

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO  
FACULDADE DE MEDICINA

THEREZA LEMOS DE OLIVEIRA QUEIROGA

**A interação entre achados polissonográficos, padrão genético e anatomia de  
via aérea superior na síndrome de Prader-Willi**

São Paulo  
2023

THEREZA LEMOS DE OLIVEIRA QUEIROGA

**A interação entre achados polissonográficos, padrão genético e anatomia de via aérea superior na síndrome de Prader-Willi**

**Versão Original**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Programa de Pós-Graduação em Pediatria

Orientador: Prof. Dr. Durval Damiani  
Coorientadora: Profa. Dra. Letícia Maria Santoro Franco Azevedo Soster

São Paulo

2023

**Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)**

Preparada pela Biblioteca da  
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Queiroga, Thereza Lemos De Oliveira

A interação entre achados polissonográficos,  
padrão genético e anatomia de via aérea superior na  
síndrome de Prader-Willi / Thereza Lemos De Oliveira  
Queiroga. -- São Paulo, 2023.

Tese (doutorado) -- Faculdade de Medicina da  
Universidade de São Paulo.

Programa de Pediatria.

Orientador: Durval Damiani.

Descritores: 1.Síndrome de Prader-Willi 2.Fenótipo  
3.Transtornos sono-vigília 4.Polissonografia  
5.Obesidade 6.Via aérea superior 7.Saturação de  
oxigênio 8.Apneia obstrutiva do sono

USP/FM/DBD-366/23

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Queiroga TLO. A interação entre achados polissonográficos, padrão genético e anatomia de via aérea superior na síndrome de Prader-Willi [doutorado]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2023.

Aprovado em:

Banca examinadora

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

Prof. Dr. \_\_\_\_\_

Instituição: \_\_\_\_\_

Julgamento: \_\_\_\_\_

## Dedicatória

*Aos meus avós (in memoriam), aos meus pais, Cândida, Zuellington, e aos meus irmãos, também ao Lucas e Vinícius pelo incondicional amor, apoio, presença e suporte. Isso não teria sido possível sem vocês.*

## **Agradecimentos**

Agradeço ao Programa de Pós-Graduação em Pediatria pelas constantes orientações e apoio à pesquisa fornecidos, e pela oportunidade e espaço para se desenvolverem projetos e estudos clínicos como forma de estímulo a ciência e ao ensino no nosso país.

Agradeço enormemente à minha família, e ao meu esposo por entenderem e me apoiarem nessa importante decisão de realizar o doutorado e dividirem comigo este sonho.

Ao Professor Doutor Durval Damiani, pela aceitação em se tornar meu orientador e pelo suporte na condução desta pesquisa imprescindível na concretização desta tese.

A Doutora Letícia Maria Santoro Franco Azevedo Soster pela sua presente e imprescindível coorientação, sem dúvidas a minha maior incentivadora, que esteve sempre me apoiando e me fortalecendo psicologicamente e tecnicamente nesse processo. Agradeço também a toda família do Laboratório do Sono do Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial a Doutora Clarissa Bueno e a Doutora Maria Cecília Lopes, pela disponibilidade, seus olhares atentos aos detalhes, pela dedicação e paciência em todas as fases da pesquisa do meu doutorado.

A Doutora Ruth Rocha Franco pelo contato frequente e suporte, todos do corpo clínico e médicos residentes e assistentes do ambulatório de Síndrome de Prader-Willi do serviço de endocrinopediatria do Instituto da Criança, que sempre me ajudaram com o recrutamento e com as coletas de dados dos pacientes durante o atendimento de rotina.

A professora Karen Spruyt, que mesmo a distância foi parte fundamental do processo, contribuindo na organização e interpretação dos meus dados com sua experiência em projetos científicos internacionais.

Aos professores da residência em Medicina do Sono pela Faculdade de Medicina da USP que contribuíram enormemente para minha formação e conhecimentos sobre a especialidade que tanto me engrandeceu como profissional. Experiência e conhecimentos que sem os quais, a realização desta tese não seria possível.

Agradeço aos secretários de todo o setor de Pós-Graduação em Pediatria pela eficiência na entrega das informações e toda a dedicação por fazer tudo funcionar de forma eficiente.

Agradeço infinitamente aos pacientes e pais de pacientes que aceitaram participar dessa pesquisa e permitiram as diversas avaliações para o desenvolvimento desse trabalho.

*“Não é na ciência que está a felicidade, mas na aquisição da ciência.”*

(Edgar Allan Poe)

## Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências - adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals indexed in Index Medicus*.

## Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

Resumo

Abstract

1. Introdução .....	1
1.1 O Sono na Criança .....	2
1.1.1 Importância do sono .....	2
1.1.2 Bases neurofisiológicas do sono e vigília .....	2
1.1.3 Ciclo circadiano .....	3
1.2 Desenvolvimento do sono na infância .....	3
1.3 Transtornos do sono na infância .....	5
1.3.1 Avaliação do sono na infância .....	5
1.3.2 Principais distúrbios do sono na infância .....	6
1.3.2.1 Sonolência excessiva diurna .....	6
1.3.2.2 Distúrbio respiratório do sono.....	8
1.4 Síndrome de Prader-Willi.....	10
1.4.1 Distúrbios do sono na Síndrome de Prader-Willi .....	11
1.4.1.1 Sonolência excessiva diurna e SPW.....	11
1.4.1.2 Distúrbios respiratórios do sono na SPW .....	12
2. Relevância do Estudo .....	16
3. Objetivos .....	18
3.1 Objetivo Geral.....	19
3.2 Objetivos Específicos .....	19
4. Métodos .....	20
4.1 Seleção dos pacientes .....	21
4.2 Definição da amostra.....	21
4.2.1 Critérios de inclusão.....	21
4.2.2 Critérios de exclusão.....	22
4.3. Avaliação dos pacientes .....	22
4.3.1. Etapas do estudo .....	22
4.3.2 Detalhamento das etapas do estudo.....	23

4.4 Análise estatística.....	29
5. Resultados .....	31
5.1 Fluxograma de inclusão .....	32
5.2 Dados demográficos.....	33
5.3 Questionários aplicados .....	34
5.4 Achados de anamnese e exame físico otorrinolaringológico.....	37
5.5 Achados da nasofibrolaringoscopia.....	38
5.6 Dados das gasometrias arteriais .....	39
5.7 Dados polissonográficos .....	40
5.8 Análise de subgrupos .....	44
6. Discussão.....	47
7. Conclusões .....	55
8. Anexos .....	58
ANEXO I - Aprovação no Comitê de Ética .....	59
ANEXO II - Termo de consentimento livre e esclarecido.....	63
ANEXO III – Escala de Sonolência de <i>Epworth</i> (ESE).....	68
ANEXO IV - Escala de Distúrbios de Sono em Crianças (EDSC) .....	69
ANEXO V - <i>Sleep Clinical Record</i> (SCR) .....	71
ANEXO VI - SNAP-IV versão em português .....	76
ANEXO VII - Tabelas gerais com dados detalhados de cada paciente da amostra .....	77
ANEXO VIII - Artigos publicados .....	82
9. Referências Bibliográficas.....	84

## LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

<b>AASM</b>	Academia Americana de Medicina do Sono (do inglês “ <i>American Academy of Sleep Medicine</i> ”)
<b>ANOVA</b>	Análise de variância
<b>AOS</b>	Apneia obstrutiva do sono
<b>ASC</b>	Apneia do sono central
<b>BiPAP</b>	Pressão positiva em dois níveis nas vias aéreas (do inglês “ <i>bilevel positive airway pressure</i> ”)
<b>CA</b>	Circunferência abdominal
<b>CC</b>	Circunferência cervical
<b>CO<sub>2</sub></b>	Dióxido de carbono
<b>CPAP</b>	Pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores (do inglês “ <i>continuous positive airway pressure</i> ”)
<b>DEL</b>	Deleção
<b>DNA</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>DRS</b>	Distúrbios respiratórios do sono
<b>DSM-IV</b>	Manual de Diagnóstico e Estatística de Desordens Mentais - versão IV
<b>DUM</b>	Dissomia uniparental materna
<b>ECG</b>	Eletrocardiograma
<b>EDSC</b>	Escala de distúrbios do sono em crianças
<b>EEG</b>	Eletroencefalograma
<b>ES</b>	Eficiência do sono
<b>ESE</b>	Escala de Sonolência de <i>Epworth</i>
<b>GH</b>	Hormônio do crescimento (do inglês “ <i>growth hormone</i> ”)
<b>HCFMUSP</b>	Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo
<b>HCO<sub>3</sub></b>	Bicarbonato
<b>IAH</b>	Índice de apneia e hipopneia
<b>ICr</b>	Instituto da Criança
<b>IDR</b>	Índice de distúrbios respiratórios
<b>IMC</b>	Índice de massa corporal

<b>IMP</b>	<i>Imprinting</i>
<b>LREM</b>	Latência para o sono REM
<b>LS</b>	Latência de sono
<b>NREM</b>	Não movimento rápido dos olhos (do inglês " <i>non-rapid eye movement</i> ")
<b>N1</b>	Estágio 1 do sono NREM
<b>N2</b>	Estágio 2 do sono NREM
<b>N3</b>	Estágio 3 do sono NREM
<b>O2</b>	Oxigênio
<b>pCO2</b>	Pressão parcial do gás carbônico
<b>pO2</b>	Pressão parcial de oxigênio
<b>PCR</b>	Reação em cadeia da polimerase
<b>pH</b>	Potencial hidrogeniônico
<b>PSG</b>	Polissonografia
<b>REM</b>	Movimento rápido dos olhos (do inglês " <i>rapid eye movement</i> ")
<b>SCR</b>	Do inglês " <i>Sleep Clinical Record</i> "
<b>SED</b>	Sonolência Excessiva Diurna
<b>SNAP-IV</b>	Questionário Swanson, Nolan e Pelham, versão IV
<b>SpO2</b>	Saturação de oxi-hemoglobina
<b>SPW</b>	Síndrome de Prader-Willi
<b>TDAH</b>	Transtorno do déficit de atenção e hiperatividade
<b>TMLS</b>	Teste de múltiplas latências do sono
<b>TTS</b>	Tempo total de sono
<b>VAS</b>	Via aérea superior
<b>WASO</b>	Tempo de vigília após o início do sono (do inglês " <i>wake after sleep onset</i> ")
<b>h</b>	Hora
<b>Hz</b>	Hertz
<b>min</b>	Minuto
<b>mm</b>	Milímetro
<b>mmHg</b>	Milímetros de mercúrio
<b>s</b>	Segundo
<b>%</b>	Porcentagem

## LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Duração recomendada de sono em cada faixa etária .....	5
Figura 2. Representação esquemática das classes genéticas da SPW e suas frequências médias (I: deleção, II: dissomia uniparental, III: defeito de <i>imprinting</i> )...	10
Figura 3. Classificação de <i>Mallampati</i> .....	26
Figura 4. Classificação de Brodsky .....	26
Figura 5. Classificação de <i>Angle</i> .....	27
Figura 6. Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo.....	33
Figura 7. Porcentagem de distribuição dos estágios do sono e WASO em cada grupo .....	41
Figura 8. Porcentagem de distribuição de frequência de gravidade da AOS em cada grupo .....	42

## LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos da população estudada .....	34
Tabela 2 - Comparação entre as medianas do somatório das respostas do EDSC dos pacientes avaliados em cada grupo .....	35
Tabela 3 - Demonstração detalhada da positividade dos itens avaliados no SCR na amostra de 40 paciente SPW.....	36
Tabela 4 - Comparação das medianas do SCR em cada grupo .....	37
Tabela 5 - Comparação das variáveis coletadas em anamnese e exame físico em cada grupo .....	38
Tabela 6 - Comparação dos achados da nasofibrolaringoscopia entre os grupos ....	39
Tabela 7 - Gasometria arterial.....	40
Tabela 8 – Variáveis polissonográficas de arquitetura do sono .....	43
Tabela 9 – Variáveis respiratórias polissonográficas .....	44
Tabela 10 - Comparação dos subgrupos de obesos e não obesos .....	45
Tabela 11 - Comparação dos subgrupos de pacientes com cirurgia e sem cirurgia prévia .....	46
Tabela 12 - Dados polissonográficos detalhados dos 40 pacientes incluídos.....	77
Tabela 13 - Dados de idade, gênero, definição genética, avaliação física, questionários aplicados dos 40 pacientes incluídos .....	80

## Resumo

**Queiroga, TLO. A interação entre achados polissonográficos, padrão genético e anatomia de via aérea superior na síndrome de Prader-Willi [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.**

**INTRODUÇÃO:** A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma desordem congênita caracterizada por três diferentes tipos de mutação: deleção (DEL) (65-75%), dissomia uniparental materna (DUM) (20-30%) e defeitos no centro de *imprinting* (IMP) (1-3%). Distúrbios relacionados ao sono são comumente observados, sendo sonolência excessiva diurna e distúrbios respiratórios os mais prevalentes. O objetivo do estudo foi determinar as características fenotípicas de distúrbios ou arquitetura do sono em cada mecanismo genético. **MÉTODOS:** Estudo de coorte prospectiva de avaliação clínica e polissonográfica dos pacientes com diagnóstico genético SPW em seguimento no ambulatório no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, no período entre janeiro de 2014 a julho de 2021. Foram realizadas avaliações com polissonografia (PSG) de noite inteira, anamnese, aplicações de questionários: escala de sonolência de *Epworth* (ESE), escala de distúrbios do sono em crianças (EDSC), *sleep clinical record* (SCR) e escala Swanson, Nolan e Pelham IV (SNAP-IV), exame físico, nasofibrolaringoscopia e gasometria arterial. Os dados de cada grupo foram comparados entre si. **RESULTADOS:** Foram incluídos 40 pacientes, desses 16/40 (40%) masculino, idade entre 2 e 22 anos, com idade média de  $11,6 \pm 5,5$  anos, índice de massa corporal médio de  $31 \pm 12,9$  kg/m<sup>2</sup>, e *z score* médio  $3,2 \pm 2,9$ . Cerca de 72,5% (29/40) apresentaram *z score*  $\geq 2$  e 27,5% (29 /40) apresentaram *z score*  $< 2$ . Nesta amostra, 47,5% (19/40) dos pacientes foram adenoamigdalectomizados. Todos esses pacientes possuíam confirmação genética definida para SPW, sendo 19 DEL, 16 DUM e 5 IMP. A ESE foi positiva em 75% dos casos. No SCR apresentaram positividade 67,5% para apneia obstrutiva do sono (AOS). Na avaliação da PSG tipo 1, 90% de positividade para AOS, caracterizado pelo índice de apneia e hipopneia (IAH) acima de 1/h. Não se observou alterações importantes de arquitetura do sono: apenas nas variáveis tempo total de sono e porcentagem de *rapid eye movement* (REM) ( $p < 0,05$ ). Observou-se hipertrofia de amígdalas e/ou adenoide em 10% da amostra, e 80% estava em uso do hormônio do crescimento (GH). A análise de subgrupos revelou valores de saturação média de oxi-hemoglobina (SpO<sub>2</sub>med) inferiores nos obesos quando comparados aos não obesos ( $p = 0,02$ ) e maiores valores de %N1 em obesos ( $p = 0,01$ ). O subgrupo de operados apresentou maior número de hipopneias ( $p = 0,02$ ) e maior valor de IAH ( $p = 0,04$ ) em relação ao subgrupo de não operados. **CONCLUSÃO:** O presente estudo mostra equilibrada distribuição entre os grupos de mecanismos genéticos em relação a prevalência da SPW na população geral e a frequência de ocorrência das mutações. Nossos grupos foram semelhantes e pareados entre si. Na comparação entre os genótipos não identificamos diferenças estatísticas importantes na avaliação clínica do sono e na PSG. Na amostra estudada os pacientes não apresentaram elevada frequência de obstrução de via aérea por tecidos linfóides, o que reflete o rigoroso acompanhamento clínico e segurança para o uso de GH. Concluímos também que o grupo de obesos tem um pior padrão de SpO<sub>2</sub>med do que o grupo de não obesos e que o grupo de operados possuem piores valores de quantidade de hipopneias e IAH.

**Palavras-chave:** Síndrome de Prader-Willi. Fenótipo. Transtornos sono-vigília. Polissonografia. Obesidade. Via aérea superior. Saturação de oxigênio. Apneia obstrutiva do sono.

## Abstract

**Queiroga, TLO. The Interaction between Polysomnographic Findings, Genetic Patterns, and Upper Airway Anatomy in Prader-Willi Syndrome [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2023.**

**INTRODUCTION:** Prader-Willi Syndrome (PWS) is a congenital disorder characterized by three different types of mutations: deletion (DEL) (65-75%), maternal uniparental disomy (UPD) (20-30%), and defects in the imprinting center (IMP) (1-3%). Sleep-related disorders are commonly observed, with excessive daytime sleepiness and respiratory disturbances being the most prevalent. The aim of the study was to determine the phenotypic characteristics of sleep disorders or sleep architecture in each genetic mechanism. **METHODS:** Prospective cohort study involving clinical and polysomnographic evaluation of patients diagnosed with PWS undergoing follow-up at the outpatient clinic of the Child Institute of Hospital das Clínicas of São Paulo from January 2014 to July 2021. Assessments included full-night polysomnography (PSG), medical history, administration of questionnaires such as the Epworth Sleepiness Scale (ESS), Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC), Sleep Clinical Record (SCR), and Swanson, Nolan, and Pelham IV Scale (SNAP-IV), physical examination, nasolaryngoscopy, and arterial blood gas analysis. Data from each group were compared. **RESULTS:** A total of 40 patients were included, among whom 16/40 (40%) were male, aged between 2 and 22 years, with a mean age of  $11.6 \pm 5.5$  years, mean body mass index of  $31 \pm 12.9$  kg/m<sup>2</sup>, and mean z score of  $3.2 \pm 2.9$ . Approximately 72.5% (29/40) had z score  $\geq 2$ , and 27.5% (9/40) had z score  $< 2$ . In this sample, 47.5% (19/40) of patients had undergone adenotonsillectomy. All these patients had confirmed genetic diagnosis of PWS, with 19 DEL, 16 UPD, and 5 IMP. ESS was positive in 75% of cases. In SCR, 67.5% showed positivity for obstructive sleep apnea (OSA). PSG type 1 evaluation revealed 90% positivity for OSA, characterized by an apnea-hypopnea index (AHI) above 1/h. No significant changes in sleep architecture were observed, except for variables such as total sleep time and rapid eye movement (REM) percentage ( $p < 0.05$ ). Tonsil and/or adenoid hypertrophy was observed in 10%, and 80% of the sample were on growth hormone (GH) treatment. Subgroup analysis revealed lower average SpO<sub>2</sub> values in the obese compared to non-obese ( $p = 0.02$ ), and higher %N1 values in the obese ( $p = 0.01$ ). The operated subgroup showed a higher number of hypopneas ( $p = 0.02$ ) and AHI values ( $p = 0.04$ ) than the non-operated subgroup. **CONCLUSION:** The present study demonstrates a balanced distribution among genetic mechanism groups in relation to the prevalence of PWS in the general population and the frequency of mutation occurrence. Our groups were similar and matched. Upon comparison of genotypes, no significant statistical differences were identified in the clinical sleep evaluation and PSG. In the studied sample, patients did not exhibit a high frequency of upper airway obstruction by lymphoid tissues, reflecting rigorous clinical monitoring and safety in GH use. We also conclude that the obese group has a worse pattern of average SpO<sub>2</sub> than the non-obese group, and that the operated group has higher values for the quantity of hypopneas and AHI.

**Keywords:** Prader-Willi Syndrome. Phenotype. Sleep Wake Disorders. Polysomnography. Obesity. Upper Airway. Oxygen Saturation. Obstructive Sleep Apnea.

# 1. Introdução

---

## 1.1 O Sono na Criança

### 1.1.1 Importância do sono

A maioria dos seres humanos passa pelo menos um terço de suas vidas dormindo. Diversas hipóteses são levantadas para entender as funções do sono, mas isso é claramente indicado pelas graves consequências cognitivas, físicas e emocionais da privação do sono, principalmente, na faixa etária de zero a 18 anos.<sup>(1)</sup>

O sono é definido como um estado cerebral ativo. O desenvolvimento de estados de sono e vigília tem início na vida fetal e continua no período pós nascimento e possui estreita correlação com a maturação do sistema nervoso central.<sup>(2)</sup>

A evolução do ciclo sono-vigília ocorre desde o nascimento e, ao longo de toda vida, sofre mudanças no seu padrão circadiano, fragmentação do sono e variações de acordo com cada faixa etária e gênero, sendo influenciado pela liberação de hormônios do córtex cerebral e fatores ambientais.<sup>(2)</sup>

### 1.1.2 Bases neurofisiológicas do sono e vigília

Os neurônios colinérgicos se projetam para o tálamo onde estão situados em núcleos da ponte cerebral que conduzem o sistema de vigília e de sono REM (movimento rápido dos olhos, do inglês “*rapid eye movement*”), agindo na condução cortical. O núcleo reticular é constituído por neurônios GABAérgicos que se projetam de volta para o tálamo inibindo-o.<sup>(3)</sup>

A segunda via ascendente da vigília é composta, principalmente, por grupos celulares monoaminérgicos da região mesopontina que se projetam para o prosencéfalo basal e para o córtex cerebral através do hipotálamo.<sup>(3)</sup>

Existe uma pressão homeostática que é acumulada durante a vigília e se dissipa ao longo da noite de sono. Esse processo se chama processo S, que representa a necessidade de sono do organismo que é associado ao controle circadiano das funções cerebrais, definindo a propensão ao indivíduo dormir.<sup>(4)</sup>

A adenosina é umas das moléculas mais importantes que se acumulam no cérebro durante a vigília e é o principal fator de sono. Durante o sono, a concentração de adenosina extracelular diminui uniformemente em diversas regiões cerebrais,

enquanto durante a vigília prolongada seus níveis aumentam. Esse padrão suporta a hipótese de que a adenosina promove a transição da vigília para o sono por inibir a atividade dos neurônios para o encéfalo basal que se projetam para o córtex.<sup>(4)</sup>

### **1.1.3 Ciclo circadiano**

O sistema circadiano dos recém-nascidos não é bem estabelecido, apresentando um padrão de sono polifásico, muitas vezes se mantendo acordados ou dormindo a depender dos horários da alimentação. Em torno de dez a 12 semanas de vida, o ritmo circadiano começa a emergir e o sono passa a se concentrar principalmente no período noturno.<sup>(1, 5)</sup>

Estudos em recém-nascidos tem entendido que o ritmo circadiano da melatonina endógena não está presente em neonatos logo após o nascimento. A maior produção, e o aparecimento desse ritmo ocorrem a partir do terceiro mês de vida. Esse padrão é um dos mecanismos determinantes para as mudanças que ocorrem ao longo do amadurecimento neurológico infantil.<sup>(6)</sup>

## **1.2 Desenvolvimento do sono na infância**

O sistema nervoso central está intimamente relacionado ao controle da transição vigília-sono e a ocorrência do sono em suas diferentes fases.<sup>(2)</sup> Devido a sua imaturidade e desenvolvimento, o sono no recém-nascido apresenta-se em constante mudança ao longo do crescimento.<sup>(6)</sup>

Ao nascimento, o bebê ainda segue o ritmo cíclico materno. Após as primeiras semanas, e ao aumento da exposição à luz solar, inicia um ciclo de sono próprio, mesmo que inicialmente com padrão mais irregular durando em média de 13 a 14 horas por dia, com variação de dez a 19 horas. Os períodos de sono são separados por uma a duas horas de trechos de vigília.<sup>(7)</sup>

O lactente (dois a 12 meses) dorme cerca de nove a dez horas por noite, com média de sonecas diurnas de três a quatro horas de duração. Numa contagem total, chegam a dormir de 12 a 13 horas. As sonecas vão se tornando menos frequentes, inicialmente quatro e depois uma por dia, com duração de 30 a 120 minutos. A partir

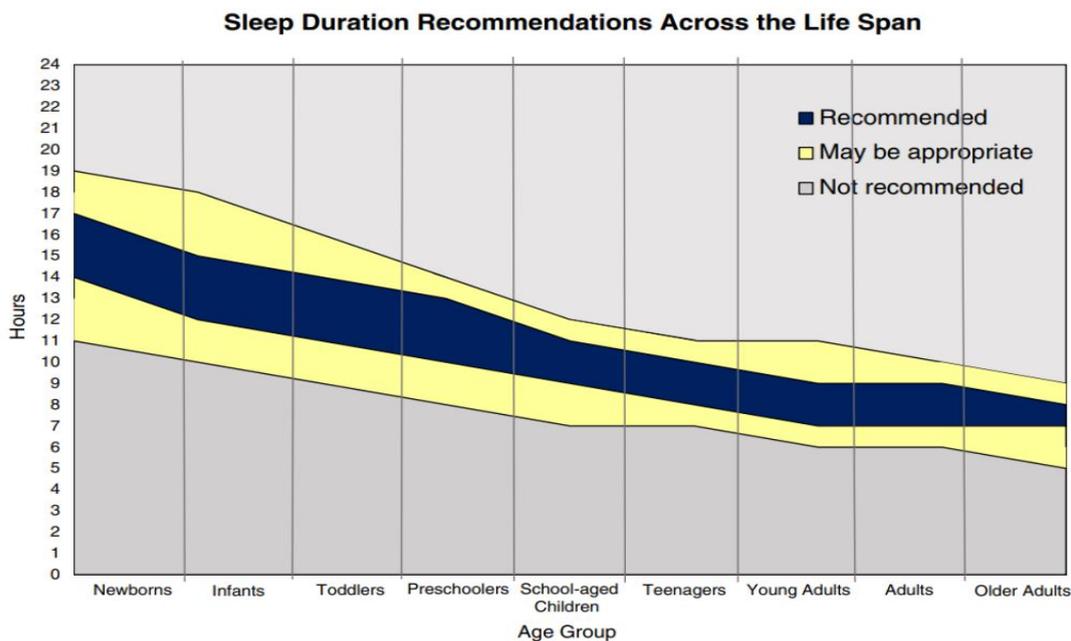
desta idade, a exposição à luz solar e os elementos socioambientais como horários de alimentação, diversão, apresentam o papel influenciador mais importante na determinação do ciclo de sono ao longo das 24 horas.<sup>(7)</sup>

No pré-escolar (um a três anos de idade), o período noturno de sono tem a duração de nove horas e meia a dez horas e meia. As sonecas, contudo, a partir do 18º mês de vida diminuem, somando de duas a três horas ao longo do dia. Aos três anos, apenas 50% das crianças apresentam sonecas diurnas e o tempo total de sono (TTS) nas 24 horas do dia varia de 11 a 13 horas. Fatores socioambientais passam a ter maior importância como influenciador do ciclo sono-vigília, uma vez que com um ano de vida já houve aquisição de marcha sem apoio, melhor desenvolvimento da fala (com alguma capacidade de expressão mais elaborada) e maior autonomia nas atividades da vida diária.<sup>(7)</sup>

O escolar (três a cinco anos) já apresenta um sono noturno bem estabelecido, com duração de nove a dez horas, com apenas uma ou nenhuma soneca diurna. Dos seis aos 12 anos já não se observa mais sonecas diurnas, e o período de sono noturno dura de nove a dez horas. Com a predominância do sono no período da noite associada ao fato de já se observar um padrão de atividade elétrica cerebral semelhante ao da idade adulta, em termos de distribuição e frequência desta atividade, o padrão circadiano de sono nesta faixa etária vai se aproximando do padrão do adulto.<sup>(6)</sup>

Dos 12 aos 18 anos, o período noturno de sono passa a ser de nove horas. Contudo, principalmente por influência ambiental, na prática este período é mais curto variando de sete a sete horas e meia. O padrão de sono do adolescente irá se caracterizar, portanto, por um atraso fisiológico de influência ambiental de cerca de duas horas por noite, que associado as influências hormonais e puberais no ciclo circadiano e na secreção de melatonina, aumenta o alerta no período pré-sono, potencializando a tendência a atrasar ainda mais a fase do sono.<sup>(6)</sup>

Figura 1. Duração recomendada de sono em cada faixa etária



Fonte: Hirshkowitz M, et al. (2015).<sup>(6)</sup>

## 1.3 Transtornos do sono na infância

### 1.3.1 Avaliação do sono na infância

Os distúrbios do sono da criança representam uma das mais frequentes queixas. Em torno de 30% das crianças são afetadas, e as queixas são as mais relatadas entre pais. As queixas diretamente relacionadas aos distúrbios do sono podem ser catalogadas em três grupos: 1) dificuldade para iniciar ou manter o sono (insônia); 2) manifestações que ocorrem durante o sono (parassonias, roncos, transtornos respiratórios, movimento de membros), e 3) sonolência excessiva diurna (SED).<sup>(5, 7)</sup>

Tendo em vista essas queixas, é importante uma avaliação com história clínica detalhada para identificar possíveis doenças relacionadas com o sono por meio de avaliação com questionários, exame físico e exame de polissonografia (PSG) de noite inteira.

Bruni et al. (1996),<sup>(8)</sup> desenvolveram um questionário para objetivar a facilitar a identificação de comportamentos do sono em crianças e adolescentes. O instrumento foi desenvolvido para uma medida padronizada com um índice fácil e rápido para seu uso clínico e em pesquisas no intuito de detectar áreas específicas de transtornos do sono em crianças e adolescentes.<sup>(9, 10)</sup>

Para muitos distúrbios do sono, o diagnóstico pode ser firmado somente com a avaliação clínica, no entanto, toda vez que houver a necessidade de esclarecimento, a PSG tipo 1 realizada em laboratório de sono possibilitará o diagnóstico diferencial entre comportamentos anormais durante o sono.

### **1.3.2 Principais distúrbios do sono na infância**

#### **1.3.2.1 Sonolência excessiva diurna**

A SED, um sintoma de apresentação comum entre crianças e adolescentes, é causada por uma ampla gama de distúrbios do sono e outras condições, e pode prejudicar a saúde, o desenvolvimento e função diária. Estudos relataram taxas de SED devido a várias etiologias, variando de 10% a 20% em crianças pré-púberes e 16% a 47% em adolescentes. Problemas de sono que podem causar SED estão presentes em cerca de 25% a 40% das crianças e adolescentes, abrangendo aspectos comportamentais, neurológicos e distúrbios respiratórios. Outras condições que afetam o sono (por exemplo, dor crônica, convulsões noturnas e/ou drogas ilícitas) são importantes etiologias em algumas crianças e adolescentes.<sup>(11)</sup>

A SED é expressa como uma experiência psicológica - sentir-se com sono - que em crianças pode-se expressar de diferentes maneiras dependendo do nível de desenvolvimento e idade do paciente.<sup>(11)</sup>

Manifestação de SED em crianças e adolescentes pode ser paradoxal. Em crianças pré-púberes, manifestações de SED pode incluir inquietação, hiperatividade, labilidade emocional, irritabilidade, agressividade e problemas de comportamento em escola, que pode ser semelhante e possivelmente atribuído a algum transtorno de déficit de atenção e hiperatividade.<sup>(12, 13)</sup> O quadro de SED também pode se apresentar como comportamento quieto e apático, desatento e sem foco, ou retraído e isolado.<sup>(14)</sup>

Do ponto de vista objetivo, a SED pode ser medida através do teste de múltiplas latências do sono (TMLS). Este teste padronizado requer uma PSG na noite anterior para se estudar o sono dos indivíduos. A latência de sono (LS) e a latência para o sono REM (LREM) são parâmetros de importância durante as cinco oportunidades de cochilo. Uma outra forma de inferir SED é através de escalas, dentre elas a Escala de Sonolência de *Epworth* (ESE), na qual pergunta-se ao paciente a chance de cochilar (nenhuma, pequena, moderada ou grande) diante de oito situações habituais da rotina adaptada para o público infantil. Já existe uma forma adaptada da ESE para a faixa etária pediátrica.<sup>(12, 15)</sup>

Em crianças, a fragmentação do sono pode ser resultado de higiene do sono inadequada, privação de sono e distúrbios comportamentais do sono. Dentre as patologias que levam ao aumento da LS ou microdespertares, podemos citar: atraso de fase de sono, distúrbios respiratórios do sono (DRS), síndrome das pernas inquietas, movimentos periódicos de membros durante o sono, epilepsia, narcolepsia e síndrome de Kleine-Levin.<sup>(16)</sup>

A narcolepsia é um distúrbio neurológico associado a um controle inadequado do sono REM, manifestando-se por crises rápidas e recorrentes de sono. A tétrede de sintomas mais facilmente identificados nesses pacientes são: SED, cataplexia, paralisia do sono e alucinações, principalmente, hipnagógicas. A SED é a característica mais marcante da narcolepsia. O sono é irresistível e ocorre durante o dia todo ou em crises. Quando a criança apresenta cochilos recorrentes em situações pouco comuns pode-se suspeitar de narcolepsia. A cataplexia é o segundo sintoma mais característico da narcolepsia, com a perda súbita do controle muscular das pernas, tronco ou pescoço, resultante de estímulos emocionais intensos, como riso, susto, choro, medo ou raiva.<sup>(11)</sup>

Para facilitar a avaliação clínica da SED existem algumas questões importantes de serem investigadas como: dificuldade para iniciar o sono, presença de SED com prejuízo nas atividades e aprendizado, sono fragmentado, regularidade e duração do sono e presença de roncos. Essas questões ajudam a direcionar melhor o diagnóstico e manejo da SED nas crianças e adolescentes.

### 1.3.2.2 Distúrbio respiratório do sono

A apneia obstrutiva do sono (AOS) na criança é definida como distúrbio da respiração durante o sono caracterizada por obstrução parcial prolongada da via aérea superior (VAS) e/ou completa e intermitente que interrompe o fluxo respiratório normal durante o sono e o padrão normal do sono.<sup>(17)</sup>

A prevalência da AOS na faixa etária abaixo dos 18 anos varia em torno de 1,2% a 5,7%. Diversas alterações anatômicas e/ou funcionais aumentam o risco da criança apresentar obstrução de VAS durante o sono. As mais importantes são a hipertrofia do tecido adenotonsilar, obesidade, síndromes genéticas com malformação craniofacial e doenças neuromusculares.<sup>(18)</sup>

Estudos mostram que não existe uma correlação direta da gravidade da AOS com o tamanho do tecido das amígdalas e adenoide. Mesmo as crianças com fenótipo normal podem apresentar disfunção muscular e do controle respiratório, os quais contribuem para obstrução da VAS.<sup>(19)</sup>

Alterações craniofaciais que levam a hipoplasia do terço médio da face, retro posicionamento da mandíbula e malformações da laringe, predispõem ao desenvolvimento de AOS. O aumento dos tecidos moles também pode contribuir para o estreitamento da faringe, como é visto na obesidade, mucopolissacaridose e síndrome de Down.<sup>(17)</sup>

Fatores neurais ou neuromusculares também podem contribuir para a obstrução de VAS durante o sono. Falhas nos mecanismos de tonicidade muscular e depressão da resposta ao despertar diante dos estímulos respiratórios. A fisiopatologia da AOS na criança é decorrente da somatória de fatores anatômicos e funcionais que levam a um desequilíbrio entre as forças que tendem a fechar e àquelas que tendem a abrir as vias aéreas durante o sono.<sup>(20)</sup>

O quadro clínico se caracteriza por roncos, apneias presenciadas, sono fragmentado ou agitado.<sup>(20)</sup> Algumas crianças apresentam sintomas não respiratórios como enurese, sudorese noturna profusa, sonambulismo, sonilóquio e terror noturno. Durante o dia podem apresentar respiração oral, infecções respiratórias de repetição, boca seca, dor em orofaringe e cefaleia matinal.<sup>(19)</sup>

A SED geralmente não é encontrada nas crianças com AOS. Essas crianças têm comportamento de hiperatividade, impulsividade, falta de atenção, agressividade e dificuldade de aproveitamento escolar.<sup>(7)</sup>

A história clínica detalhada com exame físico e PSG constituem a abordagem padrão para o diagnóstico de AOS em crianças e adolescentes. A PSG nessa faixa etária requer um laboratório de sono com equipe e material especializado, o que define a PSG tipo 1. O sistema de laudos grava as variáveis eletrofisiológicas e cardiorrespiratórias: eletroencefalograma (EEG), eletro-oculograma, eletromiograma submentoniano e tibial, eletrocardiograma (ECG), medida do fluxo oral e nasal, medidas do movimento torácico e abdominal, oximetria de pulso, registro de ronco e posição corporal.<sup>(17)</sup>

O critério diagnóstico da faixa etária de menores de 18 anos é o índice de apneia e hipopneia (IAH) >1/hora associado a dessaturação da oxi-hemoglobina <90% e/ou retenção de gás-carbônico (CO<sub>2</sub>) >50mmHg.<sup>(19)</sup>

A adenotonsilectomia é a primeira escolha no tratamento da AOS em crianças com hipertrofia adenotonsilar, com taxa de cura em torno de 83%. A persistência da AOS pós-cirurgia é mais frequente quando há obesidade associada, alterações craniofaciais, idade <7 anos, IAH pré-operatório muito elevado, história de asma e história familiar de AOS. A expansão osteogênica de mandíbula e correção cirúrgica de malformações craniofaciais podem melhorar a AOS em casos selecionados de hipoplasia mandibular, maxilar e/ou craniossinostose. A expansão maxilar é uma alternativa nos casos de cavidade nasal estreita, atresia de maxila, palato ogival e mordida cruzada posterior, com o objetivo de aumentar as dimensões da faringe e ampliar a cavidade nasal.<sup>(21)</sup>

A principal indicação do tratamento medicamentoso na AOS em crianças está no grau leve ou residual pós-adenotonsilectomia, pois seu efeito é limitado. O uso de corticosteroides nasais e inibidores de leucotrienos mostram benefícios em reduzir os roncos.<sup>(21)</sup>

A terapia com pressão positiva em vias aéreas (CPAP, pressão positiva contínua nas vias aéreas superiores, e BiPAP, pressão positiva em dois níveis nas vias aéreas) é indicada para crianças com obesidade, doenças neuromusculares, alteração craniofacial e síndromes genéticas. O tratamento com pressão positiva melhora os sintomas noturnos, parâmetros polissonográficos, comportamento hiperativo, atenção, SED e qualidade de vida nas crianças e adolescentes com AOS. O principal fator limitante é a baixa adesão. A melhora da adesão pode ser alcançada com a resolução das complicações (eritema de pele, hiperemia ocular, boca seca,

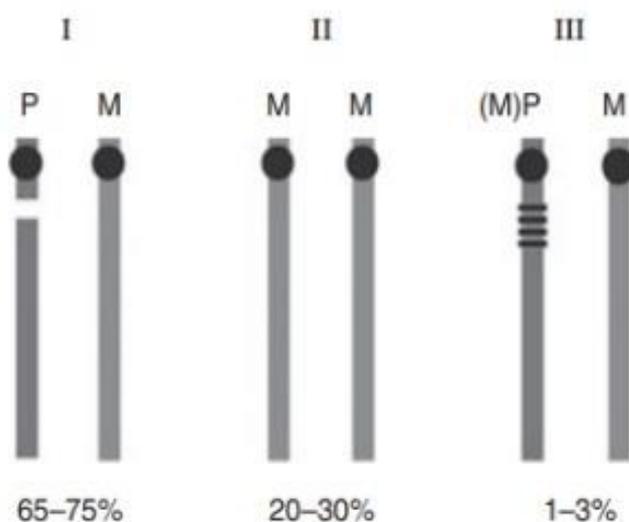
vazamento de ar, rinorreia e epistaxe) e medidas de dessensibilização comportamental.<sup>(17)</sup>

## 1.4 Síndrome de Prader-Willi

A Síndrome de Prader-Willi (SPW) é uma desordem genética complexa com prevalência estimada por estudos em populações de 1/15.000 a 1/30.000.<sup>(22)</sup> É caracterizada por baixa estatura, hipotonia, hiperfagia, obesidade de início precoce na infância, desenvolvimento puberal e cognitivo prejudicado.<sup>(23)</sup>

A alteração genética resulta da ausência da expressão dos genes paternos do cromossomo 15q11.2-q13.<sup>(23)</sup> Essa falta de expressão ocorre por três mecanismos principais: 1) deleção de uma região de 5–6 Mb do cromossomo 15 de contribuição paterna (DEL), (encontrada em 65–75% dos indivíduos afetados); 2) dissomia uniparental materna (DUM), herdada duas cópias da região crítica no cromossomo 15 materno (encontrada em 20–30%), e 3) defeito na região genômica que controla o processo de *imprinting* (IMP), o chamado defeito de *imprinting* (1–3%).<sup>(22, 24, 25)</sup>

**Figura 2. Representação esquemática das classes genéticas da SPW e suas frequências médias (I: deleção, II: dissomia uniparental, III: defeito de *imprinting*).**



As barras representam o cromossomo 15. “P” indica a herança paterna do cromossomo 15, e “M” indica a contribuição materna. A classe III ocorre quando há herança biparental, existe um cromossomo paterno e um materno, mas com pedaços impressos de cromossomos maternos no cromossomo paterno, sendo genes relevantes paternos não manifestados.

Fonte: Cassidy SB, et al. (2012).<sup>(23)</sup>

A SPW é caracterizada por severa hipotonia, fraca capacidade de sucção e dificuldades na alimentação neonatal, seguido de hiperfagia e gradual desenvolvimento de obesidade com controle de saciedade deficiente.<sup>(26)</sup>

O atraso no desenvolvimento, linguagem e cognição estão presentes. Diferentes padrões de comportamento podem ser identificados, como: birras, teimosia, manipulação, hiperatividade, desatenção e atitudes compulsivas.<sup>(27)</sup>

O hipogonadismo está presente com a manifestação de hipoplasia genital, desenvolvimento puberal incompleto, e na maioria das vezes, infertilidade. Baixa estatura é comum e está relacionada com a insuficiência do hormônio do crescimento (GH).<sup>(28)</sup>

#### **1.4.1 Distúrbios do sono na Síndrome de Prader-Willi**

Pacientes com SPW muitas vezes apresentam diferentes tipos de distúrbios do sono. As alterações de arquitetura do sono e DRS são muito estudadas nessa população.<sup>(29)</sup> Desordens incluindo desde apneia central a obstrutiva, limiar de despertar alterado, redução da LREM, resposta deficitária à hipercapnia, e manifestações de hipersonolência são as mais frequentemente associadas a SPW.<sup>(30)</sup> Muitos estudos correlacionam a obesidade com a piora dos distúrbios do sono.<sup>(31, 32)</sup>

##### **1.4.1.1 Sonolência excessiva diurna e SPW**

A SED é um sintoma extensamente relatado na população SPW, e como manifestação clínica é preocupante para a rotina diária das crianças com SPW e suas famílias, pois afeta os cuidados clínicos e o aprendizado.<sup>(33, 34)</sup> Os DRS e a disfunção hipotalâmica são fatores que contribuem para o agravamento da SED.<sup>(35)</sup> Autores como Vgontzas et al. (1995)<sup>(36)</sup> referem que a SED e a redução da LREM são achados relacionados com a disfunção hipotalâmica encontrada nesses pacientes e não se correlacionam com as anormalidades respiratórias do sono, pois o sintoma é mantido mesmo após o tratamento dos DRS.

Revisões sistemáticas como a de Camfferman et al. (2008),<sup>(34)</sup> sugerem que 72/110 pacientes com SPW, provenientes de 8 estudos realizados, 40% apresentaram

LS encurtada, sendo menor que 5 minutos na avaliação com o TMLS. No entanto, a correlação entre obesidade e SED é controversa na literatura. O'Donoghue et al. (2005)<sup>(37)</sup> mostram forte correlação entre o aumento do índice de massa corporal (IMC) e sonolência diurna, já Clarke, Waters e Corbett (1989)<sup>(30)</sup> e Richards et al. (1994)<sup>(38)</sup> discutem a fraca ou nenhuma correlação entre o aumento de peso e redução da LS ou pontuação elevada na ESE.

Alterações na arquitetura do sono, como: atraso do início do sono, despertares frequentes e aumento do período de vigília após o início do sono são comumente descritos na literatura em população SPW.<sup>(39)</sup> Estudos recentes de estrutura do sono em pacientes com SPW mostram redução de LREM e instabilidade no sono não REM (NREM), corroborando a hipótese de similaridade com a narcolepsia.<sup>(40)</sup>

Vários estudos documentam a presença de desregulação significativa do sono REM, como LREM encurtada e aumento da ocorrência de sono REM precoce na PSG ou no TMLS.<sup>(34)</sup> Em geral, essa desregulação do sono REM não parece ser explicada pelo aumento da prevalência de DRS, nem quaisquer outros distúrbios óbvios do sono, mas provavelmente devido a disfunção hipotalâmica existente, e desregulação da produção e liberação de hormônios regulatórios do ciclo sono-vigília, como a hipocretina e orexina, e da termorregulação anormal observada na SPW.<sup>(10, 41)</sup>

Essa desregulação do sono REM implica em uma interrupção nos ritmos circadianos de pacientes SPW, ou em uma disfunção em mecanismos fundamentais de sono-vigília com piora no padrão de fragmentação do sono.<sup>(42)</sup> Priano et al. (2006)<sup>(43)</sup> estudaram minuciosamente o padrão de despertar em PSG de pacientes SPW e como esse poderia influenciar em distúrbios do sono, bem como sua repercussão no quadro de SED. Os autores encontraram disfunção central com alterações no padrão alternante cíclico em sua amostra. Esse achado poderia confirmar a relação entre hipersonolência e maior instabilidade de sono com aumento do número de microdespertares.

#### **1.4.1.2 Distúrbios respiratórios do sono na SPW**

O espectro dos DRS mais comumente encontrados em paciente com SPW são principalmente a AOS, a apneia do sono central (ASC) e a hipoventilação.<sup>(44)</sup> A prevalência da AOS em crianças e adolescentes na população geral varia de 2-3%.

Em contraste, na população com SPW a taxa varia entre 44-100%.<sup>(45, 46)</sup> As causas de maior prevalência da AOS nesta população inclui hipotonia, levando a colapsabilidade da VAS, dismorfismo facial e hipoplasia maxilar.<sup>(44)</sup> Outros fatores relacionados são: restrição no volume pulmonar devido a obesidade e escoliose, aumento da viscosidade das secreções, e hipertrofia da adenoide e/ou amígdalas.<sup>(47, 48)</sup>

Existe ainda a teoria de que a disfunção hipotalâmica deve ter papel na anormalidade do controle ventilatório, levando à hipoventilação, e aos distúrbios respiratórios centrais.<sup>(49)</sup> Estudos também comprovaram que acontece diminuição no controle ventilatório na hipóxia independente da obesidade e, quando obeso, esses pacientes têm uma piora adicional da responsividade dos quimiorreceptores à hipercapnia.<sup>(50)</sup> Além disso, os pacientes com SPW podem ter um limiar de despertar anormal para os eventos hipóxicos.<sup>(51)</sup>

Alguns autores na literatura reforçam a importância da investigação e a alta prevalência de ASC associada com dessaturação entre lactentes até dois anos de idade e com baixo IMC.<sup>(52)</sup> O que difere da faixa etária puberal, onde existe uma maior prevalência de apneia com caráter obstrutivo.<sup>(53)</sup> A ASC e a hipoxemia na infância são associadas com déficits neurocognitivos; e o tratamento precoce, mesmo com suplementação de oxigênio, deve ter benefícios nessas populações de alto risco na SPW.<sup>(54)</sup>

A AOS nos pacientes SPW é mais prevalente tanto pelo quadro de hipotonia e obesidade, mas também pelo aumento das amígdalas e adenoide, fator muito comum e preocupante em algumas populações.<sup>(48)</sup> As manifestações clínicas dos DRS na SPW são roncos, apneias presenciadas durante o sono, sono fragmentado ou inquieto, alterações de comportamento e humor, hiperatividade, desatenção, irritabilidade e SED. Esses sintomas podem estar mais exacerbados nas crianças com SPW, independentemente da gravidade da apneia, por conta das alterações clínicas comportamentais e pela disfunção hipotalâmica já presente e característica da síndrome.<sup>(55)</sup>

Lin et al. (2007)<sup>(26)</sup> analisaram as características polissonográficas de 30 pacientes com SPW, com os três diferentes mecanismos genéticos, e compararam com valores normais relatados na literatura. Os pacientes com SPW apresentaram maior prevalência de hipoxemia e mais despertares frequentes durante o sono do que as crianças controles. Os autores correlacionaram a presença da obesidade com

maior frequência de DRS. A presença de índice de distúrbios respiratórios (IDR) >2 em 28 dos 30 pacientes indicou alta prevalência de AOS. Outros achados encontrados na literatura foram diminuição significativa da ES, níveis graves do nadir saturação de oxi-hemoglobina (SpO<sub>2</sub>), aumento da LREM, porcentagem elevada do tempo de sono com SpO<sub>2</sub> <90%.<sup>(32)</sup>

É de extrema importância a realização da PSG de noite inteira em laboratório de sono precoce e seguimento desses pacientes com SPW, principalmente, dos que fazem uso de GH. Isso porque, desde 2000, o tratamento com GH foi aprovado para crianças com SPW, e desde 2003 foram reportados casos de morte súbita no início do uso do tratamento com GH. As possíveis teorias relacionadas a isso incluem o GH aumentar o tecido adenotonsilar podendo levar a AOS.<sup>(56)</sup> Estudos já evidenciaram que o período mais crítico de avaliação seria nas primeiras seis semanas de uso do GH, valorizando a importância da vigilância maior para obstruções de VAS no início do tratamento.<sup>(24)</sup> Outros estudos comprovam a segurança do uso de GH a longo prazo, mostrando que após seis meses de terapia não mudou e nem houve piora do IAH.

Em relação as repercussões do uso de GH, Verrillo et al. (2009)<sup>(40)</sup> estudaram a arquitetura do sono em pacientes SPW com e sem o uso de GH, e comprovaram que não houve diferença nos parâmetros de distribuição de sono nos dois grupos. Quando o grupo SPW foi comparado ao controle, foram identificadas diferenças relacionadas a microestrutura do sono, demonstrando maiores limiares de despertar e comprovando a relação entre disfunção hipotalâmica e alterações de sistema nervoso central.

A disfunção do sistema parassimpático exacerbada pelos DRS foi relatada na literatura como outra possível disfunção em pacientes pediátricos com SPW. Foi constatado por Brito et al. (2021)<sup>(57)</sup> que o desequilíbrio autonômico cardíaco devido à modulação cardíaca parassimpática prejudicada durante o sono de ondas lentas, resulta em aumento da frequência cardíaca mesmo sem a presença de qualquer doença cardiovascular e independente da obesidade. Estas diferenças cardiovasculares podem indicar um risco cardiovascular mais elevado mesmo durante a infância e, portanto, é prudente monitorar também a saúde cardiovascular dos pacientes pediátricos com SPW.<sup>(52, 57)</sup>

O foco no tratamento precoce dos DRS é de extrema importância para o crescimento e desenvolvimento de crianças e adolescentes com SPW.<sup>(58)</sup> O

tratamento do quadro respiratório pode ser cirúrgico com tonsilectomia e adenoidectomia e/ou CPAP ou até mesmo BiPAP. O objetivo das terapias é causar uma redução significativa do IAH e a melhoria do padrão ventilatório.<sup>(59)</sup>

A suplementação de oxigênio durante o sono em lactentes com SPW com ASC tem se mostrado eficaz em melhorar a dessaturação noturna, e em consequência, melhorar o desenvolvimento neurológico, principalmente em lactentes, independente do plano de uso do GH.<sup>(52, 60)</sup>

Após essa revisão da literatura, percebe-se a importância do diagnóstico precoce com definição genética da SPW para que as terapias de suporte se iniciem o mais breve possível, com o objetivo de se evitar maiores complicações e permitir que a história natural da doença possa ser menos agravada por fatores e comorbidades evitáveis, assim como o tratamento das complicações realizado de forma precoce.

As pesquisas mais recentes têm focado em caracterizar melhor fenotipicamente os diferentes subtipos genéticos encontrados na SPW, para maior esclarecimento do desenvolvimento de comorbidades de cada fenótipo dentro da SPW. Tem sido proposto espectros de desenvolvimento de distúrbios do sono de forma diferente em cada genótipo, principalmente, quando comparados os dois principais mecanismos genéticos envolvidos na SPW (DEL e DUM).<sup>(61)</sup> Anormalidades do espectro de DRS e do sono REM, como a redução da LREM, são relatados com maior frequência nos pacientes com deleção do cromossomo 15, mas esses dados ainda precisam ser melhor estudados com amostras maiores de paciente com SPW.<sup>(52, 62)</sup>

## **2. Relevância do Estudo**

---

No nosso melhor conhecimento, identificamos poucos estudos polissonográficos com foco em avaliações do sono em crianças com SPW. Nenhum estudo avaliou detalhadamente as diferenças entre distúrbios do sono e características anatômicas de VAS de crianças e adolescentes com SPW dando ênfase na diferenciação genética entre eles. Dessa forma, existe uma tendência de se aprofundar em futuros estudos sobre o conhecimento da SPW, entendendo melhor os possíveis diferentes fenótipos, suas características clínicas, como se comporta a evolução dos distúrbios do sono nessa população, e como se correlacionam com os diferentes genótipos determinantes da SPW.

A principal hipótese dessa pesquisa é que pode haver uma diferença em relação à arquitetura do sono e alterações respiratórias relacionadas ao sono entre os diferentes tipos de mecanismos genéticos da SPW, bem como particularidades de achados polissonográficos.

Assim, o foco do estudo foi a análise dos padrões de PSG, avaliações com questionários específicos do sono e classificação da anatomia de VAS nas crianças com SPW para melhor compreensão de como os distúrbios do sono, e os padrões neurofisiológicos do sono se comportam dentro dos diferentes mecanismos genéticos que definem essa patologia complexa.

### **3. Objetivos**

---

### **3.1 Objetivo Geral**

Determinar se os diferentes mecanismos genéticos da SPW estão associados a diferentes fenótipos de arquitetura do sono ou distúrbios do sono.

### **3.2. Objetivos Específicos**

3.2.1. Descrever achados e características polissonográficas no grupo de crianças e adolescentes com diagnóstico e seguimento de SPW.

3.2.2. Identificar por meio de anamnese, questionários e escalas específicos de distúrbios do sono validados, os sinais e sintomas clínicos mais comuns relacionados ao sono de crianças e adolescentes com diagnóstico e seguimento de SPW.

3.2.3. Realizar a descrição anatômica de VAS baseada no exame físico otorrinolaringológico de rotina e exame endoscópico de nasofibrolaringoscopia no grupo de crianças e adolescentes com diagnóstico e seguimento de SPW.

3.2.4. Avaliar o perfil de gases sanguíneos e de hipoventilação de acordo com a gasometria arterial desses pacientes em vigília.

## 4. Métodos

---

Realizou-se um estudo no Instituto da Criança do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade São Paulo (ICr-HCFMUSP), incluindo pacientes com diagnóstico de SPW em seguimento no ambulatório de endocrinologia pediátrica.

#### **4.1 Seleção dos pacientes**

Realizou-se um estudo de coorte prospectivo de avaliação clínica (otorrinolaringológica e especializada em medicina do sono). Os pacientes foram selecionados no banco de dados de exames de PSG realizados no máximo no ano anterior à avaliação clínica, desde que mantidas as características de IMC e uso de GH em consultas de rotina na clínica endocrinopediátrica. Os dados foram coletados no período compreendido entre janeiro de 2014 a julho de 2021, envolvendo os citados pacientes que permaneciam em seguimento regular do ambulatório de SPW e do Laboratório de Sono, ambos do ICr-HCFMUSP.

Este estudo foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa institucional, conforme o parecer número 3.241.078 (ANEXO I).

#### **4.2 Definição da amostra**

Foram convidados a participar do estudo pacientes de ambos os gêneros, com idade acima de dois anos e abaixo de 22 anos.

##### **4.2.1 Critérios de inclusão**

Para serem incluídos no estudo os pacientes precisavam:

- a. Possuir idade superior a dois anos e inferior a 22 anos;
- b. Acompanhar no serviço do ambulatório de endocrinologia com o grupo de SPW;
- c. Possuir o tipo de mecanismo genético definido;
- d. Estar de acordo em participar de todas as fases da pesquisa .

### **4.2.2 Critérios de exclusão**

Foram considerados como critérios de exclusão:

- a. Idade inferior a dois anos e superior a 22 anos;
- b. Ausência de definição genética de tipo de mutação dentro dos mecanismos possíveis da SPW;
- c. Recusa em participar da realização do exame de PSG.

Após a explicação das etapas do estudo e dos procedimentos que seriam realizados, todos os representantes legais dos participantes e os participantes acima de sete anos, assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido (ANEXO II) aceitando participar do estudo para poderem ser incluídos nas avaliações.

## **4.3. Avaliação dos pacientes**

### **4.3.1. Etapas do estudo**

1. Seleção de pacientes com SPW durante a consulta de rotina no ambulatório de endocrinologia pediátrica de SPW, ou por meio da realização do exame de PSG no Laboratório de Sono do ICr-HCFMUSP.
2. Avaliação da PSG no Laboratório de Sono do ICr-HCFMUSP.
3. Avaliação Clínica: confirmação da definição do subtipo de mutação para SPW, realização de anamnese direcionada especificamente para distúrbios do sono, aplicação de questionários de avaliação do sono e escala de sonolência diurna excessiva, aplicação de questionários que avaliam comportamento, e realização de exame físico geral e mais específico para região craniofacial.
4. Realização de exame endoscópico: nasofibrolaringoscopia.
5. Avaliação laboratorial: realização de gasometria arterial ambulatorial em vigília.

### 4.3.2 Detalhamento das etapas do estudo

- **Seleção de pacientes com tipo de mutação**

Os pacientes com SPW já realizam rotina de seguimento ambulatorial, e realizam durante este seguimento testes genéticos para definição do subtipo de mutação. Esses pacientes em acompanhamento também realizam de rotina o exame de PSG tipo 1 no Laboratório de Sono do ICr-HCFMUSP. Foram selecionados todos os pacientes em seguimento durante o período do estudo, e com mecanismo molecular definido inicialmente.

O teste genético consiste na metodologia em que se realiza duas análises em ácido desoxirribonucleico (DNA) para detectar tanto a microdeleção cromossômica 15q11-q13, como definir pelo teste de metilação a origem materna ou paterna do cromossomo afetado:

- Teste pela técnica de reação em cadeia da polimerase (PCR) para detectar deleção na região cromossômica 15q11-q13;
- Teste pela técnica M-PCR para definir o padrão de metilação materno ou paterno do gene.

- **Anamnese**

Após a aplicação do termo de consentimento livre e esclarecido, os representantes legais e pacientes foram entrevistados quanto aos sintomas diurnos e noturnos em relação ao sono. Foi questionada e quantificada a SED pela pontuação da ESE (ANEXO III),<sup>(15, 63)</sup> e a avaliação do padrão de sono-vigília e alterações gerais do sono, pela escala de distúrbios do sono em crianças (EDSC) (ANEXO IV).<sup>(9)</sup>

A avaliação clínica de DRS foi guiada pelo instrumento validado em 2013, chamado *Sleep Clinical Record* (SCR), (ANEXO V).<sup>(64, 65)</sup> A abordagem sobre os transtornos de comportamento diurno da criança/adolescente foi realizada pela aplicação do questionário Swanson, Nolan e Pelham-IV (SNAP- IV), (ANEXO VI).<sup>(66)</sup>

Na avaliação de história patológica pregressa foi questionado sobre a realização de cirurgias em VAS (adenoidectomia e/ou amigdalectomia) para o

tratamento de algum distúrbio respiratório obstrutivo prévio a avaliação. Também foi perguntado sobre o uso de medicações como o GH e a idade do início do tratamento.

- **Questionários aplicados**

- **Escala de Sonolência de *Epworth* (ESE):**

Escala desenvolvida com base na necessidade de quantificar as queixas de SED, observando a propensão a adormecer em determinadas situações, tanto com envolvimento de atividades, quanto em ambientes soporíferos adaptada para menores de 18 anos. Seu resultado varia de zero a 24, sendo níveis igual ou acima de dez considerados como presença de SED. Está adequadamente validada para o português desde 2009, e na infância, utiliza-se uma versão com pouca modificação, cuja estrutura mantém-se a: troca-se um item “sentado após almoço sem uso de álcool”, por “sentado após o almoço” e “parado dentro de um carro, no trânsito” por “realizando uma tarefa ou dever de casa”, uma vez que se presume que a criança não faça uso de álcool ou dirija carro (ANEXO III).<sup>(15, 63)</sup>

- **Escala de Distúrbios de Sono em Crianças (EDSC):**

Desenvolvida em 1996 por Bruni et al. (1996),<sup>(8)</sup> validada por Ferreira et al. (2009)<sup>(9)</sup> e traduzida para o português em 2009, esta escala versa sobre vários aspectos de padrões comportamentais relacionados ao sono infantil. Ela avalia queixas temporárias ou permanentes dos últimos seis meses. É reconhecido como um instrumento reprodutível e válido, além de ser capaz de fazer distinção entre os seis domínios de distúrbios do sono mais comuns na criança e no adolescente: desordens de iniciar e manter o sono, transtornos respiratórios relacionados ao sono, transtornos do despertar, desordens da transição sono-vigília, SED e hiper-hidrose no sono (ANEXO IV).

- ***Sleep clinical record* (SCR):**

Esse foi o primeiro instrumento validado por Villa et al. (2013)<sup>(65)</sup> com grande amostra de crianças para triagem de pacientes com suspeita do diagnóstico de AOS. Ele foi estruturado baseado na combinação de exame físico e na história clínica de

cada paciente, e tem um forte valor preditivo para detectar pacientes com AOS. O instrumento tem sensibilidade de 96,05% e especificidade de 67%, e indica positividade para gravidade da AOS quando a pontuação soma maior ou igual a 6,25 no escore final. Por meio da PSG, que é o padrão ouro para o diagnóstico de distúrbios respiratórios relacionados ao sono, este instrumento foi validado no ano de 2013 na língua inglesa.<sup>(64, 65)</sup> Neste estudo, ele foi usado para organizar a coleta dos dados com o intuito de seguir uma ordem de avaliação, para permitir a inclusão de importantes dados de anamnese e exame físico voltados para pacientes com suspeita de AOS (ANEXO V).

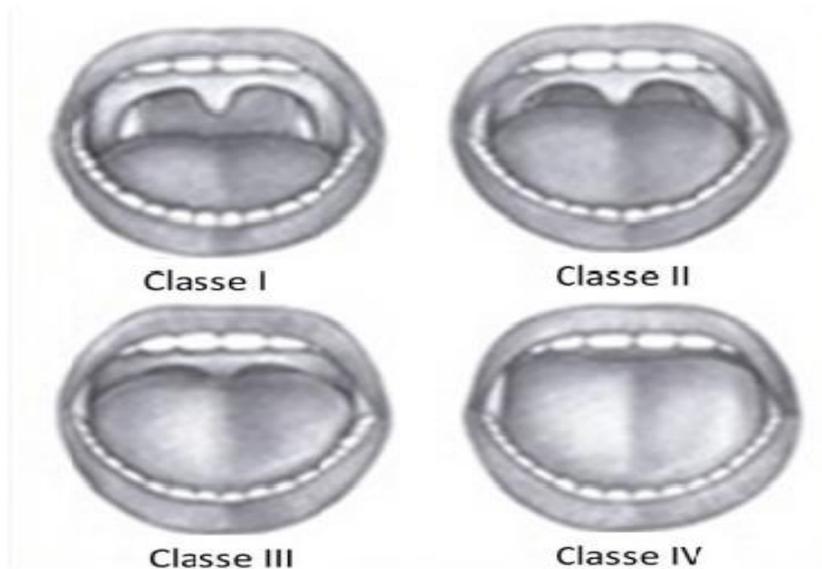
#### **- Swanson, Nolan e Pelham-IV (SNAP -IV):**

O questionário é baseado nos critérios de diagnóstico de transtorno do déficit de atenção e hiperatividade (TDAH) do Manual de Diagnóstico e Estatística de Desordens Mentais (DSM-IV). O questionário de Swanson, Nolan e Pelham-IV (SNAP-IV) descreve os 18 sintomas que podem estar presentes em pacientes com diagnóstico deste transtorno neurocognitivo. O objetivo do nosso estudo não foi realizar investigação para TDAH, porém utilizando esse questionário podemos observar a presença desses sintomas na população estudada, visto que tanto as alterações do sono, e o próprio diagnóstico da SPW, podem impactar em algum déficit nesses domínios cognitivos (ANEXO VI).<sup>(66)</sup>

- **Exame físico**

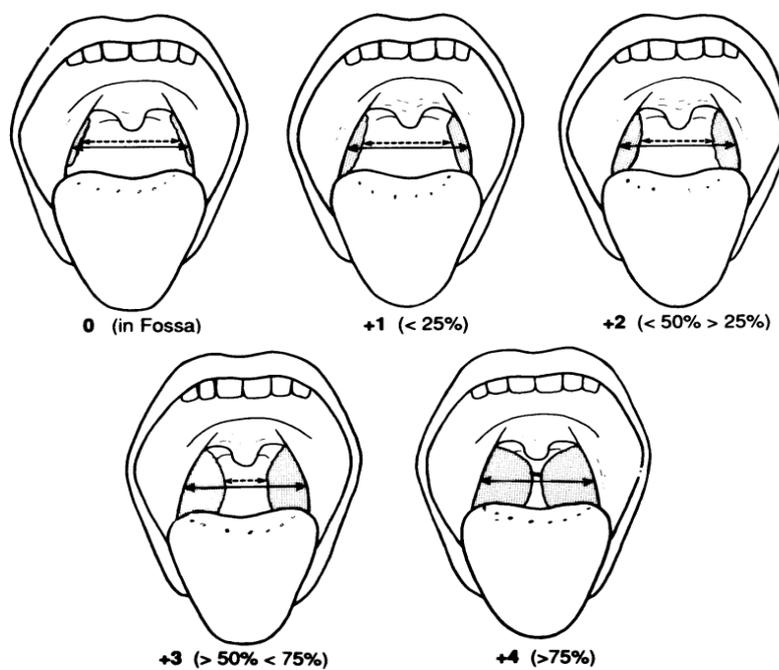
Foram determinados o peso, a altura, o IMC e o z score do IMC, medidas de circunferência abdominal (CA) e cervical (CC).<sup>(67)</sup> No exame otorrinolaringológico, a anatomia da orofaringe foi categorizada pela escala de *Mallampati* (relação entre a base da língua e a orofaringe),<sup>(68)</sup> e o tamanho das amígdalas, se presentes, pela classificação de *Brodsky* (tamanho das tonsilas palatinas na orofaringe).<sup>(69, 70)</sup> A oclusão dentária foi categorizada pela classificação de *Angle*, e a posição na mandíbula e anatomia do palato duro também foram avaliados.<sup>(69)</sup>

Figura 3. Classificação de *Mallampati*



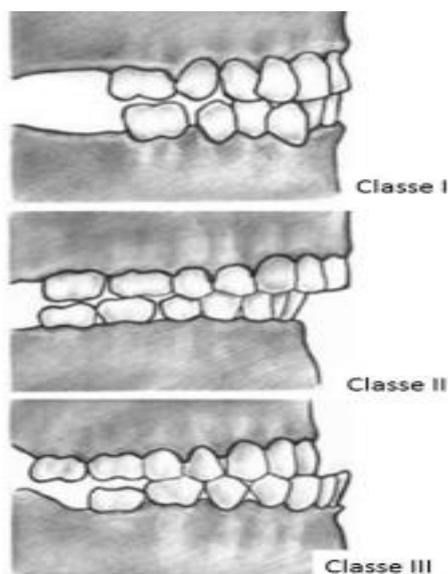
Fonte: Araújo-Melo MH, et al. (2016).<sup>(69)</sup>

Figura 4. Classificação de *Brodsky*



Fonte: Brodsky L. (1989).<sup>(70)</sup>

**Figura 5. Classificação de Angle**



---

Classificação utilizada para posição da mordida. Classe I: Oclusão normal; Classe II: Mal oclusão padrão de retrognata; Classe III: Mal oclusão padrão de prognata.  
Fonte: Araújo-Melo MH, et al. (2016).<sup>(69)</sup>

- **Nasofibrolaringoscopia**

A nasofibrolaringoscopia foi realizada com o aparelho do próprio pesquisador (modelo Karl Storz® endoscope, C-MAC Monitor 8403 ZX), no mesmo momento da avaliação clínica durante a consulta de rotina no ambulatório de endocrinopediatria. Em todos os exames as imagens foram gravadas e avaliadas.

A nasofibrolaringoscopia é um exame com o objetivo de se analisar as características anatômicas da VAS. É executada através de um endoscópio flexível que é introduzido através da fossa nasal, com uma fibra ótica na ponta, onde se faz a visualização desde a cavidade nasal, rinofaringe, região da faringolaringe até o nível da subglote.

Antes da passagem do nasofibroscópio, foram instiladas em ambas as narinas oximetazolina 0,25% e lidocaína 2% para vasoconstrição e anestesia tópica, quando necessário. Estas medicações não oferecem riscos ao paciente e são usadas de rotina na prática ambulatorial da realização deste exame. As nasofibroscopias foram realizadas bilateralmente com o nasolaringoscópio de 2 mm flexível da marca Karl Storz® com captação de imagem e vídeo. O exame foi realizado sempre pelo mesmo

examinador, com gravação das imagens, com o objetivo de caracterizar a anatomia desde a cavidade nasal até o nível da região da laringe.

Os exames foram avaliados por dois examinadores otorrinolaringologistas diferentes (TL e TA). Os parâmetros avaliados foram: a presença ou não de desvios septais obstrutivos, hipertrofia de cornetos inferiores, presença de secreções, presença de tecido adenoideano e sua porcentagem de ocupação na rinofaringe, presença ou ausência de amígdalas palatinas e caracterização do seu tamanho. Se presentes, também foram relatadas alterações em região de laringe.

- **Polissonografia de noite inteira**

Foram avaliados retrospectivamente 40 exames de PSG realizados desde janeiro de 2014 a agosto de 2021, em ambiente hospitalar no Laboratório de Sono do ICr-HCFMUSP. As vídeo polissonografias, foram obtidas com uso dos polígrafos NEUROVIRTUAL® ou EMBLA N7000®, aparelhos com taxa de amostragem de 1000 Hz, avaliando simultaneamente atividade elétrica cerebral por meio do EEG, utilizando-se filtros de 0,5 a 70 Hz, eletrodos submentonianos, tibiais, monitorização de atividade cardíaca por intermédio do ECG, cintas torácica e abdominal, fluxo nasal através de cânula de pressão nasal e termistor, além de pulso e saturação de oxigênio com oxímetro de pulso, seguindo normas de 2018 da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM). Os laudos foram analisados pelos mesmos dois avaliadores, usando as variáveis do mesmo critério de avaliação.<sup>(71)</sup>

Seguindo esse manual, utilizou-se a divisão de épocas a cada 30 segundos e os seguintes parâmetros foram avaliados: TTS, que é o tempo compreendido entre o início e o fim do sono, descontadas as épocas de vigília; LS, momento do apagar das luzes até as primeiras duas épocas consecutivas de sono; Latência de sono REM (LREM), tempo do início do sono até a primeira época de sono REM; Número de despertares por hora de sono (índice de despertares); Eficiência do sono (ES), que é a porcentagem calculada entre o TTS e o tempo em cama, multiplicado por 100; Tempo de vigília após o início do sono (WASO); Porcentagem de tempo em cada estágio do sono (N1, N2, N3 e REM), calculada dividindo-se o tempo de sono em cada estágio pelo TTS.

O IAH foi analisado no exame de PSG, e foi calculado segundo os critérios da AASM de 2018,<sup>(71)</sup> no qual soma-se todos os eventos respiratórios ao longo da noite (apneias e hipopneias), dividindo-se este valor pelo número de horas dormidas. O evento respiratório foi definido através da redução do sinal de entrada do estímulo estudado. Estudou-se quatro estímulos: pressão, fluxo de entrada do ar na VAS, movimentação torácica e abdominal. Estas medidas foram transcritas em gráficos, os quais tem suas amplitudes, morfologia e frequências analisados. Pelo critério da AASM, a queda do sinal da pressão nasal maior do que 30%, com duração superior a 2 ciclos respiratórios, seguida de um evento de microdespertar ou dessaturação, é considerada hipopneia. A queda de 90% no sinal que traduz o fluxo, pelo mesmo tempo citado anteriormente, traduz um evento de apneia obstrutiva, enquanto o decréscimo em 90% do sinal de quaisquer dos transdutores de cintas torácica ou abdominal, associado ao de pressão e fluxo nasais, caracteriza uma apneia central. O IAH acima de um é considerado alterado na população até 18 anos. Quando ele está entre um e cinco: configura apneia leve, de cinco a dez: moderada, e acima de dez: apneia grave, na faixa etária pediátrica.

- **Gasometria arterial periférica**

A gasometria arterial é um exame indicado para a avaliação da oxigenação pulmonar e da ventilação alveolar. Foi realizada de forma ambulatorial com o objetivo de avaliar a oxigenação dos pacientes acordados, com foco nos valores de SpO<sub>2</sub>, pressão arterial de oxi-hemoglobina, e pressão arterial de gás CO<sub>2</sub>, cuja elevação é indício de hipoventilação e/ou hipercapnia.

#### **4.4 Análise estatística**

Para análise estatística, utilizou-se a linguagem de programação R, com o uso do RStudio 2023.06.1 Build 524 para Windows (2009-2023 Posit *Software*). O nível de significância estatística considerado foi de 5%.

Inicialmente, os dados foram analisados quanto a sua distribuição. Para isso, utilizou-se o teste de Shapiro-Wilk. Na tabela estatística foram consideradas as

medidas de tendência central e medidas de dispersão. Para as variáveis qualitativas, foram calculadas: mediana, moda, desvio padrão, coeficiente de variação, intervalo de confiança, assimetria, curtose e significância. Para as variáveis quantitativas: média, mediana, moda, desvio padrão, coeficiente de variação, intervalo de confiança, assimetria, curtose e significância.

Para os testes de hipóteses, foi utilizado para a comparação das variâncias das variáveis paramétricas entre os grupos de mutação, a análise de variância (ANOVA), e para a comparação das variâncias das variáveis não-paramétricas foi utilizado o teste de Kruskal-Wallis.

Foram aplicados testes de correlação, regressão linear e, posteriormente, para comparação das variáveis recategorizadas em dicotômicas (binomiais), utilizou-se o teste qui-quadrado ( $\chi^2$ ).

## **5. Resultados**

---

No período de janeiro de 2014 a julho de 2021, 62 pacientes participaram do estudo seguindo os critérios de inclusão e exclusão. Os pacientes foram incluídos na pesquisa no momento da visita de rotina do ambulatório de endocrinologia de SPW ou após a realização de PSG tipo 1 no Laboratório de Sono do ICr-HCFMUSP.

Neste momento da coleta no ambulatório, a pesquisadora submeteu 44 pacientes a anamnese detalhada, ao exame físico geral e otorrinolaringológico, e foram aplicados os questionários focados na avaliação do sono desses pacientes.

Durante a avaliação ambulatorial, 36 crianças e adolescentes foram submetidos ao exame de nasofibrolaringoscopia com gravação dos registros pela própria pesquisadora.

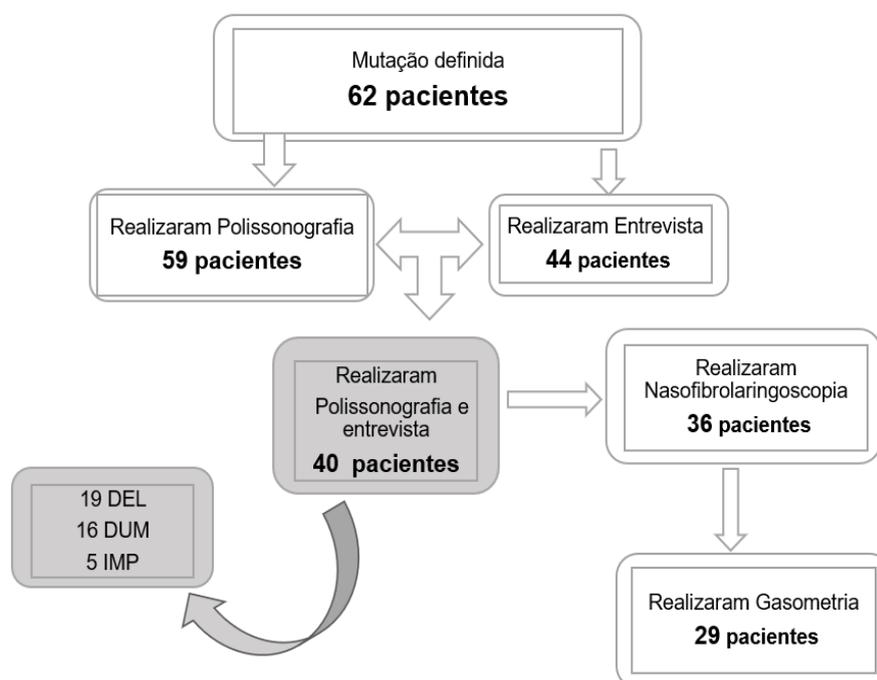
Após a inclusão desses pacientes com a coleta de dados clínicos (anamnese, questionários e exame físico), foram resgatados os resultados de exames de PSG já realizados no ICr-HCFMUSP. Aos que ainda não haviam realizado o exame de PSG tipo 1 no Laboratório de Sono do ICr-HCFMUSP, foi solicitado para realizarem prospectivamente, e esses dados polissonográficos foram adicionados posteriormente.

No momento da avaliação clínica também foi solicitado aos responsáveis para realizarem de forma eletiva uma gasometria arterial em vigília no Laboratório de Análises Clínicas do ICr-HCFMUSP. Somente 29 pacientes conseguiram realizar este exame.

## **5.1 Fluxograma de inclusão**

Os pacientes incluídos no estudo seguiram um fluxo de coleta de dados, entrevistas e realização de exames. O total de pacientes com mutação geneticamente definida foram 62, mas somente 59/62 (95%) realizaram o exame de PSG no Laboratório de Sono do ICr-HCFMUSP, e 44/62 (70,9%) pacientes passaram pela avaliação com pesquisador durante o atendimento no ambulatório de SPW no ICr-HCFMUSP, onde foi feita a anamnese e aplicação dos questionários do estudo. A intercessão entre pacientes que tinham realizado PSG e entrevista com a examinadora totalizou 40/62 (64,5%) pacientes, dentre esses os subtipos genéticos foram 19/40 (47,5%) DEL, 16/40 (40%) DUM e 5 (12,5%) IMP.

**Figura 6. Fluxograma de inclusão dos pacientes no estudo**



Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; IMP – *imprinting*.

## 5.2 Dados demográficos

Ao todo, 40 pacientes foram avaliados neste estudo, pois seguiram as etapas de avaliação: realização do exame de PSG de noite inteira no Laboratório de Sono do ICr-HCFMUSP, entrevista clínica com aplicação de questionários, e avaliação com exame físico geral e otorrinolaringológico. Esses 40 pacientes foram distribuídos em grupos relacionados com o mecanismo genético definido, sendo 19 DEL, 16 DUM e 5 IMP.

A tabela 1 resume os dados demográficos gerais de caracterização da amostra, com informações de sexo, idade, IMC, *z score*, CC e CA, de acordo com cada grupo de mutação.

Tabela 1 - Dados demográficos da população estudada

Variáveis	DEL (n=19)	DUM (n=16)	IMP (n=5)	Total (n=40)	p-valor
Sexo masculino – nº (%)	10 (53)	12 (75)	3 (40)	24 (40)	0,26
Idade (anos)	11 ± 5	13 ± 6	9 ± 4	12 ± 6	0,40
Índice de massa corporal (kg/m <sup>2</sup> )	32,2 ± 13,6	30,2 ± 14,2	29,2 ± 3,2	31 ± 12,9	0,86
z score	3,2 ± 2,6	3,1 ± 3,0	3,9 ± 1,9	3,2 ± 2,9	0,66
Circunferência cervical (cm)	32,9 ± 5,3	31,5 ± 5,6	31,2 ± 3,7	32,1 ± 5,2	0,75
Circunferência abdominal (cm)	97,8 ± 27,8	88,5 ± 14,2	88,0 ± 13,9	92,2 ± 26,9	0,72

Dados apresentados em média ± desvio padrão ou frequência absoluta e frequência relativa, com resultados significativos para  $p < 0,05$ .

Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; IMP – *imprinting*.

### 5.3 Questionários aplicados

Durante as entrevistas, 40 pacientes foram abordados com aplicação de questionários relacionados a triagem de distúrbios e avaliação do sono e comportamento.

#### 5.3.1 Escala de sonolência de *Epworth* (ESE)

Foi aplicada a ESE adaptada para crianças e adolescentes. Quando a pontuação soma dez ou mais pontos, a pontuação é positiva e significa presença de SED.<sup>(15, 63)</sup> Na amostra total avaliada, 30/40 (75%) pacientes apresentaram positividade geral para essa escala. A taxa de positividade para a ESE em cada grupo foi de 73% no grupo DEL, 81,2% no grupo DUM e 60% no grupo IMP, com ausência de diferença significativa entre eles ( $p=0,98$ ).

#### 5.3.2 Escala de distúrbios do sono em crianças (EDSC)

O questionário desenvolvido por Bruni et al. (1996)<sup>(8)</sup> se tornou útil para avaliar os distúrbios do sono na população geral infantil, servindo como triagem e padronização de dados em pesquisas científicas, o mesmo já traduzido e validado

para língua portuguesa.<sup>(9)</sup> O questionário acessa dados de distúrbios do sono e comportamento nos seis meses prévios, discriminando em algo transitório e persistente.

Nos seis distúrbios de sono avaliados na nossa população geral de SPW, tivemos positividade na avaliação da categoria de transtorno respiratório do sono em 17/40 (42,5%) pacientes, 10/40 (25%) pacientes responderam positivamente às questões de hiper-hidroze, na categoria de transição do sono e vigília nenhum positivo (0/40), um paciente respondeu positivo para transtornos do despertar (1/40), e nenhum positivo (0/40) para transtornos do início e manutenção do sono.

A tabela 2 resume os achados da comparação das medianas das somatórias da pontuação por domínio avaliado em cada grupo, mostrando que há diferença estatisticamente significativa entre eles somente no grupo de perguntas que avaliou sobre patologias do sono que cursam com transtornos do despertar ( $p=0,02$ ).

**Tabela 2 - Comparação entre as medianas do somatório das respostas do EDSC dos pacientes avaliados em cada grupo**

EDSC (limite de normalidade para somatória por domínio)	DEL (19)	DUM (16)	IMP (5)	p-valor
Início e manutenção do sono (21)	11	11	8	0,33
Distúrbio respiratório (6)	5,5	5	3	0,27
Transtorno despertar (11)	4	3,5	3	<b>0,02</b>
Transição sono-vigília (23)	10	10	7	0,14
SED (19)	8	8,5	8	0,73
Hiper-hidroze (7)	4,5	4	2	0,58

Dados apresentados em mediana, com resultados significativos para  $p<0,05$ . O valor de p em negrito indica significância estatística.

Legenda: EDSC - escala de distúrbios do sono em crianças; DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; IMP – *imprinting*; SED – sonolência excessiva diurna.

### 5.3.3 Sleep clinical record (SCR)

O questionário SCR é considerado positivo quando o valor final do escore pontua igual ou maior que 6,25. O instrumento mostra correlação positiva, já comprovado por Villa et al. (2013),<sup>(65)</sup> com os valores de IAH e SpO<sub>2</sub> média comprovados por PSG tipo 1 ( $p=0,01$ ). Na amostra total avaliada, 27/40 (67,5%) pacientes apresentaram positividade geral para esse escore. A taxa de positividade

por grupo foi 73,6% no grupo DEL, 62,5% no grupo DUM e 60% no grupo IMP, mostrando em todos os grupos taxas elevadas de positividade para possível AOS.

A tabela 3 detalha os itens avaliados no questionário, e como a nossa amostra total de 40 pacientes se caracterizou.

**Tabela 3 - Demonstração detalhada da positividade dos itens avaliados no SCR na amostra de 40 paciente SPW**

Parâmetros avaliados no SCR (n=40)	% Positivos	Média por item do SCR	DP
Respiração oral (Hipotonia da cartilagem nasal, hipotonia muscular)	(13/40) 32,5%	0,35	0,47
Obstrução nasal (Patência da narina e obstrução nasal habitual)	(22/40) 55%	0,55	0,50
Desvio de septo nasal	(7/40) 17,5%	0,35	0,77
Hipertrofia de tonsilas	(3/40) 7,5%	0,15	0,53
Oclusão Dental (Classe <i>Angle</i> 2 ou 3 e qualquer mordida)	(26/40) 65%	1,3	0,96
Posição do palato por <i>Friedmann</i> *	(16/40) 40%	0,8	0,92
Estreitamento do palato	(5/40) 12,5 %	0,25	0,66
Fenótipo respirador oral	(27/40) 67,5%	1,35	0,94
Sintomas neurológicos associados e positividade no SNAP-IV**	(22/40) 55%	0,27	0,25
Score de <i>Brouillette</i> *** positivo – para AOS	(15/40) 37,5%	0,18	0,24
SNAP-IV score positivo	(14/40) 35%	0,17	0,24
SCR score positivo	(27/40) 67,5%	8,9	5,22

\*Classificação de *Friedmann*: classificação que leva em conta as características anatômicas de *Mallampati* e grau de tonsilas de acordo com *Brodsky*; \*\*Sintomas neurológicos associados: SED, enurese, engasgos noturnos, dor de cabeça, movimento de membro aumentados durante o sono; \*\*\*Score de *Brouillette*: calculado com base nos sintomas de apneias testemunhadas, roncos e fragmentação do sono para risco de AOS.

Legenda: AOS – apneia obstrutiva do sono; DP – desvio padrão; SCR – *sleep clinical record*; SED - sonolência excessiva diurna; SNAP-IV - questionário Swanson, Nolan e Pelham, versão IV.

A tabela 4 apresenta a comparação entre as medianas de valores totais do SCR em cada grupo, mostrando que não houve significância estatística entre eles.

**Tabela 4 - Comparação das medianas do SCR em cada grupo**

	DEL (19)	DUM (16)	IMP (5)	p-valor
<b>SCR</b>	8,75 (0-16,75)	8,75 (1-20,75)	8 (4,25-10,75)	0,78

Dados apresentados em mediana (valor máximo – valor mínimo), com resultados significativos para  $p < 0,05$ .

Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; IMP – *imprinting*; SCR – *sleep clinical record*.

### 5.3.4 Swanson, Nolan e Pelham-IV (SNAP -IV)

O questionário SNAP-IV é baseado nos critérios de diagnóstico de TDAH do Manual de Diagnóstico e Estatística de DSM-IV. No SNAP-IV estão relacionados 18 sintomas do mesmo modo que estão listados no DSM-IV numa escala quatro pontos. A escala é um tipo de escala de resposta psicométrica.<sup>(66)</sup>

Para a avaliação, é possível proceder do seguinte modo: se existem pelo menos seis itens marcados como “bastante” ou “demais” das perguntas de um a nove, então existem mais sintomas de desatenção que o esperado numa criança ou adolescente. E se existem pelo menos seis itens marcados como “bastante” ou “demais” das perguntas dez a 18, então existem mais sintomas de hiperatividade e impulsividade que o esperado numa criança ou adolescente.

Na amostra avaliada, 32,5% (13/40) dos pacientes apresentaram resultados positivos para hiperatividade e/ou desatenção como variável categórica. A taxa de positividade por grupo para esse questionário foi de 31,5% DEL, 60% DUM e 20% IMP.

## 5.4 Achados de anamnese e exame físico otorrinolaringológico

Com os dados da anamnese, verificou-se que cerca de 80% (32/40) dos pacientes estavam em uso de GH. Em cada grupo, estavam em uso de GH no momento da avaliação: 84,2% (16/19) DEL, 75% (12/16) DUM, e 80% (4/5) IMP. A idade de início do tratamento com GH foi muito variável nessa população, variando de cinco meses a 11 anos de idade, não sendo possível a divisão por grupos para comparação estatística com essa variável.

Em relação a realização de cirurgia de adenotonsilectomia prévia, a taxa de operados na amostra geral foi de 47,5% (19/40), sendo distribuídos nos grupos as frequências de 63% (12/19) DEL, 31,2% (5/16) DUM e 40% (2/5) IMP.

No exame físico, ao avaliar a hipertrofia de amígdalas pela oroscopia, foram encontrados 10% (4/40) dos pacientes com tamanho de amígdalas grau III/IV, com distribuição entre os grupos de 2/19 no grupo DEL, 2/16 no grupo DUM e 0/5 no grupo IMP. Pela classificação de *Mallampati*, encontramos no exame otorrinolaringológico *Mallampati* III/IV em 37,5% (15/40) dos pacientes, distribuídos entre os grupos: (7/19) DEL, (6/16) DUM e (2/5) IMP.

A tabela 5 exhibe a comparação entre as características de informações da anamnese e achados de exame físico entre os três diferentes grupos, mostrando que não houve diferença na significância estatística entre eles.

**Tabela 5 - Comparação das variáveis coletadas em anamnese e exame físico em cada grupo**

Anamnese e Exame Físico	DEL (n=19)	DUM (n=16)	IMP (n=5)	p-valor
Uso de GH - nº (%)	16 (84,2)	12 (75)	4 (40)	0,84
Cirurgia prévia - nº (%)	12 (63)	5 (31,2)	2 (40)	0,16
Hipertrofia de amígdalas grau III/IV - nº (%)	2 (10)	2 (12,5)	0	0,49
<i>Mallampati</i> (III ou IV) - nº (%)	7 (36)	6 (37,5)	2 (40)	0,89

Dados apresentados em frequência absoluta e frequência relativa, com resultados significativos para  $p < 0,05$ .

Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; GH – hormônio do crescimento; IMP – *imprinting*.

## 5.5 Achados da nasofibrolaringoscopia

Dos 40 pacientes avaliados, 36 realizaram com qualidade o exame de nasofibrolaringoscopia, enquanto os outros quatro foram excluídos por pobre qualidade do exame ou pelo paciente não ter conseguido finalizar o mesmo. As imagens dos exames foram gravadas e avaliadas por dois diferentes examinadores otorrinolaringologistas.

Foram considerados aumentados (3+ ou 4+) a graduação de volume de cornetos inferiores em relação a cavidade nasal àqueles que se apresentavam dentro de uma escala de graduação adotada no exame físico otorrinolaringológico. Os pacientes avaliados pela nasofibrolaringoscopia apresentaram taxa de aumento de volume de cornetos inferiores em torno de 63,8%.

Nos achados relacionados a nasofaringe, observou-se que existem poucos pacientes com aumento de tecido adenoideano. Sendo considerado aumento de adenoide, hipertrofia maior que 50% em 13% dos casos. Em relação a hipertrofia de amígdalas (grau III/IV), foi encontrado em exame de nasofibrolaringoscopia 11% (4/36) de aumento de tecido amigdaliano na amostra estudada.

Na tabela 6 podemos observar a comparação dos achados mais importantes do exame de nasofibrolaringoscopia de acordo com os três grupos, demonstrando que não houve diferença significativa entre eles.

**Tabela 6 - Comparação dos achados da nasofibrolaringoscopia entre os grupos**

Nasofibrolaringoscopia	DEL (n=16)	DUM (n=15)	IMP (n=5)	p-valor
Desvio de septo - nº (%)	7 (43)	9 (60)	3 (60)	0,50
Hipertrofia de cornetos inferiores - nº (%)	10 (62)	10 (6,6)	3 (60)	0,71
Hipertrofia de adenoide (≥50%) - nº (%)	2 (12,5)	4 (26)	2 (40)	0,77
Hipertrofia de amígdalas (Grau III/IV) - nº (%)	1 (6,2)	2 (13)	1 (20)	0,48

Dados apresentados em frequência absoluta e frequência relativa, com resultados significativos para  $p < 0,05$ .

Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; IMP – *imprinting*.

## 5.6 Dados das gasometrias arteriais

Dos 40 pacientes incluídos no estudo, 29 conseguiram realizar o exame de gasometria arterial em vigília no Laboratório de Análises Clínicas do ICr-HCFMUSP no período avaliado e de forma eletiva. Na tabela 7 seguem as comparações dos valores gasométricos dos diferentes grupos avaliados.

Tabela 7 - Gasometria arterial

Variáveis	DEL (n=15)	DUM (n=11)	IMP (n=3)	p-valor
<b>pH</b> VR: 7,35 a 7,45	7,4 (7,35-7,43)	7,4 (7,23-7,41)	7,4 (7,4-7,4)	0,51
<b>SpO<sub>2</sub> (%)</b> VR: maior que 95%	96,1 (88-97,3)	96,5 (83,6-98,3)	97 (96,2-97,2)	0,44
<b>pCO<sub>2</sub> (mmHg)</b> VR: 35 a 45 mmHg	37,4 (33,9-60,8)	38,4 (34,3-43,1)	39,3 (33-41)	0,77
<b>pO<sub>2</sub> (mmHg)</b> VR: 80 a 100 mmHg	87,1 (60,9-107)	84,1 (40,5-102)	86,5 (80-92,4)	0,75
<b>HCO<sub>3</sub> (mEq/L)</b> VR: 22 a 26 mEq/L	24,1 (21,6-25,8)	23,6 (22,6-25,1)	24,3 (22,6-24,5)	0,49

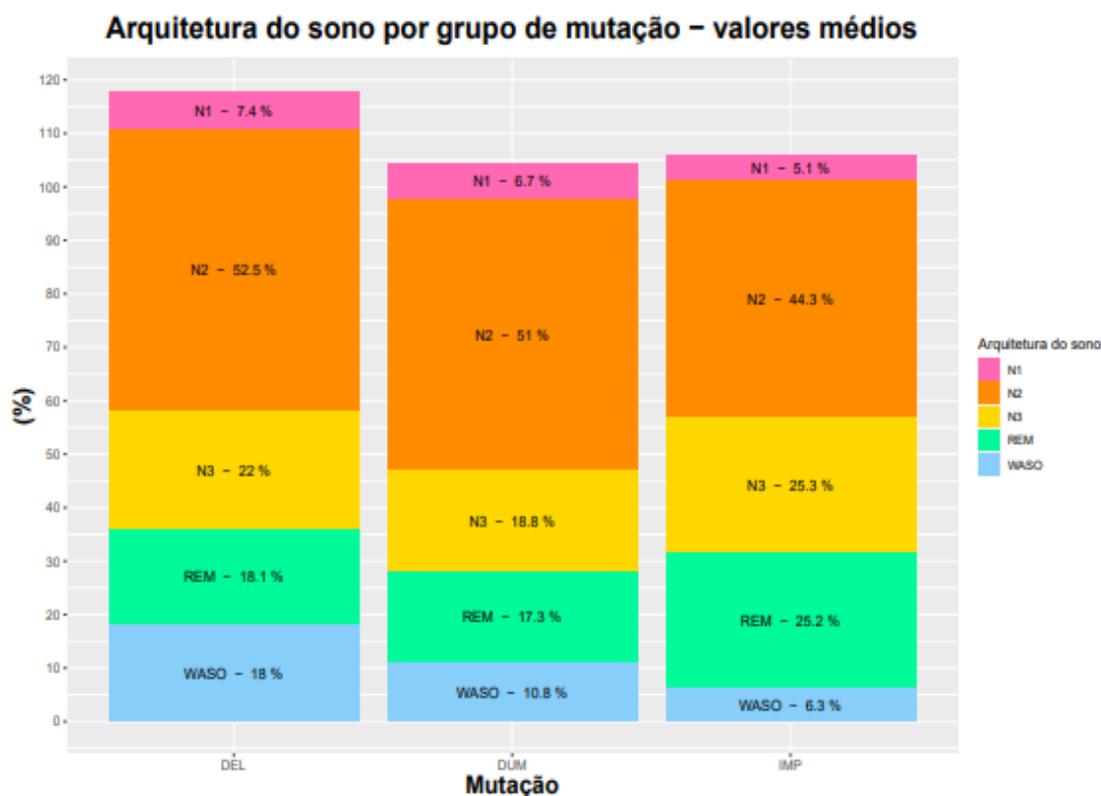
Dados apresentados em mediana (valor máximo – valor mínimo), com resultados significativos para  $p < 0,05$ .

Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; HCO<sub>3</sub> – bicarbonato; IMP – *imprinting*; pCO<sub>2</sub> – pressão parcial do gás carbônico; pH – potencial hidrogeniônico; pO<sub>2</sub> – pressão parcial de oxigênio; SpO<sub>2</sub> – saturação de oxi-hemoglobina; VR – valor de referência.

## 5.7 Dados polissonográficos

Nos 40 pacientes estudados, foi comparado entre os três grupos (DEL, DUM, IMP) o padrão de arquitetura de sono (WASO, N1, N2, N3, REM). Os três grupos apresentaram resultados semelhantes em relação a distribuição dos estágios de sono. Esses achados estão ilustrados na figura 7.

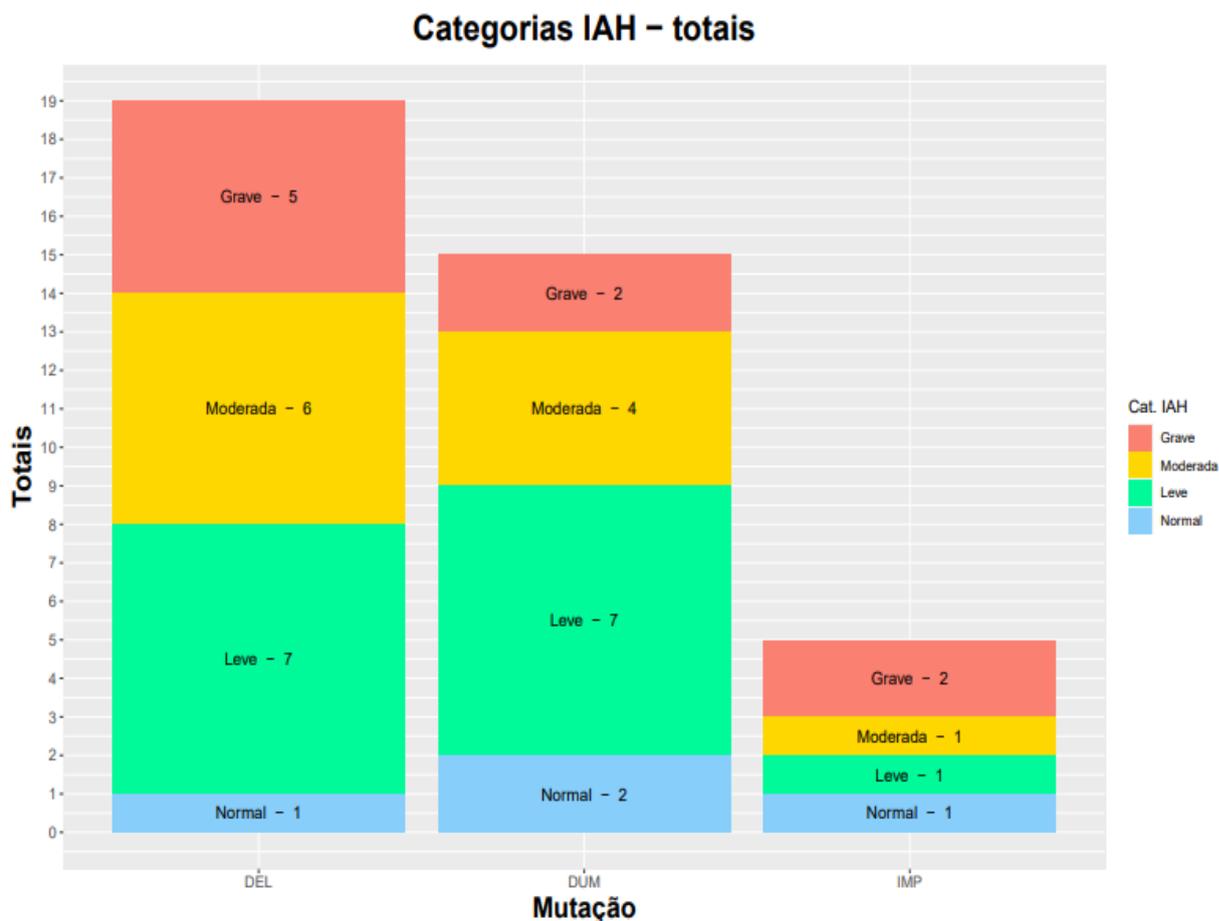
Figura 7. Porcentagem de distribuição dos estágios do sono e WASO em cada grupo



Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; IMP – *imprinting*; N1 - estágio 1 do sono NREM; N2 – estágio 2 do sono NREM; N3 – estágio 3 do sono NREM; REM – movimento rápido dos olhos; WASO - tempo de vigília após o início do sono.

Na avaliação dos parâmetros respiratórios da PSG, a taxa de positividade para AOS na população de pacientes SPW avaliados foi de 90% (36/40), sendo distribuídos por mutação na frequência de 94% DEL, 87,5% DUM e 80% IMP. Os valores de IAH médio em cada grupo foi de 11,18 eventos/hora no grupo DEL, 4,72 eventos/hora no grupo DUM, e 9,74 eventos/hora no grupo IMP. A distribuição da frequência do nível de gravidade da AOS dentro de cada grupo está representada na figura 8.

Figura 8. Porcentagem de distribuição de frequência de gravidade da AOS em cada grupo



Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; IAH – índice de apneia e hipopneia; IMP – *imprinting*.

### 5.7.1 Análise estatística dos dados polissonográficos

Inicialmente, foi realizado a comparação das variáveis demográficas entre os grupos DEL, DUM e IMP, e verificou-se que os grupos são semelhantes em relação a essas características, sendo então pareados, e permitindo a comparação entre eles em relação aos achados polissonográficos.

Foram realizados o teste ANOVA para as variáveis paramétricas e o teste de Kruskal-Wallis para as variáveis não paramétricas, testando a hipótese da possível diferenças entre os grupos de mutação para as variáveis polissonográficas.

Após realizar as análises estatísticas, comparou-se as medianas das variáveis das características polissonográficas de arquitetura do sono. Os dados das medianas (valor encontrado máximo e mínimo) estão apresentados na tabela 8. Dentre todas as variáveis polissonográficas de arquitetura do sono avaliadas, observamos diferenças

significativas entre os grupos somente nos parâmetros TTS ( $p=0,02$ ) e porcentagem de sono REM ( $p=0,04$ ).

**Tabela 8 – Variáveis polissonográficas de arquitetura do sono**

Variável	DEL (n=19)	DUM (n=16)	IMP (n=5)	p-valor
<b>TTS (minutos)</b>	410,5 (246,5-483,5)	409,5 (338,5- 486,5)	453,5 (449,9-467,5)	<b>0,02</b>
<b>ES (%)</b>	87,4 (56,9-97,3)	87,3 (73,1-96,7)	92,1(90,1-96,9)	0,08
<b>N1 (%)</b>	6,6 (0,6-16,4)	5,6 (1,1-16,3)	5,3 (4,2-8,2)	0,44
<b>N2 (%)</b>	51,3 (38,9-67,7)	55,6 (37-72,4)	47,2 (29-50,4)	0,05
<b>N3 (%)</b>	20,1(13,2-38,9)	18,3 (12,2-33,3)	25,5 (15,7-44,2)	0,32
<b>REM (%)</b>	19,1 (2,6-28,3)	16,1 (12,8-26,3)	21,9 (12,6-34,5)	<b>0,04</b>
<b>LREM (minutos)</b>	88,5 (59-254,5)	87 (8,5-226,5)	84 (52-125,5)	0,74
<b>DESPERTARES (eventos/hora)</b>	5,8 (1,2-18,7)	3,6 (1-10,9)	3,9 (1,8-6,4)	0,33
<b>WASO (minutos)</b>	50,9 (13-186,4)	44 (10,2-124,3)	25,5 (16-46)	0,19

Dados apresentados em mediana (valor máximo – valor mínimo), com resultados significativos para  $p<0,05$ . Os valores de p em negrito indicam significância estatística.

Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; ES – eficiência do sono; IMP – *imprinting*; LREM – latência para o sono REM; N1 - estágio 1 do sono NREM; N2 – estágio 2 do sono NREM; N3 – estágio 3 do sono NREM; REM – movimento rápido dos olhos; TTS – tempo total de sono; WASO - tempo de vigília após o início do sono.

Na análise estatística das medianas dos dados de variáveis respiratórias polissonográficas, não foram observadas diferenças significativas entre os grupos. A tabela 9 apresenta os dados das medianas (valor encontrado máximo e mínimo) relacionados aos padrões respiratórios da PSG.

**Tabela 9 – Variáveis respiratórias polissonográficas**

Variável	DEL (n=19)	DUM (n=16)	IMP (n=5)	p-valor
IAH (eventos/hora)	6,7 (0,3-67,7)	3,8 (0-13)	7,1(0,4-26,3)	0,25
Nº de apneias obstrutivas	1 (0-14)	1 (0-23)	2(0-52)	0,81
Nº de apneias centrais	4 (0-34)	1 (0-14)	2 (0-20)	0,64
Nº de apneias mistas	1 (0-6)	1 (0-6)	2 (1-5)	0,50
Nº hipopneias	30 (0-278)	17 (0-84)	49 (1-131)	0,23
SpO <sub>2</sub> média (%)	94 (78,795,1)	94 (90-96)	93,6 (86-94)	0,37
SpO <sub>2</sub> mínima (%)	84 (48-92)	86 (71-92)	78 (39-86)	0,26
T <90% (minutos)	7,6 (0-410,2)	0,8 (0-124,3)	8,3 (2,8-367,3)	0,12

Dados apresentados em mediana (valor máximo – valor mínimo), com resultados significativos para  $p < 0,05$ .

Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; IAH – índice de apneia e hipopneia; IMP – *imprinting*; SpO<sub>2</sub> – saturação de oxi-hemoglobina; T<90% - tempo de saturação de oxi-hemoglobina <90%.

## 5.8 Análise de subgrupos

### 5.8.1 Obesidade

De acordo com o CDC *Growth Charts for the United States*,<sup>(67)</sup> utiliza-se como ponto de corte o *z score* do IMC para definir da faixa etária pediátrica se a criança é obesa. Valores maiores ou igual a dois classificam como obesidade e menores que dois, não obesidade.

No total de pacientes SPW, 72,5% (29/40) apresentaram critério positivo para obesidade (*z score*  $\geq 2$ ). Quando avaliados por grupos, observou-se uma prevalência de obesidade de 73,6% (14/19) no grupo DEL, 62,5% (10/16) no grupo DUM e 100% (5/5) no grupo IMP.

Na avaliação da população geral de SPW, dividimos em subgrupos com obesidade (29/40) e sem obesidade (11/40), e observamos diferenças significativas somente na porcentagem de sono N1 e nos valores de SpO<sub>2</sub> média.

Na tabela 10 estão expostos os dados das medianas (valor encontrado máximo e mínimo) para os subgrupos de obesos e não obesos comparados.

Tabela 10 - Comparação dos subgrupos de obesos e não obesos

Variável	Obesidade (n=29) (14 DEL/10 DUM/5 IMP)	Não obesidade (n=11) (5 DEL/ 6DUM)	p-valor
Idade (anos)	10 (4-22)	6 (4-20)	0,08
LREM (minutos)	97,5 (8,5-254,5)	78 (58,5-163)	0,08
N1 (%)	8,2 (0,6-16,4)	4,5 (1,9-16,3)	<b>0,01</b>
N2 (%)	56,1 (29-72,4)	55,2 (37-63,7)	0,89
N3 (%)	17 (12,2-44,2)	20,7 (15,1-39,7)	0,09
REM (%)	19,4 (2,6-33,8)	17,8 (12,8-28,3)	0,87
IAH (eventos/hora)	7,3 (0-67,7)	3,3 (0,1-10,8)	0,12
Nº de apneias obstrutivas	2 (0-45)	1 (0-23)	0,18
Nº de apneias centrais	1 (0-20)	4 (0-34)	0,24
Nº de apneias mistas	1 (0-6)	1(0-6)	0,87
Nº de hipopneias	38 (0-278)	20 (0-36)	0,06
SpO <sub>2</sub> média (%)	93,6 (78,7-97)	95 (90-96)	<b>0,02</b>
SpO <sub>2</sub> mínima (%)	80 (67-92)	84 (80-89)	0,09
SpO <sub>2</sub> <90% (minutos)	7,6 (0-410,2)	1,5 (0-124,3)	0,16
SNAP-IV – (Nº de positivos/total – (%))	8/29 (27,5)	5/11(45)	0,05
SCR	8 (1-16,75)	9 (0-20,75)	0,84

Dados apresentados em mediana (valor máximo – valor mínimo), com resultados significativos para  $p < 0,05$ . Os valores de p em negrito indicam significância estatística.

Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; IAH – índice de apneia e hipopneia; IMP – *imprinting*; LREM – latência para o sono REM; N1 - estágio 1 do sono NREM; N2 – estágio 2 do sono NREM; N3 – estágio 3 do sono NREM; REM – movimento rápido dos olhos; SCR – *sleep clinical record*; SNAP-IV - questionário Swanson, Nolan e Pelham, versão IV; SpO<sub>2</sub> – saturação de oxi-hemoglobina.

### 5.8.2 Cirurgia

Dentre os 40 pacientes estudados, 19 (47,5%) haviam realizado cirurgia de adenoidectomia e/ou amigdalectomia previamente a avaliação. Em cada grupo, a representação de operados por porcentagem foi de 63,1% (12/19) no grupo DEL, 31,2% (5/16) no grupo DUM e 40% (2/5) no grupo IMP.

Na análise de comparação entre os subgrupos de pacientes operados (19/40) versus não operados, observamos diferenças significativas nas variáveis número de hipopneias ( $p=0,02$ ) e IAH ( $p=0,04$ ). Ambas apresentaram valores maiores no subgrupo de operados em comparação ao subgrupo de não operados. Na tabela 11

apresenta-se os dados das medianas (valor encontrado máximo - mínimo) para os subgrupos de operados e não operados.

**Tabela 11 - Comparação dos subgrupos de pacientes com cirurgia e sem cirurgia prévia**

Variável	Com cirurgia (n=19) (12 DEL/5 DUM/2 IMP)	Sem cirurgia (n=21) (7 DEL /11 DUM/3 IMP)	p-valor
Idade (anos)	11(4-21)	10 (5-18)	0,13
LREM (minutos)	98(52-254,5)	80,5(59-308)	0,07
N1 (%)	7,1(0,6-16,3)	5,5 (1,1-16,4)	0,21
N2 (%)	52,3(37-72,4)	51,8 (29-67,7)	0,66
N3 (%)	20,1 (13-44,2)	21,2 (12-39,7)	0,62
REM (%)	19,2 (0-26,1)	19,1 (2,6-34,5)	0,54
IAH (eventos/hora)	7,4 (1-36,6)	4,1 (0-67,7)	<b>0,04</b>
Nº de apneias obstrutiva	1 (0-52)	1 (0-15)	0,51
Nº de apneias centrais	4 (0-20)	1 (0-34)	0,29
Nº de apneias mistas	0,5(0-6)	1(0-6)	0,69
Nº de hipopneias	38 (4-199)	18 (0-278)	<b>0,02</b>
SpO <sub>2</sub> média (%)	94 (82-97)	94 (78,7- 97)	0,54
SpO <sub>2</sub> mínima (%)	84,5 (39- 92)	82 (67-92)	0,81
SpO <sub>2</sub> <90% (minutos)	7,15 (0-410,2)	3,7 (0,1-244,4)	0,97
SNAP-IV - (Nº de positivos/total – (%))	9/19 (47)	4/21 (19)	0,05
SCR	10,75 (0-20,75)	6,5 (0-18,75)	0,24

Dados apresentados em mediana (valor máximo – valor mínimo), com resultados significativos para  $p < 0,05$ . Os valores de p em negrito indicam significância estatística.

Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; IAH – índice de apneia e hipopneia; IMP – *imprinting*; LREM – latência para o sono REM; N1 - estágio 1 do sono NREM; N2 – estágio 2 do sono NREM; N3 – estágio 3 do sono NREM; REM – movimento rápido dos olhos; SCR – *sleep clinical record*; SNAP-IV - questionário Swanson, Nolan e Pelham, versão IV; SpO<sub>2</sub> – saturação de oxi-hemoglobina.

## **6. Discussão**

---

Os 40 pacientes SPW estudados - população significativa para uma doença rara - foram confirmados por testes genéticos e distribuídos de acordo com a mutação entre os grupos DEL e DUM em sua maioria, e em menor quantidade no grupo IMP. Essa frequência de distribuição está concordante com a ocorrência das mutações relatada na literatura, sendo o IMP a forma de apresentação mais rara, com somente 1-3% de causa da SPW.<sup>(72)</sup>

A população de SPW apresenta alterações clínicas do sono e polissonográficas mais frequentes que a população geral,<sup>(48)</sup> e a principal hipótese analisada neste estudo foi se os diferentes mecanismos genéticos da SPW poderiam apresentar características fenotípicas distintas quando se avalia o sono desses pacientes entre os grupos.

Os grupos geneticamente determinados foram pareados entre si, admitindo características demográficas como idade, sexo, IMC, *z score*, os quais foram semelhantes entre si, permitindo-nos comparar os pacientes, sem que esses fatores interferissem na análise de outras variáveis.

Estudos anteriores compararam características do sono de pacientes SPW com controles da mesma faixa etária.<sup>(32, 73)</sup> Lin et al. (2007),<sup>(26)</sup> estudaram 30 pacientes que realizaram PSG tipo 1 de rotina, mesmo sem relatarem queixas específicas de sono. Os principais achados na população SPW foram: baixa ES, menores níveis de SpO<sub>2</sub> mínima, redução da LREM, períodos mais prolongados com SpO<sub>2</sub> <90% e aumento do IDR, porém os pacientes não foram avaliados por mecanismo genético.

Em nossa população, observamos uma elevada prevalência de DRS com 90% dos pacientes sendo diagnosticados com AOS por critérios polissonográficos. Na distribuição de acordo com a gravidade da AOS, observamos uma maior prevalência de casos graves no grupo IMP, com 40% dos casos, seguido do grupo DEL com 31,5% dos casos, e finalmente o grupo DUM, com somente 12,5% dos casos. Nesse contexto, é importante salientar que o grupo IMP apresentou 5 pacientes avaliados, favorecendo uma elevada prevalência de casos graves neste grupo devido ao reduzido tamanho amostral. Entretanto, quando comparamos os grupos DEL e DUM, os quais possuem número semelhante de pacientes, podemos notar uma maior tendência de AOS acentuada no grupo DEL.

A elevada prevalência da AOS na SPW é apontada na literatura em vários estudos. Sedky et al. (2014),<sup>(45)</sup> realizaram uma revisão sistemática com inclusão de 14 artigos, totalizando 224 crianças e/ou adolescentes SPW, comprovando com PSG

uma prevalência de AOS de 79%, sendo a gravidade distribuída em 53% leve, 22% moderada e 24% grave. Sedky et al. (2014)<sup>(45)</sup> não encontraram diferenças de gravidade e prevalência de AOS entre os genótipos de SPW.

Ao realizar a revisão da literatura, identificamos poucos autores que focaram seus objetivos em relatar as diferenças fenotípicas polissonográficas entre os genótipos na SPW. Entretanto, Vgontzas et al. (1996)<sup>(42)</sup> foi um dos primeiros autores que descreveu a relação entre as anormalidades do sono em diferentes genótipos em uma pequena amostra de 8 pacientes com SPW confirmados geneticamente (5 DEL e 3 DUM). Os achados encontrados foram que a SED e LREM precoce foram mais comuns no grupo DEL do que no grupo DUM. Esse achado inédito caracterizaria o subtipo DEL com maior semelhança ao espectro de narcolepsia, mas ainda com necessidade de comprovação por mais estudos. No entanto, nosso estudo, mesmo com um número maior de pacientes, não obteve resultados polissonográficos ou de história clínica que corroborassem essa hipótese.<sup>(74)</sup>

Vgontzas et al. (1996)<sup>(42)</sup> despertaram a hipótese de que pode haver diferenças entre fenótipos de sono dentro da SPW, mas apresentou limitação em relação a amostra ser pequena e ter incluído faixas etárias muito diferentes. O próprio autor reforça a ideia de que novos estudos sejam realizados para ser comprovada essa hipótese inicial aventada. Vgontzas et al. (1996)<sup>(42)</sup> ainda inferem, neste mesmo artigo, após análises estatísticas, que a SED e a LREM precoce são independentes da frequência e gravidade das anormalidades respiratórias, reforçando ainda mais o peso do padrão genético em determinar essas características.<sup>(74)</sup>

Mantendo a discussão sobre as alterações polissonográficas, a redução da LREM descrita como característica importante na população SPW, não foi encontrada na amostra do nosso estudo. Na avaliação da arquitetura do sono, quando comparamos os três grupos, identificamos somente uma diferença estatisticamente significativa nas variáveis TTS ( $p=0,02$ ) e na porcentagem de sono REM ( $p=0,04$ ). A diferença estatística em relação ao TTS não permite importantes conclusões da comparação dos grupos, pois essa variável polissonográfica depende de fatores particulares de tempo de cama, duração do exame de PSG e hábitos de ciclo circadiano dos indivíduos avaliados.

O espectro de narcolepsia é extensamente relatado na população SPW, e Camfferman et al. (2008)<sup>(34)</sup> destacam a disfunção hipotalâmica como a explicação mais aceita para as alterações do sono REM na SPW. Segundo os autores, o

hipotálamo é responsável pelas alternâncias dos ciclos de sono REM e NREM, e sua disfunção causaria as possíveis anormalidades na redução da LREM, presença de sono REM precoce no TMLS, redução dos intervalos entre blocos de sono REM (<70 minutos), e a redução da porcentagem de sono REM. Uma outra explicação alternativa seria a disfunção na secreção dos hormônios orexina/hipocretina nos pacientes SPW, pois os neurônios secretores estão localizados na região do hipotálamo lateral e estariam com seu funcionamento afetado na SPW.<sup>(75)</sup>

Em nosso estudo, tivemos limitação na comprovação dessas teorias, pois encontramos apenas discretas alterações na arquitetura do sono e nas características relacionadas ao sono REM. Ao avaliarmos a LREM na população SPW, observamos que não houve aumento geral da média de latência (LREM média= 102,7 minutos). Quando avaliados os grupos, identificamos valores dentro da normalidade, observando somente um discreto aumento no grupo DEL: LREM médio no DEL (115,7 minutos), LREM médio DUM (102,02 minutos) e LREM médio IMP (90,5 minutos). Não houve diferença estatística quando os grupos foram comparados entre si ( $p= 0,74$ ). Em relação a comparação da quantidade do sono REM, identificamos diferença estatística entre os grupos quando avaliamos a porcentagem de sono REM ( $p=0,04$ ). Esse achado, contudo, não foi acompanhado de outras alterações tanto em história clínica quanto em escala de sonolência, quando dividido por subgrupos. Portanto, o consideramos um achado isolado, que inclusive pode sofrer influência de fatores volitivos e do ambiente.<sup>(76)</sup>

Os pacientes SPW são mais sonolentos que a população geral da mesma faixa etária, e as causas dessa característica clínica têm explicações multifatoriais.<sup>(75)</sup> A teoria das alterações da arquitetura de sono REM poderia justificar esses casos de SED, bem como o quadro clínico ser relacionado as alterações de DRS, como hipoventilação/hipóxia e conseqüente fragmentação do sono nesses pacientes.<sup>(33)</sup> Acreditamos que as duas hipóteses são possíveis de influenciar conjuntamente o padrão de hipersonolência nesses pacientes.

Na amostra estudada, foi aplicada a ESE adaptada para faixa etária infantil,<sup>(15, 32, 63)</sup> com resultado de elevada taxa geral de positividade para SED (75%), achado este concordante com a literatura. Nos três tipos de mecanismo genético, observamos elevadas taxas de positividade da ESE (73% no subgrupo DEL, 81,2% no subgrupo DUM e 60% no subgrupo IMP), e não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos.

Outro instrumento que foi utilizado para avaliar a SED foi a EDSC, entretanto não identificamos altas taxas de positividade de manifestações clínicas de SED quando aplicamos este questionário. Acreditamos que isso reflete a não acurácia da EDSC em nossa população para identificar a SED, e o fato de suas respostas dependerem de relatos de acompanhantes também pode prejudicar a exatidão dessas.

Em relação aos outros domínios avaliados pela EDSC em SPW, nossa amostra apresentou maior positividade na pontuação da escala relacionadas aos domínios DRS e hiper-hidroscopia na população SPW, quando comparados a um grupo controle em dado previamente publicado aos nossos achados.<sup>(10)</sup> E nessa avaliação mais atual, considerando o mecanismo genético, quando comparamos os três diferentes grupos entre si notamos que eles são diferentes no domínio transtornos do despertar ( $p=0,02$ ). Consideramos que patologias do sono que cursam com fragmentação do sono, como as parassonias do sono NREM, podem se manifestar de forma peculiar em cada grupo de mutação.

Ainda sobre a avaliação com questionários, o SCR foi aplicado para guiar a nossa avaliação clínica e de exame físico com foco em DRS. O SCR é um escore validado e utilizado na língua inglesa, mas que ainda não possui tradução e adaptação cultural para a língua portuguesa e população brasileira. Nós justificamos o uso desse instrumento por ser um protocolo que facilita a comparação entre as variáveis analisadas. Um estudo em população brasileira utilizando este instrumento na avaliação da população pediátrica, comparou crianças brasileiras com a população italiana do artigo original.<sup>(64)</sup> Foi verificado que os valores do SCR das crianças brasileiras são em média, maiores que os da população de crianças italianas, e que as crianças obesas brasileiras possuem maiores valores para o escore aplicado. O estudo ainda detalha que as crianças brasileiras apresentam mais alterações anatômicas relacionadas a hipertrofia de tonsilas, mal oclusão dentária e alterações em posição de palato.<sup>(64)</sup>

Os resultados do SCR na nossa população apresentaram alta taxa de positividade (67,5%), indicando que a nossa amostra de SPW tem elevada probabilidade de AOS, dado que foi confirmado pelo exame padrão ouro de PSG tipo 1.

A PSG tipo 1 confirmou na população estudada uma taxa de AOS de 90%. Todos os grupos apresentaram elevada prevalência de positividade para DRS, não

havendo diferença estatística entre os grupos, resultado semelhante ao encontrado na literatura por Lu et al. (2020).<sup>(32)</sup> Os fatores de risco já mencionados na literatura para a elevada prevalência de AOS nessa população são a obesidade, o aumento de deposição de gordura na região cervical, aumento de tecidos de partes moles em VAS até alterações craniofaciais.<sup>(32, 62)</sup> É importante salientar que as características anatômicas são importantes e determinantes para as alterações de DRS.<sup>(48)</sup> Em nosso estudo, realizamos uma avaliação detalhada com exame físico por otorrinolaringologista e nasofibrolaringoscopia com o objetivo de observar dinamicamente a anatomia de VAS, e o padrão de obstrução de VAS em cada grupo de mutação.

Os nossos achados anatômicos na nasofibrolaringoscopia não mostraram aumento significativo de amígdalas e/ou adenoide nos grupos avaliados. Esse achado reduz a interferência da obstrução por tecidos linfóides ser a responsável por causar alterações nos resultados do exame de PSG, e garante maior segurança no acompanhamento desses pacientes em uso de GH.

No tratamento da obesidade na SPW é recomendado, em alguns casos, o uso do GH, pois esse hormônio apresenta vários benefícios para o desenvolvimento das crianças; como efeitos positivos na linha de crescimento, consumo adequado de energia basal, maior tolerância ao exercício, diminuição da liberação de gordura, melhora da densidade óssea, otimização do perfil lipídico, funções físicas e cognitivas.<sup>(77)</sup> A maioria dos nossos pacientes avaliados estavam em uso de GH (80%) durante a realização da PSG tipo 1 e durante a avaliação clínica, mostrando a uniformidade da amostra estudada e a importância do uso desse hormônio no tratamento da SPW.

Aycan e Bas (2014)<sup>(28)</sup> reforçam o início precoce da terapia com GH para otimização dos seus efeitos. A idade de início da terapia com GH na amostra estudada apresentou grande variabilidade, desde cinco meses de vida até 11 anos de idade, logo não foi possível uma avaliação estatística de correlação em início de terapia com GH e seus efeitos ao longo do tempo de uso no exame de PSG tipo1. A avaliação otorrinolaringológica é recomendada no início do tratamento com GH e durante o seguimento para pesquisa de eventual hipertrofia de tecidos moles estimulada pelo uso do hormônio.<sup>(24)</sup>

Em nossa amostra, observamos baixa frequência de aumento de tecido adenoamigdaliano (10%), e 47,5% com histórico de cirurgia. Esse dado evidencia o

rigoroso acompanhamento desses pacientes SPW no nosso serviço de referência multidisciplinar. Essa característica da amostra é importante de ser destacada, pois garante que a hipertrofia de tecidos linfóides como amígdalas e adenoide não irão influenciar na prevalência de DRS, reduzindo a interferência de fatores anatômicos e deixando os grupos mais homogêneos entre si para comparação do subtipo genético após a abordagem cirúrgica. A distribuição de operados foi de 30% (12/40) do grupo DEL, 12,5% (5/40) do grupo DUM e 20% (2/5) do grupo IMP na amostra de 40 pacientes avaliados. Essa frequência reforça o maior impacto da AOS no grupo DEL, com necessidade de intervenções terapêuticas mais invasivas.

Na comparação entre pacientes SPW operados *versus* não operados, identificamos diferença estatística nas variáveis polissonográficas para quantidade de hipopneias ( $p=0,02$ ) e na gravidade do IAH ( $p=0,04$ ), demonstrando a correta indicação da realização de abordagem cirúrgica, pois o grupo dos operados demonstraram maior gravidade para parâmetros respiratórios. Esse dado reforça a importância do seguimento contínuo com PSG e avaliação clínica mesmo após ter sido realizado amigdalectomia no caso de pacientes com SPW pelo risco de AOS persistente.<sup>(78)</sup> Outros fatores de risco, como a hipotonia muscular e as alterações craniofaciais,<sup>(79)</sup> podem justificar esse achado, mas não foram avaliados na amostra. Futuras pesquisas com foco nessas características importantes acrescentarão muito conhecimento na fisiopatologia dos DRS na SPW.

A população geral de SPW em nossa amostra apresenta alta taxa de prevalência de obesidade (72,5%). Ao compararmos na amostra estudada o subgrupo de obesos ( $z\ score \geq 2$ ) com os não obesos ( $z\ score < 2$ ), observamos que a  $SpO_2$  média do subgrupo obeso é inferior ao subgrupo não obeso. Esse dado apresenta diferença estatística ( $p=0,02$ ). Esse nosso dado reforça dados já encontrados na literatura, como o de Wong et al. (2022)<sup>(62)</sup> que também demonstrou uma maior gravidade de AOS e hipóxia correlacionadas com o maior grau de obesidade dos casos.

Uma limitação técnica do nosso estudo foi não realizarmos capnometria exalada durante o exame de PSG. Na avaliação da hipóxia e hipercapnia em crianças com síndromes que cursam com hipotonia, esse parâmetro respiratório é importante durante a monitorização do sono.<sup>(50)</sup> Para suprir a ausência de avaliação de capnometria exalada, foram realizadas avaliação diretas por gasometria arterial no período da vigília como complementação diagnóstica. Na avaliação gasométrica em

vigília percebemos que nossa população SPW não expressa alterações importantes relacionadas a baixos valores de SpO<sub>2</sub> e não se apresentam como retentores crônicos de CO<sub>2</sub>. Os três grupos não apresentaram diferenças significativas entre si para características gasométricas, evidenciando um padrão semelhante de comportamento de gases sanguíneos.

Outra limitação do nosso estudo foi que os nossos pacientes coletados, embora de forma sistemática pelos mesmos avaliadores, advêm de uma amostra clínica de “dados de vida real” em serviço terciário de saúde. Devido a esse fator, observamos casos que não conseguiram ou permitiram realizar os exames de nasofibrolaringoscopia e/ou gasometria arterial, e alguns exames de PSG precisaram ser excluídos por baixa qualidade durante a sua realização. Outro fator limitante observado foi durante a aplicação de escalas e questionários na população pediátrica devido à baixa compreensão do que é perguntado. A pesquisadora aplicou os instrumentos com linguagem clara e objetiva, mas o nível de entendimento dos pais para as respostas foi variável, sofrendo interferência do grau de escolaridade ou conhecimento sobre padrão de sono/comportamento da criança avaliada.

## **7. Conclusões**

---

Nesse estudo, foi avaliada uma amostra robusta e representativa dentro da população de crianças e adolescentes portadores da SPW. A análise do perfil do sono nesta população SPW foi minuciosa e especializada, com realização de exames complementares e avaliações multidisciplinares dentro de um serviço público terciário de saúde.

A taxa de AOS foi elevada na população geral estudada, porém na comparação polissonográfica entre os três tipos de mecanismos genéticos definidores da SPW, não se identificou diferenças significativas que possibilitassem distingui-los entre fenótipos de arquitetura do sono ou de distúrbios do sono específico. No entanto, é importante ressaltar a tendência no grupo DEL em apresentar maior concentração de AOS grave.

O estudo demonstrou que a obesidade desempenha um papel negativo no padrão de oximetria durante o sono na SPW, com o subgrupo de obesos apresentando níveis mais baixos de SpO<sub>2</sub> média. Não foram observadas alterações significativas na arquitetura do sono, como a diminuição da LREM ou padrões semelhantes à narcolepsia.

No melhor do nosso conhecimento, a aplicação do conjunto de questionários para avaliar o sono e comportamento em uma população SPW foi realizada de forma inédita. Essa abordagem permitiu guiar a avaliação clínica e estratificar os dados. Foi observada alta taxa de SED pela ESE e alto risco de AOS pelo SCR, esse último confirmado com a PSG tipo 1. A avaliação com questionários não diferiu estatisticamente entre os grupos de mutação.

No exame físico e na avaliação da nasofibrolaringoscopia, foi observada baixa prevalência de hipertrofia adenotonsilar, possibilitando o uso seguro do GH, tratamento habitualmente benéfico nesses pacientes. Essa informação reforça a importância do atendimento integral e seguimento multidisciplinar como o realizado em nosso serviço.

Os pacientes que foram abordados cirurgicamente apresentaram de forma estatisticamente significativa piores IAH e quantidade de hipopneias que os não operados, possivelmente pela maior gravidade dos pacientes que necessitaram de cirurgia, demonstrando que os pacientes SPW apresentam diferentes fatores de risco para os DRS. O achado também pode sugerir a necessidade de intervenção de forma mais precoce nesse perfil de paciente, além de valorizar a utilidade do seguimento polissonográfico mesmo nos pacientes já abordados cirurgicamente.

Na avaliação dos gases sanguíneos em vigília não identificamos alterações importantes relacionadas a hipoventilação no grupo estudado.

O seguimento regular dos pacientes SPW com foco nos distúrbios do sono é fundamental para o sucesso do tratamento e qualidade de vida dessas crianças e adolescentes. Nossos resultados não demonstraram importantes diferenças significativas de características do sono entre os genótipos conhecidos da SPW. Futuros estudos que comparem os três mecanismos de mutação são recomendados, no intuito de conhecer profundamente como se comportam os fenótipos de sono na SPW, facilitando avaliações de triagem e intervenções cada vez mais precoce para essas desordens nessa população.

## **8. Anexos**

---

## ANEXO I - Aprovação no Comitê de Ética



### PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

#### DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

**Título da Pesquisa:** A INTERAÇÃO ENTRE ANATOMIA DE VIAS AÉREAS SUPERIORES, FENÓTIPO CLÍNICO DO SONO, ACHADOS POLISSONOGRÁFICOS E PADRÃO GENÉTICO NA SÍNDROME DE PRADER-WILLI

**Pesquisador:** Durval Damiani

**Área Temática:**

**Versão:** 1

**CAAE:** 08323219.0.0000.0068

**Instituição Proponente:** Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

**Patrocinador Principal:** Financiamento Próprio

#### DADOS DO PARECER

**Número do Parecer:** 3.241.078

#### **Apresentação do Projeto:**

Este projeto visa analisar a interação entre a anatomia das vias aéreas e o fenótipo clínico e genético da Síndrome de Prader Willi (SPW).

#### **Objetivo da Pesquisa:**

O objetivo principal desta pesquisa é de Realizar descrição fenotípica craniofacial e de via aérea superior baseado em anamnese, exame físico, nasolaringoscopia e avaliação cefalométrica, nos subtipos de mutação de crianças e adolescentes com diagnóstico e seguimento de SPW.

#### **Avaliação dos Riscos e Benefícios:**

Os riscos são pequenos entretanto alguns procedimentos podem apresentar desconforto como a coleta de sangue, assim como a nasofibrofaringoscopia.

#### **Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:**

A pesquisa é bem elaborada e exequível.

#### **Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:**

Abaixo na recomendação.

#### **Recomendações:**

Algumas adequações aos termos são necessárias: 1. O termo designado a crianças de 7 a 12 anos chama-



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.241.078

todos os termos deve ser descrito que a coleta de sangue provoca pequeno desconforto doloroso e que pode resultar eventualmente pequeno hematoma. 3. Devem ser descritos em todos os termos que a nasofibrofaringolaringoscopia pode apresentar desconforto 'a passagem da fibra no nariz, assim como sensação de cócegas ou espirros, além de ser claro o desconforto faríngeo provocado pela diminuição da sensibilidade faríngea pelo uso de lidocaína. 3. A polissonografia deve ser descrito como exame de noite inteira onde serão aplicados fios na cabeça e cintas e dispositivos próximo do nariz. 4. Colocar a realização do exame de imagem: radiografia panorâmica e no termo dos pais descrever que é um exame em que se aplica pequena dosagem de radiação.

#### **Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Sem pendências mas com recomendações descritas acima.

#### **Considerações Finais a critério do CEP:**

Em conformidade com a Resolução CNS nº 466/12 – cabe ao pesquisador: a) desenvolver o projeto conforme delineado; b) elaborar e apresentar relatórios parciais e final; c) apresentar dados solicitados pelo CEP, a qualquer momento; d) manter em arquivo sob sua guarda, por 5 anos da pesquisa, contendo fichas individuais e todos os demais documentos recomendados pelo CEP; e) encaminhar os resultados para publicação, com os devidos créditos aos pesquisadores associados e ao pessoal técnico participante do projeto; f) justificar perante ao CEP interrupção do projeto ou a não publicação dos resultados.

#### **Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:**

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_1276485.pdf	19/02/2019 07:08:38		Aceito
Folha de Rosto	FR_DURVAL_DAMIANI_8092.pdf	19/02/2019 07:05:52	Durval Damiani	Aceito
Outros	Exequibilidade.PDF	14/02/2019 06:49:46	Durval Damiani	Aceito



USP - HOSPITAL DAS  
CLÍNICAS DA FACULDADE DE  
MEDICINA DA UNIVERSIDADE



Continuação do Parecer: 3.241.078

Outros	declara_executante_outra_instituicao.pdf	14/02/2019 06:37:03	Durval Damiani	Aceito
Outros	declara_compromisso_thereza.pdf	14/02/2019 06:36:14	Durval Damiani	Aceito
Outros	declara_anuencia.pdf	14/02/2019 06:35:45	Durval Damiani	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tale_7_12_anos.doc	14/02/2019 06:35:05	Durval Damiani	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tale_7_12_anos.pdf	14/02/2019 06:34:48	Durval Damiani	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tale_13_18anos.docx	14/02/2019 06:34:23	Durval Damiani	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tale_13_18anos.pdf	14/02/2019 06:34:08	Durval Damiani	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_pais.doc	14/02/2019 06:33:48	Durval Damiani	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	tcle_pais.pdf	14/02/2019 06:33:29	Durval Damiani	Aceito
Cronograma	cronograma.doc	14/02/2019 06:32:59	Durval Damiani	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	projeto_doutorado_spw.docx	14/02/2019 06:28:23	Durval Damiani	Aceito
Outros	Proj_aprova_SGP_CONDEP_1478.pdf	06/02/2019 12:40:50	Durval Damiani	Aceito

**Situação do Parecer:**

Aprovado

**Necessita Apreciação da CONEP:**

Não



Continuação do Parecer: 3.241.078

SAO PAULO, 03 de Abril de 2019

---

**Assinado por:**  
**Joel Faintuch**  
**(Coordenador(a))**

## ANEXO II - Termo de consentimento livre e esclarecido

### HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO- HCFMUSP

**TÍTULO DO ESTUDO:** “A Interação entre anatomia de via aérea superior, fenótipo clínico do sono, achados polissonográficos e padrão genético na síndrome de Prader Willi”.

**NOME DA INSTITUIÇÃO:** Instituto da Criança – HCFMUSP

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** Dr. Durval Damiani

**TELEFONE:** (11) 2661-8833

Nós gostaríamos de explicar a você sobre um estudo especial. O seu médico, seu pai, sua mãe e/ou a pessoa que cuida de você considera sua participação neste estudo importante para conseguirmos entender melhor as alterações do seu sono que podem estar relacionada com a Síndrome de Prader Willi. Podem acontecer várias alterações tanto no seu sono afetando também o seu dia a dia, comportamentos, desempenho na escola, roncos relacionados com esta síndrome. Além da explicação do médico responsável pelo estudo e deste documento, queremos que você tire todas as dúvidas que tiver. Você pode fazer perguntas a qualquer momento.



#### O que é esse estudo?

Estamos fazendo este estudo para podermos melhorar o tratamento de crianças e adolescentes com Síndrome de Prader Willi. Para isso, vamos pesquisar alterações do sono, respiração e comportamento em crianças e adolescentes que tenham Síndrome de Prader Willi.



#### O que acontecerá neste estudo?

Antes de mais nada, a equipe do estudo vai explicar tudo a você. Você poderá fazer perguntas para ver se você entendeu tudo. Se você concordar em participar do estudo vamos copiar as informações do seu prontuário e as informações dos exames de sangue, polissonografia (exame do sono) , nesse exame colocaremos fio colados na cabeça, cinta no peito e uma sonda fina perto do nariz, também vamos conversar com questionários sobre o sono, comportamento, sonolência, você também fará um exame que filma o nariz e a garganta por dentro e fará um raio X dos dentes.

Também vamos coletar 4 ml de sangue (aproximadamente uma colher de sobremesa) para pesquisar alterações no oxigênio.

#### Vai doer?

A coleta do sangue será realizada preferencialmente junto com os outros exames que você já colhe de rotina. Pode haver uma pequena dor na hora da punção, e depois da punção, o local pode ficar um pouco dolorido, vermelho e/ou arroxeadado. Essas alterações passam logo. O exame da filmagem do nariz por dentro pode dar um leve desconforto e sensação de cócegas no nariz no momento que a câmera passa dentro do nariz, mas colocaremos umas gotinhas no nariz para aliviar essa sensação. Essas gotinhas diminuem a sensibilidade da garganta por alguns minutos.



#### E se eu tiver mais dúvidas?

Não se preocupe. Se você tiver alguma dúvida, não tenha medo de conversar com os médicos e enfermeiras, eles não ficarão chateados. Se você preferir, pode perguntar para seu pai, sua mãe ou para a pessoa que cuida de você.



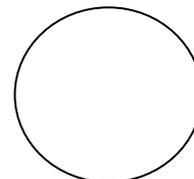
### Por quanto tempo eu vou participar?

Enquanto você estiver acompanhando no Instituto da Criança e/ou enquanto durar o estudo.

Obrigado por ouvir esta explicação e este documento você vai levar para casa.

Se você entendeu o que o médico te explicou, e se você quiser, pode escrever seu nome abaixo ou desenhar uma carinha feliz no círculo abaixo.

Seu nome \_\_\_\_\_



A criança disse que entendeu a explicação, mas não quis ou não é capaz de escrever ou desenhar a carinha feliz.

O médico que explicou este estudo precisa assinar abaixo:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação neste estudo.

Nome em letra de forma \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Depois de completado, uma via para os Pais / Tutor e outra via para o médico do estudo.

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-  
HCFMUSP**

**TERMO DE ASSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO – 13 a 18 anos**

### DADOS SOBRE A PESQUISA

1- TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: **“A INTERAÇÃO ENTRE ANATOMIA DE VIAS AREAS SUPERIORES, FENÓTIPO CLÍNICO DO SONO, ACHADOS POLISSONOGRÁFICOS E PADRÃO GENÉTICO NA SÍNDROME DE PRADER WILLI”.**

2- **PESQUISADOR RESPONSÁVEL:** DR. DURVAL DAMIANI  
CARGO/FUNÇÃO: MÉDICO RESPONSÁVEL DO SERVIÇO DE ENDOCRINOPEDIATRIA DO ICR-  
HC/FMUSP. CRM: 21809  
UNIDADE HC/FMUSP: INSTITUTO DA CRIANÇA

### 3- EQUIPE DE PESQUISA:

- a. DRA. LETICIA MARIA SANTORO FRANCO AZEVEDO SOSTER  
CARGO: MÉDICA NEUROLOGIAPEDIÁTRICA E MEDICINA DO SONO DO ICR-  
HC/FMUSP/ FUNÇÃO: COORDENADORA DO LABORATÓRIO DO SONO /CRMSP:  
122.544

- b. DRA. THEREZA LEMOS DE OLIVEIRA QUEIROGA/ CARGO: ALUNA PÓS-GRADUAÇÃO ICR-HC/FMUSP/ FUNÇÃO: OTORRINOLARINGOLOGISTA E MÉDICA DO SONO/ CRMSP:166.339

**TÍTULO DO ESTUDO:** A INTERAÇÃO ENTRE ANATOMIA DE VIAS AREAS SUPERIORES, FENÓTIPO CLÍNICO DO SONO, ACHADOS POLISSONOGRÁFICOS E PADRÃO GENÉTICO NA SÍNDROME DE PRADER WILLI

**NOME DA INSTITUIÇÃO:** Instituto da Criança - HCFMUSP

**INVESTIGADOR PRINCIPAL:** DR. DURVAL DAMIANI

**TELEFONE:** (11) 2661-8690

### **1. Por que estamos conversando com você?**

Gostaríamos de explicar a você sobre um estudo que estamos realizando. O seu médico, seu pai, sua mãe e/ou a pessoa que cuida de você considera sua participação neste estudo importante e concordou com sua participação nele, para entender melhor as alterações no sono e sua respiração que podem estar relacionados a síndrome de Prader Willi. Antes de você começar a participar do estudo, é importante que você leia e entenda por que este estudo está sendo feito e quais os procedimentos dele.

### **2. Por que estamos realizando este estudo?**

Estamos fazendo este estudo para podermos saber se você e outras crianças tem alterações do sono e do espaço para respiração e se elas podem causar algum problema no seu sono, no seu dia a dia, e no seu comportamento. Além disso, poderemos planejar formas de controlar e contornar possíveis alterações detectadas.

### **3. O que acontecerá neste estudo?**

Antes de mais nada, a equipe do estudo vai explicar tudo a você. Você poderá fazer perguntas para ver se você entendeu tudo. Se você concordar em participar do estudo, vamos conversar sobre alguns problemas de sono, copiar as informações do seu prontuário, fazer umas perguntas de alguns questionários, colher um pouquinho de sangue, 4 ml (quantidade de uma colher), este exame pode doer um pouco na hora da coleta e pode ficar uma manchinha roxa no braço alguns dias após. Você também fará a radiografia panorâmica, que é um raio X dos dentes e um exame que filma seu nariz e garganta por dentro, este exame pode gerar um leve desconforto no nariz, até mesmo sensação de cócegas, para diminuir essa sensação colocamos umas gotinhas de medicação, mas esse remédio por diminuir a sensibilidade da sua garganta por alguns minutos. Você também fará o exame do sono, durante a noite. Neste exame são colados fio na sua cabeça, passada uma cinta no seu peito e colocado uma sonda perto do seu nariz.

### **4. Eu tenho que participar?**

O médico pesquisador conversou com seus pais sobre este estudo e eles consideraram que pode você colaborar. Caso aconteça qualquer coisa durante o estudo, fale com o médico pesquisador e/ou seus pais. Eles irão avaliar e decidir se o melhor é que você continue fornecendo seus dados para o estudo ou não e até mesmo se o estudo parar mais cedo por qualquer motivo.

Participando deste estudo, você receberá essa folha de informações para guardar e deverá assinar esse documento para confirmar que você entendeu a explicação do médico sobre este estudo.

### **4. Sentirei dor ou incômodo ao participar do estudo?**

Este procedimento é totalmente indolor e representa pouco ou nenhum risco para a sua saúde. Você não terá NENHUM custo ao participar deste estudo.

## 6. Quem saberá que eu estou participando do estudo?

Apenas as pessoas que trabalham no estudo saberão que você está participando dele. Todas as crianças/ adolescentes no estudo terão um número especial para identificação. Seu nome **não** será usado nas informações enviadas para fora do centro de pesquisa.

## 7. Alguém mais verificou se o estudo está adequado para ser realizado?

Antes de começar o estudo, um grupo de pessoas (grupo chamado “Comitê de Ética em Pesquisa”) se reuniu para discutir o estudo e garantir que ele é seguro.

## 8. E se eu tiver mais dúvidas?

Você pode fazer perguntas a qualquer momento. Você pode perguntar agora ou depois. Você pode conversar com seus pais ou com o médico do estudo

Aqui está o nome e o número de telefone do médico que vai executar o projeto: Dra. Thereza Lemos de Oliveira Queiroga, que pode ser encontrado no endereço Av. Dr. Enéas de Carvalho Aguiar, 647 - Telefone (11) 2661-8690/ (11) 2661-8817. Se você tiver alguma pergunta sobre a ética da pesquisa, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) – Rua Ovídio Pires de Campos, 225 – 5º andar – tel.: 2661-7585; 2661-1548; 2661-1549, de segunda a sexta feira das 7:00h às 16:00h. E-mail: [cappesq.adm@hc.fm.usp.br](mailto:cappesq.adm@hc.fm.usp.br).

## 9. Por quanto tempo eu vou participar?

O tempo da sua participação no estudo será apenas para a permissão para realizarmos algumas perguntas, os questionários, fazer os exames de sono, filmagem do nariz e garganta, raio x dos dentes e um exame de sangue.

Obrigado por ouvir esta explicação e este documento você vai levar para casa.

Se você entendeu a explicação do médico sobre o estudo, você pode escrever seu nome abaixo:

Seu nome \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

Assinatura: \_\_\_\_\_

O médico que explicou este estudo precisa assinar abaixo:

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente para a participação neste estudo.

Nome em letra de forma \_\_\_\_\_

Assinatura \_\_\_\_\_ Data \_\_\_\_\_

---

Depois de completado, uma via para os Pais / Tutor e outra via para o médico do estudo.

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA**

NOME:.....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: ..... SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO .....

Nº ..... APTO:..... BAIRRO: .....

CIDADE ..... CEP:.....

TELEFONE: DDD (.....) .....

**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO RESPONSÁVEL LEGAL**

RESPONSÁVEL LEGAL .....

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.) .....

DOCUMENTO DE IDENTIDADE:..... SEXO: M  F

DATA NASCIMENTO: ...../...../.....

ENDEREÇO .....

Nº ..... APTO:..... BAIRRO: .....

CIDADE ..... CEP:.....

TELEFONE: DDD (.....) .....

## ANEXO III – Escala de Sonolência de *Epworth* (ESE)

### Escala de sonolência de EPWORTH (ESS-BR)

Nome: \_\_\_\_\_

Data: \_\_\_\_\_ Idade (anos) \_\_\_\_\_

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações?

Considere o modo de vida que você/seu filho tem levado recentemente. Mesmo que você/seu filho não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão.

0 = nunca cochilaria

1 = pequena probabilidade de cochilar

2 = probabilidade média de cochilar

3 = grande probabilidade de cochilar

#### Situação

Sentado e lendo

Assistindo TV

Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)

Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro

Deitado para descansar a tarde quando a situação permite

Sentado e falando com alguém

Sentado quieto após o almoço

Em um carro parado no trânsito por alguns minutos

## ANEXO IV - Escala de Distúrbios de Sono em Crianças (EDSC)

**UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO- FACULDADE DE MEDICINA  
HOSPITAL DAS CLÍNICAS  
ESCALA DE DISTÚRBIOS DE SONO EM CRIANÇAS**

Nome da criança: \_\_\_\_\_ Idade: \_\_\_\_\_ Data: \_\_\_\_/\_\_\_\_/\_\_\_\_

Instruções: Este questionário permitirá compreender melhor o ritmo sono-vigília de sua criança e avaliar se existem problemas relativos a isto. Procure responder todas as perguntas. Ao responder considere cada pergunta em relação aos últimos 6 meses de vida da criança. Preencha ou faça um "X" na alternativa (resposta) mais adequada. Para responde as questões abaixo, sobre sua criança, leve em conta a seguinte escala:

1. Quantas horas a criança dorme durante a noite	(1) 9-11 horas	(2) 8-9 horas	(3) 7-8 horas	(4) 5-7 horas	(5) Menos de 5h
2. Quanto tempo a criança demora para adormecer	(1) Menos de 15 min	(2) 15-30 min	(3) 30-45 min	(4) 45-60 min	(5) Mais de 60min

	Nunca	Ocasionalmente (1 ou 2 x por mês)	Algumas vezes (1 ou 2 por semana)	Quase sempre (3 ou 5 x por semana)	Sempre (todos os dias)
3. A criança não quer ir para cama para dormir					
4. A criança tem dificuldade para adormecer					
5. Antes de adormecer a criança está agitada, nevosa ou sente medo					
6. A criança apresenta "movimentos bruscos", Repuxões ou tremores ao adormecer					
7. Durante a noite a criança faz movimentos rítmicos com a cabeça e o corpo					
8. A criança diz que está vendo "coisas estranhas um pouco antes de adormecer					
9. A criança transpira muito ao adormecer					
10. A criança acorda mais de duas vezes durante a noite					
11. A criança acorda durante a noite e tem dificuldade em adormecer novamente					
12. A criança mexe-se continuamente durante o sono					
13. A criança não respira bem durante o sono					
14. A criança para de respirar por alguns instantes durante o sono					
15. A criança ronca					
16. A criança transpira muito durante a noite					
17. A criança levanta-se e senta-se na cama ou anda enquanto dorme					

18. A criança fala durante o sono					
19. A criança range os dentes durante o sono					
20. Durante o sono a criança grita angustiada, sem conseguir acordar					
21. A criança tem pesadelos que não lembra no dia seguinte					
22. A criança tem dificuldade em acordar pela manhã					
23. Acorda cansada, pela manhã					
24. Ao acordar a criança não consegue movimentar-se ou fica como se estivesse paralisada por uns minutos					
25. A criança sente-se sonolenta durante o dia					
26. Durante o dia a criança adormece em situações inesperadas sem avisar					

### Pontuação

Distúrbios de Início e Manutenção do Sono (somar os escores dos itens 1, 2, 3, 4, 5, 10, 11)	Aceitável até 21	
Distúrbios Respiratórios do Sono (somar os escores dos itens 13, 14, 15)	Aceitável até 06	
Distúrbios do Despertar (somar os escores dos itens 17, 20, 21)	Aceitável até 11	
Distúrbios da Transição Sono-Vigília (somar os escores dos itens 6, 7, 8, 12, 18, 19)	Aceitável até 23	
Sonolência Excessiva Diurna (somar os escores dos itens 22, 23, 24, 25, 26)	Aceitável até 19	
Hiper-hidrore do Sono (somar os escores dos itens 9, 16)	Aceitável até 07	
Escore Total (somar os 6 escores parciais)		

## ANEXO V - Sleep Clinical Record (SCR)

### *Sleep Clinical Record*

DATE:

#### **Patient**

Date of birth \_\_\_\_\_

Age (years) \_\_\_\_\_ Weight (Kg) \_\_\_\_\_ Height (Cm) \_\_\_\_\_

BMI (Kg/h) \_\_\_\_\_ percentile BMI \_\_\_\_\_

Age at symptom onset (years): \_\_\_\_\_ Duration of disease (years): \_\_\_\_\_

Name: \_\_\_\_\_ Surname \_\_\_\_\_

#### **NOSE**

1) Septum nose deviation: YES/NO

2) Nasal cartilage hypotonia (see figure below): YES/NO

3) Orbicular muscle hypotonia (see figure below): YES/NO

4) Nasal airway patency: YES/NO

Perform the “sniff test”: obstruction of nasal airflow is based on physical examination by audible nasal congestion as a patient inhales forcibly 4 times through the right and left nostril, while the clinician compresses the contralateral nostril.

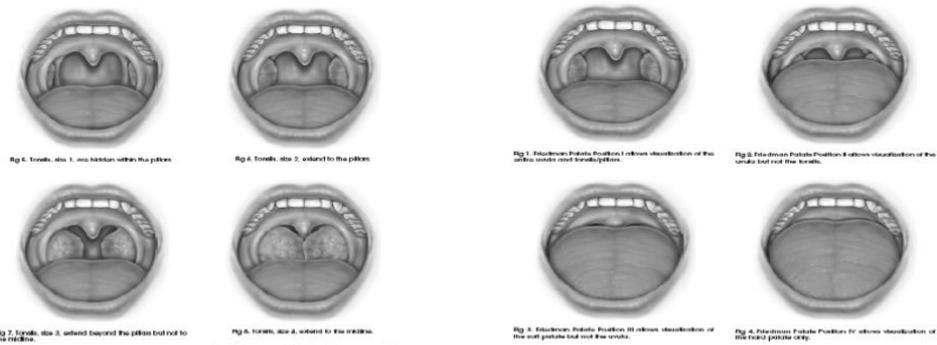
5) Habitual nose obstruction: Has your child an history of stuffy nose over the last 3 months, for 3 or more days per week?: YES/NO



**OROPHARYNX**

**TONSILLAR SIZE**  
 I-II: no tonsillar hypertrophy  
 III-IV: yes tonsillar hypertrophy

**FRIEDMAN PALATE POSITION**  
 I-II: no, III-IV: yes



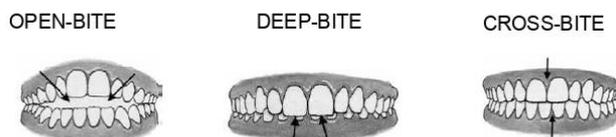
**DENTAL / SKELETAL OCCLUSION**

**1. ANGLE CLASS**

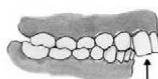
- I class (normal occlusion)
- II class (Retrognathic)
- III class (Prognathic)



**2. BITE**



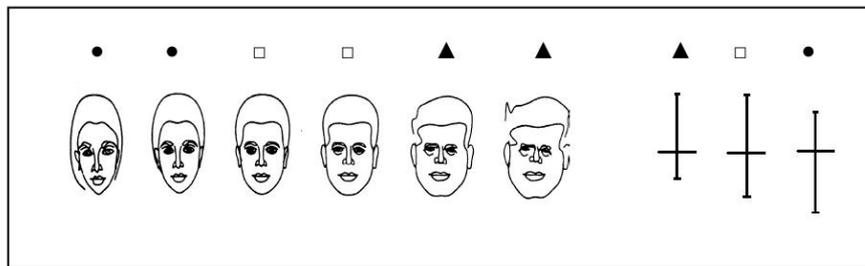
**3. OVERJET**



**4. NARROW PALATE**  
 YES/NO

**PHENOTYPE**

- adenoid phenotype: score 1
- normal: score 0
- ▲ adult type: score 1



**Brouillette \*\* (AMERICAN ACADEMY OF PEDIATRICS Technical Report: Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome, Pediatrics 2002)**

- **A** witnessed apneic episodes (0=NO; 1=YES);
- **S** habitual snoring (0=NEVER or OCCASIONALLY; 1=OFTEN or ALWAYS)
- **D** frequent awakenings or agitated sleep (0=NEVER; 1=OCCASIONALLY; 2=OFTEN; 3=ALWAYS)

$1.42D + 1.41A + 0.71S - 3.83 = \dots\dots\dots$

**negative: if <-1**  
**positive:  $\geq -1$  e  $\leq 2.55$**

**SLEEP CLINICAL SCORE:**

	0	1
ORAL BREATHING: Nasal cartilage hypotonia, muscles hypotonia	no	At least one yes
NASAL OBSTRUCTION: Nostril patency and habitual nose obstruction	no	At least one yes
	0	2
SEPTUM NOSE DEVIATION	no	Yes
TONSILLAR HYPETROPHY	no	Yes
DENTAL / SKELETAL MALOCCLUSIONS (Angle Class II, III; open-, deep-, cross-bite; overjet)	no	One or more malocclusions
FRIEDMANN PALATE POSITION	no	Yes
NARROW PALATE	no	Yes
PHENOTYPE	no	Yes
	0	0.5
<sup>1</sup> Other neurological symptoms (limb movements, EEG paroxysmal activity, daytime somnolence, headache, enuresis, nocturnal choking) and or positive ADHD rating scale	no	Yes
BROUILLETTE SCORE	negative	Positive
<b>TOTAL SCORE</b>		
<sup>1</sup> Daytime somnolence, enuresis and nocturnal choking according to International Classification of Sleep Disorders (2005) <sup>1</sup> Headache: migraine or tension-type haedeache according to International Headache Society classification (2004). <sup>1</sup> Limb movements: they are suspected when parents answer YES to one of the following questions with a frequency of one or more times per week: Does your child describe restlessness of the legs when in bed? Does your child have 'growing pains' that are worst in bed? At night, does your child usually get out of bed (for any reason)? Does your child wake up more than twice a night on average? Does your child wake up feeling unrefreshed in the morning? Does your child wake up with headaches in the morning? <sup>1</sup> EEG paroxysmal activity: presence of spikes and/or sharp waves, either alone or accompanied by slow waves, occurring isolated or in bursts		

**SCS (sleep clinical score):** 2\*oral breathing + 2\*nasal obstruction + 2\*septum nose deviation + 2\* tonsillar hypertrophy + 2\*Friedman palate position (III-IV) + 2\*dental/skeletal malocclusion + 2\*narrow palate + 2\*phenotype + 0.5\*Brouillette score (positive/negative) + 0.5\* other neurological symptoms + hyperactivity/attention deficit

**Score 1:** oral breathing + nasal obstruction + septum nose deviation + tonsillar hypertrophy + Friedman palate position (III-IV) + dental/skeletal malocclusion + narrow palate + phenotype + Brouillette score (positive/negative) + other neurological symptoms + hyperactivity/attention deficit

**Score 2:** 2\*oral breathing + 2\* nasal obstruction + 2\*septum nose deviation + 2\*tonsillar hypertrophy + Friedman palate position (III-IV) + dental/skeletal malocclusion + narrow palate + phenotype + 0.5\* Brouillette score (positive/negative) + 0.5\* other neurological symptoms + hyperactivity/attention deficit

**Score 3:** oral breathing + nasal obstruction + septum nose deviation + tonsillar hypertrophy + 2\*Friedman palate position (III-IV) + 2\*dental/skeletal malocclusion + 2\*narrow palate + 2\*phenotype + 0.5\*Brouillette score (positive/negative) + 0.5\*other neurological symptoms + hyperactivity/attention deficit

**Score 4:** 2\*oral breathing + 0.5\*nasal obstruction + septum nose deviation + 2\* tonsillar hypertrophy + 2\* Friedman palate position (III-IV) + 2\* dental/skeletal malocclusion + 0.5\* narrow palate + phenotype + Brouillette score (positive/negative) + 0.5\*other neurological symptoms + hyperactivity/attention deficit

**Score 5:** oral breathing + 0.5\*nasal obstruction + septum nose deviation + tonsillar hypertrophy + Friedman palate position (III-IV) + dental/skeletal malocclusion + 0.5\*narrow palate + 0.5\*phenotype + 2\*Brouillette score (positive/negative) + 2\*other neurological symptoms + 2\* hyperactivity/attention deficit

**Score 6:** 2\*oral breathing + 2\*nasal obstruction + 2\*septum nose deviation + 2\* tonsillar hypertrophy + 2\*Friedman palate position (III-IV) + 2\*dental/skeletal malocclusion + 2\*narrow palate + 2\*phenotype + 0.5\*Brouillette score (positive/negative) + 0.5\* other neurological symptoms + hyperactivity/attention deficit + obesity

## ANEXO VI - SNAP-IV versão em português

Questionário SNAP-IV	Nem um pouco	Só um pouco	Bastante	Demais
1. Não consegue prestar muita atenção a detalhes ou comete erros por descuido nos trabalhos da escola ou tarefas.				
2. Tem dificuldade de manter a atenção em tarefas ou atividades de lazer				
3. Parece não estar ouvindo quando se fala diretamente com ele				
4. Não segue instruções até o fim e não termina deveres de escola, tarefas ou obrigações.				
5. Tem dificuldade para organizar tarefas e atividades				
6. Evita, não gosta ou se envolve contra a vontade em tarefas que exigem esforço mental prolongado.				
7. Perde coisas necessárias para atividades; ex: brinquedos, deveres da escola, lápis ou livros.				
8. Distrai-se com estímulos externos				
9. É esquecido em atividades do dia-a-dia				
10. Mexe com as mãos ou os pés ou se remexe na cadeira				
11. Sai do lugar na sala de aula ou em outras situações em que se espera que fique sentado				
12. Corre de um lado para outro ou sobe demais nas coisas em situações em que isto é inapropriado				
13. Tem dificuldade em brincar ou envolver-se em atividades de lazer de forma calma				
14. Não pára ou freqüentemente está a “mil por hora”.				
15. Fala em excesso.				
16. Responde as perguntas de forma precipitada antes delas terem sido terminadas				
17. Tem dificuldade de esperar sua vez				
18. Interrompe os outros ou se intromete (p.ex. mete-se nas conversas / jogos).				

Fonte: Associação Brasileira de Déficit de Atenção (ABDA)

Para a avaliação, é possível proceder do seguinte modo: 1) se existem pelo menos 6 itens marcados como “BASTANTE” ou “DEMAIS” de 1 a 9 então, existem mais sintomas de desatenção que o esperado numa criança ou adolescente. 2) se existem pelo menos 6 itens marcados como “BASTANTE” ou “DEMAIS” de 10 a 18 então, existem mais sintomas de hiperatividade e impulsividade que o esperado numa criança ou adolescente.(67)

## ANEXO VII - Tabelas gerais com dados detalhados de cada paciente da amostra

Tabela 12 - Dados polissonográficos detalhados dos 40 pacientes incluídos

Paciente	Genética	Idade (anos)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Cirurgia 1 (sim) 2 (não)	TTS (min)	ES (%)	LS (min)	LREM (min)	N1 (%)	N2 (%)	N3 (%)	REM (%)	Índice de despertar/h	IAH (eventos/hora)	SpO <sub>2</sub> média (%)	SpO <sub>2</sub> mínima (%)	SpO <sub>2</sub> <90% (min)
1	DUM	15	19	2	372	84,5	20,5	126,5	5,6	55,2	16	23,1	6,8	2,1	96	89	0,1
2	DUM	21	39,7	2	431,1	89,9	0	195,3	14,4	58,8	12,2	14,6	1,7	7,8	93	82	3,7
3	DUM	5	15,4	2	413	87,3	18	68	6,4	63,7	17,1	12,8	3,5	0,1	94	87	27,4
4	DUM	16	56,9	2	375	80,1	16	150,5	6	56,1	17,6	20,3	10,9	5,7	94	71	12,7
5	DUM	16	31,8	2	363	77,2	63	97,5	8,3	59,9	15,7	16,1	4,8	0	94	89	0,4
6	DUM	22	30	1	388,5	83,2	11	87	11,5	55,6	13	19,9	4,6	2,8	95	92	0
7	DUM	10	22,7	2	422,5	96,7	3,3	74,5	4,1	59,4	21,3	15,3	3,6	2,3	93	81	0,2
8	DUM	5	15,7	2	414	81,8	23	58,5	4,5	55,6	24,6	15,3	3,6	6,2	96	86	0,8
9	DUM	10	26	2	409,5	90,4	9,5	36,5	5,6	49,2	25,9	19,3	4,7	4,1	94	87	0,5
10	DUM	6	21,4	2	408	96,1	10,2	8,5	2,8	51,8	21,2	24,1	8,6	13	93	81	10,7
11	DUM	18	35	1	338,5	73,1	10,2	Sem REM	3,4	72,4	24,2	0	5,1	2,3	93	87	0,7
12	DUM	19	44	2	371,2	77,2	4,7	226,5	12,4	59,2	13,2	15,1	1	2,9	92	76	5,3
13	DUM	6	22	2	447	94,1	3	69	1,1	42,7	29,9	26,3	1,5	8,2	95	76	6
14	DUM	22	63,1	1	399,5	85,9	15	163	16,3	37	33,3	13,4	10,4	3,8	94	89	0,2
15	DUM	13	23	1	418	88,4	26	98	4,9	61,6	18,3	15,2	1,4	10,8	90	81	124,3

16	DUM	5	19	1	486,5	96,3	8,5	71	2,8	50,2	21	26,1	2,3	1	96	89	0
17	IMP	12	33	2	450	92,1	4,5	75	5,3	29	31,9	33,8	3,7	7,1	93	85	1,8
18	IMP	11	29	2	449,9	96,9	17,4	84	5,3	50,4	22,3	21,9	3,9	0,4	93,6	86	8,3
19	IMP	6	24	2	467,5	90,3	4	70	4,2	45,6	15,7	34,5	1,8	4,9	94	78	2,8
20	IMP	9	30	1	453,5	90,1	24,5	125,5	8,2	49,4	25,5	17	6,4	26,3	86	67	367,3
21	IMP	5	30	1	456,5	95,5	0	52	5,3	37,9	44,2	12,6	4,3	20,2	92	39	43
22	DEL	7	41	1	366	73,8	4,5	254,5	12,7	57,7	15,2	14,5	13,6	36,6	82	48	410,2
23	DEL	12	30,1	2	398	87,9	9,2	61,5	5,5	61,9	17	15,6	3	6,6	90	80	22,3
24	DEL	5	14,6	2	483,5	97,3	44,5	88,5	1,9	49,1	20,7	28,3	6,2	2,6	95	84	3,2
25	DEL	6	16	2	427,5	89	35	59	3	38,9	38,9	19,1	5,9	9,8	95	84	1,5
26	DEL	11	37,8	1	461,5	95	8	75	5,6	59	15,5	19,8	2	7,3	94	80	7,6
27	DEL	21	40	1	312,5	63,3	20	187,5	11,4	45,1	24,2	19,4	3,6	18	87	67	326,8
28	DEL	16	49	1	420,5	92,5	18,3	179,5	9,2	50,2	27,3	13,3	7,6	29,8	87,3	61	353,9
29	DEL	12	24	1	438,5	93,1	0	78	6,6	55,1	18,9	19,4	3,7	4,5	95,1	87	0
30	DEL	9	23	1	424,5	83,6	13,5	85	0,6	63,7	20,1	15,5	2,5	3,1	95	90	0,5
31	DEL	6	25	1	441	95,7	56,5	61,2	9,6	39,6	28,1	22,1	1,2	2,6	97	89	0
32	DEL	22	30	1	410,5	89	7	124,5	6,6	54,9	15,1	23,4	9,7	2,8	92,5	80	19,7
33	DEL	8	32,8	1	414	87,4	16	155	15,3	59,8	16,5	8,3	6,8	13	93	85	11,6
34	DEL	15	31,5	1	447,5	88,4	2,5	105	7,8	47,8	26,7	17,7	1,9	7,5	94	87	0,5
35	DEL	17	34,9	2	431,5	91	4,5	80,5	9	48,1	21,3	21,6	8,6	0,3	97	92	0,5

36	DEL	6	24	2	355,5	78,5	56	88	7,6	42,9	33,5	16	3,2	1,2	91	81	93
37	DEL	7	16,9	2	379,5	78,9	49	93	3,6	39	39,7	17,8	4,3	3,3	95	81	48,6
38	DEL	13	73,3	2	246,5	56,9	18	308	16,4	67,7	13,2	2,6	18,7	67,7	78,7	67	244,4
39	DEL	12	42,4	1	473	96,8	2,5	89,5	4	51,3	20,1	24,6	7,4	6,7	93	84	6,7
40	DEL	9	26	1	391	83	4,5	71	8,8	50,4	20,7	20,1	5,8	8	9	87	1,3

Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; ES – eficiência do sono; IAH – índice de apneia e hipopneia; IMC – índice de massa corporal; IMP – *imprinting*; LREM – latência para o sono REM; LS – latência de sono; N1 - estágio 1 do sono NREM; N2 – estágio 2 do sono NREM; N3 – estágio 3 do sono NREM; REM – movimento rápido dos olhos; SpO<sub>2</sub> – saturação de oxi-hemoglobina; TTS – tempo total de sono.

**Tabela 13 - Dados de idade, gênero, definição genética, avaliação física, questionários aplicados dos 40 pacientes incluídos**

Paciente	Genética	Gênero	Idade (anos)	IMC (kg/m <sup>2</sup> )	Z score	Total EDSC	ESE	SCR	GH: 1-sim/2-não	SNAP-IV: 0:negativo/ 1:positivo	Cirurgia 1-sim /2-não	Hipertrofia de amígdalas 1-Sim (grau III ou IV) / 2-Não (grau I ou II)	Mallampati 1-sim (grau III ou IV) 2-não (grau I ou II)
1	DUM	M	15	19	1,9	41	15	6,25	1	0	2	2	2
2	DUM	F	21	39,7	5,3	46	11	8,5	2	0	2	2	1
3	DUM	F	5	15,4	-0,31	36	3	16,5	1	1	2	2	2
4	DUM	F	16	56,9	6,2	64	18	4,5	2	0	2	2	1
5	DUM	F	16	31,8	2,42	41	13	12,5	1	0	2	2	2
6	DUM	M	22	30	2,2	42	15	7	1	1	1	2	2
7	DUM	F	10	22,7	1,7	31	12	18,75	1	1	2	1	2
8	DUM	F	5	15,7	0,28	45	9	2	1	0	2	2	2
9	DUM	F	10	26	2,2	36	18	5	1	1	2	2	2
10	DUM	F	6	21,4	2,4	34	5	10	1	0	2	2	2
11	DUM	M	18	35	2,9	38	11	12	2	0	1	2	1
12	DUM	F	19	44	15	60	20	4,5	1	0	2	2	2
13	DUM	F	6	22	2,9	33	10	16,25	1	0	2	1	1
14	DUM	F	22	63,1	1,5	63	11	20,75	2	1	1	2	2
15	DUM	M	13	23	1,4	55	18	9	1	1	1	2	1
16	DUM	F	5	19	2	44	19	1	1	1	1	2	1
17	IMP	M	12	33	3,3	39	9	6	1	0	2	2	2
18	IMP	F	11	29	2,2	29	6	8	1	0	2	2	2
19	IMP	F	6	24	3,2	41	15	4,25	1	0	2	2	1
20	IMP	F	9	30	4	33	19	16	1	0	1	2	1
21	IMP	M	5	30	7,2	38	16	10,75	2	1	1	2	2
22	DEL	F	7	41	7,7	42	10	12,25	1	0	1	2	1
23	DEL	M	12	30,1	6,8	42	12	8	1	0	2	2	2
24	DEL	M	5	14,6	-0,84	36	7	0	1	0	2	2	2

25	DEL	M	6	16	0,3	51	5	0	1	0	2	2	2
26	DEL	F	11	37,8	4,5	59	20	10,25	1	0	1	2	1
27	DEL	M	21	40	9,4	75	15	11	2	1	1	1	2
28	DEL	M	16	49	3,04	67	8	16,75	1	0	1	2	1
29	DEL	M	12	24	1,9	45	9	12,5	1	1	1	2	2
30	DEL	F	9	23	2,4	40	13	6	1	0	1	2	1
31	DEL	M	6	25	4,7	52	14	11	1	1	1	2	2
32	DEL	M	22	30	-1,2	39	15	0	1	0	1	2	2
33	DEL	F	8	32,8	3,4	34	12	8,75	1	1	1	2	2
34	DEL	F	15	31,5	2,3	52	10	6	1	0	1	2	1
35	DEL	F	17	34,9	2,8	61	14	6,5	2	0	2	2	1
36	DEL	M	6	24	4,1	37	4	15	1	1	2	2	2
37	DEL	F	7	16,9	0,83	38	11	12,25	1	0	2	1	2
38	DEL	F	13	73,3	3,1	56	22	4,25	1	0	2	2	2
39	DEL	M	12	42,4	4	38	15	12	2	0	1	2	1
40	DEL	F	9	26	2,7	56	19	6,75	1	1	1	2	2

Legenda: DEL – deleção; DUM – dissomia uniparental materna; EDSC - escala de distúrbios do sono em crianças; ESE – escala de sonolência de *Epworth*; GH – hormônio do crescimento; IMC – índice de massa corporal; IMP – *imprinting*; SCR – *sleep clinical record*; SNAP-IV - questionário Swanson, Nolan e Pelham, versão IV.

## ANEXO VIII - Artigos publicados

DE GRUYTER

J Pediatr Endocrinol Metab 2020; aop

Thereza Lemos de Oliveira Queiroga\*, Durval Damiani, Maria Cecilia Lopes, Ruth Franco, Clarissa Bueno and Leticia Soster

## A questionnaire study on sleep disturbances associated with Prader-Willi syndrome

<https://doi.org/10.1515/jpem-2019-0489>

Received October 16, 2019; accepted January 7, 2020

### Abstract

**Background:** This study aimed to investigate the presence of sleep disturbances in children with Prader-Willi syndrome (PWS) using the Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC).

**Methods:** The SDSC, which was designed to identify the presence and severity of different sleep disorders, was applied to 50 patients with PWS and 112 controls.

**Results:** Patients with PWS achieved worse scores in the sleep-disordered breathing and disorders in initiating and maintaining sleep in the SDSC questionnaire as compared with controls. We also observed that patients with PWS were more prone to having hyperhidrosis. We did not observe significant differences in the presence of other types of sleep disorders (such as hypersomnolence) between the PWS and control groups.

**Conclusions:** The results obtained with the SDSC questionnaire showed that children with PWS have more sleep breathing disorders and disorders in initiating and maintaining sleep as compared to controls. Additionally, we demonstrated that patients with PWS associates significantly with the presence of hyperhidrosis during sleep. However, SDSC was not reliable to identify the excessive daytime somnolence in patients with PWS, as previously reported in the literature.

**Keywords:** hyperhidrosis; Prader-Willi syndrome; sleep disordered breathing; sleep disturbance scale for children; questionnaire.

### Introduction

Prader-Willi syndrome (PWS) is a complex genetic disorder that occurs in 1/1000 to 1/25,000 live births. The syndrome can be determined by three different genetic mechanisms: the deletion occurring in the chromosome 15q11-q13 of paternal origin in 70–75% of the individuals, the maternal uniparental dysomnia in 20–25% of the cases and an abnormality in the methylation of center of imprinting on chromosome 15 in 1–2% of the cases [1, 2].

Clinical features vary throughout the evolution of the syndrome. In the neonatal period, the predominant symptoms are hypotonia and bad suckling evolving with developmental delays. When children are between 1 and 4 years of age, the clinical features of PWS change dramatically. The difficulties in feeding that are observed in the first year of life are later succeeded by insatiable appetite for food and excessive food intake. Therefore, the increase in food intake, in association with the decrease in energy expenditure due to reduced physical activity, leads to obesity between the ages of 3 and 5 years in the majority of patients with PWS [3].

Other disturbances as hypogonadism, hyperphagia with consequent obesity, behavioral changes, and learning difficulties are frequent clinical features of patients with PWS [2]. Respiratory problems, including central and obstructive apnea, increased risk of sudden death (especially during sleep), may occur in patients with hypotonic delay. Excessive daytime sleepiness, narcolepsy, and alterations in ventilatory control, causing hypoventilation with subsequent increase in carbon dioxide, result in worsening of quality of life and poor control of complications related to PWS [3]. These patients may present different patterns of sleep disturbances. There are reports that about 38% of PWS have respiratory abnormalities during sleep, while in the general pediatric population, the frequency varies from 1 to 3% [4].

\*Corresponding author: **Thereza Lemos de Oliveira Queiroga**, MD, MSc, Pediatric Sleep Laboratory, Universidade de São Paulo Instituto da Criança, Av. Dr. Enéas Carvalho de Aguiar, 647, Cerqueira César, São Paulo, SP 05403-000, Brazil, Phone/Fax: +55-14-998244548, E-mail: therezaqueiroga@hotmail.com, <https://orcid.org/0000-0002-1552-8479>

**Durval Damiani and Ruth Franco:** Instituto da Criança, Pediatric Endocrinology, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brazil

**Maria Cecilia Lopes:** Department and Institute of Psychiatry of University of São Paulo, Universidade de São Paulo Centro de Estudos do Instituto de Psiquiatria, São Paulo, Brazil

**Clarissa Bueno:** Pediatric Sleep Laboratory, Universidade de São Paulo Instituto da Criança, São Paulo, Brazil

**Leticia Soster:** Pediatric, Universidade de São Paulo Instituto da Criança, São Paulo, Brazil

## Cardiac autonomic control during non-REM and REM sleep stages in paediatric patients with Prader-Willi syndrome

Leandro C. Brito<sup>1,2</sup>  | Thereza Queiroga<sup>3</sup> | Ruth R. Franco<sup>4</sup> | Caroline G. B. Passone<sup>4</sup> | Maria-Cecilia Lopes<sup>3,5</sup> | Steven A. Shea<sup>6</sup> | Clarissa Bueno<sup>3,7</sup> | Leticia M. S. F. A. Soster<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Exercise Hemodynamic Laboratory, School of Physical Education and Sport, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>2</sup>School of Arts, Science and Humanities, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>3</sup>Polisomnography Unit, Medical School, Children's Institute, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>4</sup>Pediatric Endocrinology Unit, Medical School, Children's Institute, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>5</sup>Childhood and Adolescence Affective Disorders Program (PRATA), Department and Institute of Psychiatry, Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

<sup>6</sup>Oregon Institute of Occupational Health Sciences, Oregon Health & Science University, Portland, OR, USA

<sup>7</sup>Department of Neurology, Clinical Hospital HCFMUSP, Medical School, University of São Paulo, São Paulo, Brazil

### Correspondence

Leandro C. Brito, School of Arts, Sciences and Humanities, University of São Paulo, Rua Arlindo Bétio, 1000. - Vila Guaraciaba, São Paulo, Brazil.  
Email: leandrobrito@usp.br

### Funding information

Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo, Grant/Award Number: FAPESP 2018/05226-0

### Abstract

Cardiac death is the second most prevalent cause in Prader-Willi syndrome (PWS). Paediatric patients with PWS often present cardiac autonomic dysfunction during wakefulness, obesity and sleep-disordered breathing. However, the extent of cardiac autonomic modulation during sleep in PWS has not been documented. The objective of this study was to assess alterations in cardiac autonomic modulation of paediatric patients with PWS during different sleep stages. Thirty-nine participants in three groups: 14 PWS, 13 sex and age-matched lean controls (LG) and 12 obese-matched controls (OB). All participants underwent overnight polysomnography, including continuous electrocardiogram recordings. Heart rate variability (HRV) was analysed during representative periods of each sleep stage through time and frequency domains calculated across 5-min periods. Between-within ANOVAs were employed ( $p < .05$ ). The results show that total HRV was lower in PWS than OB and LG during slow-wave sleep (SWS) (standard deviation of all NN intervals [SDNN] ms,  $p = .006$ ). Parasympathetic modulation assessed by time-domain analysis was lower during SWS in PWS compared to both OB and LG (square root of the mean of the sum of the squares of differences between adjacent NN intervals [RMSSD] ms,  $p = .004$ ; SDSD, standard deviation of differences between adjacent NN intervals [SDSD] ms,  $p = .02$ ; number of adjacent NN intervals differing by  $>50$  ms [NN50] ms,  $p = .03$ ; proportion of adjacent NN intervals differing by  $>50$  ms [pNN50] ms,  $p = .01$ ). Sympathovagal balance assessed by frequency-domain analysis was lower during both N2 and SWS than during the rapid eye movement (REM) sleep stage, but not different among groups. In conclusion, this group of paediatric patients with PWS had impaired cardiac autonomic balance due to reduced parasympathetic modulation during SWS. This result could imply an underlying increased cardiovascular risk in PWS even during early age and independent of obesity.

### KEYWORDS

autonomic nervous system, cardiac autonomic control, paediatric, Prader-Willi syndrome, sleep

## **9. Referências Bibliográficas**

---

1. Galland BC, et al. Normal sleep patterns in infants and children: a systematic review of observational studies. *Sleep Med Rev.* 2012;16(3):213-22.
2. Bathory E, Tomopoulos S. Sleep Regulation, Physiology and Development, Sleep Duration and Patterns, and Sleep Hygiene in Infants, Toddlers, and Preschool-Age Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2017;47(2):29-42.
3. Gomes MM, et al. Neurofisiologia do sono e aspectos farmacoterapêuticos dos seus transtornos/Neurophysiology of sleep and pharmacotherapeutic aspects of their disorders. *Rev Bras Neurol.* 2010;46(1):5-15.
4. Alóe F, Azevedo AP, Hasan R. Mecanismos do ciclo sono-vigília. *Rev Bras Psiquiatr.* 2005;27:33-9.
5. Hirshkowitz M, et al. National Sleep Foundation's updated sleep duration recommendations: final report. *Sleep Health.* 2015;1(4):233-43.
6. Mindell JA, et al. Give children and adolescents the gift of a good night's sleep: a call to action. *Sleep Med.* 2011;12(3):203-4.
7. Dewald JF, et al. The influence of sleep quality, sleep duration and sleepiness on school performance in children and adolescents: A meta-analytic review. *Sleep Med Rev.* 2010;14(3):179-89.
8. Bruni O, et al. The Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC). Construction and validation of an instrument to evaluate sleep disturbances in childhood and adolescence. *J Sleep Res.* 1996;5(4):251-61.
9. Ferreira VR. Escala de Distúrbios do Sono em Crianças: tradução, adaptação cultural e validação [dissertação]. São Paulo: Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP); 2009.
10. Queiroga TLO, et al. A questionnaire study on sleep disturbances associated with Prader-Willi syndrome. *J Pediatr Endocrinol Metab.* 2020;33(3):397-401.
11. Owens JA, Babcock D, Weiss M. Evaluation and Treatment of Children and Adolescents With Excessive Daytime Sleepiness. *Clin Pediatr (Phila).* 2020;59(4-5):340-51.
12. Calhoun SL, et al. Prevalence and risk factors of excessive daytime sleepiness in a community sample of young children: the role of obesity, asthma, anxiety/depression, and sleep. *Sleep.* 2011;34(4):503-7.
13. Correa EA. Estudo do sono na síndrome de Prader-Willi com e sem tratamento com hormônio de crescimento humano recombinante [tese]. São Paulo: Universidade de São Paulo, Faculdade de Medicina; 2013.

14. Kukwa W, et al. Increased severity of sleep-disordered breathing is associated with insomnia and excessive somnolence in primary school children. *Sleep Med.* 2016;23:1-5.
15. Bertolazi AN, et al. Validação da escala de sonolência de Epworth em português para uso no Brasil. *J Bras Pneumol.* 2009;35(9):877-83.
16. Ivanenko A, Tauman R, Gozal D. Modafinil in the treatment of excessive daytime sleepiness in children. *Sleep Med.* 2003;4(6):579-82.
17. Tan HL, Gozal D, Kheirandish-Gozal L. Obstructive sleep apnea in children: a critical update. *Nat Sci Sleep.* 2013;5:109-23.
18. Kaditis AG, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. *Eur Respir J.* 2016;47(1):69-94.
19. Brouillette R, et al. A diagnostic approach to suspected obstructive sleep apnea in children. *J Pediatr.* 1984;105(1):10-4.
20. Blechner M, Williamson AA. Consequences of Obstructive Sleep Apnea in Children. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2016;46(1):19-26.
21. Ahn YM. Treatment of obstructive sleep apnea in children. *Korean J Pediatr.* 2010;53(10):872-9.
22. Barbera J, et al. Sleep abnormalities and Prader–Willi syndrome. In: Pandi-Perumal SR, Kramer M. *Sleep and Mental Illness*, Cambridge, UK: Cambridge University Press; 2018. Chap. 36, p. 405-15.
23. Cassidy SB, et al. Prader-Willi syndrome. *Genet Med.* 2012;14(1):10-26.
24. Miller JL, et al. Sleep disordered breathing in infants with Prader-Willi syndrome during the first 6 weeks of growth hormone therapy: a pilot study. *J Clin Sleep Med.* 2009;5(5):448-53.
25. Ledbetter DH, et al. Deletions of chromosome 15 as a cause of the Prader-Willi syndrome. *N Engl J Med.* 1981;304(6):325-9.
26. Lin HY, et al. Polysomnographic characteristics in patients with Prader-Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2007;42(10):881-7.
27. Festen DA, et al. Cognition and behavior in pre-pubertal children with Prader-Willi syndrome and associations with sleep-related breathing disorders. *Am J Med Genet A.* 2008;146A(23):3018-25.
28. Aycan Z, Bas VN. Prader-Willi syndrome and growth hormone deficiency. *J Clin Res Pediatr Endocrinol.* 2014;6(2):62-7.

29. Abel EA, Tonnsen BL. Sleep phenotypes in infants and toddlers with neurogenetic syndromes. *Sleep Med.* 2017;38:130-4.
30. Clarke DJ, Waters J, Corbett JA. Adults with Prader-Willi syndrome: abnormalities of sleep and behaviour. *J R Soc Med.* 1989;82(1):21-4.
31. Kaplan J, Fredrickson PA, Richardson JW. Sleep and breathing in patients with the Prader-Willi syndrome. *Mayo Clin Proc.* 1991;66(11):1124-6.
32. Lu A, et al. Sleep-disordered breathing and genetic findings in children with Prader-Willi syndrome in China. *Ann Transl Med.* 2020;8(16):989.
33. Manni R, et al. Hypersomnia in the Prader Willi syndrome: clinical-electrophysiological features and underlying factors. *Clin Neurophysiol.* 2001;112(5):800-5.
34. Camfferman D, et al. Prader Willi Syndrome and excessive daytime sleepiness. *Sleep Med Rev.* 2008;12(1):65-75.
35. Festen DA, Hokken-Koelega AC. Breathing disorders in Prader-Willi syndrome: the role of obesity, growth hormone treatment and upper respiratory tract infections. *Expert Rev Endocrinol Metab.* 2007;2(4):529-37.
36. Vgontzas AN, et al. Prader-Willi syndrome: effects of weight loss on sleep-disordered breathing, daytime sleepiness and REM sleep disturbance. *Acta Paediatr.* 1995;84(7):813-4.
37. O'Donoghue FJ, et al. Sleep-disordered breathing in Prader-Willi syndrome and its association with neurobehavioral abnormalities. *J Pediatr.* 2005;147(6):823-9.
38. Richards A, et al. The upper airway and sleep apnoea in the Prader-Willi syndrome. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 1994;19(3):193-7.
39. Weselake SV, et al. Prader-Willi syndrome, excessive daytime sleepiness, and narcoleptic symptoms: a case report. *J Med Case Rep.* 2014;8:127.
40. Verrillo E, et al. Analysis of NREM sleep in children with Prader-Willi syndrome and the effect of growth hormone treatment. *Sleep Med.* 2009;10(6):646-50.
41. Omokawa M, et al. Decline of CSF orexin (hypocretin) levels in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet A.* 2016;170A(5):1181-6.
42. Vgontzas AN, et al. Relationship of sleep abnormalities to patient genotypes in Prader-Willi syndrome. *Am J Med Genet.* 1996;67(5):478-82.

43. Priano L, et al. Sleep cycling alternating pattern (CAP) expression is associated with hypersomnia and GH secretory pattern in Prader-Willi syndrome. *Sleep Med.* 2006;7(8):627-33.
44. Lan MC, et al. Drug-induced sleep endoscopy in children with Prader-Willi syndrome. *Sleep Breath.* 2016;20(3):1029-34.
45. Sedky K, Bennett DS, Pumariega A. Prader Willi syndrome and obstructive sleep apnea: co-occurrence in the pediatric population. *J Clin Sleep Med.* 2014;10(4):403-9.
46. Bruni O, et al. Prader-Willi syndrome: sorting out the relationships between obesity, hypersomnia, and sleep apnea. *Curr Opin Pulm Med.* 2010;16(6):568-73.
47. Donze SH, et al. Sleep-Related Breathing Disorders in Young Adults With Prader-Willi Syndrome: A Placebo-Controlled, Crossover GH Trial. *J Clin Endocrinol Metab.* 2019;104(9):3931-8.
48. Pavone M, et al. Sleep disordered breathing in patients with Prader-Willi syndrome: A multicenter study. *Pediatr Pulmonol.* 2015;50(12):1354-9.
49. Abel F, et al. Hypoventilation disproportionate to OSAS severity in children with Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child.* 2019;104(2):166-71.
50. Arens R, et al. Hypoxic and hypercapnic ventilatory responses in Prader-Willi syndrome. *J Appl Physiol (1985).* 1994;77(5):2224-30.
51. Gillett ES, Perez IA. Disorders of Sleep and Ventilatory Control in Prader-Willi Syndrome. *Diseases.* 2016;4(3):23.
52. Ozsezen B, et al. Sleep disordered breathing in patients with Prader willi syndrome: Impact of underlying genetic mechanism. *Respir Med.* 2021;187:106567.
53. Kaditis AG, et al. Measures of nocturnal oxyhemoglobin desaturation in children with neuromuscular disease or Prader-Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol.* 2020;55(8):2089-96.
54. Cohen M, Hamilton J, Narang I. Clinically important age-related differences in sleep related disordered breathing in infants and children with Prader-Willi Syndrome. *PLoS One.* 2014;9(6):e101012.
55. Schluter B, et al. Respiratory control in children with Prader-Willi syndrome. *Eur J Pediatr.* 1997;156(1):65-8.
56. Lecka-Ambroziak A, et al. Sleep-related breathing disorders in patients with Prader-Willi syndrome depending on the period of growth hormone treatment. *Endokrynol Pol.* 2017;68(6):676-81.

57. Brito LC, et al. Cardiac autonomic control during non-REM and REM sleep stages in paediatric patients with Prader-Willi syndrome. *J Sleep Res.* 2021;30(3):e13165.
58. Clements AC, et al. Outcomes of Adenotonsillectomy for Obstructive Sleep Apnea in Prader-Willi Syndrome: Systematic Review and Meta-analysis. *Laryngoscope.* 2021;131(4):898-906.
59. DeMarcantonio MA, et al. Obstructive sleep disorders in Prader-Willi syndrome: The role of surgery and growth hormone. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2010;74(11):1270-2.
60. Urquhart DS, et al. Central sleep-disordered breathing and the effects of oxygen therapy in infants with Prader-Willi syndrome. *Arch Dis Child.* 2013;98(8):592-5.
61. Zhang L, et al. Genetic subtypes and phenotypic characteristics of 110 patients with Prader-Willi syndrome. *Ital J Pediatr.* 2022;48(1):121.
62. Wong SB, et al. Progression of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Pediatric Patients with Prader-Willi Syndrome. *Children (Basel).* 2022;9(6).
63. Patel VP, et al. Establishing the content validity of the Epworth Sleepiness Scale for Children and Adolescents in Prader-Willi syndrome. *J Clin Sleep Med.* 2022;18(2):485-96.
64. Correa CC, et al. Sleep Clinical Record application in Brazilian children and its comparison with Italian children. *Sleep Med X.* 2019;1:100008.
65. Villa MP, et al. Sleep clinical record: an aid to rapid and accurate diagnosis of paediatric sleep disordered breathing. *Eur Respir J.* 2013;41(6):1355-61.
66. Miranda CT et al. Questionário SNAP-IV: A utilização de um instrumento para identificar alunos hiperativos.1-12. Disponível em: <https://docplayer.com.br/13255320-Questionario-snap-iv-a-utilizacao-de-um-instrumento-para-identificar-alunos-hiperativos.html>
67. Kuczmarski RJ, et al. 2000 CDC Growth Charts for the United States: methods and development. *Vital Health Stat 11.* 2002(246):1-190.
68. Mallampati SR, et al. A clinical sign to predict difficult tracheal intubation: a prospective study. *Can Anaesth Soc J.* 1985;32(4):429-34.
69. Araújo-Melo MH, et al. Alterações otorrinolaringológicas na síndrome da apneia obstrutiva do sono. *Rev Hosp Univ Pedro Ernesto.* 2016;15(1):43-7.
70. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am.* 1989;36(6):1551-69.

71. Berry RB, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events. 2013;53:1689-99.
72. Ghergan A, et al. Prevalence and Phenotype of Sleep Disorders in 60 Adults With Prader-Willi Syndrome. *Sleep*. 2017;40(12).
73. Lecka-Ambroziak A, et al. Comparison of Frequency and Severity of Sleep-Related Breathing Disorders in Children with Simple Obesity and Paediatric Patients with Prader-Willi Syndrome. *J Pers Med*. 2021;11(2).
74. Nixon GM, Brouillette RT. Sleep and breathing in Prader-Willi syndrome. *Pediatr Pulmonol*. 2002;34(3):209-17.
75. Fronczek R, et al. The number of hypothalamic hypocretin (orexin) neurons is not affected in Prader-Willi syndrome. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005;90(9):5466-70.
76. Ohayon MM, et al. Meta-analysis of quantitative sleep parameters from childhood to old age in healthy individuals: developing normative sleep values across the human lifespan. *Sleep*. 2004;27(7):1255-73.
77. Sipila I, et al. Long-term effects of growth hormone therapy on patients with Prader-Willi syndrome. *Acta Paediatr*. 2010;99(11):1712-8.
78. Wong CP, et al. Improvement in quality of life after adenotonsillectomy in a child with Prader-Willi syndrome. *Sleep Breath*. 2010;14(2):167-70.
79. Ishihara Y, et al. Orthodontic correction of severe Class II malocclusion in a patient with Prader-Willi syndrome. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2018;154(5):718-32.