanctis LD, Arroyo JO, et al. Obstructive sleep apnea in Down syndrome: Benefits of surgery and noninvasive respiratory support. *American Journal of Medical Genetics Part A*. 2017;173:2074–80.
159. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, Mediano O, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *The New England Journal of Medicine*. 2016;375:919-31.
160. Sánchez-de-la-Torre M, Sánchez-de-la-Torre A, Bertran S, et al. Effect of obstructive sleep apnoea and its treatment with continuous positive airway pressure on the prevalence of cardiovascular events in patients with acute coronary syndrome (ISAACC study): a randomised controlled trial. *Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(4):359-367.
161. Erman MK, Stewart D, Einhorn D, Gordon N, Casal E. Validation of the ApneaLink™ for the screening of sleep apnea: A novel and simple single-channel recording device. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2007;3:387-92.
162. Urschitz MS, Brockmann PE, Schlaud M, Poets CF. Population prevalence of obstructive sleep apnoea in a community of German third graders. *European Respiratory Journal*. 2010;36:556-68.
163. Brockmann PE, Perez JL, Moya A. Feasibility of unattended home polysomnography in children with sleep-disordered breathing. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2013;77:1960-4.
164. Zar, Jerrold H. *Biostatistical Analysis*. 5th Edition. Pearson Prentice-Hall; 2010.
165. Montgomery, D.C., Peck, EA, and Vining, G.G. *Introduction to Linear Regression Analysis*, 5th ed., John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; 2012.

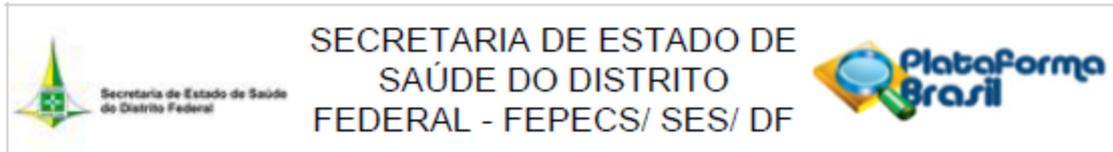
166. Nicholas J. Horton, Ken Kleinman - Using R for Data Management, Statistical Analysis, and Graphics CRC Press, 2011; pp 93–118.
167. The R Project for Statistical Computing. Disponível em: <https://www.r-project.org>
168. Resta O, Foschino Barbaro M, Giliberti T, Caratozzolo G, Cagnazzo M, Scarpelli F, et al. Sleep related breathing disorders in adults with Down syndrome. *Down Syndrome Research and Practice*. 2003;8:115-9.
169. Telakivi T, Partinen M, Salmi T, Leinonen L, Härkönen T. Nocturnal periodic breathing in adults with Down's syndrome. *Journal of Intellectual Disability Research*. 1987;31:31-9.
170. Clark RW, Schmidt HS, Schuller DE. Sleep-Induced Ventilatory Dysfunction in Down's Syndrome. *Archives of Internal Medicine*. 1980;140:45-50.
171. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta Á. Obstructive sleep apnea-hypopnea and related clinical features in a population-based sample of subjects aged 30 to 70 yr. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2001;163:685-9.
172. Choi JB, Loredó JS, Norman D, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Ziegler MG, et al. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep and Breathing*. 2006;10:155-60.
173. Wu M, Zhou L, Zhu D, Lai T, Chen Z, Shen H. Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: A meta-analysis. *Journal of Thoracic Disease*. 2018;10:6509-6521.
174. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive

- Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 2015;10(12):e0143697.
175. Mergen H, Altındağ B, Zeren Uçar Z, Karasu Kılıçaslan I. The Predictive Performance of the STOP-Bang Questionnaire in Obstructive Sleep Apnea Screening of Obese Population at Sleep Clinical Setting. *Cureus Journal of Medical Science*. 2019;11 (12):e6498.
176. Kuczyński W, Mokros Ł, Stolarz A, Białasiewicz P. The utility of STOP-BANG questionnaire in the sleep-lab setting. *International Journal of Scientific Reports*. 2019;9(1):6676.
177. Van Allen MI, Fung J, Jurenka SB. Health care concerns and guidelines for adults with Down syndrome. *American Journal of Medical Genetics*. 1999;89:100-10.
178. Ivan DL, Cromwell P. Clinical practice guidelines for management of children with down syndrome: Part II. *Journal of Pediatric Health Care*. 2014;28:280-4.
179. Smith DS. Health care management of adults with Down syndrome. *American Family Physician*. 2001;64:1031–1038.
180. Cohen WI for the Down Syndrome Medical Interest Group. Health Care Guidelines for Individuals with Down Syndrome: 1999 Revision (Down Syndrome Preventive Medical Check List) *Down Syndr Q*. 1999;4: 1. Disponível em: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/0471227579.ch17>
181. De Miguel-Díez J, Villa-Asensi JR, Álvarez-Sala JL. Prevalence of sleep-disordered breathing in children with down syndrome: Polygraphic findings in 108 children. *Sleep*. 2003;26:1006-9.

182. Hill CM, Evans HJ, Elphick H, Farquhar M, Pickering RM, Kingshott R, et al. Prevalence and predictors of obstructive sleep apnoea in young children with Down syndrome. *Sleep Medicine*. 2016;27-28:99-106.
183. Brockmann PE, Damiani F, Nuñez F, Moya A, Pincheira E, Paul MA, et al. Sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: Usefulness of home polysomnography. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 2016;83:47-50.
184. Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Ordax Carbajo E, Cordero-Guevara JA, Navazo-Egüia AI, Kheirandish-Goza L, et al. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest*. 2015;147:1020-1028.
185. De Jesus Danzi-Soares N, Genta PR, Nerbass FB, Pedrosa RP, Soares FSN, César LAMH, et al. Obstructive sleep apnea is common among patients referred for coronary artery bypass grafting and can be diagnosed by portable monitoring. *Coronary Artery Disease*. 2012;23:31-8.
186. Stancliffe RJ, Lakin KC, Larson S, Engler J, Bershady J, Taub S, et al. Overweight and obesity among adults with intellectual disabilities who use intellectual disability/developmental disability services in 20 U.S. States. *American Journal on Intellectual and Developmental Disabilities*. 2011;116:401-18.
187. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Medicine*. 2010;11:441-6.
188. Saccomanno S, Martini C, D'Alatri L, Farina S, Grippaudo C. A specific protocol of myo-functional therapy in children with Down syndrome. A pilot study. *European Journal of Paediatric Dentistry*. 2018;19(3):243-246.

189. Korbmacher H, Limbrock J, Kahl-Nieke B. Orofacial development in children with Down's syndrome 12 years after early intervention with a stimulating plate. *Journal of Orofacial Orthopedics*. 2004;65:60–73.
190. Ponde K, Agrawal R. Additive Effect of Oropharyngeal Exercises with Aerobic Training on Sleep Quality in Individuals with High Risk of Obstructive Sleep Apnea. *International Journal of Science and Research*. 2019;8:1117-1119.
Disponível em:
<https://pdfs.semanticscholar.org/0242/a9742afb47f32663fd571be42cdec1f32c84.pdf>
191. Lin HY, Su PL, Lin CY, Hung CH. Models of anatomically based oropharyngeal rehabilitation with a multilevel approach for patients with obstructive sleep apnea: a meta-synthesis and meta-analysis. *Sleep and Breathing*. 2019;10.1007/s11325-019-01971-8.
192. Ieto V, Kayamori F, Montes MI, Hirata RP, Gregorio MG, Alencar AM, et al. Effects of Oropharyngeal Exercises on Snoring: A Randomized Trial. *Chest*. 2015;148(3):683-691.
193. Mohamed AS, Sharshar RS, Elkolaly RM, Serageldin SM. Upper airway muscle exercises outcome in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Egyptian Journal of Chest Diseases and Tuberculosis*. 2017;66:121–5.
194. Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*. 2009;179(10):962–6.

ANEXO A – Parecer Consubstanciado do CEP



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: Apnéia do Sono em indivíduos com Síndrome de Down.

Pesquisador: ANDERSON ALBUQUERQUE DE CARVALHO

Área Temática:

Versão: 4

CAAE: 33853714.2.0000.5553

Instituição Proponente: Hospital Regional da Asa Norte - HRAN

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.656.332

Apresentação do Projeto:

Sem alterações ao Parecer número 1.576.165 de 06/06/2016.

Objetivo da Pesquisa:

Sem alterações ao Parecer número 1.576.165 de 06/06/2016.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Sem alterações ao Parecer número 1.576.165 de 06/06/2016.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Sem alterações ao Parecer número 1.576.165 de 06/06/2016.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

O pesquisador apresentou a informação solicitada a respeito dos exames elencados como rotina do serviço, bem como o orçamento dos exames acrescidos fora da rotina habitual assistencial, com o valor total geral de R\$ 150.000, sendo a fonte de recursos dos pesquisadores, dos quais estão, em anexo, os currículos.

Foram listados os exames propostos.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Não havendo alteração dos objetivos e esclarecidos os pontos de dúvida o CEP/FEPECS aprova a

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS

Bairro: ASA NORTE

CEP: 70.710-904

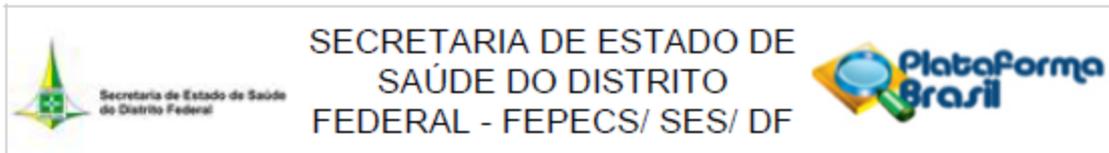
UF: DF

Município: BRASÍLIA

Telefone: (61)3325-4955

Fax: (33)3325-4955

E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.656.332

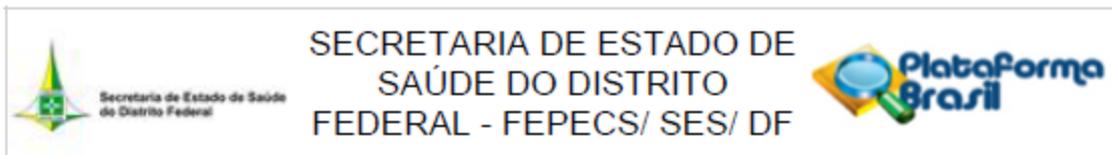
Emenda.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_724787 E1.pdf	16/06/2016 21:49:12		Aceito
Outros	RespostaaoparecerCEP_vs09junho2016.doc	16/06/2016 21:44:09	ANDERSON ALBUQUERQUE DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AndersonAlbuquerqueDeCarvalho.pdf	15/06/2016 18:23:56	ANDERSON ALBUQUERQUE DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	KarloJozefoQuadrosdeAlmeida.pdf	15/06/2016 18:23:35	ANDERSON ALBUQUERQUE DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	LuizAlbertoSimeoni.pdf	15/06/2016 18:22:50	ANDERSON ALBUQUERQUE DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	FranciscodeAssisRochaNeves.pdf	15/06/2016 18:22:34	ANDERSON ALBUQUERQUE DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	FabioFerreiraAmorim.pdf	15/06/2016 18:22:21	ANDERSON ALBUQUERQUE DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	AlfredoNicodemosdaCruzSantana.pdf	15/06/2016 18:20:01	ANDERSON ALBUQUERQUE DE CARVALHO	Aceito
Outros	RELATORIOPARCIALDAPESQUISA.pdf	24/05/2016 00:05:19	ANDERSON ALBUQUERQUE DE CARVALHO	Aceito
Outros	EMENDAAPROJETODEPESQUISA.pdf	24/05/2016 00:01:56	ANDERSON ALBUQUERQUE DE CARVALHO	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Questionário SAOS e S Down.docx	02/09/2014 19:41:33		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo de Assentimento.doc	02/09/2014 19:38:16		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Karlo Jozefo Quadros de Almeida.docx	23/07/2014 08:34:55		Aceito
Declaração de Pesquisadores	Termo de Concordância Anderson 001.jpg	11/07/2014 15:10:16		Aceito
Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	09/07/2014		Aceito

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASÍLIA
 Telefone: (61)3325-4955 Fax: (33)3325-4955 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com



Continuação do Parecer: 1.656.332

Folha de Rosto	Folha de Rosto.pdf	09:42:25		Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO.docx	04/07/2014 08:27:50		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_de_pesquisa-SONO-S Down.doc	04/07/2014 08:24:31		Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

BRASILIA, 01 de Agosto de 2016

Assinado por:
Helio Bergo
(Coordenador)

Endereço: SMHN 2 Qd 501 BLOCO A - FEPECS
 Bairro: ASA NORTE CEP: 70.710-904
 UF: DF Município: BRASILIA
 Telefone: (61)3325-4955 Fax: (33)3325-4955 E-mail: comitedeetica.secretaria@gmail.com

ANEXO B - Escala de Sonolência de Epworth

Escala de sonolência de Epworth (ESS)

Nome: _____ Data de hoje: _____

A sua idade (anos): _____ O seu sexo (Masculino = M, Feminino = F): _____

Qual é a probabilidade de dormir ou adormecer nas seguintes situações, por oposição a sentir-se apenas cansado?

Isto refere-se ao seu estilo de vida habitual nos últimos tempos.

Mesmo que não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente pensar em como o poderiam ter afetado.

Utilize a seguinte escala para escolher o **número mais apropriado** para cada situação:

- 0 = **nunca** iria dormir
- 1 = **pequena hipótese** de dormir
- 2 = **hipótese moderada** de dormir
- 3 = **grande hipótese** de dormir

É importante que responda a cada questão da melhor forma possível.

Situação	Hipótese de dormir (0-3)
Sentado e a ler _____	_____
A ver televisão _____	_____
Sentado, inativo, num local público (por ex. num teatro ou reunião) _____	_____
Enquanto passageiro num percurso de carro de uma hora sem uma pausa _____	_____
Deitado para descansar durante a tarde quando as circunstâncias o permitem _____	_____
Sentado e a falar com alguém _____	_____
Sentado tranquilamente após um almoço, sem ingestão de álcool _____	_____
Num carro, parado durante alguns minutos no trânsito _____	_____

OBRIGADO PELA SUA COLABORAÇÃO

© M.W. Johns 1990-97. Utilizado sob Licença

ANEXO C - Índice de Qualidade do Sono de Pittsburgh

Iniciais do/a paciente _____ Paciente n° _____ Data _____ Hora _____

QUESTIONÁRIO SOBRE A QUALIDADE DO SONO DA UNIVERSIDADE DE PITTSBURGH (Portuguese for Brazil version of the Pittsburgh Sleep Quality Index – PSQI)

INSTRUÇÕES:

As perguntas abaixo se referem aos seus hábitos com relação ao sono somente durante o último mês (últimos 30 dias). Suas respostas devem indicar a resposta mais precisa para a maior parte dos dias e noites do último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, a que horas você geralmente se deitou à noite?

HORA DE DEITAR _____

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para pegar no sono a cada noite?

NÚMERO DE MINUTOS _____

3. Durante o último mês, a que horas você geralmente se levantou de manhã?

HORA DE LEVANTAR _____

4. Durante o último mês, quantas horas você dormiu de verdade a cada noite? (Isto pode ser diferente do número de horas que você ficou deitado/a.)

HORAS DE SONO POR NOITE _____

Para cada uma das perguntas restantes, marque um “X” na melhor resposta. Por favor, responda a todas as perguntas.

5. Durante o último mês, com que frequência você teve problemas de sono porque você...

- a) Não conseguiu pegar no sono em menos de 30 minutos

Nenhuma vez duran- te o último mês _____	Menos de uma vez por semana _____	Uma ou duas vezes por semana _____	Três ou mais vezes por semana _____
---	--------------------------------------	---------------------------------------	--

- b) Acordou no meio da noite ou de manhã mais cedo do que de costume

Nenhuma vez duran- te o último mês _____	Menos de uma vez por semana _____	Uma ou duas vezes por semana _____	Três ou mais vezes por semana _____
---	--------------------------------------	---------------------------------------	--

- c) Teve que se levantar para ir ao banheiro

Nenhuma vez duran- te o último mês _____	Menos de uma vez por semana _____	Uma ou duas vezes por semana _____	Três ou mais vezes por semana _____
---	--------------------------------------	---------------------------------------	--

d) Teve dificuldade para respirar

Nenhuma vez durante o último mês _____	Menos de uma vez por semana _____	Uma ou duas vezes por semana _____	Três ou mais vezes por semana _____
--	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------

e) Tossiu ou roncou alto

Nenhuma vez durante o último mês _____	Menos de uma vez por semana _____	Uma ou duas vezes por semana _____	Três ou mais vezes por semana _____
--	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------

f) Sentiu muito frio

Nenhuma vez durante o último mês _____	Menos de uma vez por semana _____	Uma ou duas vezes por semana _____	Três ou mais vezes por semana _____
--	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------

g) Sentiu muito calor

Nenhuma vez durante o último mês _____	Menos de uma vez por semana _____	Uma ou duas vezes por semana _____	Três ou mais vezes por semana _____
--	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------

h) Teve pesadelos

Nenhuma vez durante o último mês _____	Menos de uma vez por semana _____	Uma ou duas vezes por semana _____	Três ou mais vezes por semana _____
--	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------

i) Sentiu dor

Nenhuma vez durante o último mês _____	Menos de uma vez por semana _____	Uma ou duas vezes por semana _____	Três ou mais vezes por semana _____
--	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------

j) Se você teve problemas de sono por outras razões, por favor, descreva-as:

Com que frequência, durante o último mês, você teve problemas de sono por causa dessas outras razões?

Nenhuma vez durante o último mês _____	Menos de uma vez por semana _____	Uma ou duas vezes por semana _____	Três ou mais vezes por semana _____
--	-----------------------------------	------------------------------------	-------------------------------------

6. Como você avaliaria, de um modo geral, a qualidade do seu sono durante o último mês?

Muito boa _____

Mais ou menos boa _____

Mais ou menos ruim _____

Muito ruim _____

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou remédio para lhe ajudar a dormir (remédio receitado pelo médico ou remédio de venda livre)?

Nenhuma vez duran- Menos de uma vez Uma ou duas vezes Três ou mais vezes
te o último mês _____ por semana _____ por semana _____ por semana _____

8. Durante o último mês, com que frequência você teve dificuldade para ficar acordado/a quando estava dirigindo, comendo, ou participando de uma atividade social?

Nenhuma vez duran- Menos de uma vez Uma ou duas vezes Três ou mais vezes
te o último mês _____ por semana _____ por semana _____ por semana _____

9. Durante o último mês, quanta dificuldade você teve para manter a motivação necessária para conseguir fazer suas tarefas?

Nenhuma dificuldade _____

Quase nenhuma dificuldade _____

Uma certa dificuldade _____

Muita dificuldade _____

10. Você divide a sua cama ou a sua casa com alguém?

Eu não divido a minha cama nem a minha casa com ninguém _____

Alguém dorme num outro quarto _____

Alguém dorme no mesmo quarto, porém não na mesma cama _____

Eu divido a minha cama com alguém _____

Caso você divida sua cama ou sua casa com alguém, pergunte a ele/a com que frequência no último mês você...

- a) Roncou alto

Nenhuma vez duran- Menos de uma vez Uma ou duas vezes Três ou mais vezes
te o último mês _____ por semana _____ por semana _____ por semana _____

- b) Teve longas pausas entre as respirações enquanto dormia

Nenhuma vez duran- Menos de uma vez Uma ou duas vezes Três ou mais vezes
te o último mês _____ por semana _____ por semana _____ por semana _____

c) Mexeu as pernas bruscamente ou deu chutes enquanto dormia

Nenhuma vez duran- Menos de uma vez Uma ou duas vezes Três ou mais vezes
te o último mês _____ por semana _____ por semana _____ por semana _____

d) Teve momentos de desorientação ou confusão ao acordar durante a noite

Nenhuma vez duran- Menos de uma vez Uma ou duas vezes Três ou mais vezes
te o último mês _____ por semana _____ por semana _____ por semana _____

e) Teve outros tipos de agitação durante o sono, por favor, descreva-os: _____

Nenhuma vez duran- Menos de uma vez Uma ou duas vezes Três ou mais vezes
te o último mês _____ por semana _____ por semana _____ por semana _____

© 1989, University of Pittsburgh. All rights reserved. Translated in 2005, by Mapi Linguistic Validation under license and distributed by Mapi Research Trust under license.

Developed by Buysse, D.J., Reynolds, C.F., Monk, T.H., Berman, S.R., and Kupfer, D.J. of the University of Pittsburgh using National Institute of Mental Health Funding. *Buysse DJ, Reynolds CF, Monk TH, Berman SR, Kupfer DJ: Psychiatry Research, 28:193-213, 1989.*

This form may only be used for non-commercial education and research purposes. If you would like to use this instrument for commercial purposes or for commercially sponsored research, please contact the Office of Technology Management at the University of Pittsburgh at 412-648-2206 for licensing information.

Contact Mapi Research Trust for information on translated versions. (E-mail: PROinformation@mapi-trust.org – Internet: www.proqolid.org)

ANEXO D - Questionário de BERLIN

Nome:

Data de hoje:

A sua idade (anos):

O seu sexo (Masculino = M, Feminino = F):

Questionário Clínico de Berlim	
<p>Categoria 1</p> <p>4. Você ronca?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não sei</p> <p>5. Seu ronco é:</p> <p>Pouco mais alto que sua respiração?</p> <p>Tão mais alto que sua respiração?</p> <p>Mais alto do que falando?</p> <p>Muito alto que pode ser ouvido nos quartos próximos?</p> <p>6. Com que frequência você ronca?</p> <p>Praticamente todos os dias</p> <p>3-4 vezes por semana</p> <p>1-2 vezes por semana</p> <p>Nunca ou praticamente nunca</p> <p>7. O seu ronco incomoda alguém?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p>8. Alguém notou que você para de respirar enquanto dorme?</p> <p>Praticamente todos os dias</p> <p>3-4 vezes por semana</p> <p>1-2 vezes por semana</p> <p>Nunca ou praticamente nunca</p>	<p>Categoria 2</p> <p>1. Quantas vezes você se sente cansado ou com fadiga depois de acordar?</p> <p>Praticamente todos os dias</p> <p>3-4 vezes por semana</p> <p>1-2 vezes por semana</p> <p>Nunca ou praticamente nunca</p> <p>2. Quando vc está acordado você se sente cansado, fadigado ou não sente bem?</p> <p>Praticamente todos os dias</p> <p>3-4 vezes por semana</p> <p>1-2 vezes por semana</p> <p>Nunca ou praticamente nunca</p> <p>3. Alguma vez você cochilou ou caiu no sono enquanto dirigia?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p>
<p>Categoria 3</p> <p>9. Você tem pressão alta?</p> <p><input type="checkbox"/> Sim</p> <p><input type="checkbox"/> Não</p> <p><input type="checkbox"/> Não sei</p> <p>IMC=</p>	
<p>Pontuação das perguntas: Qualquer resposta circulada é considerada positiva</p> <p>Pontuação das categorias: Categoria 1 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 1-5 Categoria 2 é positiva com 2 ou mais respostas positivas para as questões 6-8 Categoria 3 é positiva se a resposta para a questão 9 é positiva ou o IMC > 30</p> <p>Resultado final: 2 ou mais categorias positivas indica alto risco para AOS</p>	

Referência: 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 3;131(7):483-91. Adaptado por Vaz AP, Drummond M, Mota PC, et al. Tradução do Questionário de Berlim para língua Portuguesa e sua aplicação na identificação da SAOS numa consulta de patologia respiratória do sono. *Rev Port Pneumol.* 2011;17(2):59-65.

ANEXO E - Questionário STOP-BANG

Nome:

Data de hoje:

A sua idade (anos):

O seu sexo (Masculino = M, Feminino = F):

Questionário STOP-Bang atualizado

- Roncos?**
- Sim Não
 Você **ronca alto** (alto o suficiente que pode ser ouvido através de portas fechadas ou seu companheiro cutuca você à noite para parar de roncar)?
- Cansado?**
- Sim Não
 Você frequentemente se sente **cansado, exausto ou sonolento** durante o dia (como, por exemplo, adormecer enquanto dirige)?
- Observou?**
- Sim Não
 Alguém **observou** que você **para de respirar** ou **engasga/fica ofegante** durante o seu sono?
- Pressão?**
- Sim Não
 Você tem ou está sendo tratado para **pressão sanguínea alta**?
- Índice de massa corporal maior que 35 kg/m²?**
- Sim Não
- Idade acima de 50 anos?**
- Sim Não
- O pescoço é grosso? (Medida em volta do pomo de Adão)**
- Sim Não
 Para homens, o colarinho da sua camisa é de 43 cm ou mais?
 Para mulheres, o colarinho da sua camisa é de 41 cm ou mais?
- Sexo = Masculino?**
- Sim Não

ANEXO F - Comprovante de Aceite do Artigo para o Periódico Plos One

PLOS ONE

[HOME](#) • [LOGOUT](#) • [HELP](#) • [REGISTER](#) • [UPDATE MY INFORMATION](#) • [JOURNAL OVERVIEW](#)
[MAIN MENU](#) • [CONTACT US](#) • [SUBMIT A MANUSCRIPT](#) • [INSTRUCTIONS FOR AUTHORS](#) • [PRIVACY](#)

Editorial Manager

Role: Author Username: Anderson Carvalho

Message from Arica Systems: We experienced a significant increase in user traffic over the past several days which caused a brief downtime and subsequent slowness. We have restored performance on our servers and will be monitoring closely to ensure stability. We apologize for any disruption experienced.

Submissions with Production Completed

Contents: This page lists all submissions where production has been completed.
Page: 1 of 1 (1 total submissions)

Action	Manuscript Number	DOI	Article Title	Initial Date Submitted	Final Decision Date
Send E-mail	PONE-D-19-26496R1	10.1371/journal.pone.0232596	STOP-Bang questionnaire should be used in all adults with Down Syndrome to screen for moderate to severe obstructive sleep apnea	Sep 19 2019 7:38PM	Apr 18 2020 12:164PM

Display 10 results per page.

Display 10 results per page.

[<< Author Main Menu](#)

ANEXO G - Carta de Aceite do Artigo para o Periódico Plos One

25/04/2020

[View Letter](#)

Date: Apr 20 2020 01:00PM
To: "Anderson Albuquerque Carvalho" carvalhofisio2003@gmail.com
cc: "Fabio Ferreira Amorim" ffamorim@gmail.com, "Levy Aniceto Santana" levysantana@gmail.com, "Karlo Jozefo Quadros de Almeida" karlo.escs@gmail.com, "Alfredo Nicodemos Cruz Santana" alfredoncs@gmail.com, "Francisco de Assis Rocha Neves" nevesfar@gmail.com
From: "PLOS ONE" plosone@plos.org
Subject: PONE-D-19-26496R1: Final Decision Being Processed

STOP-Bang questionnaire should be used in all adults with Down Syndrome to screen for moderate to severe obstructive sleep apnea
 PONE-D-19-26496R1

Dear Dr. Carvalho,

We are pleased to inform you that your manuscript has been judged scientifically suitable for publication and will be formally accepted for publication once it complies with all outstanding technical requirements.

Within one week, you will receive an e-mail containing information on the amendments required prior to publication. When all required modifications have been addressed, you will receive a formal acceptance letter and your manuscript will proceed to our production department and be scheduled for publication.

Shortly after the formal acceptance letter is sent, an invoice for payment will follow. To ensure an efficient production and billing process, please log into Editorial Manager at <https://www.editorialmanager.com/pone/>, click the "Update My Information" link at the top of the page, and update your user information. If you have any billing related questions, please contact our Author Billing department directly at authorbilling@plos.org.

If your institution or institutions have a press office, please notify them about your upcoming paper to enable them to help maximize its impact. If they will be preparing press materials for this manuscript, you must inform our press team as soon as possible and no later than 48 hours after receiving the formal acceptance. Your manuscript will remain under strict press embargo until 2 pm Eastern Time on the date of publication. For more information, please contact onepress@plos.org.

With kind regards,

Andrea Romigi, M.D., Ph.D
 Academic Editor
 PLOS ONE

Additional Editor Comments (optional):

Reviewers' comments:

Reviewer's Responses to Questions

Comments to the Author

1. If the authors have adequately addressed your comments raised in a previous round of review and you feel that this manuscript is now acceptable for publication, you may indicate that here to bypass the "Comments to the Author" section, enter your conflict of interest statement in the "Confidential to Editor" section, and submit your "Accept" recommendation.

Reviewer #1: All comments have been addressed

2. Is the manuscript technically sound, and do the data support the conclusions?

The manuscript must describe a technically sound piece of scientific research with data that supports the conclusions. Experiments must have been conducted rigorously, with appropriate controls, replication, and sample sizes. The conclusions must be drawn appropriately based on the data presented.

Reviewer #1: Yes

3. Has the statistical analysis been performed appropriately and rigorously?

Reviewer #1: Yes

25/04/2020

View Letter

4. Have the authors made all data underlying the findings in their manuscript fully available?

The [PLOS Data policy](#) requires authors to make all data underlying the findings described in their manuscript fully available without restriction, with rare exception (please refer to the Data Availability Statement in the manuscript PDF file). The data should be provided as part of the manuscript or its supporting information, or deposited to a public repository. For example, in addition to summary statistics, the data points behind means, medians and variance measures should be available. If there are restrictions on publicly sharing data—e.g. participant privacy or use of data from a third party—those must be specified.

Reviewer #1: Yes

5. Is the manuscript presented in an intelligible fashion and written in standard English?

PLOS ONE does not copyedit accepted manuscripts, so the language in submitted articles must be clear, correct, and unambiguous. Any typographical or grammatical errors should be corrected at revision, so please note any specific errors here.

Reviewer #1: Yes

6. Review Comments to the Author

Please use the space provided to explain your answers to the questions above. You may also include additional comments for the author, including concerns about dual publication, research ethics, or publication ethics. (Please upload your review as an attachment if it exceeds 20,000 characters)

Reviewer #1: The Authors answered to the raised queries, The article can now be accepted as it is without further modification

7. PLOS authors have the option to publish the peer review history of their article ([what does this mean?](#)). If published, this will include your full peer review and any attached files.

If you choose "no", your identity will remain anonymous but your review may still be made public.

Do you want your identity to be public for this peer review? For information about this choice, including consent withdrawal, please see our [Privacy Policy](#).

Reviewer #1: No

In compliance with data protection regulations, you may request that we remove your personal registration details at any time. ([Remove my information/details](#)). Please contact the publication office if you have any questions.

<https://www.editorialmanager.com/pone/ViewLetter.aspx?id=35133806&lsid={6346429E-2FF5-4623-B593-AEC824DBF750}>

ANEXO H – Artigo: STOP-Bang questionnaire should be used in all adults with Down Syndrome to screen for moderate to severe obstructive sleep apnea

RESEARCH ARTICLE

STOP-Bang questionnaire should be used in all adults with Down Syndrome to screen for moderate to severe obstructive sleep apnea

Anderson Albuquerque de Carvalho^{1,2}✉*, Fabio Ferreira Amorim³†, Levy Aniceto Santana³†, Karlo Jozefo Quadros de Almeida⁴†, Alfredo Nicodemos Cruz Santana^{2,3}✉, Francisco de Assis Rocha Neves¹✉

1 Department of Postgraduate Health Sciences, Faculdade de Ciências da Saúde, Universidade de Brasília, Brasília, Distrito Federal, Brazil, **2** Respiratory Department, Multidisciplinary Sleep Unit, Hospital Regional da Asa Norte, Brasília, Distrito Federal, Brazil, **3** Department of Postgraduate Health Sciences, Faculdade de Medicina e Enfermagem, Escola Superior de Ciências da Saúde, Brasília, Distrito Federal, Brazil, **4** Regional Board of Secondary Care Department, Down Syndrome Reference Center, Hospital Regional da Asa Norte, Brasília, Distrito Federal, Brazil

✉ These authors contributed equally to this work.

* Current address: Respiratory Department, Multidisciplinary Sleep Unit, Hospital Regional da Asa Norte, Brasília, Distrito Federal, Brazil

† These authors also contributed equally to this work.

* carvalhoafisio2003@gmail.com



OPEN ACCESS

Citation: Carvalho AA, Amorim FF, Santana LA, de Almeida KJQ, Santana ANC, Neves FdAR (2020) STOP-Bang questionnaire should be used in all adults with Down Syndrome to screen for moderate to severe obstructive sleep apnea. *PLoS ONE* 15(5): e0232596. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232596>

Editor: Andrea Romigi, University of Rome Tor Vergata, ITALY

Received: September 19, 2019

Accepted: April 18, 2020

Published: May 8, 2020

Peer Review History: PLOS recognizes the benefits of transparency in the peer review process; therefore, we enable the publication of all of the content of peer review and author responses alongside final, published articles. The editorial history of this article is available here: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232596>

Copyright: © 2020 Carvalho et al. This is an open access article distributed under the terms of the [Creative Commons Attribution License](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original author and source are credited.

Data Availability Statement: All files used to write the manuscript are available in a public database

Abstract

Study objectives

To determine the prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in adults with Down syndrome (DS), to investigate factors related to OSA severity and to identify which sleep questionnaire is the most appropriate for the screening of OSA in this population.

Methods

Cross-sectional study that consecutively included 60 adults with DS. All patients underwent type III polysomnography and clinical and laboratory data were collected; sleep assessment questionnaires were applied. Multiple linear regression models evaluated the associations between OSA severity (measured by the respiratory event index—REI) and clinical and laboratory data and sleep questionnaires (Epworth Sleepiness Scale, Pittsburgh Sleep Quality Index, BERLIN and STOP-Bang questionnaires).

Results

Results show that 60 (100%) adults with DS had OSA, with moderate-severe OSA identified in 49 (81.6%). At the multivariate linear regression, REI significantly correlated with hemato-crit levels, BMI and STOP-Bang questionnaire (SBQ) results ($P < 0.001$). The positive STOP-Bang ≥ 3 points) showed 100% of sensitivity (95%CI: 92.75–100%), 45.45% of specificity (95%CI: 16.75–76.62), positive predictive value of 89.09% (95%CI: 82.64–93.34%), negative predictive value of 100%, accuracy of 90% (95%CI: 79.49–96.24%) and OR of 24.29.

repository: <https://doi.org/10.6084/m9.figshare.9788903.v1>.

Funding: This study was supported by grants from the Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS), process number 064.000.560/2015, of Public Notice number 40 of 10/29/2015, published in DODF n. 213, of 11/06/2015, regarding the Homologation of the Final Selection Result of Research Projects. The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript. Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS): URL: <http://www.fepecs.edu.br/>; Homologation of the Final Selection Result of Research Projects: URL: http://www.dodf.df.gov.br/index/visualizar-arquivo/?pasta=2015/11_Novembro/DODF%20213%2006-11-2015&arquivo=DODF%20213%2006-11-2015%20SECA03.pdf.

Competing interests: The authors have declared that no competing interests exist.

Conclusions

Adults with DS have a very high prevalence of OSA. Hematocrit levels, BMI and SBQ showed a strong correlation with OSA severity. The SBQ performed well in identifying moderate to severe OSA in this population. Considered together, these results point to the need to perform OSA screening in all adults with DS, and STOP-Bang may play a role in this screening.

Introduction

Down syndrome (DS) is the most prevalent chromosomal abnormality, with approximately 5.4 million affected individuals worldwide [1], with 206,000 of these patients in the United States [2]. In the last decades, the life expectancy of individuals with DS has considerably increased and currently exceeds 60 years in developed countries. [1] A common comorbidity in people with DS is obstructive sleep apnea (OSA), whose prevalence ranges from 78 to 100% in adults [3–8] and 69% to 76% in children [9]. Moreover, when compared to the general population, the OSA is more often classified as severe and is associated with more significant hypoxemia in individuals with DS. [3] In turn, OSA-related hypoxemia has been associated with decreased verbal IQ, executive function, visual-perceptual skills and increase in mood disorders in patients with DS. [10]

The higher prevalence and severity of OSA in patients with DS is related to the phenotypic characteristics of DS itself. These changes include upper airway hypotonia, midface hypoplasia, mandibular hypoplasia, glossoptosis, lingual tonsil hypertrophy, pharyngomalacia, laryngomalacia, and tonsil / adenoid hypertrophy. Additionally, factors such as obesity and hypothyroidism, which are also frequently observed in individuals with DS, favor OSA onset. [3,10,11]

Despite the high risk for OSA in individuals with DS, recommendations for OSA screening and polysomnography in this population are not well established. The American Academy of Pediatrics recommends that polysomnography be performed in all children with DS up to the age of 4, or earlier, if OSA symptoms are present. [12] As for adult patients with DS, the recommendation is also to perform OSA screening, but it is not clearly defined how the screening should be performed (e.g., using a questionnaire or through polysomnography), nor the periodicity of this screening (e.g., annual or biannual assessment). Another important issue is that, for the adult population with DS, there are no validated questionnaires for OSA screening and there is no specific recommendation on which questionnaire should be applied to this special group of patients.

Considering that in the overall population, adequate OSA treatment helps to reduce the incidence of comorbidities and improve neurocognitive functions [13], the identification of OSA in patients with DS is essential to ensure a better neurological prognosis.

Therefore, the aim of the present study was to evaluate OSA prevalence and factors associated with OSA severity in adult patients with DS. Moreover, we investigated which questionnaire is the most appropriate for OSA screening in this population.

Methods and materials

This study was carried out from October 2017 to October 2018 and included 66 adults with DS attending the Down Syndrome Reference Center (CRISDOWN) of Hospital Regional da Asa

Norte (HRAN) linked to Faculdade de Medicina da Escola Superior de Ciências da Saúde (ESCS), Brasília, Federal District, Brazil.

Subjects were sequentially recruited and submitted to type III polysomnography, anthropometric data collection, laboratory tests and sleep assessment questionnaires.

The inclusion criteria comprised individuals with DS treated at our service, of both genders, good overall health status, aged 18 years and older, capable to understand and accept the study and its procedures. The following were excluded: (1) individuals under 18 years of age; (2) patients undergoing treatment for sleep disorders; (3) patients with a history of conditions that could affect brain structure or function (such as cerebrovascular accident or head trauma); (4) those who refused to participate in the study.

A researcher explained the study in details to all participants with DS and their proxies. Those who agreed to participate in the study signed the free and informed written consent form. The study was approved by the Research Ethics Committee of Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS) according to Opinion number 1,656,332/2016 and followed the principles established by the Declaration of Helsinki.

Data collection and research protocol

After the study participants were defined, a structured interview was carried out to collect the following data: age, gender, BMI, neck circumference (NC), Mallampati class and comorbidities. Venous blood samples were obtained for analysis after a fasting period of 12 to 15 hours. Laboratory tests included complete blood count, thyroid stimulating hormone (TSH), fasting glucose, HOMA-IR, alanine aminotransferase (ALT), uric acid, urea, creatinine and sodium levels.

The following questionnaires were also applied for sleep assessment: Epworth Sleepiness Scale (ESS) [14,15], Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) [16], BERLIN Questionnaire (BQ) [17,18], and the STOP-Bang Questionnaire (SBQ) [19,20].

In the sleep assessment questionnaires, due to the absence of cutoff points specifically defined for the adult population with DS, the ones defined for the overall population were used, as follows: (1) probable presence of excessive daytime sleepiness in the ESS (total score > 10) [14]; (2) poor sleep quality in the PSQI (total score > 5) [16]; (3) risk for OSA in the BQ (two or more positive categories) [17]; (4) risk for OSA in the SBQ (3 or more affirmative answers) [19]. These questionnaires were answered by the patients' proxies, in agreement with other studies in individuals with DS. [4,5,21]

Moreover, all research subjects underwent type III polysomnography according to international guidelines. [22] This type III polysomnography has been previously used in OSA studies in individuals with DS [23] and in other populations [24,25].

In the present study, the equipment used to perform the type III PSG assessments was the ApneaLink Air (ResMed Germany Inc.), which has been previously used in other important studies. [24,25] This equipment allowed monitoring with the use of nasal pressure cannula (for airflow and snore detection), chest piezoelectric strap (for respiratory effort detection) and pulse oximetry (to monitor peripheral arterial oxygen saturation—SpO₂ and heart rate).

The total recording time was used as the denominator to calculate the respiratory event index (REI). [22,26] The PSG was assembled by a specialized technician from the Sleep Laboratory of our service. The patient was then referred to a temperature-controlled and quiet bedroom, to undergo the all-night test, without the technician's supervision. All patients were accompanied by a proxy during the examination, who slept in a separate bed, but in the same room. Recording of sleep examination records started at 8pm and stopped at 7am in the following morning.

The respiratory events were defined as follows: (1) hypopnea, when there was a $\geq 30\%$ reduction in airflow for at least 10 seconds, observed through the nasal cannula, associated with a decrease in SpO₂ of at least 3%; (2) obstructive apnea, due to the absence or reduction $\geq 90\%$ of airflow for at least 10 seconds in the presence of respiratory effort; (3) mixed apnea, due to the absence or reduction $\geq 90\%$ of airflow, without the presence of respiratory effort only at the beginning of the event; (4) central apnea, due to absence or $\geq 90\%$ reduction in airflow for at least 10 seconds associated with absence of respiratory effort throughout the event. [27]

The OSA was then classified as mild, moderate or severe. It was classified as mild OSA when the REI was between 5 and 14.9 events / hour, moderate when the REI was between 15 and 29.9 events / hour and severe when the REI was 30 or more events / hour (detected by type III polysomnography). [27]

The polysomnography exams were manually reviewed by a single physician according to AASM standardized criteria. [27] The examiner was blinded to any patient clinical data. The PSG examinations were considered valid when there was ≥ 4 hours of adequate recording without significant loss of sensor signal (nasal pressure cannula, pulse oximetry and chest strap). [28–30]

Statistical analysis

Numerical data are presented as mean and standard deviation. Categorical data are presented as absolute numbers and percentage. The statistical analysis was initially performed with simple (univariate) linear regression analysis to identify factors correlated with REI. Subsequently, variables with p-values < 0.15 were considered for the multiple linear regression analysis, using variable selection according to the backward technique. A p-value < 0.05 was used as the criterion for the retention of variables in the final multiple linear regression model. [31,32] Logarithmic transformation was used to obtain the dependent variable distribution normalization. Assumptions of normality, homocedasticity (constant variance) and residual independence were assessed. The presence of multicollinearity was assessed by estimating the variance inflation factor (VIF), with VIF > 5 being used as an indication of multicollinearity in the multiple linear regression analysis. [32]

The adjusted coefficient of determination R² was used as a measure of fit quality. Normality was assessed by visual inspection of histograms and by applying the Shapiro-Wilk normality test. [33,34]

The sleep questionnaires that remained in the final multiple linear regression analysis model were used as categorical variable (positive or negative questionnaire) together with moderate to severe OSA (present or absent) in 2x2 contingency tables. Consequently, odds ratio (OR), sensitivity, specificity, positive predictive value (PPV), negative predictive value (NPV) and accuracy were calculated.

The R software (R Foundation, Vienna, Austria) was used for statistical data analysis. [33,34] All hypothesis tests were bilateral. Values of p < 0.05 were considered significant.

Results

During the study period, 66 adults with DS were included in the research. Of this total, 60 completed and 06 patients (9%) dropped out of the study out of their own will. Ten percent (6 subjects) had to undergo the PSG again due to technical problems, such as loss of signal from one of the sensors.

Table 1 shows the participants' demographic characteristics (N = 60). A total of 33 men (55%) and 27 women (45%) participated in the study and the mean age of the sample was

Table 1. Clinical and laboratory characteristics of adult participants with Down syndrome.

Variable	Overall
Age, years	27.7 ± 9.1
Gender, Male sex	33 (55%)
BMI, kg/m ²	27.9 ± 5.9
Overweight	14 (23%)
Obesity	27 (45%)
Neck circumference, cm	40 ± 3.7
Mallampati class, 3–4	52 (86%)
Hypothyroidism	40 (66%)
Congenital cardiopathies	30 (50%)
Uric acid	6.2 ± 1.5
Creatinine	0.96 ± 0.18
Glucose	63.9 ± 34.4
Hematocrit	47.7 ± 5.4
HOMA-1R	6.3 ± 6.2
Sodium	140.1 ± 2.9
ALT	23.1 ± 10.1
TSH	2.6 ± 1.8
Urea	29.6 ± 11.2

Values are shown as mean ± SD, N (%). SD = standard deviation, BMI = body mass index, ALT = alanine aminotransferase, TSH = thyroid stimulating hormone. N = 60.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232596.t001>

27.7 ± 9.1 years. Obesity and overweight were observed in 27 (45%) and 14 (23%) subjects, respectively. Oropharyngeal examination showed that 52 (86%) participants were Mallampati class III or IV. Clinically, 30 individuals (50%) were diagnosed with congenital heart disease, and 7 had undergone previous surgical correction.

Regarding the questionnaires used for sleep assessment (Table 2) it was observed that: (1) ESS suggested sleepiness (ESS > 10) in 32 participants (53%); (2) PSQI identified sleep

Table 2. Sleep-related characteristics of adult participants with Down syndrome.

Variable	Overall
REI	30.4 ± 19
OSA severity	
Mild	11 (18.3%)
Moderate	26 (43.3%)
Severe	23 (38.3%)
(1) ESS score	10.8 ± 3.9
Total score > 10	32 (53%)
(2) PSQI score	6.4 ± 2.2
Total score > 5	37 (61%)
(3) BQ score, risk for OSA	49 (81%)
(4) SBQ score, risk for OSA (≥3)	55 (91%)

Values are shown as mean ± SD, N (%). SD = standard derivation, REI = respiratory event index, BMI = body mass index, BQ = Berlin Questionnaire, ESS = Epworth Sleepiness Scale, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, SBQ = Stop-Bang Questionnaire. N = 60.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232596.t002>

Table 3. Results of simple (univariate) linear regression analysis for the dependent variable respiratory event index.

Covariate	Level	Regression coefficient (Beta)	95%CI Lower	95%CI Upper	P-value
Uric acid		0.230	0.149	0.312	< .001*
Creatinine		0.637	-0.235	1.509	0.149
Glucose		0.024	0.011	0.036	< .001*
Hematocrit		0.082	0.062	0.102	< .001*
HOMA-IR		0.054	0.032	0.075	< .001*
Age		0.014	-0.003	0.031	0.102
BMI		0.034	0.009	0.059	0.01*
Sodium		0.038	-0.015	0.090	0.157
ALT		0.023	0.008	0.037	0.003*
TSH		-0.047	-0.134	0.041	0.288
Urea		0.012	-0.002	0.026	0.083
Congenital cardiopathies	Yes	0.037	-0.278	0.352	0.814
	No	-	-	-	-
BQ score	Positive	0.795	0.446	1.145	< .001*
	Negative	-	-	-	-
ESS score	ESS > 10	0.081	0.046	0.116	< .001*
	-	-	-	-	-
PSQI score	PSQI > 5	0.072	0.005	0.139	0.037*
	-	-	-	-	-
SBQ score	≥3	0.958	0.447	1.469	< .001*
	0-2	-	-	-	-
Neck circumference		0.051	0.010	0.092	0.016*
Mallampati class	3/4	0.837	0.430	1.245	< .001*
	1/2	-	-	-	-
Hypothyroidism	Yes	0.058	-0.276	0.392	0.729
	No	-	-	-	-
Number of drugs used	≥ 2	0.312	-0.051	0.675	0.091
	0/1	-	-	-	-
Gender	Female	-0.227	-0.538	0.084	0.149
	Male	-	-	-	-

BMI = body mass index, ALT = alanine aminotransferase, TSH = thyroid stimulating hormone, BQ = Berlin Questionnaire, ESS = Epworth Sleepiness Scale, PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index, SBQ = Stop-Bang Questionnaire.

*Statistical significance = $p < 0.05$. N = 60 in each of the simple linear regression analyses.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232596.t003>

disorders (PSQI > 5) in 37 participants (61%); (3) the BQ and (4) the SBQ indicated high risk of OSA in 49 participants (81%) and 55 participants (91%), respectively.

When performing the type III PSG, it was observed that the 60 (100%) study individuals had OSA (REI ≥ 5 events/h), with moderate to severe OSA in 49 (81.6%). Central sleep apnea syndrome (> 5 events/h) was not observed in any of the subjects.

At the simple linear regression analysis (Table 3), several variables showed a significant linear association with the dependent variable (REI), such as uric acid, glucose, hematocrit, HOMA-IR, BMI, ALT, neck circumference, Mallampati class, BQ, ESS, PSQI and SBQ. However, the multiple linear regression analysis (final model), as shown in Table 4, identified only hematocrit, BMI and SBQ as independent predictors of REI. On average, for every 1-unit increase in the hematocrit or BMI variables, and for SBQ to go from negative to positive, the REI response variable increased by 0.073, 0.028, and 0.616 respectively. None of the other

Table 4. Results of the multivariate linear regression analysis for the dependent variable respiratory event index.

Covariate	Level	REI			P-value
		Regression coefficient (Beta)	95%CI Lower	95%CI Upper	
Hematocrit		0.073	0.056	0.090	< .001*
BMI		0.028	0.013	0.043	< .001*
SBQ	> = 3	0.616	0.289	0.943	< .001*
	0–2	-	-	-	-

REI = respiratory event index, BMI = body mass index, SBQ = Stop-Bang Questionnaire. Adj R-Sq = 0.69.

* Statistical significance. N = 60.

<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0232596.t004>

sleep questionnaire scores (BQ, ESS, and PSQI) demonstrated a significant positive linear association with REI.

As the SBQ remained in the final multiple linear regression model, the contingency table analysis (2x2) with moderate-severe OSA was performed. Positive SBQ (3 or more affirmative answers) showed in the screening of moderate-severe OSA, 100% of sensitivity (95%CI: 92.75–100%), 45.45% of specificity (95%CI: 16.75–76.62%), 89.09% of PPV (95%CI: 82.64–93.34%), 100% of NPV, 90% of accuracy (95%CI: 79.49–96.24%) and OR of 24.29.

Discussion

The present study contributes with important findings. First, when compared to previously published studies [3–8], it included the largest number of adults with DS. Second, it evaluated for the first time the role of the SBQ in moderate-severe OSA screening in this population. Moreover, this was the first study to evaluate the prevalence of OSA in DS adults in Brazil.

Thus, we demonstrated that the prevalence of OSA in individuals with DS in our sample was 100%. Moreover, 81.6% of the subjects had moderate to severe OSA. Interestingly, participants with DS were included in the present study regardless of whether or not they had significant complaints of sleep-disordered breathing. This fact supports the idea of performing active OSA screening in all adult individuals with DS during routine consultations [3,5]. Compared to other OSA studies in adult individuals with DS, the prevalence of OSA was also high and ranged from 78 to 100%. It is noteworthy that the number of individuals included in such studies was usually small, the smallest with 3 patients and the largest with 47 individuals [3–8]. The difference in OSA prevalence between studies possibly derives from heterogeneities between them, such as different types of polysomnography for OSA diagnosis, as well as sample characterization and size.

Our results also demonstrated that BMI is positively related with OSA severity indicated by the REI. This finding corroborates the high prevalence of the observed moderate-severe OSA, based on the fact that 68% of our adult patients with DS were obese or overweight. This correlation between BMI and REI has been well documented in the overall population [35] and in adults with DS [3,5,6].

Interestingly, the hematocrit level is also related with OSA severity (REI). This relation has been previously identified in individuals in the overall population with OSA [36,37]; however, it had not yet been demonstrated in the population of DS adults. This relation possibly reflects the presence and greater severity of nocturnal hypoxemia that stimulates increased erythropoietin synthesis, with consequent elevated erythrocyte production and increased hematocrit levels [36,37].

Besides, our study also showed the relation between higher SBQ score and higher REI (OSA severity) in DS adults. This relation has been widely shown in the general population

[38–40]. As an example, a recent meta-analysis study demonstrated that the higher the SBQ score, the greater the likelihood of moderate-severe OSA [38].

Regarding the use of sleep questionnaires for OSA screening, our study was the first to identify a questionnaire capable of playing a significant role in moderate-severe OSA screening in DS adults. The sensitivity and accuracy of the SBQ for detecting moderate-severe OSA was 100% and 90%, respectively.

This result indicates that the SBQ should be applied to all adult individuals with DS, thus helping to prioritize individuals who need to undergo the polysomnography. This recommendation becomes important as we observe that the international guidelines indicate OSA screening in adults with DS, but do not clearly indicate how this screening should be performed [41–44].

Finally, regarding the results of the BQ, ESS and PSQI questionnaires not showing a role in relation to OSA in our study, they are in accordance with the results of the study by Giménez et al [5].

Our study shows some limitations. First, the individuals were submitted to a type III PSG and not to a full PSG test. Consequently, we did not have information related to sleep architecture, and OSA severity (REI) may have been underestimated. However, the type III PSG has been used in DS with good results. [23,45–47] Moreover, the number of technical problems that required the type III PSG to be repeated was small (10% in our study), which is in accordance to previous studies in DS or not (3–18%). [22,23,47–49]

Another limitation of the present study is the absence of DS adults without OSA. Since the present study was performed in a single center for DS patients from a reference hospital and did not include patients treated in a community care institution, our results may represent a specific population of DS adults, with more comorbidities. Moreover, considering that the prevalence of DS patients without OSA should be quite low, it will be necessary to increase the sample size, and, at some point, a small number of adults without OSA would be identified. Interestingly, so far, the largest study that evaluated OSA in adults DS patients included 47 individuals [5] reported a prevalence of 78% of OSA. Therefore, the high prevalence of OSA observed in our DS patients is similar to what was described in other studies, which varies between 78–100% [3–8]. It is conceivable that the absence of adults with DS without OSA is possibly related to the high prevalence of overweight and obesity observed in our patients, which was 68%. Nevertheless, a similar prevalence of overweight and obesity was described by other studies [5,50]. The prevalence of OSA observed in the present study in DS patients is significantly higher than the general adult population of São Paulo, Brazil, in a similar age, between 20–29 years and 30–39 years [51]. The prevalence in these healthy adult individuals was 7.4% and 24.2%, respectively [51]. Also, in the near future, this high prevalence of OSA can reduce in DS patients with early stimulation that includes oropharyngeal exercises in DS [52,53], which have recently been described as essential measures to decrease OSA-related symptoms in the population general [54–58]. These exercises improve OSA by reducing the circumference of mouth and neck breathing and improving lip hypotonia, the resting position of the tongue, and hypotonia [54–58]. All these aspects are critical points in the population with DS. The impact of these exercises should be more important in childhood. In general, there is an improvement in the severity of OSA throughout childhood, and the earlier the diagnosis and treatment of OSA is started, the less the possible damage to health, and the better the general quality of life and longevity of people with DS [10]. New studies in the future should address the role of oropharyngeal exercises in DS in childhood and adult.

In addition, since we do not have DS patients without OSA, we cannot extend the Stop-Bang score for these patients. Nevertheless, SBQ can be a useful tool to exclude patients without moderate-severe OSA in the DS population, since negative SBQ (score < 3) was not

observed in moderate-severe OSA. In contrast, we observed positive SBQ (score ≥ 3) in 6 adults with mild OSA. Consequently, it is plausible that positive SBQ may occur in DS patients without OSA. However, as this is the first study evaluating the role of the SBQ for the screening of moderate-severe OSA in DS adults, further studies are needed for external validation of our findings. Notwithstanding, the main finding of the study is that the application of the SBQ can select the individuals at higher risk for moderate-severe OSA who should undergo polysomnography. This result is significant since access to polysomnography is limited in the majority of the countries.

Considering that the treatment of moderate-severe OSA indicates specific interventions such as the use of positive airway pressure (PAP) or even some type of surgical intervention, the identification of these patients is essential to ensure an improvement in the quality of life, longevity, and reduction of morbidities associated with OSA in people with DS. [10]

Conclusion

In conclusion, our study confirmed the very high prevalence of OSA in adults with DS. Additionally, the SBQ, hematocrit levels and BMI showed a strong correlation with OSA severity. Furthermore, the SBQ showed high sensitivity and specificity in identifying moderate-severe OSA in this population. Taken together, these results open new horizons to screening OSA in adults with DS. Nevertheless, considering the limited access to polysomnography for all patients, the use of hematocrit levels and BMI, and especially the application of the SBQ can select the individuals at higher risk for moderate-severe OSA who should undergo the polysomnography. However, further studies with a larger population of patients with DS are needed for more definitive conclusions to be drawn.

Supporting information

S1 Data.
(XLS)

S2 Data.
(XLS)

Acknowledgments

The authors would like to thank the study participants and their proxies for their patience and contributions to the research.

Author Contributions

Conceptualization: Anderson Albuquerque de Carvalho, Fabio Ferreira Amorim, Levy Aniceto Santana, Karlo Jozefo Quadros de Almeida, Alfredo Nicodemos Cruz Santana, Francisco de Assis Rocha Neves.

Data curation: Anderson Albuquerque de Carvalho.

Formal analysis: Anderson Albuquerque de Carvalho, Fabio Ferreira Amorim, Alfredo Nicodemos Cruz Santana.

Funding acquisition: Levy Aniceto Santana.

Investigation: Anderson Albuquerque de Carvalho.

Methodology: Anderson Albuquerque de Carvalho, Karlo Jozefo Quadros de Almeida, Alfredo Nicodemos Cruz Santana, Francisco de Assis Rocha Neves.

Project administration: Anderson Albuquerque de Carvalho, Alfredo Nicodemos Cruz Santana, Francisco de Assis Rocha Neves.

Resources: Anderson Albuquerque de Carvalho, Fabio Ferreira Amorim, Levy Aniceto Santana, Karlo Jozefo Quadros de Almeida, Alfredo Nicodemos Cruz Santana, Francisco de Assis Rocha Neves.

Supervision: Alfredo Nicodemos Cruz Santana, Francisco de Assis Rocha Neves.

Validation: Anderson Albuquerque de Carvalho, Fabio Ferreira Amorim, Alfredo Nicodemos Cruz Santana, Francisco de Assis Rocha Neves.

Visualization: Anderson Albuquerque de Carvalho, Fabio Ferreira Amorim, Levy Aniceto Santana, Karlo Jozefo Quadros de Almeida, Alfredo Nicodemos Cruz Santana, Francisco de Assis Rocha Neves.

Writing – original draft: Anderson Albuquerque de Carvalho.

Writing – review & editing: Fabio Ferreira Amorim, Levy Aniceto Santana, Karlo Jozefo Quadros de Almeida, Alfredo Nicodemos Cruz Santana, Francisco de Assis Rocha Neves.

References

1. Vos T, Allen C, Arora M, Barber RM, Brown A, Carter A, et al. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 310 diseases and injuries, 1990–2015: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2016; 388: 1545–1602. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(16\)31678-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(16)31678-6) PMID: 27733282
2. De Graaf G, Buckley F, Skotko BG. Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. *Genet Med*. 2017; 19: 439–447. <https://doi.org/10.1038/gim.2016.127> PMID: 27608174
3. Trois MS, Capone GT, Lutz JA, Melendres MC, Schwartz AR, Collop NA, et al. Obstructive sleep apnea in adults with Down syndrome. *J Clin Sleep Med*. 2009; 5: 317–23. PMID: 19968008
4. Andreou G, Galanopoulou C, Gourgoulis K, Karapetsas A, Molyvdas P. Cognitive status in Down syndrome individuals with sleep disordered breathing deficits (SDB). *Brain Cogn*. 2002; 50: 145–9. [https://doi.org/10.1016/s0278-2626\(02\)00019-2](https://doi.org/10.1016/s0278-2626(02)00019-2) PMID: 12372360
5. Giménez S, Videla L, Romero S, Benejam B, Clos S, Fernández S, et al. Prevalence of sleep disorders in adults with down syndrome: A comparative study of self-reported, actigraphic, and polysomnographic findings. *J Clin Sleep Med*. 2018; 14: 1725–1733. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7382> PMID: 30353801
6. Resta O, Foschino Barbaro M, Giliberti T, Caratozzolo G, Cagnazzo M, Scarpelli F, et al. Sleep related breathing disorders in adults with Down syndrome. *Down Syndr Res Pract*. 2003; 8: 115–9. <https://doi.org/10.3104/reports.138> PMID: 14502839
7. Telakivi T, Partinen M, Salmi T, Leinonen L, Härkönen T. Nocturnal periodic breathing in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res*. 1987; 31: 31–9. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2788.1987.tb01340.x> PMID: 2953899
8. Clark RW, Schmidt HS, Schuller DE. Sleep-Induced Ventilatory Dysfunction in Down's Syndrome. *Arch Intern Med*. 1980; 140: 45–50. PMID: 6444353
9. Lee CF, Lee CH, Hsueh WY, Lin MT, Kang KT. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children With Down Syndrome: A Meta-Analysis. *J Clin Sleep Med*. 2018 May 15; 14(5):867–875. <https://doi.org/10.5664/jcsm.7126> PMID: 29734982
10. Lal C, White DR, Joseph JE, Van Bakergem K, LaRosa A. Sleep-disordered breathing in down syndrome. *Chest*. 2015; 147: 570–579. <https://doi.org/10.1378/chest.14-0266> PMID: 25644910
11. Dyken ME, Lin-Dyken DC, Poulton S, Zimmerman MB, Sedars E. Prospective polysomnographic analysis of obstructive sleep apnea in down syndrome. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2003; 157: 655–60. <https://doi.org/10.1001/archpedi.157.7.655> PMID: 12860786
12. Bull MJ, SaalHM, Braddock SR, Enns GM, Gruen JR, Pemin JM, et al. Clinical report—Health supervision for children with Down syndrome. *Pediatrics*. 2011; 128: 393–406. <https://doi.org/10.1542/peds.2011-1605>

13. Veasey SC, Rosen IM. Obstructive Sleep Apnea in Adults. *N Engl J Med*. 2016; 380: 1442–1449. <https://doi.org/10.1056/NEJMcp1816152> PMID: 30970189
14. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Pedro VD, Barreto SSM, Johns MW. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2009; 35: 877–83. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132009000900009> PMID: 19820814
15. Johns MW. Daytime sleepiness, snoring, and obstructive sleep apnea; The Epworth Sleepiness Scale. *Chest*. 1993; 103: 30–6. <https://doi.org/10.1378/chest.103.1.30> PMID: 8417909
16. Bertolazi AN, Fagundes SC, Hoff LS, Dartora EG, da Silva Miozzo IC, de Barba MEF, et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med*. 2011; 12: 70–5. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2010.04.020> PMID: 21145786
17. 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. <https://doi.org/10.7326/0003-4819-131-7-199910050-00002> PMID: 10507956
18. Vaz AP, Drummond M, Caetano Mota P, Severo M, Almeida J, Winck JC. Tradução do Questionário de Berlim para língua Portuguesa e sua aplicação na identificação da SAOS numa consulta de patologia respiratória do sono. *Rev Port Pneumol*. 2011; 17: 59–65. [https://doi.org/10.1016/S2173-5115\(11\)70015-X](https://doi.org/10.1016/S2173-5115(11)70015-X) PMID: 21477567
19. 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. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e31816d83e4> PMID: 18431116
20. Fonseca LB de M, Silveira EA, Lima NM, Rabahi MF. STOP-Bang questionnaire: translation to Portuguese and cross-cultural adaptation for use in Brazil. *J Bras Pneumol*. 2016; 42: 266–272. <https://doi.org/10.1590/S1806-37562015000000243> PMID: 27832234
21. Hill E, Fairley D, Van Putten S, Cooper S, Forbes J, Williams L, et al. Use of the pictorial Epworth Sleepiness Scale in adults with Down's syndrome. *J Sleep Res*. 2012; 21: 291–291. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1111/j.1365-2869.2012.01044.x>
22. Collop NA, Anderson WMD, Boehlecke B, Claman D, Goldberg R, Gottlieb DJ, et al. Clinical guidelines for the use of unattended portable monitors in the diagnosis of obstructive sleep apnea in adult patients. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3: 737–47. PMID: 18198809
23. Dudoignon B, Amaddeo A, Frapin A, Thierry B, de Sanctis L, Arroyo JO, et al. Obstructive sleep apnea in Down syndrome: Benefits of surgery and noninvasive respiratory support. *Am J Med Genet Part A*. 2017; 173: 2074–2080. <https://doi.org/10.1002/ajmg.a.38283> PMID: 28544488
24. Corral J, Sánchez-Quiroga M-Á, Carmona-Bernal C, Sánchez-Armengol Á, Sánchez-de-la-Torre A, Durán-Cantolla J, et al. Conventional Polysomnography is Not Necessary for the Management of Most Patients with Suspected Obstructive Sleep Apnea. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017; 196: 1181–1190. <https://doi.org/10.1164/rccm.201612-2497OC> PMID: 28636405
25. McEvoy RD, Antic NA, Heeley E, Luo Y, Ou Q, Zhang X, et al. CPAP for Prevention of Cardiovascular Events in Obstructive Sleep Apnea. *N Engl J Med*. 2016; 375: 919–31. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1606599> PMID: 27571048
26. Kushida CA, Littner MR, Morgenthaler T, Alessi CA, Bailey D, Coleman J, et al. Practice Parameters for the Indications for Polysomnography and Related Procedures: An Update for 2005. *Sleep*. 2005; 28: 499–521. <https://doi.org/10.1093/sleep/28.4.499> PMID: 16171294
27. Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: Update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. *J Clin Sleep Med*. 2012; 8: 597–619. <https://doi.org/10.5664/jcs.m.2172> PMID: 23066376
28. Eрман MK, Stewart D, Einhorn D, Gordon N, Casal E. Validation of the ApneaLinkTM for the screening of sleep apnea: A novel and simple single-channel recording device. *J Clin Sleep Med*. 2007; 3: 387–92. PMID: 17694728
29. Urschitz MS, Brockmann PE, Schlaud M, Poets CF. Population prevalence of obstructive sleep apnoea in a community of German third graders. *Eur Respir J*. 2010; 36: 556–68. <https://doi.org/10.1183/09031936.00078409> PMID: 20223918
30. Brockmann PE, Perez JL, Moya A. Feasibility of unattended home polysomnography in children with sleep-disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2013; 77: 1960–4. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.09.011> PMID: 24120158
31. Zar, Jerrold H. *Biostatistical Analysis*. 5th Edition. Pearson Prentice-Hall; 2010.
32. Montgomery D.C., Peck EA, and Vining G.G. *Introduction to Linear Regression Analysis*, 5th ed., John Wiley and Sons, Hoboken, NJ; 2012.
33. Nicholas J. Horton, Ken Kleinman—Using R for Data Management, Statistical Analysis, and Graphics CRC Press, 2011; pp 93–118.

34. The R Project for Statistical Computing. Available from: <https://www.r-project.org>
35. Durán J, Esnaola S, Rubio R, Iztueta Á. 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: 685–9. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.163.3.2005065> PMID: 11254524
36. Choi JB, Loredó JS, Norman D, Mills PJ, Ancoli-Israel S, Ziegler MG, et al. Does obstructive sleep apnea increase hematocrit? *Sleep Breath*. 2006; 10: 155–60. <https://doi.org/10.1007/s11325-006-0064-z> PMID: 16770648
37. Wu M, Zhou L, Zhu D, Lai T, Chen Z, Shen H. Hematological indices as simple, inexpensive and practical severity markers of obstructive sleep apnea syndrome: A meta-analysis. *J Thorac Dis*. 2018; 10: 6509–6521. <https://doi.org/10.21037/jtd.2018.10.105> PMID: 30746195
38. Nagappa M, Liao P, Wong J, Auckley D, Ramachandran SK, Memtsoudis S, et al. Validation of the STOP-Bang Questionnaire as a Screening Tool for Obstructive Sleep Apnea among Different Populations: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Plos One*. 2015; 10(12):e0143697. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143697> PMID: 26658438
39. Mergen H, Altındağ B, Zeren Uçar Z, Karasu Kılıçaslan I. The Predictive Performance of the STOP-Bang Questionnaire in Obstructive Sleep Apnea Screening of Obese Population at Sleep Clinical Setting. *Cureus*. 2019; 11(12):e6498. <https://doi.org/10.7759/cureus.6498> PMID: 32025419
40. Kuczyński W, Mokros L, Stolarz A, Białasiewicz P. The utility of STOP-BANG questionnaire in the sleep-lab setting. *Sci Rep*. 2019; 9(1):6676. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-43199-2> PMID: 31040336
41. Van Allen MI, Fung J, Jurenka SB. Health care concerns and guidelines for adults with Down syndrome. *Am J Med Genet*. 1999; 89: 100–10. PMID: 10559765
42. Ivan DL, Cromwell P. Clinical practice guidelines for management of children with down syndrome: Part II. *J Pediatr Heal Care*. 2014; 28:280–4. <https://doi.org/10.1016/j.pedhc.2013.05.003> PMID: 23891281
43. Smith DS. Health care management of adults with Down syndrome. *Am Fam Physician*. 2001; 64: 1031–1038. PMID: 11578024
44. Cohen WI for the Down Syndrome Medical Interest Group. Health Care Guidelines for Individuals with Down Syndrome: 1999 Revision (Down Syndrome Preventive Medical Check List) Down Syndr Q. 1999;4: 1. Available from: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1002/0471227579.ch17>
45. De Miguel-Díez J, Villa-Asensi JR, Álvarez-Sala JL. Prevalence of sleep-disordered breathing in children with down syndrome: Polygraphic findings in 108 children. *Sleep*. 2003; 26: 1006–9. <https://doi.org/10.1093/sleep/26.8.1006> PMID: 14746382
46. Hill CM, Evans HJ, Elphick H, Farquhar M, Pickering RM, Kingshott R, et al. Prevalence and predictors of obstructive sleep apnoea in young children with Down syndrome. *Sleep Med*. 2016; 27–28: 99–106. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2016.10.001> PMID: 27938926
47. Brockmann PE, Damiani F, Nuñez F, Moya A, Pincheira E, Paul MA, et al. Sleep-disordered breathing in children with Down syndrome: Usefulness of home polysomnography. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016; 83: 47–50. <https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.01.030> PMID: 26968052
48. Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Ordax Carbajo E, Cordero-Guevara JA, Navazo-Egüía AI, Kheirandish-Gozal L, et al. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. *Chest*. 2015; 147: 1020–1028. <https://doi.org/10.1378/chest.14-1959> PMID: 25539419
49. De Jesus Danzi-Soares N, Genta PR, Nerbas FB, Pedrosa RP, Soares FSN, César LAMH, et al. Obstructive sleep apnea is common among patients referred for coronary artery bypass grafting and can be diagnosed by portable monitoring. *Coron Artery Dis*. 2012; 23: 31–8. <https://doi.org/10.1097/MCA.0b013e32834df5d0> PMID: 22107804
50. Stancliffe RJ, Lakin KC, Larson S, Engler J, Bershadsky J, Taub S, et al. Overweight and obesity among adults with intellectual disabilities who use intellectual disability/developmental disability services in 20 U.S. States. *Am J Intellect Dev Disabil*. 2011; 116:401–18. <https://doi.org/10.1352/1944-7558-116.6.401> PMID: 22126656
51. Tufik S, Santos-Silva R, Taddei JA, Bittencourt LR. Obstructive sleep apnea syndrome in the Sao Paulo Epidemiologic Sleep Study. *Sleep Med*. 2010; 11:441–6. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2009.10.005> PMID: 20362502
52. Saacomanno S, Martini C, D'Alatri L, Farina S, Grippaudo C. A specific protocol of myo-functional therapy in children with Down syndrome. A pilot study. *Eur J Paediatr Dent*. 2018; 19(3):243–246. <https://doi.org/10.23804/ejpd.2018.19.03.14> PMID: 30063159
53. Korbacher H, Limbrock J, Kahl-Nieke B. Orofacial development in children with Down's syndrome 12 years after early intervention with a stimulating plate. *J Orofac Orthop*. 2004; 65:60–73. <https://doi.org/10.1007/s00056-004-0229-y> PMID: 14749890

54. Ponde K, Agrawal R. Additive Effect of Oropharyngeal Exercises with Aerobic Training on Sleep Quality in Individuals with High Risk of Obstructive Sleep Apnea. *International Journal of Science and Research*. 2019; 8:1117–1119. Available from: <https://pdfs.semanticscholar.org/0242/a9742afb47f32663fd571be42cdec1f32c84.pdf>
55. Lin HY, Su PL, Lin CY, Hung CH. Models of anatomically based oropharyngeal rehabilitation with a multilevel approach for patients with obstructive sleep apnea: a meta-synthesis and meta-analysis. *Sleep Breath* (2019). <https://doi.org/10.1007/s11325-019-01971-8> PMID: [31836993](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31836993/)
56. Ieto V, Kayamori F, Montes MI, Hirata RP, Gregorio MG, Alencar AM, et al. Effects of Oropharyngeal Exercises on Snoring: A Randomized Trial. *Chest*. 2015; 148(3):683–691. <https://doi.org/10.1378/chest.14-2953> PMID: [25950418](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25950418/)
57. Mohamed AS, Sharshar RS, Elkolaly RM, Serageldin SM. Upper airway muscle exercises outcome in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Egypt J Chest Dis Tuberc*. 2017; 66:121–5. <https://doi.org/10.1016/j.ejcdt.2016.08.014>
58. Guimarães KC, Drager LF, Genta PR, Marcondes BF, Lorenzi-Filho G. Effects of oropharyngeal exercises on patients with moderate obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009; 179(10):962–6. <https://doi.org/10.1164/rccm.200806-981OC> PMID: [19234106](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19234106/)

APÊNDICE A - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido*TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO*

O(a) Senhor(a) está sendo convidada a participar do projeto: Apnéia do Sono em indivíduos com Síndrome de Down.

O nosso objetivo é fazer o diagnóstico da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) em indivíduos com Síndrome de Down, por meio de exames específicos.

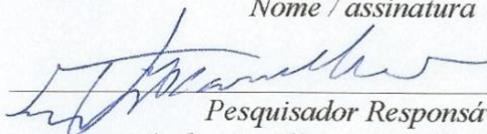
O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

A sua participação será através de um questionário que você deverá responder no Centro de Referência em Síndrome de Down (CRISDOWN) do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) – DF na data combinada com um tempo estimado para seu preenchimento de: 30 minutos. Não existe obrigatoriamente, um tempo pré-determinado, para responder o questionário. Será respeitado o tempo de cada um para respondê-lo. Informamos que a Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhor(a). Os resultados da pesquisa serão divulgados aqui no Centro de Referência em Síndrome de Down do HRAN – DF e na Escola Superior de Ciências da Saúde podendo ser publicados posteriormente. Os dados e materiais utilizados na pesquisa ficarão sobre a guarda do pesquisador.

Se o Senhor(a) tiver qualquer dúvida em relação à pesquisa, por favor telefone para: Anderson Albuquerque de Carvalho, na instituição: HRAN, telefone: 61-33254219, no horário: matutino.

Este projeto foi Aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF. As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955. Este documento foi elaborado em duas vias, uma ficará com o pesquisador responsável e a outra com o sujeito da pesquisa.

Nome / assinatura



Pesquisador Responsável
Anderson Albuquerque de Carvalho

Brasília, ____ de ____ de ____

APÊNDICE B - Termo de Assentimento Livre e Esclarecido

TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO - TALE

Você/Sr./Sra. está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa intitulada “*Apnéia do Sono em indivíduos com Síndrome de Down*”. Meu nome é *Anderson Albuquerque de Carvalho*, sou o pesquisador(a) responsável e minha área de atuação é Fisioterapia Respiratória. Após receber os esclarecimentos e as informações a seguir, se você aceitar fazer parte do estudo, assine ao final deste documento, que está impresso em duas vias, sendo que uma delas é sua e a outra pertence ao pesquisador responsável. Esclareço que em caso de recusa na participação você não será penalizado(a) de forma alguma. Mas se aceitar participar, as dúvidas *sobre a pesquisa* poderão ser esclarecidas pelo(s) pesquisador(es) responsável(is), via e-mail (carvalhofisio2003@gmail.com) e, inclusive, sob forma de ligação a cobrar, através do(s) seguinte(s) contato(s) telefônico(s): (61) 3901-3087/(61) 995553257. Ao persistirem as dúvidas *sobre os seus direitos* como participante desta pesquisa, você também poderá fazer contato com o *Comitê de Ética em Pesquisa da SES/DF*. *As dúvidas com relação à assinatura do TCLE ou os direitos do sujeito da pesquisa podem ser obtidos através do telefone: (61) 3325-4955.*

1. Informações Importantes sobre a Pesquisa:

O nosso objetivo é fazer o diagnóstico da Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono (SAOS) em indivíduos com Síndrome de Down, por meio de exames específicos.

O(a) senhor(a) receberá todos os esclarecimentos necessários antes e no decorrer da pesquisa e lhe asseguramos que seu nome não aparecerá sendo mantido o mais rigoroso sigilo através da omissão total de quaisquer informações que permitam identificá-lo(a)

A sua participação será através de um questionário que você deverá responder no Centro de Referência em Síndrome de Down (CRISDOWN) do Hospital Regional da Asa Norte (HRAN) – DF na data combinada com um tempo estimado para seu preenchimento de: 30 minutos. Não existe obrigatoriamente, um tempo pré-determinado, para responder o questionário. Será respeitado o tempo de cada um para respondê-lo. Informamos que a Senhor(a) pode se recusar a responder qualquer questão que lhe traga constrangimento, podendo desistir de participar da pesquisa em qualquer momento sem nenhum prejuízo para a senhor(a).