

UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

**APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E SÍNDROME METABÓLICA
PEDIÁTRICA: CAUSA OU CONSEQUÊNCIA? - UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

ARLETE CRISTINA GRANIZO SANTOS

Aracaju
Maio – 2021

UNIVERSIDADE TIRADENTES
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM SAÚDE E AMBIENTE

**APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E SÍNDROME METABÓLICA
PEDIÁTRICA: CAUSA OU CONSEQUÊNCIA? - UMA REVISÃO
SISTEMÁTICA**

Dissertação de Mestrado submetida à banca examinadora do Programa de Pós-Graduação em Saúde e Ambiente da Universidade Tiradentes – UNIT/SE, na área de concentração Saúde e Ambiente.

ARLETE CRISTINA GRANIZO SANTOS

Orientador
Prof^a. Dr^a. Sônia Oliveira Lima

Aracaju
Maio – 2021

-
- S237a Santos, Arlete Cristina Granizo
Apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica pediátrica : causa ou consequência? : uma revisão sistemática / Arlete Cristina Granizo Santos ; orientação [de] Prof.^a Dr.^a Sônia Oliveira Lima. - Aracaju : UNIT, 2021.
- 79 f.
- Dissertação (Mestrado em Saúde e Ambiente, na área de concentração Saúde e Ambiente) - Universidade Tiradentes.
- Inclui bibliografia.
1. Apneia obstrutiva do sono. 2. Síndrome metabólica. 3. Obesidade. 4. Crianças. 5. Adolescentes. I. Lima, Sônia Oliveira (orient.). II. Universidade Tiradentes. III. Título.

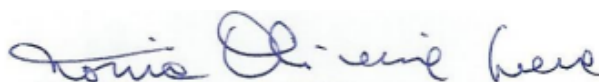
CDU: 616.8-009.836:613.26-053.2/6

APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO E SÍNDROME METABÓLICA PEDIÁTRICA: CAUSA OU CONSEQUÊNCIA? - UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

DISSERTAÇÃO SUBMETIDA À BANCA EXAMINADORA PARA A OBTENÇÃO DO
TÍTULO DE MESTRE EM SAÚDE E AMBIENTE, NA ÁREA DE CONCENTRAÇÃO
SAÚDE E AMBIENTE.

ARLETE CRISTINA GRANIZO SANTOS

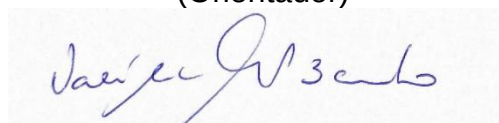
Aprovada por:



Sonia Oliveira Lima
Universidade Tiradentes
(Orientadora)



Dr. Francisco Prado Reis
Universidade Tiradentes
(Orientador)



Dra. Valéria Maria Prado Barreto
Universidade Federal de Sergipe
(Examinadora Externa)



Dra. Margarete Zanardo Gomes
Universidade Tiradentes
(Examinadora Interna)

DEDICATÓRIA

Para meus pais que sempre acreditaram em mim

AGRADECIMENTOS

À minha orientadora Profa. Dra. Sonia Oliveira Lima por me aceitar como aluna de mestrado, obrigada pela confiança no meu trabalho, pelo respeito, por me ensinar, pela compreensão e pelas orientações.

Ao meu co-orientador, Prof. Dr. Francisco Prado, também pela confiança e por prontamente me ajudar sempre que o procurei.

Muito obrigada aos membros do Programa de Pós-graduação em Saúde e Ambiente (PSA) pelo suporte, em especial aos professores e à coordenadora Prof. Dra. Margarete Zanardo, pelo acesso ao programa de excelência e pela compreensão. Seus ensinamentos foram muitos e certamente contribuíram positivamente para a minha formação. Aos secretários Lucas e Pablo pelo pronto atendimento sempre que solicitado.

À minha querida ex-aluna, e colega hoje, Isabelle, pela ajuda e disponibilidade sempre. À Carla Viviane que me acolheu e esteve sempre pronta a me socorrer com sua experiência e habilidade.

Agradeço também aos colegas do PSA, pessoas com as quais tive o prazer de conviver e que muito me ajudaram, pela companhia durante os cafés. As conversas eram ótimas, incentivadoras e cheias de humor.

Por fim à minha amada família. Ao meu pai Francisco (in memoriam) e minha mãe Aparecida que nunca permitiram que eu desistisse dos meus sonhos. Ao meu marido Ronaldo que me apoiou na realização do meu trabalho dando seu suporte familiar e trazendo seus conhecimentos. Aos meus filhos tão amados, que sempre torceram pela minha realização e não mediram esforços para me apoiar.

Enfim meu muito obrigado a todos que de alguma maneira contribuíram para que este percurso pudesse ser concluído.

SUMÁRIO

RESUMO.....	xii
ABSTRACT	xiii
1 INTRODUÇÃO	14
2 JUSTIFICATIVA	16
3 OBJETIVO.....	17
3.1 Geral	17
3.2 Específicos	17
4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA.....	18
4.1 Apneia obstrutiva do sono (AOS)	18
4.1.1 Aspectos gerais da AOS	18
4.1.2 Polissonografia (PSG).....	22
4.1.3 Tratamento da AOS	24
4.2 Obesidade em crianças e adolescentes	26
4.3 Síndrome metabólica em crianças e adolescentes (SM)	28
4.4 Apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica	32
4.5 Apneia obstrutiva do sono, obesidade infantil, e síndrome metabólica	34
5 METODOLOGIA.....	37
5.1 Estratégia de busca	37
5.2 Critérios de inclusão e exclusão	37
5.2.1 Critérios de inclusão.....	37
5.2.2 Critérios de exclusão.....	37
5.2.3 Elegibilidade.....	38
5.2.4 Conferência.....	38
5.3 Extração de dados.....	38
5.4 Avaliação da qualidade metodológica	39
6 RESULTADOS	41
6.1 Desfechos.....	48
6.1.1 Obesidade	49
6.1.2 Metabolismo Glicêmico	51
6.1.3 Metabolismo Lipídico.....	54
6.1.3 Pressão Arterial.....	57
7. DISCUSSÃO	59
8. CONCLUSÃO.....	64
9. CONSIDERAÇÕES FINAIS	65
REFERÊNCIAS.....	66

ANEXOS	77
Anexo 1 – Registro PROSPERO.....	78
Anexo 2 – Artigo Publicado	79

LISTA DE QUADROS E TABELAS

Quadro 1: Estudos sobre associação entre apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica em crianças e adolescentes.....	42
Tabela 1: Resultados do critério obesidade nos estudos que avaliaram hipertrofia adenoides e tonsilas palatinas pré e pós-operatório – Índice de Massa Corpórea (IMC).....	49
Tabela 2: Resultados do critério obesidade dos estudos: Índice de Massa Corpórea (IMC).....	50
Tabela 3: Resultados do critério obesidade dos estudos: Circunferência Abdominal (CA).....	50
Tabela 4: Resultados do critério metabolismo glicêmico: Glicemia.....	52
Tabela 5: Resultados do critério metabolismo glicêmico: Insulinemia e HOMA-IR.....	53
Tabela 6: Resultados metabolismo glicêmico: Glicemia – nos estudos de hipertrofia de adenoides e tonsilas.....	54
Tabela 7: Resultados metabolismo glicêmico: insulinemia e HOMA-IR nos estudos de hipertrofia de adenoides e tonsilas.....	55
Tabela 8: Resultados metabolismo lipídico – HDL colesterol e triglicérides.....	55
Tabela 9: Resultados metabolismo lipídico – SM e obesidade.....	56
Tabela 10: Resultados metabolismo lipídico – HDL colesterol e triglicérides – estudos de hipertrofia de adenoides e tonsilas.....	57
Tabela 11: Resultados síndrome metabólica: Pressão arterial.....	58

LISTA DE SIGLAS E ABREVIACÕES

AASM - American Academy of Sleep Medicine

AOS = Apneia obstrutiva do sono

AT = Adenotonsilectomia

CA = Circunferência abdominal

CPAP = Pressão positiva contínua nas vias aéreas

DCV = Doença cardiovascular

DM2 = Diabetes mellitus tipo 2

DRS = Distúrbios respiratórios do sono

ECG = Eletrocardiograma

EEG = Eletroencefalograma

gli = glicemia de jejum

GTT = Teste de tolerância à glicose (Glucose Tolerance Test)

HDL = Lipoproteína de alta densidade (High Density Lipoprotein)

HOMA-IR = Modelo de Avaliação da Homeostase - Resistência à Insulina (Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance)

IA = Índice de Apneia

IAH = Índice Apneia/Hipopneia

IDR = Índice de Distúrbios Respiratórios

IL-6 = Interleucina -6

IMC = Índice de massa corporal

ins = insulinemia de jejum

LDL = Lipoproteína de baixa densidade (Low Density Lipoprotein)

MPPS = Movimentos Periódicos de Pernas durante o Sono

NCEP-ATP III = National Cholesterol Education Program – Adult Treatment Panel III

nob = não obeso

nREM = sono não REM

O₂ = Oxigênio

ob = obeso

ODI = Índice de dessaturação de oxigênio (Oxygen Desaturation Index)

OMS = Organização Mundial da Saúde

PA = Pressão Arterial

PAD = Pressão Arterial Diastólica

PAI-1= Fator Ativador do Inibidor de Plasminogênio 1

PAS = Pressão Arterial Sistólica

pCO₂ = pressão parcial de gás carbônico

PCR = Proteína C Reativa

PSG = Polissonografia

RDI = Respiratory Disturbance Index

REM = Rapid Eyes Moviment

RERA = Respiratory Effort-related Arousal

RI = Resistência à insulina

sAOS = sem apneia obstrutiva do sono

SM = Síndrome metabólica

SpO₂ = Saturação periférica de oxigênio

sSM = sem síndrome metabólica

TG = Triglicérides

TNF-ALFA = Fator de necrose tumoral alfa (Tumor Necrosis Factor – Alfa)

TTS = Tempo Total de Sono

TTR = Tempo Total de Registro

VLDL = Lipoproteína de densidade muito baixa (Very Low Density Lipoprotein)

RESUMO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) tem aumentado a prevalência em crianças e adolescentes, principalmente em decorrência da epidemia global da obesidade infantil que cresce aceleradamente nas últimas décadas. Embora haja evidências da associação da AOS com a síndrome metabólica (SM) em adultos, em crianças e adolescentes os dados ainda são inconsistentes, apesar de ser o foco de pesquisa de muitos estudos. **Objetivo:** Avaliar a relação da AOS com a SM na população pediátrica. **Métodos:** Foi realizada uma pesquisa sistemática utilizando PubMed, Elsevier, Cochrane, LILACS, Clinical Trials, Google Scholar, OpenGrey, ProQuest, COPAC Database e BDTD, a partir de novembro de 2020. Os estudos incluídos foram originais de ensaios clínicos randomizados ou não, controlados ou não; observacionais longitudinais (coorte ou caso-controle) e transversais; publicação entre janeiro de 2000 a março de 2021, em inglês, português, espanhol ou francês; com população composta por crianças pré-escolares a adolescentes. Para definição de AOS os estudos devem ter utilizado os critérios da polissonografia, e os desfechos foram os critérios para SM. Foram excluídos relatos de caso, série de casos, revisões de escopo, cartas, estudos experimentais, estudos não disponíveis na íntegra, revisões sistemáticas e metanálises. A triagem dos artigos foi realizada seguindo a priori um protocolo e por dois revisores. **Resultados:** Vinte e um artigos foram incluídos em uma síntese qualitativa, todos observacionais, sendo 6 transversais, 12 de coorte e 3 casos-controle. Não houve estudo randomizado elegível. A avaliação de qualidade foi alta em 15 trabalhos e moderada em 6. O número de participantes variou de 29 a 270 crianças de 2 a 21 anos, sendo que 12 (57,14%) estudos trabalhou com população composta por somente obesos, 7 (33,33%) obesos e não obesos e 2 (9,52%) avaliaram crianças não obesas. Três artigos avaliaram como causa de AOS, a hipertrofia de adenoides ou adenotonsilar com intervenção (adenotonsilectomia), e parâmetros metabólicos foram avaliados no pré e pós-operatórios. **Conclusão:** Os estudos revisados não afastam a associação da AOS e da SM em crianças e adolescentes, porém não houve padronização e a amostragem foi limitada. O número de artigos revisados frente às diferenças de critérios e de população dificultaram a generalização dos resultados obtidos. É recomendável a realização de mais estudos acerca do possível impacto da apneia obstrutiva do sono sobre os desfechos metabólicos na população pediátrica.

Palavras-chave: Apneia Obstrutiva do Sono; Síndrome Metabólica; Obesidade; Crianças; Adolescentes.

ABSTRACT

Prevalence of obstructive sleep apnea (OSA) in children and adolescents has increased, mainly due to the global epidemic of childhood obesity that has risen rapidly in recent decades. Although there is evidence of the association of OSA with metabolic syndrome (MetS) in adults, in children and adolescents the data are still inconsistent, despite being the research theme of many authors. Objective: Evaluate the relationship between OSA and MetS in the pediatric population. Methods: A systematic search was conducted using PubMed, Elsevier, Cochrane, LILACS, Clinical Trials, Google Scholar, OpenGrey, ProQuest, COPAC Database and BDTD, from November 2020. The included studies were original articles of randomized or not clinical trials, controlled or not; longitudinal observational studies (cohort or case-control) and cross-sectional observational studies; published from January 2000 to March 2021, in English, Portuguese, Spanish or French; population was preschool children up to adolescents. To define OSA, polysomnography should have been used and, the outcomes, were the criteria for MetS. Case reports, case series, scope reviews, charts, experimental studies, unavailable studies, systematic reviews and meta-analyses were excluded. The articles were screened following a priori protocol and by two reviewers. Results: Twenty-one articles were included in a qualitative synthesis, all were observational, 6 cross-sectional, 12 cohort and 3 control cases. There was no eligible randomized study. The quality evaluation was high in 15 studies and moderate in 6. The number of participants ranged from 29 to 270 children aged 2 to 21 years, and 12 (57.14%) studies worked with a population composed of only obese people, 7 (33.33%) obese and non-obese and 2 (9.52%) evaluated non-obese children. Three articles had as cause of OSA, adenoid hypertrophy or adenotonsillar hypertrophy, with intervention (adenotonsillectomy), and metabolic parameters were evaluated in the pre and postoperative period. Conclusion: The reviewed studies do not rule out the association of OSA and MetS in children and adolescents, but there was no standardization, and sampling was limited. The number of articles reviewed in the face of differences in criteria and population made it difficult to generalize the results obtained. Further studies on the possible impact of obstructive sleep apnea on metabolic outcomes in the pediatric population are recommended.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea; Metabolic Syndrome; Obesity; Children; Adolescents.

1 INTRODUÇÃO

A apneia obstrutiva do sono (AOS) é uma condição em que ocorre uma obstrução repetitiva das vias aéreas superiores que resulta em pausas respiratórias, com redução do fluxo aéreo. Associa-se a episódios intermitentes de hipóxia, fragmentação do sono (GAINES et al., 2018), oscilações do sistema nervoso autônomo e da pressão intratorácica (SIRIWAT et al., 2020). Acomete 1 a 4% das crianças (UCROS et al. 2021) e de acordo com alguns estudos, a prevalência é maior que 60% em crianças e adolescentes com obesidade (VERHULST et al., 2008). Foi observado que o aumento da AOS é proporcional ao aumento da prevalência da obesidade infantil mundial, que vertiginosamente vem alcançando altos índices. A *Global Nutrition Report* mostrou que 40 milhões de crianças abaixo de 5 anos de idade e 330 milhões de pacientes entre 5 e 19 anos estavam com sobrepeso ou obesos em 2016 (FANZO et al., 2018). Segundo o Ministério da Saúde, 2019, no Brasil, 6,5% das crianças de 2 a 4 anos de idade estavam obesas e 9,5% no estado de Sergipe; entre 5 e 9 anos obesas 13,2% no país e 14,9% em Sergipe.

Quando não é realizado o tratamento da AOS, tanto em adultos como em crianças, há o aumento do risco para doenças cardiovasculares, metabólicas ou neurocognitivas, favorecido pelo estado inflamatório causado pela apneia (LI et al., 2016). A duração do sono em crianças e adolescentes vem diminuindo desde o século passado (SUN et al., 2020; MATRICCIANI et al., 2012), pode também estar associada às disfunções metabólicas (XU et al. 2015; LOKE et al. 2012), e nesse caso, a AOS pode ser um dos fatores pela menor duração do sono. Em paralelo com a obesidade, a AOS pode aumentar o risco para doenças cardiovasculares pelo aumento da pressão arterial, redução de lipoproteína de alta densidade (HDL) e aumento de triglicérides.

Há pesquisas que comprovam a relação da AOS e disfunção metabólica em adultos, independente da obesidade, embora a obesidade seja um fator de risco tanto para AOS como para síndrome metabólica (ELMASRY et al., 2000; WATERS et al., 2006; CRUZ et al., 2019). Adultos com AOS têm alta probabilidade de desenvolver DM2, resistência à insulina (RI) e síndrome metabólica (PUNJABI et al., 2004), e conjuntamente com outros fatores de risco como meia-idade, comportamento sedentário e genética, compartilham uma sobreposição considerável (GAINES et al., 2018). Em crianças, algumas pesquisas sugerem que a AOS pode levar a alterações metabólicas (KOREN et al., 2015), com alterações significativas das provas de resistência à insulina, aumento do colesterol de baixa densidade (LDL), aumento da pressão arterial, mesmo com ajuste das variáveis de confusão, como idade e índice de massa corpórea (REDLINE et al., 2007; BHUSHAN et al., 2014).

Por outro lado, alguns estudos comparando crianças com e sem AOS, obesas e não obesas, não comprovaram a associação entre AOS e SM (TAUMAN et al., 2005; KATZ et al., 2017). Tem sido difícil separar causa e efeito entre AOS e SM, e como a prevalência global de sobrepeso e obesidade infantil vem aumentando e atingindo altos níveis em muitos países, SM pediátrica tornou-se um grave problema de saúde pública (DI PALMO et al., 2021). Assim, é imperativo detectar os riscos e os componentes da SM o mais precocemente possível, para prevenir complicações futuras de saúde em populações cada vez mais jovens.

Diversos critérios são utilizados para SM em crianças pré-púberes e púberes, tornando as informações coletadas confusas em termos de parâmetros, dificultando as conclusões sobre a relação AOS e SM. Portanto, diante das inconsistências na literatura, objetivou-se avaliar as evidências científicas sobre a associação de causa de efeito entre a apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica, em crianças e adolescentes, mediante revisão sistemática.

2 JUSTIFICATIVA

O aumento da síndrome metabólica em países desenvolvidos ou em desenvolvimento, acometendo cada vez mais jovens e crianças, torna necessária uma abordagem mais específica e precoce dos seus fatores de risco. Os distúrbios respiratórios do sono, dentre eles a AOS, entra como fator de risco ou ainda, agravante desse processo, uma vez que a resposta do organismo à hipóxia, de forma crônica, gera uma adaptação que favorece a disfunção metabólica, que levam a um estado inflamatório crônico.

Por outro lado, o sedentarismo crescente em crianças por fatores principalmente culturais, também estão atuando no crescimento dos índices de obesidade, que contribui diretamente para a síndrome metabólica, e favorece o desenvolvimento da AOS que pode ser mais um fator agravante para essa síndrome.

É fato ser relevante a detecção precoce de uma disfunção metabólica, mesmo antes de se estabelecer critérios exatos, e de um fator de risco e desequilibrador importante. Apesar dos estudos da relação com AOS e SM serem alvo de muitos pesquisadores, os resultados são ainda divergentes, principalmente, na criança e adolescente. Assim, a proposta dessa revisão sistemática foi detectar qual o fator causal dessa associação, ou se a causalidade não ocorre, e sim um sinergismo. Com tais informações espera-se poder atuar de forma mais pontual, de modo que se possa contribuir para conter o avanço das doenças cardiovasculares e metabólicas que acometem pessoas cada vez mais jovens.

3 OBJETIVO

3.1 Geral

Avaliar as evidências científicas sobre a associação de causa e efeito entre a apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica em crianças e adolescentes.

3.2 Específicos

3.2.1 Analisar a relação da apneia obstrutiva do sono e obesidade nos estudos de síndrome metabólica em crianças e adolescentes

3.2.2 Identificar os marcadores metabólicos nas crianças e adolescentes portadoras de apneia obstrutiva do sono

3.2.3 Verificar a presença de alterações da pressão arterial em crianças e adolescentes com apneia obstrutiva do sono

4 FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

4.1 Apneia obstrutiva do sono (AOS)

4.1.1 Aspectos gerais da AOS

O sono é considerado uma parte essencial da vida e desempenha um papel vital na boa saúde e no bem-estar, sendo tão importante quanto uma alimentação balanceada e exercícios adequados. Várias funções biológicas são atribuídas ao sono, como plasticidade neural, termorregulação, maturação e restauração do sistema nervoso central, regulação hormonal, dentre outras. Devido a essas funções, os transtornos do sono podem acarretar alterações significativas no funcionamento metabólico, cognitivo e social do paciente, comprometendo sua qualidade de vida (BITTENCOURT et al., 2005). A necessidade diária de sono varia ao longo da vida e de acordo com a *National Sleep Foundation* (NSF) 2015, a duração normal do sono para crianças pré-escolares é de 10 a 13 horas, em idade escolar (6 – 13 anos) é de 9 a 11 horas, para adolescentes (14 – 18 anos) de 8 a 10 horas, e para adultos jovens e de meia-idade, é de 7 a 9 horas (HIRSHKOWITZ et al., 2015).

Durante o sono são identificados dois estados. O primeiro estado é o sono não REM (NREM), associado com a presença de ondas sincronizadas corticais no eletroencefalograma (EEG), atividade psicológica mínima e baixo tônus muscular. O sono NREM é subdividido em 3 estágios definidos (N1, N2 e N3), partindo do sono mais superficial até o mais profundo (BERRY et al., 2012). O sono intermediário, N2 é o mais longo, e o N3, o mais profundo, é caracterizado por ondas lentas no EEG e, é quando o hormônio de crescimento é produzido. O outro estado é o sono REM (*Rapid Eye Movement*), caracterizado pela presença de ondas dessincronizadas corticais no EEG, músculos atônicos e sonho, e quando ocorre o processo de memorização. Também no sono REM é secretada a testosterona. O ciclo completo do sono se repete de 4 a 5 vezes por noite com duração aproximada de 90 a 110 min e é alternado ciclicamente pelos 3 estágios do sono NREM (75 a 80% do sono) seguido do sono REM (20 a 25% do sono) (GRONFIER et al., 1999).

Os Distúrbios Respiratórios do Sono (DRS) são descritos como um grupo de afecções que comprometem a qualidade e a duração do sono devido às alterações da respiração durante o sono, podendo causar alteração da duração do sono (restrição crônica do sono, insônia, ou, sono excessivo, hipersonia), alteração da arquitetura do sono, fragmentação do sono, síndrome das pernas inquietas e desordens do ritmo circadiano. A apneia obstrutiva do sono é o distúrbio mais prevalente entre essas condições (MUZUMDAR; ARENS, 2013) e a maioria dessas condições está relacionada com obesidade e disfunções metabólicas glicêmicas (KOREN et al., 2015; AMARA; MADDOX, 2017).

A AOS pertence ao espectro dos distúrbios respiratórios obstrutivos do sono de acordo com a classificação internacional dos distúrbios do sono, *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD-3). Foi descrita pela primeira vez por William Osler em 1892, mas foi a partir de 1970 que seu estudo se tornou sistemático (MARCUS, 2000). Acomete mais de 4% dos adultos (ROSEN et al., 2003) e de 1 a 4% das crianças (UCROS et al., 2021). De acordo com os estudos de Benjafield et al. (2019), existem no mundo 936 milhões de adultos entre 30 e 69 anos (95% CI 903–970) que apresentam AOS leve a grave e dentre esses, 425 milhões (399–450) de adultos entre 30 e 69 anos têm AOS moderada e grave. Os números mais altos de pessoas afetadas foram na China, seguida pelos Estados Unidos, Brasil e Índia. A distribuição mostra dois picos: de 0 a 4 anos e de 55 a 59 anos de idade, em ambos os sexos (MITCHELL; KELLY, 2007).

Os quadros de AOS são caracterizados por roncos, hipoxemia intermitente e como em outros DRS, fragmentação do sono. Ocorre uma limitação do fluxo inspiratório prejudicando as trocas gasosas o que resulta em hipóxia intermitente e ocasionalmente em hipercapnia e despertares frequentes (DI PALMO et al., 2021). Essa limitação do fluxo pode ser uma hipopneia e/ou apneia. Define-se hipopneia, uma redução parcial do fluxo aéreo, $\geq 30\%$ do fluxo basal, com dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$ (pela *American Academy of Sleep Medicine guidelines*, AASM, 2012) ou despertares registrados no eletroencefalograma (BENJAFIELD, 2019). A apneia é a redução do fluxo aéreo, $\geq 90\%$, por no mínimo 10 segundos (MALHOTRA; WHITE, 2002). A apneia do sono pode ser central correspondendo a 5% dos casos, ou obstrutiva em 95% dos pacientes com apneia (LI et al., 2016). A AOS na criança difere do adulto tanto em fatores causais como em critérios diagnósticos e nas abordagens terapêuticas. Os últimos estudos sobre AOS não demonstraram diferença entre os sexos em adultos (BENJAFIELD et al., 2019), porém, parece predominar no sexo masculino na adolescência, mesmo acometendo igualmente em pré-púberes (DELROSSO, 2016). Provavelmente a ação hormonal da testosterona aumenta a colapsibilidade das vias aéreas superiores (FUENTES-PRADERA et al., 2004; DELROSSO, 2016), ou o crescimento faríngeo maior em comprimento, torna a faringe mais longa no sexo masculino (BHATTACHARJEE et al., 2009).

Fatores étnicos e genéticos foram identificados na patogênese da AOS (GAULTIER; GUILLEMINAULT, 2001). Em estudo realizado por Palmer et al., (2004), observou-se que americanos africanos têm risco aumentado com relação a brancos, com ajuste para idade, sexo e IMC. De fato, a influência da idade, sexo, e índice de massa corpórea (IMC), são fatores que reconhecidamente afetam a prevalência da AOS (BENJAFIELD et al., 2019). Embora genes específicos não tenham sido identificados, AOS parece ser uma doença poligênica com genes específicos que atuam em fatores como espessura da mucosa oral e estrutura facial (BHATTACHARJEE et al., 2009). Por outro lado, recente estudo de Ucross et

al. (2021), demonstra que acima de 3.200 metros de altitude há um aumento de eventos obstrutivos em crianças saudáveis de 7 a 16 anos, evidenciando um fator ambiental de influência no desenvolvimento da apneia, e a complexidade da sua fisiopatologia.

Na maioria das pessoas acometidas o fator mais importante é a anatomia da via aérea superior, resultado da soma de alterações estruturais ósseas craniofaciais e de partes moles da faringe. Os tecidos moles correspondem aos músculos da faringe, palato mole e tecidos linfoides. A faringe representa um segmento colapsável entre duas regiões rígidas, a cavidade nasal e a traqueia, dentro de uma caixa selada, que é o arcabouço craniofacial com as partes moles funcionando como um resistor de Starling (ARENS; MARCUS, 2004). Há uma pressão crítica de fechamento da faringe (P_{crit}), quando ocorre o colapso, que corresponde à pressão nasal para que o colabamento ocorra. Durante limitação de fluxo inspiratório, o modelo de Starling prevê que há estabilidade do fluxo após atingido o pico inicial (achatamento do fluxo inspiratório). O gradiente de pressão é definido pela pressão nasal e não depende da pressão traqueal, estando relacionado à resistência ao fluxo de ar gerado pelas estruturas anatômicas nasais. Assim, na limitação do fluxo inspiratório, quando a pressão nasal é reduzida, há uma diminuição do gradiente, havendo relação linear entre pressão nasal e pico de fluxo inspiratório. O P_{crit} de um não roncador, normal, é $-15 \text{ cmH}_2\text{O}$, em uma hipopneia é $-5 \text{ cmH}_2\text{O}$ e na apneia está entre 0 e $5 \text{ cmH}_2\text{O}$. Portanto, quanto mais positivo o P_{crit} , mais grave é a AOS (GOLD; SCHWARTZ, 1996).

A faringe é dividida em três partes: nasofaringe que se estende da coana, região posterior nasal, até a região onde repousa o palato mole, no osso palatino; a orofaringe que fica entre o palato mole e a laringe, é dividida em duas porções, a retropalatal e a retroglossal, e se comunica anteriormente com a cavidade oral, através do istmo da garganta, que corresponde ao estreitamento formado pelas tonsilas palatinas e a base da língua; e a hipofaringe, que abrange a região póstero-lateral da laringe, inferior à porção livre da epiglote (LE HUCHE; ALLALI, 2004).

As alterações ósseas são fatores que podem diminuir o diâmetro ântero-posterior da faringe, o que pode explicar porque nem todas as crianças com hipertrofia adenoideana tem AOS e porque outras não melhoram mesmo após adenoidectomia. A posição anômala da mandíbula e do osso hioide seriam umas das causas de AOS nas malformações craniofaciais, favorecendo à queda posterior da base da língua, ou hipoplasia maxilar. Fatores mecânicos e neuronais podem ocasionar o aumento da colapsibilidade das vias aéreas causando a apneia. No início do sono há uma elevação da resistência das vias aéreas superiores, primariamente pela redução do diâmetro da coluna aérea, resultado da redução do tônus dos músculos faríngeos (BHATTACHARJEE et al., 2009) e intercostais. Na fase do sono de ondas lentas há uma diminuição da atividade reflexa dos músculos genioglosso e tensor do véu palatino, dilatadores faríngeos, que normalmente respondem à pressão negativa da coluna

faríngea, porém nas pessoas predispostas, o reflexo de ativação está reduzido ou até abolido, aumentando a susceptibilidade ao colapso (BALBANI et al., 2005). O despertar precoce durante a obstrução aérea acaba por impedir a ação adequada da musculatura dilatadora e pode promover uma instabilidade ventilatória, com uma resposta compensatória exacerbada, ocorrendo a hiperventilação. Esses eventos reduzem momentaneamente a pressão parcial de gás carbônico, que por sua vez, inibe o centro respiratório temporariamente, resultando em um evento de apneia central (BOSSHARD et al., 2011).

Entretanto, durante o sono normal, apesar da redução do tônus da musculatura das vias aéreas, a ação dos músculos dilatadores da faringe mantém as vias aéreas desobstruídas. Fisiologicamente a pressão arterial de oxigênio pode reduzir entre 2 e 4 mmHg, o que corresponde aproximadamente a pausas de até 10 a 15 segundos, não ocorrendo despertar do sono até esse limite. Dessa forma, crianças respiradoras normais podem ter pausas ocasionais na respiração por até 15 segundos, não havendo limitação significativa do fluxo de ar (ULIEL et al., 2004; VERHULST et al., 2007). Aproximadamente 3 a 12% da população pediátrica de 6 meses a 6 anos tem o ronco habitual (GISLASON; BENEDIKTSDOTTIR, 1995), e apenas 1 a 5% das crianças entre 2 e 8 anos de idade tem AOS (LI et al., 2016).

A redução do fluxo aéreo mais intensa está associada à dessaturação intermitente da oxihemoglobina que resulta em despertar para restauração do tônus das vias aéreas e alívio da obstrução. Ainda em resposta à hipóxia e hipercapnia ocorre a ativação de sistema nervoso simpático, com elevação dos níveis plasmáticos de cortisol e catecolaminas que também faz com que haja microdespertares várias vezes por noite, e contração da musculatura lisa das vias aéreas, para que haja dilatação e restabelecimento dos níveis de saturação de oxigênio (CARMO, 2018). O término da apneia está sempre associado à dessaturação, mas, nem sempre à ativação do sistema simpático, principalmente em crianças (SCHOLLE; ZWACKA, 2001).

A criança com AOS apresenta sintomas noturnos e diurnos. O ronco é o principal indicador do aumento da resistência da via aérea superior e é muito frequente na infância, com uma incidência média em torno de 10% entre pré-escolares e escolares, e com tendência à redução após os 9 anos de idade (ROSEN et al., 2003; KADITIS et al., 2004). Algumas crianças com roncos primários têm doença de relevância clínica, ocorrendo em torno de 2 a 3% (TANG et al., 2002).

Outros sintomas e achados mais comuns são sono agitado com frequentes despertares, posição de hiperextensão cervical durante o sono, sudorese noturna, respiração oral e enurese noturna (BALBANI et al., 2005). Podem ocorrer parassonias como terror noturno e sonambulismo. Os sintomas diurnos podem ser cefaleia, voz anasalada, consultas médicas frequentes por sintomas respiratórios, irritabilidade e sonolência, com consequências

neurocognitivas em vários casos, como diminuição da memória e da concentração, déficit de aprendizado, ou alterações comportamentais, como hiperatividade (CARMO, 2018). Dependendo da cronicidade pode haver retardo de crescimento ou ganho de peso. Em caso de AOS devido à hipertrofia adenoideana e/ou tonsilar pode ocorrer respiração oral constante e alterações de desenvolvimento craniofacial decorrentes desse padrão respiratório. Os sintomas devem ocorrer por pelo menos 3 noites por semana (CAPDEVILA et al., 2008; CARMO, 2018). Situações específicas podem ser acompanhadas de AOS, como as doenças neuromusculares que levam à hipotonia generalizada ou incoordenação muscular faríngea. Essas afecções apresentam alto risco para AOS severa (BALBANI et al., 2005).

O diagnóstico da AOS é realizado através da anamnese, exame físico geral e otorrinolaringológico, sonoendoscopia e polissonografia. Existem questionários que podem ser aplicados, como de Berlim, que identifica pacientes de risco para AOS (QU et al., 2015), e de Chervin, adaptado às crianças, que pela pontuação sugere e classifica o nível de AOS (CHERVIN et al., 2000).

No exame otorrinolaringológico, a atenção deve estar voltada para as possíveis alterações nasais como desvio de septo e sinais de rinopatia alérgica, e na cavidade oral, para a inspeção do palato e observação das tonsilas palatinas. Pode-se utilizar a classificação de Mallampati modificada, observando a posição do palato mole e exposição da orofaringe. A nasofibroscopia também é um recurso diagnóstico importante onde se visualizam fatores obstrutivos nasais posteriores como hipertrofia de adenoides, projeção das tonsilas palatinas para orofaringe e estreitamento da rinofaringe e orofaringe. A diminuição da coluna aérea pode ocorrer na rinofaringe por obstrução velofaríngea e na orofaringe por redundância de partes moles (LI et al., 2016). A anatomia faríngea também pode ser avaliada por métodos de imagem como a cefalometria e ressonância magnética, ou de forma dinâmica pela sonoendoscopia (VROEGOP et al., 2013).

4.1.2 Polissonografia (PSG)

A polissonografia noturna realizada em laboratório é um exame não invasivo considerado padrão-ouro para diagnóstico de distúrbios respiratórios do sono (AVELINO, et al., 2002). O exame tem excelente reprodutibilidade o que favorece seu uso para estudos envolvendo AOS.

Há diferenças nos critérios para adultos e crianças e das respostas aos eventos. Em adultos por exemplo, uma apneia quase sempre é seguida de um despertar cortical, fragmentando o sono, enquanto em crianças menos de 20% apresentam despertares corticais. A maioria dos despertares, apneias e hipopneias ocorre no sono REM, oposto do que ocorre em adultos, nos quais é mais comum ocorrerem no sono de ondas lentas (MARCUS, 2000), e na criança geralmente a AOS é parcial e não completa (NEVIN, 2013).

A apneia obstrutiva do sono pode estar presente na forma leve, moderada e severa, de acordo com a frequência de eventos respiratórios, gravidade da redução da saturação sanguínea de oxigênio e quantidade da fragmentação do sono. Quanto menor a criança, mais ciclos respiratórios apresenta em um determinado intervalo, comparado ao adulto, o que faz diferença na avaliação do exame. A dessaturação de oxigênio (O₂) também é mais significativa que a do adulto, mesmo em apneias mais breves (BALBANI et al., 2005).

Devido a essas diferenças os parâmetros da PSG nos adultos são inadequados para as crianças. Segundo Berry et al. (2012), a Sociedade Brasileira de Pediatria (2018), a **American Thoracic Society* (1999), os critérios recomendados e os parâmetros avaliados mais utilizados são sintetizados naqueles estabelecidos pela *American Academy of Sleep Medicine* – AASM (2012), com poucas divergências entre eles. Os critérios são:

- 1) Horário de início e término; tempo total de registro (TTR); tempo total de sono (TTS); latência do sono; latência de sono REM; tempo acordado depois do início do sono; eficiência do sono; tempo em cada estágio e percentual do TTS em cada estágio.
- 2) Fluxo aéreo oronasal:
 - a. Índice de Apneia (IA) = queda do fluxo aéreo oronasal $\geq 90\%$; número de apneias obstrutivas e mistas E duração de ≥ 2 ciclos respiratórios. AOS é diagnosticada quando IA > 1 evento/hora.
 - b. Hipopneia = queda do fluxo aéreo oronasal $\geq 30\%$ (ou $\geq 50\%$ pela *American Thoracic Society*) através da cânula de pressão nasal E duração de ≥ 2 ciclos respiratórios E $\geq 3\%$ dessaturação (ou $> 4\%$ pela *American Thoracic Society*) e/ou despertar.
 - c. SpO₂ = saturação mínima da hemoglobina (nadir SpO₂) e a saturação média de O₂, durante o exame. Nadir $\text{SpO}_2 < 90\%$ é critério diagnóstico para AOS.
- 3) RERA (*Respiratory Effort-related Arousal*): sequência de ciclos respiratórios com aumento progressivo do esforço respiratório levando ao despertar – sequência de ≥ 2 ciclos respiratórios (sem critérios para apneia ou hipopneia). Quando um ou mais dos eventos está presente:
 - a. Aumento do esforço respiratório;
 - b. Achatamento da curva inspiratória do fluxo aéreo pela cânula de pressão nasal;
 - c. Ronco;
 - d. Elevação do pCO₂ exalado, >13 mmHg, em relação ao valor basal.
- 4) Hipoventilação alveolar: pCO₂ > 50 mmHg (hipercapnia) por mais de 25% do tempo total do sono (TTS) ($\geq 8\%$ do TTS pela *American Thoracic Society*).
- 5) Respiração periódica: ≥ 3 episódios de apneia central durando > 3 segundos separados por não mais do que 20 segundos de respiração normal.

- 6) Despertares/Microdespertares (número e índice): mudança abrupta no EEG que pode incluir ondas alfa, teta e/ou com frequência maior que 16 Hz, com duração de 3 a 15 segundos e precedido por pelo menos 10 segundos de sono contínuo.
- 7) ECG: avaliação semelhante ao convencional e registro da frequência cardíaca (média e máxima).
- 8) Movimentos periódicos de pernas durante o sono (MPPS): série de 4 ou mais episódios de contração muscular, com duração de 0,5 a 10 segundos e intervalo de 5 a 90 segundos, podendo estar associados a microdespertares.

Além de confirmar ou excluir o diagnóstico de AOS, a partir destes parâmetros, é possível calcular o Índice de apneia/hipopneia (IAH), e/ou Índice de distúrbio respiratório (IDR) ou *Respiratory Disturbance Index* (RDI), que pode ser utilizado para estratificar o risco do doente e decidir qual a melhor conduta a seguir (NUNES, 2020). O IAH é o número de apneias e hipopneias por hora de sono, e o RDI é o número de apneias, hipopneias e RERAs por hora.

A classificação de gravidade da AOS é feita com base no RDI obtido na polissonografia. Habitualmente, considera-se a AOS leve quando apresenta um IAH/RDI entre 1 e 5/h, moderada quando apresenta um IAH/RDI entre 5 e 10/h e grave se IAH/RDI >10/h. Devem ser considerados fatores como a idade da criança, presença de comorbidades como a asma, obesidade, complicações cardíacas, hipercapnia ou a frequência da dessaturação (MARCUS et al., 2012). Diagnóstico de ronco primário é definido como crianças com ruído respiratório durante o sono, com IAH < 1 e ausência de dessaturação da hemoglobina ou de hipercapnia.

Existe a opção de PSG diurna para triagem de casos suspeitos de AOS. A desvantagem é que esse exame tende a falsear os episódios de apneia e hipopneia, já que frequentemente necessitam de sedação, que pode aumentar o número de apneias e há mais dificuldade de atingir o sono REM, o que diminui os números de apneia. É mais utilizado como triagem e só tem valor quando registra as apneias e hipopneias, de acordo com a *American Academy of Pediatrics* (2002).

Brouillette et al. (2000), testaram a oximetria noturna de crianças submetidas à PSG. A oximetria foi considerada positiva se $SpO_2 < 90\%$, em três ou mais episódios, num intervalo de 10 a 30 minutos. O valor preditivo positivo da oximetria de pulso noturna para diagnóstico de AOS foi de 97%, porém uma oximetria normal não descarta AOS (BALBANI et al., 2005).

4.1.3 Tratamento da AOS

A primeira linha de tratamento para AOS é a otimização da permeabilidade das vias aéreas superiores, cirurgicamente se não houver contraindicações. Em crianças a mais

frequente e indicada é adenotonsilectomia ou apenas adenoidectomia mesmo em pacientes obesos (CAPDEVILA et al., 2008). Para adultos, a uvuloplastia tem apresentado resultados pouco consistentes, sendo a faringoplastia lateral descrita por Cahali em 2003, e a faringoplastia expansiva funcional desenvolvida por Sorrenti e Piccin em 2013, opções que vêm demonstrando bons resultados no tratamento da AOS, com ambas reposicionando o músculo palato faríngeo (SENNES, 2019). Em casos de contraindicações cirúrgicas ou desejo do paciente ou familiar de não operar, a principal opção terapêutica é o uso do aparelho de pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP), embora tenha baixa adesão (HAWKINS et al., 2016; KADITIS et al., 2016). O mecanismo de ação do CPAP consiste em oferecer uma pressão positiva constante, criando um coxim pneumático que tende a deslocar o palato mole na direção da base da língua, dilatando a área de secção de toda a faringe, impedindo o colapso da via aérea (LANDEIRO, 2015). Além disso, o aumento do volume pulmonar proporcionado pelo CPAP provoca uma tração descendente das vias aéreas superiores, aumentando sua luz e enrijecendo sua parede, tornando-a menos colapsável (WEAVER; GRUSNTEIN, 2008). Segundo Marcus et al. (2012), a adenotonsilectomia tem taxa de sucesso de 79%. No entanto, casos graves, ou com fatores de risco adicionais, a probabilidade de serem curados apenas com a cirurgia é menor, e provavelmente necessitarão de um tratamento complementar como o CPAP.

Sharma et al. (2011) observou que três meses de terapia com CPAP em um grupo de pacientes com AOS moderada a grave a melhora da apneia foi acompanhada de melhora da pressão arterial e parâmetros metabólicos. Para o sucesso do tratamento, é preconizado o uso mínimo de 70% das noites, com uma média de 4 horas por noite. No entanto, a eficácia do CPAP depende de configurações de pressão apropriadas e adesão ao uso, esta última, geralmente, assim como em adultos, baixa em crianças (HAWKINS et al., 2016). Alguns fatores que surgem como possíveis provocadores de má adesão ao tratamento são a não realização de titulação da pressão ideal em laboratório de sono, vias aéreas superiores com resistência alta, utilização de máscara orofacial ao invés da nasal, baixo escore na escala de sonolência de Epworth e presença de claustrofobia (LANDEIRO, 2015).

Tanto em adultos como em crianças, caso haja sobrepeso ou obesidade, a perda de peso faz parte da abordagem para AOS. A perda de 10% do peso foi associada a redução de aproximadamente 30% do IAH e redução subjetiva dos sintomas (YEE et al., 2007), porém em pacientes muito obesos, a longo prazo, houve recorrência da AOS ou AOS residual. De acordo com a *American Academy of Pediatrics*, todas as crianças com suspeita de AOS devem ter o diagnóstico confirmado pela PSG, e o tratamento depende da idade e da doença de base. A adenoidectomia, tonsilectomia ou adenotonsilectomia permanece o tratamento de escolha, porém a farmacoterapia pode ter algum efeito em quadros leves (LI et al., 2016).

4.2 Obesidade em crianças e adolescentes

Segundo os dados da Organização Mundial da Saúde (OMS), a obesidade mundial quase triplicou nos últimos 40 anos. A prevalência do sobrepeso e obesidade entre crianças e adolescentes de 5 a 19 anos foi de 4% em 1975 para 18% em 2016, correspondendo a 124 milhões de crianças obesas em 2016, sendo que em 2018, aproximadamente metade das crianças obesas menores de 5 anos, moravam na Ásia (DOOLEY; PILLAI, 2020). Em estudo na China com 1669 crianças entre 7 e 10 anos de idade a prevalência de sobrepeso e obesidade ($IMC \geq$ percentil 85) foi de 7,4% em meninos e 5% em meninas (ZHOU et al., 2020). Embora muito prevalente em países desenvolvidos, a obesidade infantil não é uma preocupação de saúde pública exclusiva dessas regiões, ocorrendo inclusive, nos centros urbanos de países subdesenvolvidos (DOOLEY; PILLAI, 2020).

No Brasil a prevalência da obesidade em crianças acima de 10 anos de idade, nas últimas três décadas, foi de 8,2%, mais baixa em meninas (7,3%) do que em meninos (9,7%) e a região com maiores taxas de obesidade foi Sul (10,1%) e Sudeste (10,6%) (FERREIRA et al., 2020). Segundo o Ministério da Saúde, 2019, em faixas etárias menores, 6,5% das crianças entre 2 e 4 anos de idade estavam obesas e 9,5% no estado de Sergipe; 14,3% (Brasil) e 18,9% (Sergipe) com sobrepeso; 13,2% entre 5 e 9 anos obesas no Brasil e 14,9% em Sergipe, e 29,3% com excesso de peso no país e 31,5% em Sergipe, nessa faixa etária.

Apesar de os fatores de risco genéticos contribuírem para o excesso de peso, evidências indicam que muitos comportamentos obesogênicos são cruciais na etiologia da obesidade infantil (MOTEVALLI et al., 2021). A obesidade infantil é uma afecção metabólica, precursora ou coadjuvante da SM. Independente da classe social em que a criança está inserida, o hábito de consumo de alimentos saudáveis pode ser limitado levando à ingestão de alimentos calóricos. Esses possuem alto teor de gorduras saturadas, carboidratos e conservantes para maior durabilidade, que favorecem o desenvolvimento da obesidade. Esses fatores associados ao estilo de vida mais sedentário contribuem para a obesidade infantil, levando às repercussões metabólicas precursoras ou coadjuvantes da SM de adolescentes e adultos jovens, e às suas consequências danosas à saúde (RIBEIRO et al., 2020; MOTEVALLI et al., 2021).

As crianças com sobrepeso ou obesas têm níveis maiores de marcadores de disfunção metabólica do que as crianças com peso adequado, e essas alterações parecem acompanhar o crescimento da criança até a idade adulta e podem predizer os riscos de desenvolver SM ou DCV (SRINIVASAN et al., 2002). O excesso de peso em crianças e adolescentes tem sido associado a um aumento de 10 vezes de DM2 em adolescentes (REDLINE et al., 2007).

A ingestão excessiva de calorias e baixa atividade física da criança, acarreta o desenvolvimento da obesidade, que é o acúmulo de gordura corporal, principalmente na forma

de ácidos graxos livres, destacando-se os órgãos sensíveis à insulina, como o fígado, tecido adiposo e músculo esquelético. A obesidade é um agravo à saúde, por induzir a um processo inflamatório crônico pela liberação de radicais livres e de citocinas secretadas por adipócitos, as adipocitocinas, em especial a interleucina 6 (IL-6) e o fator de necrose tumoral alfa (TNF-alfa) (SERBIS et al., 2020).

Enquanto há um aumento da deposição de gordura visceral, a resistência à insulina (RI) progride, elevando os níveis séricos de ácidos graxos livres. A RI leva a um aumento da liberação desses ácidos graxos, pelo tecido adiposo e pelo fígado, com estímulo à produção de VLDL (*very low density lipoprotein*) e de LDL (*low density lipoprotein*). No tecido adiposo, o excesso de gordura aumenta o fluxo de ácidos graxos livres com hipertrofia dos adipócitos, que progressivamente tornam-se resistentes à lipólise estimulada pela supressão insulínica. As lipoproteínas e ácidos graxos liberados na corrente sanguínea são aterogênicos, sendo um fator de risco central nas doenças cardiovasculares. A resistência insulínica gerada pelo excesso de gordura no organismo, resulta na diminuição da captação da glicose, elevando a glicemia. O estímulo excessivo das células beta do pâncreas, produtoras de insulina, pode provocar um esgotamento da secreção dessas células, que futuramente, poderá gerar o DM2 (SERBIS et al., 2020).

A disfunção metabólica hepática, favorece o estado pró-trombótico e conjuntamente com o estado pró-inflamatório, a disfunção endotelial, e a aterosclerose, torna o risco cardiovascular mais iminente, se medidas não forem tomadas para quebrar esse ciclo. Esses mecanismos fisiopatológicos tornam-se cíclicos e cumulativos, e explicam como a obesidade progride para a SM, que é o conjunto de fatores de risco para as doenças cardiometabólicas (CRUZ et al., 2019).

A leptina produzida pelos adipócitos do tecido adiposo, age no sistema nervoso central, ligando-se a receptores no hipotálamo, e periféricamente, em alguns órgãos, como o pâncreas. A ação da leptina é reduzir a ingestão alimentar e regular o metabolismo de glicose e gorduras. Na obesidade ocorre diminuição da sensibilidade à leptina, passando a não sinalizar à saciedade mesmo com altos níveis de gordura e carboidratos. Conforme a obesidade progride, ela vai perpetuando sua instalação, já que as adaptações do organismo, desregulam os mecanismos de controle da fome e por outro lado, desviam a homeostase para maiores níveis de gorduras plasmáticas (ROMERO; ZANESCO, 2006).

O sobrepeso e a obesidade podem ser detectados, medidos e classificados através das medidas antropométricas. A mais utilizada é o índice de massa corporal (IMC) que é o peso em kilogramas, dividido pelo o quadrado da altura em metros, sendo classificada em z-escores, por faixas etárias. Os intervalos etários para crianças são de 5 anos de idade ou menores e maiores de 5 anos, de acordo com a OMS (DOOLEY; PILLAI, 2020). A circunferência abdominal também tem sido utilizada como critério de obesidade central, em

valores de cortes ou percentis. Ambas entram como um dos critérios de definição de síndrome metabólica, somando-se a marcadores plasmáticos (*High Density Lipoprotein* – HDL, triglicérides, glicemia e provas de resistência a insulina) e medidas de pressão arterial (SERBIS et al., 2020).

4.3 Síndrome metabólica em crianças e adolescentes (SM)

Em 1988, Gerald Reaven descreveu a “síndrome X” que reunia fatores de riscos cardiometabólicos que teriam como mecanismo patogênico principal a hiperinsulinemia e a resistência à insulina (KÖRNER et al., 2008; SERBIS et al., 2020). No ano de 2001, o *National Cholesterol Education Program Adult Treatment Panel III* (NCEP/ATPIII) denominou síndrome metabólica, a combinação de três dos seguintes critérios: adiposidade central, hiperglicemia, hipertrigliceridemia, baixo HDL e aumento da pressão arterial sistêmica. Em adultos a SM é um preditor de desenvolvimento de doença cardiovascular (DCV) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (SERBIS et al., 2020).

Até duas décadas atrás, a SM era vista como uma síndrome multimórbida de adultos, porém, Cook et al. (2003) e De Ferranti et al. (2004), estimaram que a SM afeta 4 a 10% dos adolescentes, tendo como fator de risco sexo masculino e sobrepeso (REDLINE et al., 2007). Ambos utilizaram como base os critérios definidos pelo NCEP/ATP-III com modificações, encontrando resultados divergentes. Cook et al. (2003) encontrou prevalência de 4,2% de SM, enquanto De Ferranti et al. (2004), na mesma população, encontrou 9,2%, e quando estratificou o IMC $\geq$ percentil 85% (sobrepeso), encontrou 31,2% de SM entre os adolescentes. As diferenças foram principalmente nos pontos de corte da CA e do perfil lipídico (SBD, 2015).

Em um estudo longitudinal com crianças, Morrison et al. (2005) demonstraram que alguns componentes da SM se tornam mais prevalentes entre 10 e 19 anos, e outros trabalhos têm mostrado que a prevalência dos componentes da disfunção metabólica, vêm aumentando em paralelo com a obesidade em crianças e adolescentes, de forma alarmante (SERBIS et al., 2020). Pediatras em todo mundo vêm observando diminuição da tolerância à glicose, aumento da pressão arterial, dislipidemia e hiperuricemia nesse grupo etário (KIESS et al., 2009).

Há poucos estudos para definição de SM de forma mais padronizada para crianças, com parâmetros sofrendo variações entre eles (WEISS et al., 2004; DE FERRANTI et al., 2006), não existindo até o momento um consenso. Vários autores enfatizam a necessidade de uma definição moderna de SM em crianças e adolescentes, uma vez que estudos mostram que essa disfunção metabólica é altamente prevalente na população pediátrica (DE

FERRANTI et al., 2004; WEISS et al., 2004). No entanto, a maioria concorda que os componentes necessários para o diagnóstico devem ser obesidade central, diminuição da tolerância à glicose ou DM2, hipertensão e dislipidemia (CHEN et al., 2007). Deve-se considerar, porém, a dependência da idade e do sexo nos parâmetros antropométricos, metabólicos e cardiovasculares (SERBIS et al., 2020).

Os pontos cruciais na fisiopatologia da SM tanto em adultos como em crianças e adolescentes, para alguns pesquisadores, seria obesidade, resistência insulínica e inflamação, em pessoas geneticamente predispostas (SERBIS et al., 2020). O aumento da ingestão calórica aliado aos mecanismos genéticos, leva ao aumento de gordura no organismo e consequentemente, visceral, com acúmulo de ácidos graxos livres em órgãos insulino sensíveis como o fígado. A resistência à insulina resultante leva a um processo inflamatório crônico, com produção elevada de proteína C reativa, fibrinogênio e do fator ativador do inibidor de plasminogênio (PAI-1). Por outro lado, a desregulação da ação insulínica ocasiona a hiperglicemia, os ácidos graxos acumulados no fígado são transformados em triglicérides, e juntos caem na circulação. Uma complicação precoce da RI hepática é a indução da produção do VLDL (colesterol de densidade muito baixa), muito aterogênico. Todas as alterações provocam um estado pró-inflamatório e pró-trombótico. Os adipócitos não respondem ao estímulo insulínico, aumentando os níveis circulantes dos componentes lipídicos. Assim, a disfunção hepática e do tecido adiposo culminam com a dislipidemia que caracteriza a SM (triglicérides e VLDL elevados, e baixo HDL). O processo inflamatório a partir da gordura visceral acaba produzindo adipocitocinas como o TNF-alfa, PAI-1, IL-6, resistina e fibrinogênio, enquanto ocorre a diminuição da adiponectina protetora (SERBIS et al., 2020). Essas substâncias inflamatórias promovem a disfunção endotelial e são pró-aterogênicas (GUILHERME et al., 2008; SERBIS et al., 2020). A explicação para o desenvolvimento da hipertensão seria o aumento da reabsorção renal de sódio, devido à hiperinsulinemia e diminuição do óxido nítrico (DEFRONZO; FERRANNINI, 1991).

Em estudo de coorte de Körner et al. (2008), com crianças obesas, foi observado alta prevalência de disfunção metabólica. Um terço tinha sinais de resistência insulínica correlacionado com IMC e dislipidemia. Foi observado também hipertensão, em níveis leves que rapidamente se elevou quando as crianças chegaram ao sobrepeso.

Baseado em evidências de vários trabalhos em adultos, considera apropriado incluir os mesmos fatores de risco que foram observados com valor preditivo para SM (KÖRNER et al., 2008). Estudo de Cruz e Goran (2004) com crianças utilizando critérios comparáveis aos de adultos, mostrou que a diminuição da sensibilidade insulínica é relacionada à síndrome metabólica e independente da gordura corporal. Em crianças com sobrepeso, observou-se que o teste de tolerância à glicose é mais sensível que a glicemia de jejum, utilizando o valor de 2 horas (≥ 140 mg/dl) (SINHA et al., 2002).

Para Serbis et al. (2020), não é apropriado utilizar os mesmos critérios de adultos, e uma validação deveria ser feita para critérios em crianças, considerando-se a influência do sexo e idade principalmente, e etnia. Por exemplo: o HDL $\leq$ 40 mg/dl, considerado corte para adultos pelo NCEP/ATP-III, representa o percentil 10 a 25% em meninos e 10 a 15% em meninas; os triglicérides com corte de 110 mg/dl, corresponde de 85 a 95% em crianças, maior que no adulto que representa 75 a 85%; a CA com corte no percentil 90% para crianças, é bem maior do que o percentil 75% para adultos (SBD, 2015). Para alguns autores a obesidade já entra como um critério, enquanto para outros, existe a possibilidade de não necessariamente considerar a obesidade como fazendo parte da definição, apesar de ser um potencializador da SM (CRUZ; GORAN, 2004). Diante das inconsistências entre os padrões estipulados para compor a SM, Serbis et al. (2020) sugere que cada parâmetro seja avaliado individualmente e não como um conjunto de critérios.

Como ocorreu com adultos, várias organizações propuseram definições para a SM em pediatria, sendo que mais de 40 definições foram propostas. Uma consequência da definição não-uniforme, é que os dados atualmente disponíveis sobre a frequência da síndrome variam muito entre as populações (CHEN et al., 2007). Entretanto, apesar dos parâmetros variarem entre valores fixos e percentis, referem-se aos mesmos aspectos, considerando-se dados antropométricos, marcadores metabólicos e pressão arterial. Chen et al. (2007) utilizam 4 critérios para definir SM, enquanto para a *International Diabetes Federation* (IDF) são necessários um critério de obesidade e 2 ou mais critérios clínicos, entre marcadores metabólicos e pressão arterial, (ZIMMET et al., 2007b) e a maioria dos autores estabelecem a presença de 3 critérios ou mais (KÖRNER et al., 2008; SERBIS et al., 2020). A IDF não inclui crianças menores de 6 anos nos critérios de SM, por falta de dados para essa faixa etária e sugere que a SM não seja diagnosticada em crianças menores de 10 anos de idade (ZIMMET et al., 2007b; SBD, 2015). Seguem abaixo os parâmetros e suas variações de acordo com os vários autores:

1) Obesidade:

- a. Índice de Massa Corpórea (IMC) = percentil $>$ 75; 85; 95; 97 (parâmetro varia de acordo com o critério de definição de SM utilizado pelo estudo); ou z-escore $>$ 2;
- b. Circunferência abdominal (CA) = percentil $>$ 75; 90 (parâmetro varia de acordo com o critério de definição de SM utilizado pelo estudo);

2) Dislipidemia:

- a. Triglicérides: percentil $>$ 95; 90; 75 (parâmetro varia de acordo com o critério de definição de SM utilizado pelo estudo); ou $>$ 1,1 mmol/L ou 89 mg/dl; ou $\geq$ 100 mg/dl ou $\geq$ 110 mg/dl ou $\geq$ 130 mg/dl ou $\geq$ 150 mg/dl ou $\geq$

- 155 mg/dl (parâmetro varia de acordo com o critério de definição de SM utilizado pelo estudo);
- b. HDL (colesterol de alta densidade): percentil ≤ 5 ; 10; 25 (parâmetro varia de acordo com o critério de definição de SM utilizado pelo estudo); ou $\leq 1,3$ mmol/L ou 50 mg/dl ou ≤ 45 mg/dl ou ≤ 40 mg/dl ≤ 35 mmHg (parâmetro varia de acordo com o critério de definição de SM utilizado pelo estudo);
- 3) Alterações do metabolismo glicêmico:
- a. Glicemia de jejum: $\geq 6,1$ mmol/L ou 110mg/dl; ou > 100 mg/dl ou percentil ≥ 95 (parâmetro varia de acordo com o critério de definição de SM utilizado pelo estudo);
- b. Teste de Tolerância à Glicose (GTT) – 2 horas $\geq 7,8$ mmol/L ou 140 mg/dl (pouco utilizado pela maioria dos autores);
- c. Insulinemia: < 99 mg/dl;
- d. HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment for Insulin Resistance*) ou Modelo de Avaliação da Homeostase de Resistência à Insulina: percentil ≥ 90 ;
- 4) Pressão Arterial (PA): percentil ≥ 95 ; 90; 85; 75; para alguns autores pode ser sistólica ou diastólica e o parâmetro varia de acordo com o critério de definição de SM utilizado pelo estudo; PAS/PAD percentil ≥ 95 ; 90 (pouco utilizado e varia conforme o critério utilizado para SM).

Os percentis são utilizados a fim de minimizar a variação do desenvolvimento corporal da criança, que ocorrem principalmente nas fases pré-puberais e puberais, entre os sexos, e por fatores étnicos. Muitos autores utilizam por exemplo, o IMC $\geq 95\%$ segundo o gráfico ajustado para sexo e idade disponível em www.cdc.gov. Apesar de se mostrar mais adequado, um dos problemas do uso de percentis para idade e sexo, para SM, é o ajuste do valor de corte na transição para a fase adulta (SBD, 2015). Por ser a puberdade uma fase de grande variabilidade entre as idades normais, de velocidade e da magnitude com que se expressam, a idade cronológica não é confiável. Esta fase é um período de processo de maturação hormonal que ocorre em crianças, com o aparecimento das características sexuais secundárias, aceleração da velocidade de crescimento e a fusão das epífises ósseas com a parada do crescimento. Em consequência disso, há alteração da massa corporal magra e da distribuição da gordura corporal (BARBOSA et al., 2006).

Estudo com população infantil na China, com 1669 crianças entre 7 e 10 anos de idade, concluiu que o sexo deve ser considerado em associação com outras variáveis antropométricas (ZHOU et al., 2020). No Chile, um estudo transversal com escolares do ensino fundamental e médio, 4.531 meninos e 5.326 meninas, a idade de início da puberdade

variou bastante, de 8 a 14 anos no sexo feminino e de 10 a 16 anos no sexo masculino. A média de IMC nos estágios específicos de desenvolvimento puberal não demonstrou diferenças significativas em ambos os sexos, porém quando comparado entre as mesmas idades cronológicas, mas com estágios de Tanner diferentes, houve diferença significativa ($p < 0.05$). Para cada estágio de Tanner, o IMC aumentou 1,0 ou mais entre as meninas e 0,6 entre os meninos (BURROWS; MUZZO, 2004). Destaca-se ainda o que foi observado na revisão de Farello et al. (2019), na qual um dos trabalhos demonstrou que a adiposidade central é responsável pela maioria das alterações da RI que ocorre durante a puberdade precoce, concluindo que a puberdade vai além das mudanças das características sexuais secundárias (HILLMAN et al., 2013).

A circunferência abdominal (CA) é utilizada por alguns autores, e apresenta alta correlação com fatores da SM, sendo um preditor de resistência insulínica, dislipidemia e alteração da pressão arterial (ZIMMET et al., 2007a), entretanto, há muitas diferenças na medida. Para alguns autores a CA é ponto médio entre o rebordo costal e o topo da crista ilíaca (como em adultos), e para outros, é o ponto entre a cicatriz umbilical e a crista ilíaca superior (SBD, 2015).

A prevalência da SM, embora seja muito baixa em crianças com IMC < percentil 85 ou com peso normal, é muito alta (30%), nas crianças obesas com IMC $\geq$ percentil 95, e pelo menos 9 de 10 crianças desse grupo tem um critério para SM alterado (CRUZ; GORAN, 2004). Em trabalho realizado com adolescentes de 12 a 19 anos entre 1988 e 1994, foi constatado prevalência de SM de 6,8% em adolescentes com sobrepeso e de 28,7% entre adolescentes obesos (COOK et al., 2003). Quanto à definição, SM na pediatria deve ser considerada um conceito “flexível” ou personalizado para cada grupo etário, sexo e etnia (CHEN et al., 2007; SERBIS et al., 2020).

4.4 Apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica

A duração do sono em crianças e adolescentes vem diminuindo ao longo do século passado (MATRICCIANI et al., 2012; SUN et al. 2020). Em alguns trabalhos a associação é bem demonstrada entre a curta duração do sono e os fatores e desfechos de risco cardiovascular em adultos, assim como, a predisposição de desenvolver diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (LOKE et al. 2012; XU et al. 2015). Estudos epidemiológicos demonstraram que a SM é 6 a 9 vezes mais presente em pessoas com AOS comparado à população geral (COUGHLIN et al., 2004) e, de acordo com alguns autores, AOS deveria ser considerada uma manifestação adicional da SM (GAINES et al., 2018). Para outros, a associação entre AOS com resistência à insulina (RI) e SM permanece pouco consistente, como em trabalho recente

de coorte, que encontraram correlações pouco significativas entre os parâmetros da PSG e marcadores metabólicos (FENG et al., 2021). Alguns estudos com crianças demonstraram que AOS aumenta o risco para RI e dislipidemia, enquanto outros, mostraram que RI e AOS são primariamente e independentemente determinadas pela obesidade (KOREN et al., 2016b).

Os fatores de risco para síndrome metabólica em adultos, como obesidade, meia-idade, sedentarismo e genética, sofrem uma sobreposição significativa com os da AOS, sendo difícil identificar causa e efeito entre AOS e SM (GAINES et al., 2018). Uma frequente associação da AOS com doenças cardiovasculares (DCV) e metabólicas foi bem demonstrada em alguns estudos, entretanto de que forma a apneia obstrutiva é um fator de risco independente nessas afecções, é o que permanece ainda controverso, devido a presença de potenciais confundidores, como hipertensão, obesidade e idade (BONSIGNORE et al., 2019).

Segundo Huang et al. (2009), a gordura visceral é o ponto de intersecção entre AOS e SM. Altos níveis de gordura visceral têm sido observados em obesos e em homens com AOS não obesos, mesmo após serem comparados com o grupo controle para idade e IMC. Os marcadores metabólicos e inflamatórios também foram elevados nos não obesos com AOS e alguns parâmetros em mulheres com AOS, quando comparadas ao controle (KRITIKOU et al., 2014). Outro estudo longitudinal com crianças também mostrou que AOS em adolescentes teve associação positiva com o aumento da CA entre a infância e a adolescência. Na inflamação sistêmica, a análise revelou que em 82% dos adolescentes com AOS apresentou níveis elevados de proteína C reativa, enquanto em 42%, os níveis mais altos foram de IL-6 (GAINES et al., 2018). A inflamação é um mecanismo que pode ligar também a AOS e as doenças cardiovasculares (PARISH; SOMERS, 2004). Assim como na SM, pacientes com AOS têm níveis mais altos de citocinas pró-inflamatórias, TNF-alfa e IL-6, que diminuem após o tratamento da AOS (WATERS et al., 2007).

Em um estudo de coorte de crianças com e sem AOS, os resultados indicaram que, embora o IMC tenha uma grande influência nas anormalidades metabólicas, as citocinas também contribuem para a disfunção metabólica. Foram encontradas associações diretas entre os parâmetros do sono e disfunção metabólica, onde diferentes componentes da AOS podem contribuir para elementos diversos da disfunção metabólica. Entretanto não houve associação entre o sono e citocinas (WATERS et al., 2007).

Roland et al. (2002) demonstraram uma correlação positiva entre o grau de hiperinsulinemia e os distúrbios respiratórios do sono (DRS) em crianças obesas. A importância dessas observações decorre de que a resistência à insulina (RI) é considerada a principal anormalidade que antecede a síndrome metabólica (SM), que favorece o desenvolvimento do diabetes tipo 2 (DM2) e doenças cardiovasculares (DCV) (AMIN;

DANIELS, 2002). Segundo Huang et al. (2009), a relação da AOS e prejuízo do metabolismo da glicose tem sido verificada pelos níveis elevados de glicemia e índice de resistência à insulina, independente da adiposidade e quanto mais severa a AOS, maior a RI. Parece que o mecanismo responsável por essa ligação é a fragmentação do sono com o aumento da atividade simpática, causando alteração no metabolismo glicêmico. Essa ativação simpática crônica desvia o metabolismo provocando dislipidemia, modelagem ventricular esquerda, disfunção endotelial e rigidez arterial, inflamação com altos níveis de proteína C reativa e IR com aumento da intolerância à glicose. Todos esses fatores são potenciais no desenvolvimento de uma DCV. Além disso, a hipoxemia episódica em crianças com AOS causa vasoconstrição pulmonar que pode culminar com hipertensão da artéria pulmonar (TAUMAN; GOZAL, 2006).

Em um estudo de Coorte com crianças foi observado que a PA diastólica média medida durante a vigília e o sono era maior em crianças pequenas com apneia obstrutiva do sono, em comparação com crianças com apenas ronco, demonstrando uma associação entre DRS e hipertensão arterial diurna, e da relação com a fragmentação do sono com elevações agudas de PA (ENRIGHT et al., 2003).

4.5 Apneia obstrutiva do sono, obesidade infantil, e síndrome metabólica

A obesidade é o fator causal mais significativo da AOS, sendo reportado por Verhulst et al. (2008) uma prevalência de AOS em 15 a 59% de crianças obesas, comparado à prevalência de 1 a 2 % de crianças com peso dentro da normalidade. Outros estudos demonstraram que crianças obesas apresentam risco aumentado de 4 a 5 vezes para DRS em comparação com crianças não obesas (AMIN; DANIELS, 2002) e AOS está presente em 36% das crianças obesas (TRIPURANENI et al., 2013). A associação entre obesidade e AOS aumenta a predisposição de adultos cada vez mais jovens para doenças cardiovasculares (DCV) e metabólicas, além de outras doenças resultantes da obesidade, como as ortopédicas, dermatológicas e psicológicas. Segundo Gaines et al. (2018), a obesidade aumenta a morbidade cardiovascular e por diabetes tipo 2, assim como a mortalidade associada a estas doenças, potencializadas pela AOS que aumenta de forma independente as disfunções metabólicas. Para Zhao et al. (2021) a obesidade, especialmente a gordura abdominal, é um fator de risco independente para resistência à insulina, porém quando associada a apneia obstrutiva do sono, o mecanismo para o desenvolvimento da RI envolve a mediação do TNF-alfa. A exploração de associações entre apneia do sono, disfunção metabólica e inflamação em crianças forneceu mais suporte para a existência de uma ligação entre obesidade e AOS

em crianças, o que provavelmente aumentará o risco de aterosclerose futura e DCV (VGONTZAS et al., 2003).

Na obesidade ocorre uma deposição de gordura nas vias aéreas superiores, entre as fibras musculares, com estreitamento da luz, o que aumenta a área de colapsabilidade de toda a via (SHELTON et al., 1993), mais especificamente a nível velofaríngeo (WATANABE et al., 2002). Soma-se a esse evento, o aumento da sobrecarga da caixa torácica, em especial na posição supina, que desequilibra o gradiente de pressão adequado para uma respiração eficiente. Assim, a obesidade pode interferir de forma mecânica nos pulmões, reduzindo seu volume, de forma semelhante ao que ocorre no calibre da faringe, mas a resposta central à hipóxia também é prejudicada. A distribuição da adiposidade não uniforme no organismo tem ação mais impactante na AOS do que o IMC isoladamente. Entretanto na análise de um estudo observou-se que para cada aumento de unidade no IMC, o risco para AOS era 12% maior (REDLINE et al., 1999).

Além da obesidade, alterações craniofaciais e as hipertrofias adenoideanas e/ou das tonsilas, também são fatores predisponentes para AOS em crianças, e nesses casos, crianças com peso normal e baixo peso, podem ser acometidas (KOREN et al., 2016a).

A ligação fisiopatológica entre apneia do sono, obesidade e síndrome metabólica é muito complexa e a ocorrência simultânea entre eles, gera um ciclo vicioso que mantém o processo. O elo entre as três condições está nos efeitos sistêmicos semelhantes desencadeados pela fragmentação do sono, pela hipóxia e dislipidemia. Os DRS podem manter a obesidade ou a disfunção metabólica através de fatores humorais e hormonais pró-inflamatórios (AMIN; DANIELS, 2002).

Por outro lado, um dos efeitos da obesidade seria uma ação de estimulação simpática agindo sinergicamente com o mesmo efeito simpático da AOS (TAUMAN; GOZAL, 2006). A persistência do tônus simpático tanto diurno como noturno e o aumento do cortisol, induzem a elevação da pressão arterial sistêmica, arritmia e cardiopatia isquêmica, que somando-se ao efeito aterogênico da síndrome metabólica, torna-se um risco potencial cardiovascular (DI PALMO et al., 2021). A hipóxia contribui para o aumento da resistência à insulina, aumento dos níveis de grelina e inflamação endotelial, exacerbando os efeitos observados também na SM (PILLAR; SHEHADEH, 2008). De acordo com Zou et al. (2018), a fragmentação do sono é associada a hiperinsulinemia, e a hipóxia intermitente ao HOMA-IR (*Homeostasis Model Assessment – Insulin Resistance*) alterado, sinais de um estado pré-diabético.

Entretanto, a principal associação entre obesidade e AOS é a leptina. Uma das ações desse peptídeo, além do controle do apetite, é estimular quimiorreceptores centrais, para desencadear a respiração. Porém, o excesso de ingesta e armazenamento de gordura leva a resistência à leptina, não permitindo que essa ação ocorra (DI PALMO et al., 2021). Em recentes estudos em crianças com esteatose hepática não alcoólica, observaram relação da

alta ingestão de gorduras com alteração da microbiota intestinal, que desencadeia uma reação inflamatória sistêmica envolvida na obesidade e na AOS (GAINES et al., 2018; ZHANG et al., 2018).

Muitos estudos confirmam que a obesidade e AOS participam de processos semelhantes na disfunção no processo metabólico, caracterizados pelo estresse oxidativo. Assim, AOS pediátrica, como obesidade, tem sido relacionada ao aumento do risco da morbidade cardiovascular e metabólica, tanto independentemente como em sinergismo com o excesso de peso (DI PALMO et al., 2021).

Embora a AOS seja um fator significativo na obesidade e SM, a duração do sono exerce influência na progressão para a obesidade e quando insuficiente em crianças, aumenta o risco concomitante ou de longo prazo para obesidade, desde a primeira infância até a adolescência (KOREN et al., 2016b; MILLER et al., 2018), independente do IMC na infância e da duração do sono já na fase adulta (LANDHUIS et al., 2008). Em trabalho com 460 crianças, AOS demonstrou ser um fator de risco independente para obesidade (SHEN et al., 2021). Bushan et al. (2016) observou que crianças obesas com curta duração do sono, apresentaram alterações nas dosagens de triglicérides, glicemia, insulinemia e HOMA-IR. Outros estudos indicam que o menor tempo de sono também está associado ao aumento da pressão arterial (JIANG et al., 2018), e pode desempenhar um papel no risco cardiometabólico em uma idade posterior (QUIST et al., 2016). Um estudo com crianças pré-púberes não obesas, constatou onde a presença de AOS foi associada a uma elevação da PA em 10 a 15 mmHg, comparada com controle de não roncadores e as crianças obesas com AOS moderada tiveram um risco significativamente mais alto do que as obesas com AOS leve (LEUNG et al., 2006). Entretanto, os dados ainda são pouco consistentes e controversos entre os autores.

5 METODOLOGIA

Revisão sistemática protocolada no *International Prospective Register of Systematic Reviews* (PROSPERO) com o código CRD42021239740 (ANEXO I).

5.1 Estratégia de busca

Foram realizadas as pesquisas preliminares que analisavam a relação da apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica em crianças.

As bases de dados utilizadas para a pesquisa foram PubMed, Elsevier, LILACS, Cochrane Library, Clinical Trials. As fontes adicionais pesquisadas foram Google Scholar, OpenGrey, ProQuest (Dissertations and Theses), COPAC Database e BDTD (Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações) e anais de eventos científicos. Foram pesquisadas também as referências dos artigos incluídos. A pesquisa foi concluída em dezembro de 2020 e uma nova pesquisa para levantamento atualizado, em março de 2021.

Os descritores utilizados foram pesquisados no DeCs e no MeSH: “children” “child”; “obstructive sleep apnea”; “sleep apnea”; “sleep apnea, obstructive”; “metabolic syndrome”; “pediatric obesity”. Foram utilizados os operadores OR e AND, tags [tiab] e aspas em expressões compostas.

5.2 Critérios de inclusão e exclusão

5.2.1 Critérios de inclusão

- Estudos originais de ensaios clínicos randomizados ou não, controlados ou não;
- Estudos observacionais: longitudinais (coorte ou caso-controle) e transversais;
- Data da publicação entre janeiro de 2000 a fevereiro de 2021;
- Idiomas: inglês, português, espanhol e francês;
- Estudos realizados com crianças pré-escolares até 18 anos;
- Trabalhos com polissonografia para definição de apneia obstrutiva do sono;
- Trabalhos com desfechos (critérios para) síndrome metabólica.

5.2.2 Critérios de exclusão

- Relatos de caso, série de casos, revisões de escopo, revisões sistemáticas e metanálises;
- Estudos não disponíveis na íntegra;
- Cartas;
- Estudos experimentais.

5.2.3 Elegibilidade

Após a primeira busca os artigos foram selecionados através do título e resumo.

Dois revisores independentes e separadamente, avaliaram os estudos para a etapa de extração de dados, através de uma planilha Excel.

Os artigos foram excluídos de acordo com os seguintes critérios:

- 1 = Tipo de estudo
- 2 = População não elegível
- 3 = Intervenção não elegível
- 4 = Desfechos não elegíveis
- 5 = Idioma.

5.2.4 Conferência

Na etapa de conferência dos artigos incluídos pelos revisores, foi utilizada a planilha Excel, e o destaque em vermelho foi usado para a concordância dos estudos incluídos e verde para a concordância dos excluídos, e a seguir, nos casos de discordância, os autores entraram em acordo sobre manter ou não o artigo na revisão.

O nível de concordância entre os revisores foi medido pelo coeficiente Kappa, resultando em 0.85. De acordo com Landis e Koch (1977), esse valor é considerado de concordância quase perfeita.

Cálculo do Coeficiente Kappa:

$$k = \frac{po - pe}{1 - pe}$$

po = concordâncias entre A e B sobre n total

pe = probabilidade de aceitação total

5.3 Extração de dados

Os dados registrados, no Excel, incluíam, identificação do artigo ou estudo, título, autores, revista, ano de publicação, link do estudo. Da linha de pesquisa foi considerado o desenho do estudo, número de pacientes, idade, perfil antropométrico (obesidade ou não, índice de massa corporal, circunferência abdominal, critérios polissonográficos, critérios laboratoriais para síndrome metabólica (glicemia de jejum, insulinemia, *Homeostasis Model*

Assessment - HOMA-IR, triglicérides, *High Density Lipoprotein* HDL- colesterol), e pressão arterial.

5.4 Avaliação da qualidade metodológica

A qualidade metodológica dos estudos foi avaliada através da escala de Newcastle-Ottawa (NOS) para estudos longitudinais de coorte e caso-controle (WELLS et al., 2000; WELLS et al., 2014). Estudos transversais foram avaliados pela escala da *Agency for Healthcare Research and Quality* (AHRQ, 2011). Na escala NOS para cada item avaliado é atribuído uma estrela, sendo considerado de qualidade elevada o estudo que atingir 8 a 9 estrelas, e de 6 a 7 estrelas de qualidade moderada e baixa < 6. Na AHRQ (VISWANATHAN et al., 2017) cada “sim” equivale a 1 ponto, e não ou obscuro, zero ponto. A classificação vai de 0 a 11, onde 0 – 3 pontos é classificado como de baixa qualidade, 4 – 7 de moderada, e 8 – 11 de alta qualidade. O risco de viés também foi avaliado por dois revisores separadamente e conferido conjuntamente.

Não foi utilizada escala de qualidade para estudos de ensaios clínicos randomizados, por não haver estudos com essa metodologia que se encaixassem nos critérios de inclusão.

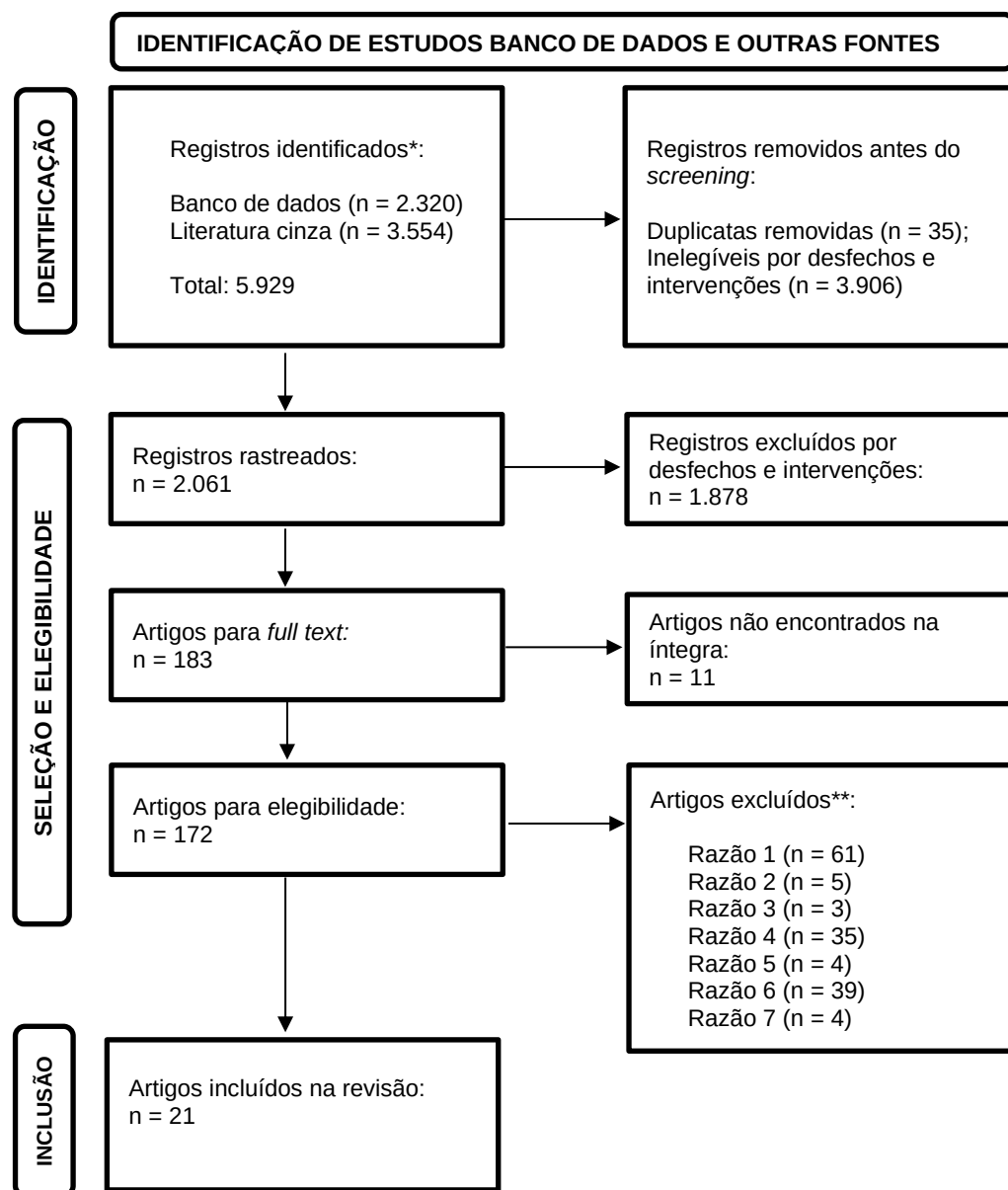


Figura 1: Estratégia de Busca – From: Page *et al.*, PRISMA 2020, 2021.

Legenda: * Banco de Dados: PubMed (n=1.118); Cochrane (n=562); Elsevier (n=610); LILACS (n=27); Opengrey (n=54); ProQuest (Global Dissertations and Theses) (n=1.875); BDTD (Biblioteca Digital Brasileira de Teses e Dissertações) (n=1674); COPAC Database (n=5); Anais de Eventos Científicos (n=4); Clinical trials (n=3).

**Razão 1 = Tipo de estudo

Razão 2 = População não elegível

Razão 3 = Intervenção não elegível

Razão 4 = Desfechos não elegíveis

Razão 5 = Idioma

Razão 6 = Duplicata

Razão 7 = Trabalhos não obtidos na íntegra/ sem retorno de contato

6 RESULTADOS

Ao final da busca 21 artigos foram selecionados, e não houve estudo randomizado elegível. Todos foram observacionais, sendo 6 transversais, 12 de coorte e 3 casos-controle. Houve 3 artigos que avaliaram como causa de AOS, especificamente, a hipertrofia de adenoides ou adenotonsilar com intervenção (adenotonsilectomia), sendo os parâmetros metabólicos avaliados nos períodos pré e pós-operatórios e, associados com a resolução ou não da apneia. A avaliação de qualidade foi alta em 15 artigos e moderada em 6.

O número de participantes variou de 29 a 270 crianças de 2 a 21 anos, com 6 (28,6%) estudos avaliando crianças até 13 anos de idade e 3 (14,3%) somente adolescentes de 12 a 18 anos. Os demais, 57,1% dos artigos revisados, trabalharam com faixas etárias amplas, sendo que apenas 1 artigo incluiu pacientes acima de 18 anos, entre 6 e 21 anos. Pouco mais da metade dos artigos, 12 (57,14%), trabalhou com população composta por somente obesos, 7 (33,33%) obesos e não obesos e 2 (9,52%) avaliaram crianças não obesas.

Quinze análises (71,4%) realizaram regressões com ajustes de variáveis, sendo que os estudos (6 = 28,6%) que não realizaram os ajustes, foram todos os que não encontraram associação entre AOS e SM. As variáveis mais ajustadas foram IMC, descrito em 10 trabalhos, seguido por idade e sexo (Quadro 1).

Quadro 1: Estudos sobre associação entre apneia obstrutiva do sono e síndrome metabólica em crianças e adolescentes

ARTIGO, LOCAL, ANO	Nº	IDADE/ MED/ DP	Nº OBE	DESENHO	DEFINIÇÃO DRS/AOS PSG	DESFECHOS	RESULTADOS	CONCLUSÃO	QUA
Jalilolghadr et al., Iran, 2015	80	8-16a; média: 11.85 ± 1.62	80	Longitudinal retrospectivo	IAH ≥ 1 (AASM 2007)	Antropométricos : CA, IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, Ins, GTT; PA. (critérios IDF)	Roncos e AOS x SM $P=0,011$; <i>Não mostrou especificamente as variáveis ajustadas.</i>	Crianças obesas com SM têm maior frequência AOS severa.	6*
Bhushan et al., USA, 2014	76	2-12a; média: 8.1 ± 2.5	76	Longitudinal retrospectivo	IAH ≥ 1(AASM 2007)	Antropométricos : IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, HOMA-IR; PA.	Análise de regressão linear múltipla com transformação logarítmica de Ins e HOMA-IR x idade, sexo e IMC. Variáveis metabólicas x: IAH $p<0.001$; SPO ₂ nadir $P<0.001$; Gli $P<0.01$; HOMA-IR $P<0.01$. <i>Variáveis ajustadas: idade, sexo, tempo total de sono e IMC z-score.</i>	IAH preditor para Ins elevada e HOMA-IR. AOS moderada e severa é associada com resistência insulínica mesmo após ajuste do IMC, sexo e idade.	7*
Koren et al., USA, 2016	114	3-16a; média: 5.9	19(28 %)	Longitudinal prospectivo	IAH ≥ 1 (AASM 2007)	Antropométricos : IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, Ins, HOMA-IR.	Pós-adenotonsilectomia (AT) análise de regressão - IR, HDL e TG têm influência do IMC e não a AOS residual, com ajuste de IMC; HDL, Ins e HOMA-IR melhora significativa. Para afastar a influência da obesidade e sexo, as análises foram realizadas por grupos de obs e nobs e feminino e masculino. <i>Variáveis ajustadas: IMC, idade e IAH.</i>	AT melhora RI e HDL. Ins é preditiva de AOS residual. Independent e do IMC, IR pode contribuir para piora da AOS não tratada. Diferenças significativas pré entre glic, Ins e HOMA nos obesos. No follow-up o IMC foi mais preditor de níveis de IR do que a IAH.	8*
Bhushan et al., USA, 2015	55	12-18a; média: 14.1 ± 1.9	42(100 %)	Longitudinal retrospectivo	IAH ≥ 1 (AASM 2007)	Antropométricos : IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, HOMA-IR.	Variáveis metabólicas x IAH $p<0.001$; Estágio 1 sono $P<0.001$; Despertares $P<0.001$; x TG $P<0.001$; Gli $P<0.005$; HOMA-IR $P<0.001$; Ins $P<0.001$. <i>Variáveis ajustadas: idade, sexo e IMC z-score.</i>	Gravidade da AOS está associada ao aumento do HOMA-IR e glicemia, mesmo após ajuste do IMC.	8*

Erdim et al., USA, 2015	240	> 11a; média nSM: 13.4 ± 1.4; média SM: 13 ± 1.75	100%	Transversal	IAH ≥ 1 = (American Thoracic Society's "Standards and Indications for Cardiopulmonary Sleep Studies in Children")	Antropométricos : CA, IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, GTT, Ins; PA.	SM x AOS; variáveis comparadas com SM e s/SM foram todos estatisticamente não significativos. <i>Não há descrição de variáveis ajustadas.</i>	Embora obesidade pode causar tanto SM como AOS, neste estudo com adolescentes obesos não foi encontrada associação SM e AOS.	8
Caixêta et al.; Brasil, 2014	29	3-11a; média AOS: 7.7 ± 2.3; média RP: 7.3 ± 2.4;	100%	Transversal	IAO > 1 ou IAH > 1.5/h e SpO ₂ nadir ≤ 92%; IAO < 1; IAHO < 1.5 = RP (AASM 2007)	Antropométricos : CA, IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, Ins, HOMA-IR; PA.	Variáveis metabólicas x AOS e RP - todos $p > 0.1$. Não encontrou diferenças no IMC entre AOS e RP. <i>Não há descrição de variáveis ajustadas.</i>	A relação CA e altura permite distinguir AOS do RP em crianças obesas. Aumento de ins foi encontrado em 13% (4) e HOMA-IR alterado em 17% (5).	8
Canapari et al., USA, 2011	91	5-18a; média: 12.6 ± 3.15	100%	Longitudinal prospectivo	IAH > 2 Critério de Rechtschaffen e Kales (1968)	Antropométricos : IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, Ins, HOMA-IR.	Regressão linear múltipla: IAH preditor pra HOMA-IR $p < 0.001$; Gordura visceral (VAT) preditor IAH; AOS e HOMA-IR não correlação; IMC preditivo de IAH $p = 0.016$. <i>Variáveis ajustadas: idade, sexo, IMC z-score, IAH e VAT.</i>	No grupo submetido à ressonância magnética a IAH foi associada ao aumento da resistência insulínica e dislipidemia. Após regressão distribuição de gordura, especialmente a visceral, foi um forte preditor de AOS; IMC foi preditor de HOMA-IR e não IAH.	7*
Gozal; Capdevila; Kheirandish-Gozal, USA, 2008	62	3-12a; média: 7.40 ± 2.6	37(59, 6%)	Longitudinal prospectivo	IAH > 2	Antropométricos : IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, Ins, Taxa Ins/Gli.	PSG x marcadores metabólicos (antes e depois AT): Ins/Gli x índice de despertares $p < 0.001$; LDL x IAH $p < 0.001$; HDL x AIH $p < 0.001$; HDL x nSpO ₂ $p < 0.05$; LDL/HDL x AIH x nSpO ₂ $p < 0.001$. <i>Variável ajustada: graus de severidade de AOS.</i>	AOS afeta componentes associados à SM em crianças. Quando a obesidade está presente há uma melhora na glicemia e na IR (Ins/Gli) que varia de acordo com a redução da IAH, mesmo sem alterações do IMC. AOS afeta o metabolismo lipídico com	9*

								pouca diferença entre obesos e não obesos.	
Li et al., China, 2006	94	7-18a; média: 12a - IQ: 9.7-13.9	100%	Transversal	IAH > 1	Antropométricos : CA, IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, Ins, HOMA-IR.	Regressão logística univariada AOS e nAOS x: nadir SpO ₂ $p=0.002$; Ins $p=0.004$; HOMA-IR $p=0.003$. <i>Não descreve especificamente as variáveis ajustadas, exceto as que mostraram correlação: saturação nadir e Ins.</i>	Alta prevalência de AOS entre crianças obesas com roncos, e associação entre resistência insulínica e AOS.	8*
Gozal et al., USA, 2017	126	4-11a; média: 7,4 ± 2	56	Longitudinal prospectivo	IAH ≥ 2 (AASM 2012)	Antropométricos : IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, HOMA-IR.	A disfunção endotelial x AOS $p<0.001$. Regressão múltipla entre potenciais confundidores (graus de AOS, idade, IMC) com Ang-2 e Tie-2; IAH junto com HOMA-IR forte preditor para Ang-2 e Tie-2. <i>Variáveis ajustadas: idade, IMC z-score e variáveis do sono não especificadas (IAH), dados antropométricos e variáveis metabólicas e inflamatórias.</i>	Crianças com AOS ou obesas manifestam altos índices de Ang-2 e Tie-2. A severidade da AOS não foi significativamente diferente entre obesos e não obesos. HOMA-IR foi igualmente associado a IMC e IAH, assim como as alterações lipídicas também foram associadas a obesidade e a AOS.	9*
Van Eyck et al., Bélgica, 2017	164	5-17a; média: 12	100%	Transversal	IAH ≥ 2 (AASM 2007)	Antropométricos : CA, IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, Ins, HOMA-IR; PA.	Não houve diferença na prevalência de SM em crianças com ou sem AOS $p=0.8$. <i>Não descreve ajuste de variável.</i>	Obesidade central é fator determinant e nos níveis de adipocinas, mas não obesidade ou sobrepeso. Relação entre adipocinas, AOS e obesidade continua com dificuldade pelos confundidores. Portanto, não houve correlação AOS e adipocinas.	8

Isacco et al., França, 2017	100	6-16a; média: 10.7 ± 2.7	100%	Transversal	IAH ≥ 2 (AASM 2012)	Antropométricos : CA, IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, Ins, HOMA-IR; PA. (critérios SM adaptado de Chen).	Utilizou estadiamento de Tanner -não houve diferenças entre crianças obesas com ou s/SM. HOMA -IR x AOS grave $p<0.05$; IAH x peso $p<0.001$; IMC $p<0.01$; CA $p<0.001$; ins $p<0.05$; HOMA-IR $p<0.05$. Associação negativa IAH x IMC z-score. Testes de comparações múltiplas <i>post hoc</i> – não especificou variáveis. <i>Não descrito ajuste de variáveis.</i>	A DRS tem correlação positiva com aumento dos riscos cardiometab ólicos. Porém, comparando os grupos de obesos com ou sem SM, não houve diferença com o sono.	4
Tauman; Shalitin; Lavie, Israel, 2018	38	6-21a	100%	Longitudinal prospectivo	IAH > 1 (AASM 2007)	Antropométricos : IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, GTT, Ins, HOMA-IR; PA.	Utilizou estadiamento de Tanner. Não houve diferença entre os grupos com DM2, GTT+ e controles x hipertensão x com ou sem AOS $p=0.56$. Regressão linear de Ox-LDL x IMC; HOMA-IR; hipertensão; IAH; não demonstrando associação com IAH. <i>Não descreve ajuste de variáveis.</i>	Associação do estresse oxidativo com medidas de SM (HOMA e HAS); e sem correlação com PSG - considerar amostra pequena e casos leves de AOS na amostra.	9*
Waters et al., Austrália, 2007	216	1.5-17.9a; média: 8,5 ± 4.1	42%	Longitudinal prospectivo	RDI ≥ 1 (AOS)	Antropométricos : IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, Ins, Taxa Ins/Gli.	SpO ₂ preditivo colesterol $p=0.07$; ajuste colesterol: SpO ₂ x variáveis metabólicas $p<0.05$; citocinas 2 não estão relacionadas ao fator metabólico. <i>Ajuste de variáveis especificadas: colesterol total, citocinas 1 e 2 – método analítico utilizado: modelo de equação estrutural que engloba regressão linear.</i>	Diferentes componente s da AOS podem contribuir para diferentes elementos da disfunção metabólica. Citocina 1 preditor de SM. SpO ₂ ajustando colesterol é significativo na disfunção metabólica. Forte associação IMC e TNF alfa.	9*
Kheirandish- Gozal .et al., USA, 2014	219	Média: 6.8 ± 1.3a	103	Longitudinal prospectivo	IAH ≥ 2 (AASM 2007).	Antropométricos : IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, Ins, HOMA-IR.	AOS x IMC; HOMA-IR; TG; CPR; HDL ($p<0.001$) – o mesmo ocorrendo com obesidade. LBP x HOMA- IR $p<0.000001$.	Altos níveis de lipolissacari deos na presença de obesidade e de distúrbios respiratórios	9*

							Regressão múltipla com ajuste de variáveis como potenciais confundidores: IAH associada independente com LBP; LBP x AIH, x IMC x marcadores metabólicos e inflamatórios ($p < 0.001$). <i>Variáveis ajustadas: idade, sexo, etnia, IMC, HOMA-IR e CPR.</i>	do sono. Forte associação com RI e dislipidemia. A obesidade e AOS conjuntamente apresentaram maiores níveis de LBP e de alterações metabólicas, indicando interações aditivas ou sinérgicas.	
Stefanini et al., Brasil, 2012	52	3-13a	0%	Longitudinal prospectivo	IAH > 1	Antropométricos : IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, Ins; PA.	Sem diferenças estatísticas baseados na severidade da AOS; VLDL > AOS; correlação negativa da gravidade da AOS x Ins. <i>Não relata ajuste de variáveis.</i>	Crianças não obesas com AOS não apresentaram alterações metabólicas significativas ou de pressão arterial comparado às roncadoras primárias.	7*
Suri et al., Índia, 2015	67	3-15a	0%	Longitudinal prospectivo	IAH $\geq$ 1 (AASM 2007)	Antropométricos : IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, Ins; HOMA-IR; PA.	HDL, LDL, col x AOS, $p = 0.002$; após ajuste IMC $p = 0.001$. Correlação significativa IMC x Gli $p = 0.009$. Correlação tempo da hipertrofia adenotonsilar ou AOS x Ins. <i>Variáveis ajustadas: IMC z-score e duração da doença.</i>	Não há correlação entre gravidade da AOS e parâmetros metabólicos. Efeito do peso nos subgrupos, aumento significativo de insulina, glicose e HOMA-IR. O mesmo com a duração da doença e insulina, glicose, e pressão diastólica. Portanto, efeito do peso e duração da doença nos parâmetros metabólicos.	7*

Verhulst et al., Bélgica, 2007	104	6-17a; média: 11.1 ± 2.6	69%	Longitudinal prospectivo	RDI ≥ 2	Antropométricos : CA, IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, GTT, Ins; HOMA-IR; PA. (critérios SM NCEP/ATP III).	SaO ₂ e SaO ₂ nadir preditores SM e gravidade do DRS correlacionado com transformações logarítmicas de Gli (curva), colesterol, TG e HDL. <i>Variáveis ajustadas: IMC z-score, CA, taxa peso-altura, % de massa gordurosa, IDR, SaO₂, SaO₂ nadir, e tempo total de sono ≥ 95% saturação, Índice de Dessaturação de Oxigênio.</i>	Crianças com sobrepeso ou obesas, o grau severo da DRS foi correlacionado com poucos fatores de desregulação metabólica. Correlações SaO ₂ nadir e HDL; SaO ₂ e curva Gli e TG; duração do sono com colesterol.	9*
Flint et al., USA, 2007	40	3.5-18.5a; média: 12.3	100%	Transversal	IAH > 1.5 ou pSO ₂ < 92%	Antropométricos : IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, GTT, Ins; HOMA-IR.	Utilizou estadiamento de Tanner. Duração do sono x Ins $p=0.02$; x HOMA-IR $p=0.01$. Maiores associações TG e HOMA-IR x AOS. Transformação logarítmica sono, preditora de RI obesos. <i>Variáveis ajustadas: idade, IMC.</i>	Alterações do sono, AOS e resistência insulínica estão associados em obesos, independent e do grau da adiposidade e do status puberal.	8
Waters et al., Australia, 2006	166	6.9 ± 3.5a	12(26, 7%)	Longitudinal prospectivo	RDI ≥ 5	Antropométricos : IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, GTT, Ins.	O teste t pareado após ajuste idade: redução significativa do colesterol total pós-tratamento cirúrgico. Para afastar o fator de confusão, obesidade, foram testadas obs e nobis - marcadores metabólicos significativos nos obs. Obs e AOS x marcadores metabólicos: associação de AOS. <i>Variáveis ajustadas: idade, IMC</i>	Maior duração da doença, maior possibilidade e de alterações metabólicas. Obesidade é a principal influência na função metabólica da criança com AOS. A resolução da AOS pode influenciar, com alterações no colesterol total.	8*
Redline et al., USA, 2007	270	13.6 ± 0.7a	25%	Longitudinal prospectivo	DRS = AIH ≥ 5 IAH ≥ 1	Antropométricos : CA, IMC; Laboratoriais: HDL, TG, Gli, GTT, Ins; HOMA-IR; PA. (critérios SM Cook e De Ferranti)	Estadiamento de Tanner foi uma variável. SM x IAH ≥ 5, apenas $p<0.001$. A duração do sono, semelhante nos dois grupos (SM e s/SM), exceto de final de semana, onde c/ SM teve menor duração do sono ($p<0.001$). Crianças DRS x	Alta prevalência de SM em adolescente s com DRS e importância da hipoxemia como mediador central das perturbações	8*

							IMC e SM $p < 0.001$. Na regressão logística, usando os critérios de Cook, aumentou o OR (7x) para DRS. SM variou com dessaturação noturna, eficiência do sono e IAHL. Após ajuste IMC, o grupo DRS apresentou níveis mais altos de PA, Ins, HOMA-IR e HDL. <i>Variáveis ajustadas: idade, etnia, sexo e IMC.</i>	s metabólicas.	
--	--	--	--	--	--	--	---	----------------	--

A polissonografia é um exame de boa reprodutibilidade, entretanto foi utilizada com referências variadas. Alguns trabalhos aplicaram os critérios da *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) de anos diferentes (1999, 2007 ou 2012), 1 artigo utilizou o critério preconizado pelo *American Sleep Disorders Association Task Force*, e 1 estudo realizou a avaliação pelo *American Thoracic Society's Standards and Indications for Cardiopulmonary Sleep Studies in Children* (1996). Tal fato não trouxe repercussões significativas, uma vez que a principal diferença é a definição de hipopneia, com ajuste de porcentagem de redução de fluxo e dessaturação de 1%, mantendo os despertares na definição de todos, e ademais, a hipopneia é um dos subitens de 8 parâmetros avaliados no exame. Na análise estatística todos os estudos utilizaram o índice final de apneia e hipopneia e classificação de gravidade de acordo com esse índice.

Os critérios utilizados na polissonografia para definir apneia obstrutiva do sono foram muito semelhantes, tendo como padrão índices de apneia/hipopneia (IAH) > 1 eventos/hora ou ≥ 2 eventos/hora, ou usando RDI (índice de apneias, hipopneias e RERAs), definindo AOS pelos índices de apneia/hipopneia igual aos outros trabalhos.

6.1 Desfechos

Os critérios foram variados, poucos não especificaram o corte de cada parâmetro, categorizando os resultados, ou demonstrando os achados em médias, medianas, desvio padrão e interquartis.

6.1.1 Obesidade

Para avaliar obesidade, todos os estudos utilizaram o índice de massa corporal (IMC), desses 16 utilizaram o z-score (72,6%), 5 usaram valores absolutos (média e desvios padrão ou mediana e interquartil), e 3 trabalhos usaram percentil. Um estudo comparou a correlação com AOS entre z-score e valores absolutos, encontrando maior associação com valores absolutos ($p < 0.001$). Nos 3 estudos com adenotonsilectomia houve correlação do IMC com pré e pós procedimento, em 4 artigos houve associação da AOS e IMC e em 3, a gravidade da AOS foi associada ao IMC, totalizando 10 estudos com associação positiva (47,6%).

Para gordura visceral, 8 (38%) utilizaram a circunferência abdominal (CA), entretanto, o padrão utilizado para a medida não foi descrito, e a obtenção das medidas pode variar de acordo com os autores. A CA foi medida em centímetros, com média e desvios padrão, e, em 1 artigo percentil ≥ 90 e em outro percentil ≥ 75 . Em 3 artigos foi encontrada a associação com AOS (Tabelas 1, 2 e 3).

Tabela 1: Resultados do critério obesidade nos estudos com AT pré e pós-operatório – IMC

ARTIGO	IMC pré- AT	IMC pós- AT	IMC AOS resol s/ AT	IMC AOS persis tente	IMC AOS leve	IMC AOS mod	IMC AOS grave	IMC s/ AOS	IMC ob pré AT	IMC ob pós AT	p
Koren et al., 2016 (z-score)	1.43 ± 0.78 (- 1.29- 4.45)	1.52 ± 0.62 (- 0.74- 4.17)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.00 1
Gozal; Capdevila; Kheirandish-Gozal, 2008 (z-score)	-0.02 ± 0.20	0.47 ± 0.21	-	-	-	-	-	-	2.47 ± 0.08	2.46 ± 0.08	<0.0 4 nob <0.0 1 ob
Waters et al., 2006 (Kg/m ²)	-	-	19.3 ± 7.8 ini: 20.4 ± 5.5 follow	19.3 ± 7.3 ini: 9.3 ± 8.2 follow	-	-	-	18.8 ± 3.9 ini; 19.3 ± 8.2 follow	-	-	<0.0 5 follow s/AOS

Legenda: AOS: apneia obstrutiva do sono; s/AOS: sem apneia obstrutiva do sono; AT: adenotonsilectomia; IMC: Índice de Massa Corpórea; ini: inicial; mod: moderado; ob: obeso; nob: não obeso; resol: resolvido.

Tabela 2: Resultados do critério obesidade dos estudos: Índice de Massa Corpórea (IMC)

ARTIGO	IMC contr	IMC AOS	IMC AOS leve	IMC AOS mod	IMC AOS grave	IMC SM	IMC ob	IMC AOS ob	p
Jalilolghadr et al., 2015 (Kg/m ²)	28.42 +/- 4.54	-	-	-	-	30.13+/ - 5.08	-	-	0.268
Bhushan et al., 2014 (z-score)	2.7 ± 0.8	-	2.7 ± 0.5	2.8 ± 1.2	2.8 ± 0.6	-	-	-	0.96
Bhushan et al., 2015 (z-score)	1.9 ± 0.9	-	2.4 ± 0.68	2.2 ± 0.5	2.6 ± 0.8	-	-	-	0.16
Erdim et al., 2015 (percentil)	-	-	-	-	-	-	≥ 95	-	-
Caixêta et al., 2014 (Kg/m ²) e (z-score)	(RP) 24 ± 4.9 (19.3-40.4) e 2.50 ± 0.49	27.7 ± 5.6 (20-37.8) e 2.64 ± 0.62	-	-	-	-	-	-	0.08 e 0.18
Canapari et al., 2011 (z-score)	-	-	-	-	-	-	2.44 ± 0.27 RNM: 2.41 ± 0.26	2.78 ± 0.39 RNM: 2.63 ± 0.26	0.01 ; 0.08
Li et al., 2006 (z-score)	2.34 (2.04-2.68)	-	2.45 (2.17-2.72)	2.48 (2.09-2.74)	-	-	-	-	<0.05
Gozal et al., 2017 (z-score)	0.28 ± 0.81	0.34 ± 0.36	-	-	-	-	2.32 ± 0.62	2.57 ± 0.58	< 0.01
Van Eyck et al., 2017 (z-score)	2.6 (1.5-3.5)	-	2.5 (1.7-3.7)	2.6 (1.9-4.1)	-	-	-	-	0.6
Isacco et al., 2017 (Kg/m ²) e (z-score)	26.9 (3.9) e 3.7 (1.0)	-	27.2 (4.6) e 4.0 (0.8)	26.6 (3.5) e 3.7 (0.9)	33.1 (8.2) e 4.2 (1.0)	29.5 (6.9) e 4.0 (0.9)	-	-	IMC (Kg/m ²) x AOS <0.001
Tauman; Shalitin; Lavie, 2019 (z-score)	-	-	-	-	-	2.4 ± 0.5 (DM2); 2.6 ± 0.3 (IGT)	2.4 ± 0.4	-	0.41
Waters et al., 2007 (z-score)	-	-	-	-	-	-	>2	-	-
Kheirandish-Gozal et al., 2014 (z-score)	0.26 ± 0.89 (DP)	0.19 ± 1.06 (DP)	-	-	-	-	2.36 ± 0.4	2.38 ± 0.38	<0.001
Stefanini et al., 2012 (Kg/m ²)	(RP) 16.91 ± 3.23	17.23 ± 4.37	-	-	-	-	-	-	0.653
Suri et al., 2015 (z-score)	1.30 – 0.64 (DP)	0.37 – 1.92 (DP)	-	-	-	-	-	-	0.017
Verhulst et al., 2007 (z-score)	2.23 ± 0.47	-	2.31 ± 0.53	2.64 ± 0.55	-	-	-	-	0.05
Flint et al., 2007 (z-score)	2.9 ± 0.1	2.7 ± 0.4	-	-	-	-	-	-	NS
Bhushan et al., 2017 (percentil)	-	-	-	-	-	-	≥ 95	-	-
De La Eva et al., 2002 (z-score)	-	-	-	-	-	-	3.48 ± 1.88 (1.7-11.8)	-	-
Redline et al., 2007 (percentil)	66.8 (43.1-89.8) s/SM; 72.8 (47.1-	98(92.0-99.2)	-	-	-	97.4(93.8-99.0)	-	-	<0.001 SM; <0.001 AOS

Legenda: AOS: apneia obstrutiva do sono; s/AOS: sem apneia obstrutiva do sono; contr: controle; DM2: Diabetes mellitus tipo 2; DP: desvio padrão; IGT: tolerância reduzida à glicose; mod: moderado; NS: não significativo; ob: obeso; RNM: grupo que realizou ressonância magnética; RP: ronco primário; SM: síndrome metabólica; s/SM: sem síndrome metabólica.

Tabela 3: Resultados do critério obesidade dos estudos: Circunferência Abdominal (CA)

ARTIGO	CA contr	CA AOS	CA AOS leve	CA AOS mod	CA AOS grave	CA SM	CA sem ob	CA com ob	P
Jalilolghadr et al., 2015 (cm)	81.15 ± 12.91	-	-	-	-	72.19 ± 8.42	-	-	0.012
Erdim et al., 2015 (percentil)	-	-	-	-	-	≥ 90	-	-	-
Caixêta et al., 2015 (cm)	77.7 ± 12.8 (62.4- 117.2) (RP)	85.7 ± 11.7 (68- 101)	-	-	-	-	-	-	0.09
Li et al., 2006 (cm)	84.5 (77.08 7.5)	-	85.0 (75.5- 94.0)	95.0 (91.9- 107.9)	-	-	-	-	<0.05 mod x leve; <0.05 mod x s/AOS
Van Eyck et al., 2017 (cm)	92.4 ± 13.6	-	92.7 ± 14.5	95.6 7 ± 14.5	-	-	-	-	0.6
Isacco et al, 2017 (cm)	77.2 (11.5) s/SM; 77.1 (12.2) s/AOS	-	-	75.5 (9.4)	92.4 (16.2)	82.5 (15.3)	-	-	SM NS; AOS <0.00 1
Verhulst et al., 2007 (cm)	83.5 ± 10.4	-	84.7 ± 11.6	87.0 ± 17.0	-	-	-	-	0.6
Redline et al., 2007 (percentil)	-	-	-	-	-	≥ 75	-	-	-

Legenda: AOS: apneia obstrutiva do sono; s/AOS: sem apneia obstrutiva do sono; contr: controle; mod: moderada; NS: não significativo; ob: obeso; RP: ronco primário; SM: síndrome metabólica; s/SM: sem síndrome metabólica.

6.1.2 Metabolismo Glicêmico

Para avaliar o metabolismo glicêmico, todos os trabalhos dosaram glicemia de jejum ou teste de tolerância à glicose (GTT). As referências dos exames foram variadas e alguns não especificaram. Apenas 1 estudo usou somente GTT e 2 utilizaram GTT e glicemia de jejum, ambos considerando a glicemia de 2 horas ≥ 140 mg/dl e em 1, a associação com AOS foi positiva. Em 5 artigos (23,8%) foi encontrada correlação significativa de glicemia e AOS sendo que em 3 desses estudos houve associação com gravidade da AOS. Para analisar a resistência insulínica, 14 estudos usaram HOMA-IR (66,7%) e 14 (66,7%) dosaram a insulina de jejum. Dos trabalhos que dosaram insulinemia, 11 calcularam HOMA-IR. A maioria dos estudos (18 - 85,7%) avaliaram esses critérios (HOMA-IR e insulinemia), 2 estudos especificaram o corte e 3 não avaliaram. Em 10 trabalhos, 71,4% daqueles que avaliaram HOMA-IR, foi observada a associação entre AOS e HOMA-IR. Nos 3 estudos que avaliaram

os efeitos da adenotonsilectomia na SM e na AOS, a glicemia não alterou significativamente após o procedimento, nem insulinemia e HOMA-IR (Tabelas 4, 5 e 6).

Tabela 4: Resultados do critério metabolismo glicêmico: Glicemia

ARTIGO	Gli contr	GTT	Gli AOS	Glic AOS leve	Gli AOS mod	Gli AOS grave	Gli SM	GTT SM	Gli ob	Gli AOS lob	p
Jalilolghadr et al., 2015 (mmol/l)	-	4.77 ± 0.39	-	-	-	-	-	5.96 ± 1.03	-	-	<0.001
Bhushan et al., 2014 (mg/dl)	93.4 ± 7.7	-	-	92.0 ± 7.7	99.8 ± 10.0	102.6 ± 10.0	-	-	-	-	<0.01
Bhushan et al., 2015 (mg/dl)	93.7 ± 5.8	-	-	96.4 ± 6.3	93.6 ± 4.4	102.3 ± 6.8	-	-	-	-	0.005
Erdim et al., 2015 (mg/dl)	≥ 100	140- 199	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caixêta et al., 2014 (mg/dl)	85.9 ± 4.9	-	88.4 ± 4.9	-	-	-	-	-	-	-	0.21
Canapari et al., 2011 (md/dl)	89.25 ± 7.58	-	90.5 3 ± 10.8	-	-	-	-	-	-	-	0.71
Li et al., 2006 (mmol/l)	5.1 (4.8- 5.4)	-	-	5.1 (4.9- 5.6)	5.3 (5.0- 5.6)	-	-	-	-	-	<0.05
Gozal et al., 2017	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Van Eyck et al., 2017 (mg/dl)	84 (70- 105)	-	-	-	-	-	85 (67- 124)	-	-	-	0.3
Isacco et al., 2017	78 (0.9); 78 (0.09) s/AOS	-	-	-	80 (0.8)	79 (0.8)	79 (0.0 8)	-	-	-	NS/NS
Tauman; Shalitin; Lavie, 2019	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Waters et al., 2007 (mmol/l)	4.6 ± 0.7	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≤0.01
Kheirandish-Gozal et al., 2014.	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stefanini et al., 2012 (mg/dl)	87.04 ± 6.17 ronco	-	85.2 9 ± 7.93	-	-	-	-	-	-	-	0.362
Suri et al., 2015 (mg/dl)	84.27 ± 8.90	-	89.2 1 ± 6.98	-	-	-	-	-	-	-	0.015
Verhulst et al., 2007 (mg/dl)	83.0 ± 5.7	-	-	84.3 ± 7.8	83.8 ± 6.3	-	-	-	-	-	0.7
Flint et al., 2007 (mg/dl)	83.3 (5,2)	-	83.4 (9.5)	-	-	-	-	-	-	-	NS
Redline et al., 2007 (mg/dl)	92.5 (0.68)	104. 8 (1.2 5) s/ DRS - 120. 5 (11. 27) DRS	96.6 9(1. 47)	-	-	-	-	-	-	-	0.3099 Gli; 0.0740 GTT

Legenda: AOS: apneia obstrutiva do sono; contr: controle; DRS: distúrbio respiratório do sono: s/DRS: sem distúrbio respiratório do sono; Gli: glicemia de jejum; GTT: teste de tolerância à glicose; mod: moderado; NS: não significativo; ob: obeso; SM: síndrome metabólica

Tabela 5: Resultados do critério metabolismo glicêmico: Insulinemia e HOMA-IR

ARTIGO	Ins contr	Ins AOS	HOMA -IR contr	HOMA -IR AOS	Ins AOS leve	Ins AOS mod	Ins AOS grave	HOMA -IR AOS leve	HOMA -IR AOS mod	HOMA -IR AOS grave	Ins SM	HOMA -IR SM	p
Jalilolghadr et al., 2015 (mmol/l)	2.08 (0.69 - 6.94 5)	-	-	-	-	-	-	-	-	-	78.4 7 (16. 66- 595. 18)	-	< 0.001
Bhushan et al., 2014 (μU/ml)	14.8 ± 5.7	-	3.4 ± 1.4	-	18.7 ± 12.2	22.3 ± 8.9	28.4 ± 13.4	4.2 ± 2.8	5.6 ± 2.7	7.4 ± 3.7	-	-	0.01 ins; < 0.01 HOMA < 0.001 ins; < 0.001 HOMA
Bhushan et al., 2015 (μU/ml)	18.4 ± 5.7	-	3.9 ± 1.8	-	31.8 ± 7.8	35.7 ± 4.7	58.1 ± 20.7	7.7 ± 2.1	8.256 ± 1.3	14.8 ± 5.3	-	-	0.001 ins; < 0.001 HOMA
Erdim et al., 2015	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caixêta et al., 2014 (μIU/ml)	11.4 ± 11.7 ronco	10.5 ± 7.3	2.5 ± 2.8	2.2 ± 1.6	-	-	-	-	-	-	-	-	0.83 ins 0.78 HOMA
Canapari et al., 2011 (μU/ml)	13.3 75 ± 0.59 RP	33.0 7 ± 24.6 6	2.81 ± 2.92	6.58 ± 4.33	-	-	-	-	-	-	-	-	0.01 ins; 0.02 HOMA
Li et al., 2006 (μIU/ml)	13.8 (11.7 - 18.9)	-	3.0 (2.6- 4.4)	-	16.7 (12. 1- 23.1)	31.3 (26.7- 40.8)	-	3.9 (2.6- 5.3)	7.6 (6.2- 10.1)	-	-	-	< 0.05 < 0.05
Gozal et al., 2017	-	-	1.2 ± 0.3	1.7 ± 0.6	-	-	-	-	-	-	-	2.3 ± 0.4	< 0.01
Van Eyck et al., 2017 (μIU/ml)	17.1 (5.0- 11.6)	-	3.60 (1.02- 25.35)	-	-	-	-	-	-	-	26.1 (9.6- 103. 0)	5.69 (0.00- 21.36)	< 0.001 ins; 0.001 HOMA < 0.05 ins = HOMA ; < 0.01 AOS
Isacco et al., 2017 (μIU/ml)	15.4 (7.5 - 16.3 (8.8) (s/AOS)	-	2.99 (1.53)	-	-	16.5 (7.8)	25.7 (13.2)	-	-	-	21.0 (11. 5)	4.14 (2.48)	< 0.05 ins = HOMA ; < 0.01 AOS
Tauman; Shalitin; Lavie, 2019	-	-	6.6 (3.6- 9.7)	-	-	-	-	-	-	-	-	12.8 (6.3- 23.5) DM2	< 0.05
Waters et al., 2007 (pmol/l)	105. 3 ± 79.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	≤ 0.01
Kheirandish-Gozal et al., 2014	-	-	1.24± 0.81(n ob) 2.36 ± 1.86 (ob)	2.02 ± 1.17 (n ob) 3.78 ± 1.85 (ob)	-	-	-	-	-	-	-	-	< 0.00 1 ob) = AOS
Stefanini et al., 2012 (μIU/ml)	3.48 ± 2.34 ronco	2.84 ± 2.41	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0.142
Suri et al., 2015 (μIU/ml)	5.31 ± 3.40	6.42 ± 6.47	1.20 ± 0.84	1.40 ± 1.48	-	-	-	-	-	-	-	-	0.363 ins; 0.493 HOMA 0.3/0. 3
Verhulst et al., 2007 (μIU/ml)	14.8 ± 9.8	-	3.0 ± 2.1	-	3.3 ± 2.1	5.2 ± 7.7	-	-	-	-	-	-	NS ins; 0.04 HOMA
Flint et al., 2007 (μIU/ml)	14.6 (9.3)	20.2 (13. 4)	2.7 (2.5)	4.6 (4.2)	-	-	-	-	-	-	-	-	NS ins; 0.04 HOMA

Redline et al., 2007 (μ IU/ml)	13.7 1 (0.79)	26.3 7 (3.6 9)	3.22 (0.22)	6.36 (0.93)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.000 5 ins; 0.000 4 HOMA
--	-------------------------	-------------------------	----------------	----------------	---	---	---	---	---	---	---	---	---------------------------------------

Legenda: AOS: apneia obstrutiva do sono; s/AOS: sem apneia obstrutiva do sono; contr: controle; DM2: diabetes mellitus tipo 2; HOMA-IR: homeostasis model assessment – resistência insulínica; Ins: insulina; mod: moderado; NS: não significativo; RP: ronco primário; SM: síndrome metabólica.

Tabela 6: Resultados metabolismo glicêmico: Glicemia – estudos com adenotonsilectomia

ARTIGO	Gli pré AT	Gli pós AT	Gli nob pré AT	Gli nob pós AT	Gli ob pré AT	Gli ob pós AT	Gli ob ini	Gli ob follow	Gli nob ini	Gli nob follow	p
Koren et al., 2016 (mg/dl)	84.6 $\pm$ 9.0 (67- 112)	82.3 $\pm$ 9.3 (57- 103)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.21
Gozal; Capdevila; Kheirandish-Gozal, 2008 (mg/dl)	-	-	83.9 $\pm$ 1.9	86.4 $\pm$ 1.7	89.8 $\pm$ 1.1	89.9 $\pm$ 1.3	-	-	-	-	NS/ NS
Waters et al., 2006 (mmol/l)	-	-	-	-	-	-	4.3 $\pm$ 0.4	4.9 $\pm$ 0.3	4.3 $\pm$ 0.7	4.6 $\pm$ 0.5	NS/ NS

Legenda: AOS: apneia obstrutiva do sono; s/AOS: sem apneia obstrutiva do sono; AT: adenotonsilectomia; Gli: glicemia de jejum; HOMA-IR: homeostasis model assessment – resistência insulínica; ini: inicial; Ins: insulina; NS: não significativo; ob: obeso; nob: não obeso.

6.1.3 Metabolismo Lipídico

Quanto ao estudo lipídico, tanto o HDL quanto os triglicérides foram utilizados em todos os artigos, porém seus valores de referência ou não foram especificados ou variaram significativamente. Para o HDL, 14 estudos (66,7%) não especificaram valor de corte, 6 (28,6%) utilizaram ≤ 40 mg/dl, em 1 trabalho a referência foi ≤ 45 mg/dl, em 1 estudo considerou corte para adolescentes de 15 a 17 anos de idade do sexo masculino $\leq 45,1$ e do sexo feminino ≤ 50 mg/dl. Quanto aos triglicérides, em 14 estudos não foi informado o corte, em 2 artigos a referência foi ≥ 150 mg/dl, 2 utilizaram ≥ 110 mg/dl e em 1 estudo foi ≥ 130 mg/dl. Um estudo usou cortes diferentes por estratificação etária, e outro usou duas escalas diferentes (De Ferranti $\geq 97,35$ mg/dl e Cook ≥ 110 mg/dl) nas duas fases em que pesquisou, usando um critério em cada fase. Outro trabalho utilizou como parâmetro para crianças menores de 10 anos ≥ 130 mg/dl e para crianças com 10 anos ou mais de idade, ≥ 150 mg/dl. Em 4 estudos (19,0%) houve correlação positiva do HDL e AOS, um deles pré e pós adenotonsilectomia (AT), e em 5 (23,8%), foi observada a associação de TG com AOS, sendo que em um artigo essa relação foi de acordo com a gravidade da AOS e em outro, foi pré e pós o procedimento e, os demais, correlacionados com AOS (Tabelas 7, 8, 9 e 10).

Tabela 7: Resultados metabolismo glicêmico: insulinemia e HOMA-IR nos estudos com AT

ARTIGO	HOMA -IR pré AT	HOMA -IR pós AT	Ins/Gli nob pré AT	Ins/Gli nob pós AT	Ins/Gli ob pré AT	Ins/Gli ob pós AT	Ins/Gli ob ini	Ins/Gli ob follow	Ins/Gli nob ini	Ins/Gli nob follow	p
Koren et al., 2016	3.05 ± 2.13 (0.39- 11.25)	2.62 ± 2.22 (0.28 - 11.11)	-	-	-	-	-	-	-	-	0.005
Gozal; Capdevila; Kheirandish- Gozal, 2008	-	-	0.10 ± 0.02	0.10 ± 0.02	0.29 ± 0.03	0.21 ± 0.03	-	-	-	-	NS/ nob; < 0.001 ob
Waters et al., 2006	-	-	-	-	-	-	23.7 ± 14.3	29.4 ± 13.5	14.7 ± 8.0	17.4 ± 8.7	Ob ini <0.05; ob follow <0.01

Tabela 8: Resultados metabolismo lipídico: HDL colesterol e triglicérides associados com gravidade da apneia obstrutiva do sono

ARTIGO	HDL	TG	HDL AOS	HDL AOS leve	HDL AOS mod	HDL AOS grave	TG AOS	TG AOS leve	TG AOS mod	TG AOS grave	p
Jalilolghadr et al., 2015	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bhushan et al., 2014 (mg/dl)	42.2 ± 14.1	109. 6 ± 75.3	-	42.6 ± 15.5	42.3 ± 11.4	43.5 ± 13.6	-	95.2 ± 44.	101.1 ± 53.8	108.9 ± 84.9	HDL 0.99; TG 0.86
Bhushan et al., 2015 (mg/dl)	39.3 ± 9.9	101. 1± 36.2	-	37.3 ± 7.9	34.4 ± 14.5	39.1 ± 10.1	-	129. 1 ± 38.1	116.2 ± 16.7	157 ± 30.3	TG 0.001; HDL 0.79
Erdim et al., 2015 (mg/dl)	< 40	> 150	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caixêta et al., 2014 (mg/dl)	46.5 ± 8,4 RP	93.2 ± 58.2 RP	45.1 ± 9.2	-	-	-	95 ± 52.8	-	-	-	HDL 0.68; TG 0.93
Canapari et al., 2011 (mg/dl)	50.8 9 ± 18.4 1	102. 56 ± 33.2 2	37.7 ± 6.86	-	-	-	147. 56 ± 39.6 1	-	-	-	HDL 0.07; TG 0.02
Li et al., 2006 (mmol/l)	1.3 (1.1 - 1.5)	1.2 (0.9 - 1.7)	-	1.3 (1.1 - 1.4)	1.1 (1.0 - 1.4)	-	-	1.2 (0.9 - 1.6)	1.6 (1.2 - 2.0)	-	NS
Gozal et al., 2017	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Van Eyck et al., 2017 (mg/dl)	84 (70 - 105)	-	-	-	-	-	85 (67 - 124)	-	-	-	0.3
Isacco et al., 2017 (g/l)	0.49 (0.1 0)	0.91 (0.4 8)	-	-	0.50 (0.14)	0.48 (0.11)	-	0.94 (0.3 7)	1.04 (0.40)	-	NS/NS
Tauman; Shalitin; Lavie, 2019	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Waters et al., 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kheirandish-Gozal et al., 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stefanini et al., 2012 (mg/dl)	49.3 9± 6.05 mg/ ronco	65.9 4± 23.6 8	49.7 9 ± 7.05	-	-	-	89.1 7± 64.1 3	-	-	-	HDL 0.009; TG 0.097

	dl ronco										
Suri et al., 2015 (mg/dl)	35.0 8 ± 12.8 5	100. 00 ± 39.2 9	44.4 2 ± 9.45	-	-	-	90.1 3 ± 22.9 4	-	-	-	HDL 0.002; TG 0.240
Verhulst et al., 2007 (mg/dl)	49.7 ± 8.7	96.2 ± 45.8	-	49.9 ± 9.4	43.8 ± 4.6	-	-	105. 5± 55.0	120.9± 58.6	-	HDL 0.1; TG 0.2
Flint et al., 2007 (mg/dl)	43.7 (8.9)	65 (20. 1)	45 (13. 4)	-	-	-	88.7 (47. 2)	-	-	-	HDL NS; TG 0.04
Redline et al., 2007 (mg/dl)	48.6 (0.7 6)	74.9 (2.3 5)	44.8 (1.9 2)	-	-	-	102. 0 (10. 60)	-	-	-	HDL 0.4780 ; TG 0.0556

Legenda: AOS: apneia obstrutiva do sono; s/AOS: sem apneia obstrutiva do sono; HDL colesterol: high density lipoprotein; mod: moderado; NS: não significativo; TG: triglicérides.

Tabela 9: Resultados metabolismo lipídico: na síndrome metabólica e obesidade associadas à apneia obstrutiva do sono.

ARTIGO	HDL	TG	HDL AOS	TG AOS	HDL AOS SM	HDL SM	TG SM	HDL ob	HDL ob AOS	TG ob	TG ob AOS	p
Jalilolghadr et al., 2015 (mmol/l)	0.98 ± 0.32	1.03 ± 0.37	-	-	1.168 ± 0.17	-	1.63 0.62	-	-	-	-	TG 0.001 ; HDL 0.056
Bhushan et al., 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bhushan et al., 2015	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erdim et al., 2015	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caixêta et al., 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Canapari et al., 2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Li et al., 2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gozal et al., 2017 (mg/dl)	63.3 ± 10.7 nob	75.3 ± 27.9 nob	50.1 ± 9.4 nob	75.4 ± 31.6 nob	-	-	-	50.4 ± 13.6	48.8 ± 10.4	104. 7 ± 59.4	96.8 ± 34.1	< 0.01 (todas correlaç ões)
Van Eyck et al., 2017 (mg/dl)	46 (24 - 71)	77 (36 - 422)	-	-	-	38 (24 - 53)	141 (30 - 397)	-	-	-	-	< 0.00 1
Isacco et al., 2017 (g/l)	0.57 (0.1 1)	0.71 (0.2 2)	-	-	-	0.45 (0.1 1)	1.11 (0.4 3)	-	-	-	-	< 0.00 1 HDL e TG
Tauman; Shalitin; Lavie, 2019	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Waters et al., 2007 (mmol/l)	1.4 ± 0.4	1.0 ± 0.5	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kheirandish-Gozal et al., 2014 (mg/dl)	62.7 ± 11.7 nob	59.3 ± 22.5 nob	51.7 ± 15.2 nob	63.7 ± 39.5 nob	-	-	-	49.7 ± 11.4	47.6 ± 12.1	70.7 ± 26.6	77.7 ± 34.6	nob x ob < 0.001 AOS x nAOS < 0.00 1
Stefanini et al., 2012	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Suri et al., 2015	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Verhulst et al., 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Flint et al., 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Redline et al., 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-

Legenda: AOS: apneia obstrutiva do sono; s/AOS: sem apneia obstrutiva do sono; HDL colesterol: high density lipoprotein; NS: não significativo; TG: triglicérides; ob: obeso; SM: síndrome metabólica.

Tabela 10: Resultados metabolismo lipídico: HDL colesterol e triglicérides com adenotonsilectomia

ARTIGO	HDL pré-AT	HDL pós-AT	HDL	HDL AOS	TG pré-AT	TG pós-AT	TG	TG AOS	HDL ob pré AT	HDL ob pós AT	TG ob pré AT	TG ob pós AT	p
Koren et al., 2016 (mg/dl)	51.0 ± 12.9 (25 - 87)	56.5 ± 14.4 (25 - 91)	-	-	75.8 ± 23.4 (43 - 207)	77.6 ± 22.8 (45 - 179)	-	-	-	-	-	-	HDL 0.007; TG 0.54
Gozal; Capdevila; Kheirandish-Gozal, 2008 (mg/dl)	44.6 ± 2.8 nob	64.2 ± 3.6 nob	-	-	76.6 ± 7.4 nob	76.2 ± 7.1 nob	-	-	37.8 ± 1.3	51.7 ± 2.7	104. ± 8.0	89.7 ± 8.1	HDL ob < 0.01; nob < 0.0001; TG ob < 0.01; nob NS
Waters et al., 2006 (mmol/l)	-	-	1.4 ± 0.2; 1.5 ± 0.5 PO	1.5 ± 0.5; 1.5 ± 0.5 PO	-	-	0.8 ± 0.4; 0.9 ± 0.3 PO	0.9 ± 0.5; 0.9 ± 0.3 PO	-	-	-	-	-

Legenda: AOS: apneia obstrutiva do sono; s/AOS: sem apneia obstrutiva do sono; AT: adenotonsilectomia; HDL colesterol: high density lipoprotein; NS: não significativo; TG: triglicérides; ob: obeso; SM: síndrome metabólica.

6.1.3 Pressão Arterial

O último critério para SM, a pressão arterial (PA), foi avaliada em 10 (47,6%) estudos. Em 2 trabalhos os cortes foram ≥ 130 mmHg para pressão sistólica e/ou ≥ 85 mmHg para diastólica, e PA $> 140 \times 90$ em maiores de 18 anos em 1 estudo. Em 5 trabalhos, foi utilizado percentil ≥ 90 para pressão sistólica e/ou diastólica, em 2 estudos percentil ≥ 95 e em 1 artigo foi aplicado o z-score para PA. Apenas 1 artigo encontrou associação entre aumento da PA e AOS, com pressão sistólica especificamente (Tabela 11).

Tabela 11: Resultados síndrome metabólica: Pressão arterial

ARTIGO	PS	PD	PS SM/ AOS	PD SM/ AOS	PS AOS leve	PS AOS mod	PS AOS grave	PD AOS leve	PD AOS mod	PD AOS grave	p
Jalilolghadr et al., 2015 (mmHg)	107.10 5 ± 12.16	70 ± 5.52	107.85 ± 9.02 (SM)	70.47± 5.67 (SM)	-	-	-	-	-	-	PS 0.824 PD 0.817
Bhushan et al., 2014 (mmHg)	106.3 ± 1.8	62.8 ± 6.5	-	-	111. 1 ± 9.5	112.2 ± 13.2	114 ± 11.0	66.4 ± 9.2	61.2 ± 12.4	63.5 ± 8.7	PS 0.12 PD 0.33
Koren et al., 2016	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Bhushan et al., 2015	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Erdim et al., 2015 (mmHg)	≥ 130	≥ 85	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Caixêta et al., 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	NS: RP x AOS
Canapari et al., 2011	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gozal; Capdevila; Kheirandish-Gozal, 2008	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Li et al., 2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Gozal et al., 2017	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Van Eyck et al., 2017	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Isacco et al., 2017 (média em mmHg)	112 (9)	70 (9)	-	-	-	111 (10)	116 (10)	-	71 (9)	72 (8)	NS/NS
Tauman; Shalitin; Lavie, 2019 (mmHg ou percentil)	> 140 ou ≥ 95	> 90 ou ≥ 95	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Waters et al., 2007	Critério n especifica do	Critério n especifica do	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Kheirandish-Gozal et al., 2014	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Stefanini et al., 2012 (percentil)	≥ 90	≥ 90	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Suri et al., 2015 (mmHg ou z-score)	97.36 (8.66) ou – 0.067 (0.652)	67.64 (6.65) ou – 0.876 (0.447)	98.97 (11.97) ou – 0.025 (0.856) AOS	66.15 (8.66) ou – 2.852 (10.62 0) AOS	-	-	-	-	-	-	NS
Verhulst et al., 2007 (percentil)	≥ 90	≥ 90	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Flint et al., 2007	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Waters et al., 2006	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
Redline et al., 2007 (mmHg)	113.74 (0.53)	66.32 (0.41)	122.23 (2.68) (AOS)	70.04 (2.33) (AOS)	-	-	-	-	-	-	PS 0.0015 PD 0.0345

Legenda: PS: pressão sistólica; PD: pressão diastólica; AOS: apneia obstrutiva do sono;
SM: síndrome metabólica.

7. DISCUSSÃO

A associação entre apneia obstrutiva do sono (AOS) e síndrome metabólica (SM) é complexa, e o quanto a AOS pode concorrer para essa disfunção, diante da problemática de pessoas cada vez mais jovens, desenvolverem doenças cardiovasculares (DCV) e diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (RIBEIRO et al., 2020; MOTEVALLI et al., 2021), é o foco de estudos atuais e dessa revisão. Os estudos que analisam a relação da AOS e SM apresentam resultados controversos, alguns demonstrando a associação positiva (COUGHLIN et al., 2004; REDLINE et al., 2007; BHUSHAN et al., 2014; KOREN et al., 2015), outros não concluindo tal relação (TAUMAN et al., 2005; KATZ et al., 2017) ou ainda encontrando pouca consistência nos dados encontrados (FENG et al., 2021). Dos 21 estudos revisados, 10 (47,6%) confirmaram algum tipo de associação significativa de AOS com SM em crianças, 11 (52,4%) não confirmaram essa associação e 4 demonstraram o sinergismo da AOS e obesidade na SM. Tanto a AOS como a SM, têm fatores de risco semelhantes em adultos, principalmente o fator genético, a meia-idade, o comportamento sedentário e a obesidade, a qual pode atuar como fator de risco ou comorbidade para ambas as afecções (GAINES et al., 2018).

Sabe-se que tomando como base o modelo fisiopatológico da SM, o elo entre AOS, obesidade e a disfunção metabólica está nos efeitos sistêmicos desencadeados pela hipóxia e dislipidemia, sendo a gordura visceral o ponto central das vias fisiopatológicas da apneia do sono e da obesidade (DI PALMO et al., 2021). Ambas provocam um estado pró-inflamatório que resulta no desequilíbrio metabólico sistêmico para compensar um estímulo inicial, e quando cronificam, se retroalimentam e sofrem remodelamento (SERBIS et al., 2020). Neste momento da evolução do quadro, é quando se observa a resistência insulínica, com elevação dos lipídios plasmáticos (colesterol total, LDL, triglicérides), redução do HDL e tendência ao aumento da glicemia (ZOU et al., 2018). Esse estado é a SM instalada e se esse ciclo não for rompido, culmina em algum momento, na instalação do diabetes mellitus tipo 2 ou em eventos cardiovasculares, como a hipertensão arterial (SERBIS et al., 2020). Embora a gordura visceral seja mais frequente em obesos, não obesos também podem desenvolvê-la, não na mesma magnitude, e consequentemente a SM, fato observado nessa revisão e nos estudos de Cruz e Goran (2004).

A preocupação em investigar a SM na criança e seus fatores de risco, decorre do aumento acelerado da obesidade infantil, contribuindo para o desenvolvimento dos quadros metabólicos (MOTEVALLI et al., 2021; DI PALMO et al., 2021), sendo que a associação da AOS e obesidade potencializa essas disfunções (SEIF et al., 2014). Somando-se a isso, com a progressão da obesidade há um aumento paralelo da prevalência da AOS, uma vez que o excesso de peso é um dos principais fatores do desenvolvimento da apneia obstrutiva do

sono, tanto pelas alterações anatômicas decorrentes do acúmulo de gordura na faringe e no tórax, como pelas disfunções metabólicas em resposta à hipóxia e à ativação simpática (VERHULST et al., 2008; BENJAFIELD et al., 2019). O comprometimento anatômico causa um prejuízo nos gradientes de pressão que mantêm a permeabilidade das vias aéreas superiores, pela diminuição da expansibilidade torácica e do volume pulmonar, que favorecem o colapso faríngeo (SHELTON et al., 1993).

A apneia obstrutiva do sono (AOS) tem parâmetros bem estabelecidos, entretanto alguns estudos utilizaram os critérios da *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) de 1999, outros de 2007 e poucos de 2012. A diferença entre eles basicamente entra nos critérios de hipopneia. Em 1999 era considerado hipopneia uma redução de $\geq 50\%$ do fluxo com dessaturação de $\geq 3\%$, ou despertar. Em 2007 manteve a taxa de redução do fluxo, mas alterou para $\geq 4\%$ de dessaturação ou despertar. A partir de 2012, considera-se uma redução de fluxo $\geq 30\%$, com dessaturação de $\geq 3\%$ ou despertar (BENJAFIELD et al., 2019). Foram aceitos todos os diferentes critérios, uma vez que os outros parâmetros da polissonografia, inclusive de apneia, foram uniformes, não havendo um comprometimento significativo da definição de AOS.

Entretanto, a AOS, no sentido inverso, representa um fator de risco independente para a obesidade (SHEN et al., 2021), podendo ser o início da instalação da SM. A duração do sono exerce influência na progressão do ganho de peso e quando insuficiente em crianças, aumenta o risco concomitante ou a longo prazo para obesidade, desde a primeira infância até a adolescência (KOREN et al., 2016b; MILLER et al., 2018), independente do IMC na infância e da duração do sono já na fase adulta (LANDHUIS et al., 2008).

Dos estudos que não confirmaram a relação da AOS com a SM, quatro (4) demonstraram a correlação positiva do IMC com a SM e a não correlação da AOS. Da associação positiva do IMC com SM afastando a relação da AOS, pode-se questionar a interferência da obesidade como fator de confusão, comprometendo a análise final desses estudos, e ainda considerar se o IMC ou a obesidade devem ser um dos critérios obrigatórios para SM. Dentre os que relacionaram SM com a gravidade da AOS, quatro (4) encontraram associação. Nos dois (2) estudos que não encontraram correlação da AOS e da SM, também foi observado que o nível de comprometimento do quadro respiratório não fez diferença sobre o efeito metabólico. Em quatro (4) artigos, as análises sugerem uma ação sinérgica entre obesidade e AOS na SM. De acordo com a fisiopatologia da SM espera-se esse sinergismo entre esses fatores, (SERBIS et al., 2020) porém, ainda não é possível descartar a ação isolada da apneia obstrutiva do sono sobre a síndrome metabólica.

Por outro lado, a dificuldade de adequar uniformemente as definições de síndrome metabólica (SM) de acordo com o metabolismo infantil, é um entrave na investigação dessa afecção na faixa pediátrica e sua relação com outras doenças, como a AOS (SBD, 2015).

Existem mais de 40 critérios propostos para definir a SM na criança, e parece que nenhum é totalmente satisfatório. De acordo com Chen et al. (2007) uma consequência da definição não uniforme, é que os dados atualmente disponíveis sobre a frequência dessa síndrome variam muito entre as populações ou ainda, na mesma população se avaliada por diferentes critérios. Por exemplo, Cooks et al. encontrou prevalência de 4,2% de SM, enquanto De Ferranti et al., na mesma população, encontrou 9,2%, e quando estratificou a população para o IMC $\geq$ percentil 85% (sobrepeso), encontrou 31,2% de SM entre os adolescentes. As diferenças foram principalmente nos pontos de corte da circunferência abdominal e do perfil lipídico (SBD, 2015).

Foi observado nesta revisão, que a maioria dos autores não especificaram nos artigos qual o critério adotado para SM o que dificulta a análise conjunta. Contudo, há um consenso sobre os componentes necessários para o diagnóstico, apesar dos parâmetros variarem em cortes ou valores. Todos se referem aos mesmos aspectos, considerando-se obesidade central, tolerância à glicose diminuída (ou diabetes tipo 2), e/ou resistência à insulina, dislipidemia e hipertensão, os quais representam sérios riscos para doença cardiovascular e metabólica. Dessa forma, o uso de IMC, glicemia de jejum, HDL e triglicérides foi observado em todos os estudos, porém, o HOMA-IR que quantifica a resistência à insulina, preditor na fisiopatologia da síndrome metabólica (LI et al., 2006; CHEN et al., 2007), foi menos utilizado.

O IMC, um dos critérios para obesidade mais utilizados para SM, foi calculado em todos os artigos utilizando cortes fixos ou percentis. Quando o IMC é utilizado como indicador de estratificação e componente da SM, a variação entre estudos de populações diferentes acaba gerando incoerência entre eles (WEISS et al., 2004). Apesar do uso de percentis para idade e sexo se mostrar mais adequado para minimizar as diferenças entre as populações, a maioria dos artigos (15 = 71,4%) realizaram regressões com ajuste para sexo, idade e IMC, para maior confiabilidade dos seus resultados. Para idade e/ou sexo não houve diferença após os ajustes, entretanto, após ajuste do IMC, foi evidenciada maior associação entre IMC e SM, do que AOS, reforçando a influência maior da obesidade nos pacientes com excesso de peso no desenvolvimento da SM, sendo um fator de confusão significativo na relação AOS e SM, uma vez que pode influenciar no desenvolvimento das duas afecções. Destaca-se nesse contexto, as influências hormonais nos pré-púberes e púberes que interferem na distribuição de gordura no organismo e além da interferência da gordura visceral no sexo feminino favorecendo alterações na resistência à insulina, dificultando o estabelecimento de valores de corte na transição para a fase adulta, e portanto, o diagnóstico de SM (BURROWS; MUZZO, 2004; BARBOSA et al., 2006; HILLMAN et al., 2013; FARELLO et al., 2019).

Uma opção para minimizar os erros nos critérios de obesidade e metabolismo lipídico para SM, seria a aplicação do estadiamento de Tanner (TAUMAN et al. 2005), realizado em 3 estudos (VERHULST et al., 2007; FLINT et al., 2007; REDLINE et al., 2007), para classificar

as crianças em pré-púberes e púberes, uniformizando a amostra de acordo com a faixa etária e distribuição de gordura no organismo. Na puberdade, período que vai 8 a 12 anos de idade em meninas, e de 9 a 14 anos em meninos, há uma grande variabilidade entre as idades normais, velocidade e magnitude com que se expressam, e segundo Barbosa et al. (2006) a idade cronológica não é mais confiável. Poucos estudos das consequências metabólicas da AOS foram realizados separando pré-púberes e púberes com estadiamento puberal. Zhou et al. (2020) sugere que estudos metabólicos sejam realizados com estratificação das populações pelo estágio de Tanner e não só pelos ajustes de IMC, de idade e sexo, mesmo com ajustes, tornando os resultados mais consistentes. Como observado em estudo de Burrows et al. (2004), os índices de massa corporal (IMC) variam pouco entre os mesmos níveis de Tanner e muito entre as crianças e adolescentes da mesma faixa etária.

Estudos mostram a predisposição masculina na AOS (DELROSSO, 2016), embora recentes trabalhos sobre a prevalência global da apneia obstrutiva em adultos não verificaram diferença entre homens e mulheres (BENJAFIELD et al., 2019). Na presente revisão, também não houve relato de predomínio entre os sexos das crianças, no entanto, tais achados, podem ter ocorrido pela maior parte das amostras ter sido composta por pré-púberes, e a diferença entre os sexos pode ocorrer a partir da adolescência. Alguns estudos incluíram pacientes com até 18 anos de idade e 1 artigo até 21 anos, e sugeriram que a associação entre AOS e obesidade tende a ser maior em crianças mais velhas, o que pode indicar um padrão adulto de ocorrência da AOS. Nathan et al. (2021) observou que adolescentes tendem a normalizar o IMC após tratamento da AOS, semelhante ao que ocorre em adultos, diferente do que é observado em crianças pré-púberes. Seria importante também por esse aspecto, que estudos separassem as crianças em puberdade da infância para avaliar os efeitos da AOS nas disfunções metabólicas.

Outra possibilidade para padronizar os resultados seria analisar os componentes como variáveis contínuas, como realizado no estudo de Bogalusa (*Bogalusa Heart Study*), onde os autores aplicaram o coeficiente de correlação intraclasse ou de reprodutibilidade na calibração das variáveis metabólicas, registradas quantitativamente, com estimativa da variação na população (CHEN et al., 2007).

A obesidade foi utilizada de forma variada entre os estudos, quanto à referência e à própria definição, pois alguns avaliaram somente crianças obesas e outros incluíram crianças com sobrepeso com as obesas. Embora a obesidade seja um fator determinante importante da SM, não é um fator imprescindível e suficiente para definir a síndrome. Segundo Cruz e Goran (2004), a diminuição da sensibilidade insulínica é relacionada à síndrome metabólica e independente da gordura corporal, e o IMC acaba apenas por definir o obeso e não obeso, mas não necessariamente o portador da SM. Em contrapartida, para Zhao et al. (2021), a obesidade, especialmente a gordura abdominal, é um fator de risco independente para RI,

porém quando associada a AOS, o mecanismo para o desenvolvimento da RI é potencializado pela mediação do TNF-alfa, assim como Bushan et al. (2016) observou que crianças obesas com curta duração do sono, que tem como uma das causas a AOS, leva a uma elevação dos marcadores do metabolismo glicêmico, não encontrando alteração no perfil lipídico, exceto nos valores dos triglicérides.

A associação entre AOS e SM através do aumento da glicemia, diminuição do HDL e/ou aumento de triglicérides, assim como com as medidas de pressão arterial, foi pouco observada. Todos os estudos revisados realizaram a glicemia de jejum e 66,7% utilizaram HOMA-IR, sendo observado predomínio da correlação de AOS com níveis de insulina e HOMA-IR. Dos dez (10) estudos que calcularam HOMA-IR, 71,4% encontraram associação da AOS com SM, constituindo o achado mais constante na associação da AOS e SM, na maioria em crianças obesas, destacando-se que é a IR a resposta inicial do mecanismo fisiopatológico que envolve as disfunções metabólicas.

A medida da pressão arterial, além de pouco utilizada, só apresentou correlação positiva em um (1) estudo. Alguns estudos indicam que o menor tempo de sono também está associado ao aumento da pressão arterial (JIANG et al., 2018), e pode desempenhar um papel no risco cardiometabólico em uma idade posterior (QUIST et al., 2016). Uma pesquisa com crianças pré-púberes não obesas, constatou que a presença de AOS é associada a uma elevação da PA em 10 a 15 mmHg, quando comparada com controle de não roncadores, e as crianças obesas com AOS moderada tiveram um risco significativamente mais alto do que as obesas com AOS leve (LEUNG et al., 2006). Entretanto, os dados ainda são pouco consistentes e controversos entre os autores.

Verificou-se que os critérios para SM em crianças permanecem confusos e pouco uniformes, o que dificultou a conclusão da influência da AOS na SM pediátrica. Nos estudos revisados, as amostras foram pequenas, faixas etárias de alguns artigos muito amplas, poucas consecutivas, nenhuma randomizada e a maioria composta por obesos. Esses aspectos configuram possível viés de seleção, devido às diferenças entre as fases de desenvolvimento da criança e do adolescente, sendo ainda necessários os ajustes de algumas variáveis para a confiabilidade dos resultados. O ideal seria uma amostra ampla composta por obesos e não obesos, ou mais estudos com não obesos.

8. CONCLUSÃO

Os estudos selecionados nessa revisão sistemática, não afastam a associação da apneia obstrutiva do sono e da síndrome metabólica em crianças, porém não houve padronização, amostragem foi limitada e os fatores de confusão em muitos artigos não foram ajustados, tornando alguns resultados pouco consistentes. As grandes variações nos critérios de definição de síndrome metabólica, ressaltam a necessidade de uma caracterização universal dessa síndrome em crianças e dificulta a avaliação da prevalência em outros grupos relacionados, como nos portadores de apneia obstrutiva do sono.

A obesidade é um fator significativo nos quadros de apneia obstrutiva do sono na presença de critérios para síndrome metabólica pediátrica. Entre os marcadores metabólicos, o HOMA-IR mostrou maior correlação em crianças e adolescentes com apneia obstrutiva do sono. Por outro lado, a pressão arterial não foi um marcador significativo para avaliar disfunção metabólica em pacientes pediátricos com apneia do sono.

O número de artigos revisados frente às diferenças de critérios e população dificultaram a generalização dos resultados obtidos. Dessa forma, é recomendável a realização de mais estudos acerca do possível impacto da apneia obstrutiva do sono sobre os desfechos metabólicos na população pediátrica.

9. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Através dos estudos analisados, há necessidade de investir em pesquisas com amostras maiores, consecutivas ou randomizadas, com faixas etárias mais restritas, e inclusão de não obesos para avaliar a associação de AOS e SM.

O estadiamento de Tanner pode ser um recurso para minimizar as diferenças entre os sexos, idade e distribuição de gordura corporal nos púberes nos estudos da associação de AOS e SM.

A análise de variáveis como contínuas utilizando coeficientes de reprodutibilidade com estimativa da variação da população ou de correlação intraclasse, pode reduzir a variabilidade das populações, nos estudos que envolvem SM e AOS.

REFERÊNCIAS

AHRQ – Agency for Healthcare Research and Quality. **Methods Guide for Effectiveness and Comparative Effectiveness Review**. AHRQ Publication No 10(11)-EHC063-EF. 2011.

AMARA, A. W.; MADDOX, M. H. Epidemiology of sleep medicine. In: *Principles and practice of sleep medicine*. ed. 7. Elsevier, 2017. p. 627-637.

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

American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 153: 866-78.

AMIN, R.; DANIELS, S. Relationship between obesity and sleep-disordered breathing in children: Is it a closed loop?. *The Journal of pediatrics*, 2002; 140(6): 641-643.

ARENS, R.; MARCUS, C. L. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep*, 2004; 27(5): 997-1019.

AVELINO, M. A.; PEREIRA, F. C.; CARLINI, D.; MOREIRA, G. A.; FUJITA, R.; WECKX, L. L. Avaliação polissonográfica da síndrome da apnéia obstrutiva do sono em crianças, antes e após adenoamigdatomia. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 2002; 68(3): 308-311.

BALBANI, A. P.; WEBER, S. A.; MONTOVANI, J. C. Atualização em síndrome da apnéia obstrutiva do sono na infância. *Revista Brasileira de Otorrinolaringologia*, 2005; 71(1): 74-80.

BARBOSA, K. B. F.; FRANCESCHINI, S. C. C; PRIORE, S. E. Influência dos estágios de maturação sexual no estado nutricional, antropometria e composição corporal de adolescentes. *Revista Brasileira de Saúde Materno Infantil*, 2006; 6(4):375-382.

BENJAFIELD, A. V.; AYAS, N. T.; EASTWOOD, P. R.; HEINZER, R.; IP, M. S.; MORRELL, M. J., et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnoea: a literature-based analysis. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2019; 7(8): 687-698.

BERRY, R. B.; BUDHIRAJA, R.; GOTTLIEB, D. J.; GOZAL, D.; IBER, C.; KAPUR, V. K., et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events: deliberations of the sleep apnea definitions task force of the American Academy of Sleep Medicine. *Journal of clinical sleep medicine*, 2012; 8(5): 597-619.

BHATTACHARJEE, R.; KHEIRANDISH-GOZAL, L.; PILLAR, G.; GOZAL, D. Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome: evidence from children. *Progress in cardiovascular diseases*, 2009; 51(5): 416-433.

BHUSHAN, B.; AYUB, B.; LOGHMANEE, D. A.; BILLINGS, K. R. Metabolic alterations in adolescents with obstructive sleep apnea. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2015; 79(12): 2368-2373.

BHUSHAN, B.; AYUB, B.; THOMPSON, D. M.; ABDULLAH, F.; BILLINGS, K. R. Impact of short sleep on metabolic variables in obese children with obstructive sleep apnea. *The Laryngoscope*, 2017; 127(9): 2176-2181.

BHUSHAN, B.; MADDALOZZO, J.; SHELDON, S. H.; HAYMOND, S.; RYCHLIK, K.; LALES, G. C.; BILLINGS, K. R. Metabolic alterations in children with obstructive sleep apnea. *International journal of pediatric otorhinolaryngology*, 2014; 78(5): 854-859.

BITTENCOURT, L. R. A.; SILVA, R. S.; SANTOS, R. F.; PIRES, M. L. N.; MELLO, M. T. D. Sonolência excessiva. *Brazilian Journal of Psychiatry*, 2005; 27: 16-21.

BONSIGNORE, M. R.; BAIAMONTE, P.; MAZZUCA, E.; CASTROGIOVANNI, A.; MARRONE, O. Obstructive sleep apnea and comorbidities: a dangerous liaison. *Multidisciplinary respiratory medicine*, 2019; 14(1): 1-12.

BOSSHARD, V.; MASSE, J. F.; SÉRIÈS, F. Prediction of oral appliance efficiency in patients with apnoea using phrenic nerve stimulation while awake. *Thorax*, 2011; 66(3): 220-225.

BRASIL. Ministério da Saúde. Atlas da Obesidade Infantil no Brasil, 2019. Disponível em: http://189.28.128.100/dab/docs/portaldab/publicacoes/dados_atlas_obesidade.pdf . Acesso em: 02 de mai de 202.

BROUILLETTE, R. T.; MORIELLI, A.; LEIMANIS, A.; WATERS, K. A.; LUCIANO, R.; DUCHARME, F. M. Nocturnal pulse oximetry as an abbreviated testing modality for pediatric obstructive sleep apnea. *Pediatrics*, 2000, 105(2): 405-412.

BURROWS, R. A.; DÍAZ, N.; MUZZO, S. Variations of body mass index (BMI) according to degree of pubertal development. *Revista medica de Chile*, 2004; 132(11): 1363-1368.

CANAPARI, C. A.; HOPPIN, A. G.; KINANE, T. B.; THOMAS, B. J.; TORRIANI, M.; KATZ, E. S. Relationship between sleep apnea, fat distribution, and insulin resistance in obese children. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2011; 7(3).

CAPDEVILA, O. S.; KHEIRANDISH-GOZAL, L.; DAYYAT, E.; GOZAL, D. Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes. *Proceedings of the American Thoracic Society*, 2008; 5(2): 274-282.

CARMO, A. F. A. *Relação entre síndrome de apneia obstrutiva do sono, obesidade infantil e resistência à insulina* [Tese]. Lisboa: Faculdade de Medicina; 2018.

CHEN, W.; BERENSON, G. S. Metabolic syndrome: definition and prevalence in children. *Jornal de pediatria*, 2007; 83(1): 1-3.

CHERVIN, R. D.; HEDGER, K.; DILLON, J. E.; PITUCH, K. J. Pediatric sleep questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems. *Sleep medicine*, 2000; 1(1): 21-32.

COOK, S.; WEITZMAN, M.; AUINGER, P.; NGUYEN, M.; DIETZ, W. H. Prevalence of a metabolic syndrome phenotype in adolescents: findings from the third National Health and Nutrition Examination Survey, 1988-1994. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2003; 157(8): 821-827.

COUGHLIN, S. R.; MAWDSLEY, L.; MUGARZA, J. A.; CALVERLEY, P. M.; WILDING, J. P. Obstructive sleep apnoea is independently associated with an increased prevalence of metabolic syndrome. *European heart journal*, 2004; 25(9): 735-741.

CRUZ, J. F.; FERRARI, Y. A. C.; MACHADO, C. P.; SANTANA, N. N.; MOTA, A. V. H.; LIMA, S. O. Sarcopenia and severity of non-alcoholic fatty liver disease. *Arquivos de gastroenterologia*, 2019; 56(4): 357-360.

CRUZ, M. L.; GORAN, M. I. The metabolic syndrome in children and adolescents. *Current diabetes reports*, 2004; 4(1): 53-62.

DE FERRANTI, S. D.; GAUVREAU, K.; LUDWIG, D. S.; NEWBURGER, J. W.; RIFAI, N. Inflammation and changes in metabolic syndrome abnormalities in US adolescents: findings from the 1988–1994 and 1999–2000 National Health and Nutrition Examination Surveys. *Clinical chemistry*, 2006; 52(7): 1325-1330.

DEFRONZO, R. A.; FERRANNINI, E. Insulin resistance: a multifaceted syndrome responsible for NIDDM, obesity, hypertension, dyslipidemia, and atherosclerotic cardiovascular disease. *Diabetes care*, 1991; 14(3): 173-194.

DE SOUSA CAIXÊTA, J. A.; SARAMAGO, A. M.; DE CÁCIA PRADELLA-HALLINAN, M. L.; MOREIRA, G. A.; TUFIK, S.; FUJITA, R. R. Waist-to-height ratio distinguish obstructive sleep apnea from primary snoring in obese children. *Sleep and Breathing*, 2015; 19(1): 231-237.

DELROSSO, L. M. Epidemiology and diagnosis of pediatric obstructive sleep apnea. *Current problems in pediatric and adolescent health care*, 2016; 46(1): 2-6.

DI PALMO, E.; FILICE, E.; CAVALLO, A.; CAFFARELLI, C.; MALTONI, G.; MINIACI, A., et al. Childhood Obesity and Respiratory Diseases: Which Link?. *Children*, 2021; 8(3): 177.

DOOLEY, A. A., & PILLAI, D. K. Paediatric obesity-related asthma: Disease burden and effects on pulmonary physiology. *Paediatric respiratory reviews*, 2021; 37: 15-17.

ELMASRY, A., JANSON, C., LINDBERG, E., GISLASON, T., TAGELDIN, M. A., & BOMAN, G. The role of habitual snoring and obesity in the development of diabetes: a 10-year follow-up study in a male population. *Journal of internal medicine*, 2000; 248(1): 13-20.

ENRIGHT, P. L.; GOODWIN, J. L.; SHERRILL, D. L.; QUAN, J. R.; QUAN, S. F. Blood pressure elevation associated with sleep-related breathing disorder in a community sample of white and Hispanic children: the Tucson Children's Assessment of Sleep Apnea study. *Archives of pediatrics & adolescent medicine*, 2003; 157(9): 901-904.

FANZO, J.; HAWKES, C.; UDOMKESMALEE, E.; AFSHIN, A.; ALLEMANDI, L.; ASSERY, O., et al. 2018 Global Nutrition Report: Shining a light to spur action on nutrition. 2018.

FARELLO, G.; ALTIERI, C.; CUTINI, M.; POZZOBON, G.; VERROTTI, A. Review of the literature on current changes in the timing of pubertal development and the incomplete forms of early puberty. *Frontiers in pediatrics*, 2019; 7: 147.

FENG, N.; YANG, J.; XU, H.; ZHANG, C.; WANG, F.; WU, X.; GU, M. (). The Associations Between Sleep Architecture and Metabolic Parameters in Patients With Obstructive Sleep Apnea: A Hospital-Based Cohort Study. *Frontiers in Neurology*, 2021; 12: 32.

FERREIRA, C. M.; DOS REIS, N. D.; DE OLIVEIRA CASTRO, A.; HOFELMANN, D. A.; KODAIRA, K.; SILVA, M. T., & GALVAO, T. F.. Prevalence of childhood obesity in Brazil: systematic review and meta-analysis. *Jornal de Pediatria*, 2021.

FLINT, J.; KOTHARE, S. V.; ZIHLIF, M.; SUAREZ, E.; ADAMS, R.; LEGIDO, A.; DE LUCA, F. Association between inadequate sleep and insulin resistance in obese children. *The Journal of pediatrics*, 2007; 150(4): 364-369.

FUENTES-PRADERA, M. A.; SANCHEZ-ARMENGOL, A.; CAPOTE-GIL, F.; QUINTANA-GALLEGO, E.; CARMONA-BERNAL, C.; POLO, J., et al. Effects of sex on sleep-disordered breathing in adolescents. *European Respiratory Journal*, 2004; 23(2): 250-254.

GAINES, J.; VGONTZAS, A. N.; FERNANDEZ-MENDOZA, J.; BIXLER, E. O. Obstructive sleep apnea and the metabolic syndrome: the road to clinically-meaningful phenotyping, improved prognosis, and personalized treatment. *Sleep medicine reviews*, 2018; 42: 211-219.

GAULTIER, C.; GUILLEMINAULT, C. Genetics, control of breathing, and sleep-disordered breathing: a review. *Sleep medicine*, 2001; 2(4): 281-295.

GISLASON, T.; BENEDIKTSDOTTIR, B. Snoring, apneic episodes, and nocturnal hypoxemia among children 6 months to 6 years old: an epidemiologic study of lower limit of prevalence. *Chest*, 1995; 107(4): 963-966.

GOLD, A. R.; SCHWARTZ, A. R. The pharyngeal critical pressure: the whys and hows of using nasal continuous positive airway pressure diagnostically. *Chest*, 1996; 110(4): 1077-1088.

GOZAL, D.; CAPDEVILA, O. S.; KHEIRANDISH-GOZAL, L. Metabolic alterations and systemic inflammation in obstructive sleep apnea among nonobese and obese prepubertal children. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2008; 177(10): 1142-1149.

GOZAL, D.; KHALYFA, A.; QIAO, Z.; SMITH, D. L.; PHILBY, M. F.; KOREN, D.; KHEIRANDISH-GOZAL, L. Angiopoietin-2 and soluble Tie-2 receptor plasma levels in children with obstructive sleep apnea and obesity. *Obesity*, 2017; 25(6): 1083-1090.

GRONFIER, C.; SIMON, C.; PIQUARD, F.; EHRHART, J.; BRANDENBERGER, G. Neuroendocrine processes underlying ultradian sleep regulation in man. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 1999; 84(8): 2686-2690.

GUILHERME, A.; VIRBASIU, J. V.; PURI, V.; CZECH, M. P. Adipocyte dysfunctions linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature reviews Molecular cell biology*, 2008; 9(5): 367-377.

HAWKINS, S. M.; JENSEN, E. L.; SIMON, S. L.; FRIEDMAN, N. R. Correlates of pediatric CPAP adherence. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2016; 12(6): 879-884.

HILLMAN, J. B.; HUANG, B.; PINNEY, S. M.; BIRO, F. M. Early pubertal development and insulin sensitivity among school-aged girls: mediation via adiposity. *Journal of pediatric and adolescent gynecology*, 2013; 26(1): 47-50.

HIRSHKOWITZ, M.; WHITON, K.; ALBERT, S. M.; ALESSI, C.; BRUNI, O.; DONCARLOS, L., et al. National Sleep Foundation's sleep time duration recommendations: methodology and results summary. *Sleep health*, 2015; 1(1): 40-43.

HUANG, P. L. A comprehensive definition for metabolic syndrome. *Disease models & mechanisms*, 2009; 2(5-6): 231-237.

ISACCO, L.; ROCHE, J.; QUINART, S.; THIVEL, D.; GILLET, V.; NÈGRE, V.; MOUGIN, F. Cardiometabolic risk is associated with the severity of sleep-disordered breathing in children with obesity. *Physiology & behavior*, 2017; 170: 62-67.

JALILOLGHADR, S.; YAZDI, Z.; MAHRAM, M.; BABAEI, F.; ESMAILZADEHHA, N.; NOZARI, H.; SAFFARI, F. Sleep architecture and obstructive sleep apnea in obese children with and without metabolic syndrome: a case control study. *Sleep and Breathing*, 2016; 20(2): 845-851.

JIANG, W.; HU, C.; LI, F.; HUA, X.; ZHANG, X. Association between sleep duration and high blood pressure in adolescents: a systematic review and meta-analysis. *Annals of human biology*, 2018; 45(6-8): 457-462.

KADITIS, A. G.; ALVAREZ, M. L. A.; BOUDEWYNS, A.; ALEXOPOULOS, E. I.; ERSU, R.; JOOSTEN, K., et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2-to 18-year-old children: diagnosis and management. *European Respiratory Journal*, 2016; 47(1): 69-94.

KADITIS, A. G.; FINDER, J.; ALEXOPOULOS, E. I.; STARANTZIS, K.; TANOU, K.; GAMPETA, S., et al. Sleep-disordered breathing in 3,680 Greek children. *Pediatric pulmonology*, 2004; 37(6): 499-509.

KATZ, S. L.; MACLEAN, J. E.; HOEY, L.; HORWOOD, L.; BARROWMAN, N.; FOSTER, B., et al. Insulin resistance and hypertension in obese youth with sleep-disordered breathing treated with positive airway pressure: a prospective multicenter study. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2017; 13(9): 1039-1047.

KHEIRANDISH-GOZAL, L.; PERIS, E.; WANG, Y.; TAMAE KAKAZU, M.; KHALYFA, A.; CARRERAS, A.; GOZAL, D. Lipopolysaccharide-binding protein plasma levels in children: effects of obstructive sleep apnea and obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, 2014; 99(2): 656-663.

KIESS, W.; BLÜHER, S.; KAPELLEN, T.; KÖRNER, A. Metabolic syndrome in children and adolescents: prevalence, public health issue, and time for initiative. 2009.

KOREN, D.; DUMIN, M.; GOZAL, D. Role of sleep quality in the metabolic syndrome. *Diabetes, metabolic syndrome and obesity: targets and therapy*, 2016b; 9: 281.

KOREN, D.; GOZAL, D.; BHATTACHARJEE, R.; PHILBY, M. F.; KHEIRANDISH-GOZAL, L. Impact of adenotonsillectomy on insulin resistance and lipoprotein profile in nonobese and obese children. *Chest*, 2016a; 149(4): 999-1010.

KOREN, D.; O'SULLIVAN, K. L.; MOKHLESI, B. Metabolic and glycemic sequelae of sleep disturbances in children and adults. *Current diabetes reports*, 2015; 15(1): 562.

KÖRNER, A.; KRATZSCH, J.; GAUSCHE, R.; BLÜHER, S.; KAPELLEN, T.; PULZER, F., et al. Metabolic syndrome in children and adolescents—risk for sleep-disordered breathing and obstructive sleep-apnoea syndrome?. *Archives of physiology and biochemistry*, 2008; 114(4): 237-243.

KRITIKOU, I.; BASTA, M.; VGONTZAS, A. N.; PEJOVIC, S.; LIAO, D.; TSAOUSSOGLU, M., et al. Sleep apnoea, sleepiness, inflammation and insulin resistance in middle-aged males and females. *European Respiratory Journal*, 2014; 43(1): 145-155.

LANDHUIS, C. E.; POULTON, R.; WELCH, D.; HANCOX, R. J. Childhood sleep time and long-term risk for obesity: a 32-year prospective birth cohort study. *Pediatrics*, 2008; 122(5): 955-960.

LANDEIRO, R. B. R. *Terapia com pressão positiva contínua nas vias aéreas no controle da asma grave e apneia obstrutiva do sono: um estudo quasi-experimental* [Dissertação]. Bahia: Universidade Federal da Bahia; 2015.

- LANDIS, J. R.; KOCH, G. G. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics*, 1977; 159-174.
- LE HUCHE, F.; ALLALI, A. *La Voz: anatomía y fisiología, patología-terapéutica*. Elsevier España, 2004.
- LEUNG, L. C.; NG, D. K.; LAU, M. W.; CHAN, C. H.; KWOK, K. L.; CHOW, P. Y.; CHEUNG, J. M. Twenty-four-hour ambulatory BP in snoring children with obstructive sleep apnea syndrome. *Chest*, 2006; 130(4): 1009-1017.
- LI, A. M.; CHAN, M. H.; CHAN, D. F.; LAM, H. S.; WONG, E. M.; SO, H. K., et al. Insulin and obstructive sleep apnea in obese Chinese children. *Pediatric pulmonology*, 2006; 41(12): 1175-1181.
- LI, Z.; CELESTIN, J.; LOCKEY, R. F. Pediatric sleep apnea syndrome: an update. *The Journal of Allergy and Clinical Immunology: In Practice*, 2016; 4(5): 852-861.
- LOKE, Y. K.; BROWN, J. W. L.; KWOK, C. S.; NIRUBAN, A.; MYINT, P. K. Association of obstructive sleep apnea with risk of serious cardiovascular events: a systematic review and meta-analysis. *Circulation: Cardiovascular Quality and Outcomes*, 2012; 5(5): 720-728.
- MALHOTRA, A.; WHITE, D. P. Obstructive sleep apnoea. *The lancet*, 2002; 360(9328): 237-245.
- MARCUS, C. L. Pathophysiology of childhood obstructive sleep apnea: current concepts. *Respiration physiology*, 2000; 119(2-3): 143-154.
- MARCUS, C. L., BROOKS, L. J., WARD, S. D., DRAPER, K. A., GOZAL, D., HALBOWER, A. C., et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*, 2012; 130(3), e714-e755.
- MATRICCIANI, L.; OLDS, T.; PETKOV, J. In search of lost sleep: secular trends in the sleep time of school-aged children and adolescents. *Sleep medicine reviews*, 2012; 16(3): 203-211.
- MILLER, M. A.; KRUISBRINK, M.; WALLACE, J.; JI, C.; CAPPUCCIO, F. P. Sleep duration and incidence of obesity in infants, children, and adolescents: a systematic review and meta-analysis of prospective studies. *Sleep*, 2018; 41(4), zsy018.
- MITCHELL, R. B.; KELLY, J. Outcome of adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in obese and normal-weight children. *Otolaryngology—Head and Neck Surgery*, 2007; 137(1): 43-48.
- MORRISON, J. A.; FRIEDMAN, L. A.; HARLAN, W. R.; HARLAN, L. C.; BARTON, B. A.; SCHREIBER, G. B.; KLEIN, D. J. Development of the metabolic syndrome in black and white adolescent girls: a longitudinal assessment. *Pediatrics*, 2005; 116(5): 1178-1182.
- MOTEVALLI, M.; DRENOWATZ, C.; TANOUS, D. R.; KHAN, N. A.; WIRNITZER, K. Management of Childhood Obesity-Time to Shift from Generalized to Personalized Intervention Strategies. *Nutrients*, 2021; 13 (4): 1200.
- MUZUMDAR, H.; ARENS, R. Physiological effects of obstructive sleep apnea syndrome in childhood. *Respiratory physiology & neurobiology*, 2013; 188(3): 370-382.
- NATHAN, K.; LIVNAT, G.; FERARU, L.; PILLAR, G. Improvement in BMI z-score following adenotonsillectomy in adolescents aged 12–18 years: a retrospective cohort study. *BMC pediatrics*, 2021; 21(1): 1-8.

NEVIN, M. A. Pediatric obesity, metabolic syndrome, and obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatric annals*, 2013; 42(10): e215-e220.

NUNES, C. V. S. F. *Adenoamigdalectomia: impacto no tratamento e persistência da síndrome da apneia obstrutiva do sono na criança* [Tese]. Lisboa: Faculdade de Medicina; 2020.

PAGE, M. J.; MOHER, D.; BOSSUYT, P. M.; BOUTRON, I.; HOFFMANN, T. C.; MULROW, C. D., et al. PRISMA 2020 explanation and elaboration: updated guidance and exemplars for reporting systematic reviews. *BMJ*, 2021; 372.

PALMER, L. J.; BUXBAUM, S. G.; LARKIN, E. K.; PATEL, S. R.; ELSTON, R. C.; TISHLER, P. V.; REDLINE, S. Whole genome scan for obstructive sleep apnea and obesity in African-American families. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2004; 169(12): 1314-1321.

PARISH, J. M.; SOMERS, V. K. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease. In: Mayo Clinic Proceedings. Elsevier, 2004. p. 1036-1046.

PILLAR, G.; SHEHADEH, N. Abdominal fat and sleep apnea: the chicken or the egg?. *Diabetes care*, 2008; 31(Supplement 2): S303-S309.

PUNJABI, N. M.; SHAHAR, E.; REDLINE, S.; GOTTLIEB, D. J.; GIVELBER, R.; RESNICK, H. E. Sleep-disordered breathing, glucose intolerance, and insulin resistance: the Sleep Heart Health Study. *American journal of epidemiology*, 2004; 160(6): 521-530.

QU, X. X.; ESANGBEDO, I. C.; ZHANG, X. J.; LIU, S. J.; LI, L. X.; GAO, S.; LI, M. Obstructive sleep apnea syndrome is associated with metabolic syndrome among adolescents and youth in Beijing: data from Beijing child and adolescent metabolic syndrome study. *Chinese medical journal*, 2015; 128(17): 2278.

QUIST, J. S.; SJÖDIN, A.; CHAPUT, J. P.; HJORTH, M. F. Sleep and cardiometabolic risk in children and adolescents. *Sleep medicine reviews*, 2016; 29: 76-100.

REDLINE, S.; STORFER-ISSER, A.; ROSEN, C. L.; JOHNSON, N. L.; KIRCHNER, H. L.; EMANCIPATOR, J.; KIBLER, A. M. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2007; 176(4), 401-408.

RIBEIRO, K. D. D. S.; GARCIA, L. R. S.; DAMETTO, J. F. D. S.; ASSUNÇÃO, D. G. F.; MACIEL, B. L. L. COVID-19 and nutrition: The need for initiatives to promote healthy eating and prevent obesity in childhood. *Childhood Obesity*, 2020; 16(4): 235-237.

ROLAND, C.; BAUR, L. A.; DONAGHUE, K. C.; WATERS, K. A. Metabolic correlates with obstructive sleep apnea in obese subjects. *The Journal of pediatrics*, 2002; 140(6): 654-659.

ROMERO, C. E. M.; ZANESCO, A. O papel dos hormônios leptina e grelina na gênese da obesidade. *Revista de Nutrição*, 2006; 19(1): 85-91.

ROSEN, C. L.; LARKIN, E. K.; KIRCHNER, H. L.; EMANCIPATOR, J. L.; BIVINS, S. F.; SUROVEC, S. A., et al. Prevalence and risk factors for sleep-disordered breathing in 8-to 11-year-old children: association with race and prematurity. *The Journal of pediatrics*, 2003; 142(4): 383-389.

SCHOLLE, S.; ZWACKA, G. Arousals and obstructive sleep apnea syndrome in children. *Clinical neurophysiology*, 2001; 112(6): 984-991.

SEIF, F.; PATEL, S. R.; WALIA, H. K.; RUESCHMAN, M.; BHATT, D. L.; BLUMENTHAL, R. S., et al. Obstructive sleep apnea and diurnal nondipping hemodynamic indices in patients at increased cardiovascular risk. *Journal of hypertension*, 2014; 32(2): 267.

SENNES, L. U. Músculo palatofaríngeo: O foco das faringoplastias no tratamento da apnéia do sono. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 2019; 85(4): 397-398.

SERBIS, A.; GIAPROS, V.; GALLI-TSINOPOULOU, A.; SIOMOU, E. Metabolic Syndrome in Children and Adolescents: Is There a Universally Accepted Definition? Does it Matter?. *Metabolic Syndrome and Related Disorders*, 2020; 18(10): 462-470.

SHARMA, S. K., AGRAWAL, S., DAMODARAN, D., SREENIVAS, V., KADHIRAVAN, T., LAKSHMY, R., et al. CPAP for the metabolic syndrome in patients with obstructive sleep apnea. *New England Journal of Medicine*, 2011; 365(24): 2277-2286.

SHELTON, K. E.; WOODSON, H.; GAY, S.; SURATT, P. M. Pharyngeal fat in obstructive sleep apnea. *Am Rev Respir Dis*, 1993; 148(2): 462-6.

SHEN, T.; WANG, J.; YANG, W.; LI, L.; QIAO, Y.; YAN, X., et al. Hematological Parameters Characteristics in Children with Obstructive Sleep Apnea with Obesity. *Risk Management and Healthcare Policy*, 2021; 14: 1015-1023.

SINHA, R.; FISCH, G.; TEAGUE, B.; TAMBORLANE, W. V.; BANYAS, B.; ALLEN, K., et al. Prevalence of impaired glucose tolerance among children and adolescents with marked obesity. *New England journal of medicine*, 2002; 346(11): 802-810.

SIRIWAT, R.; WANG, L.; SHAH, V.; MEHRA, R.; IBRAHIM, S. Obstructive sleep apnea and insulin resistance in children with obesity. *Journal of Clinical Sleep Medicine*, 2020; 16(7): 1081-1090.

SOCIEDADE BRAS PED CIENTÍFICO, Conselho; BARBISAN, Beatriz NEUHAUS. **Entendendo uma Polissonografia**. SBP, 2018.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE PEDIATRIA (SBP). **Sociedade Brasileira de Pediatria alerta para obesidade infantil como uma epidemia**. Disponível em: <<https://www.sbp.com.br/imprensa/detalhe/nid/sociedade-brasileira-de-pediatria-alerta-para-obesidade-infantil-como-uma-epidemia/>> Acessado em: 24 abr 2021.

SOCIEDADE BRASILEIRA DE DIABETES (SBD). **Diretrizes Síndrome Metabólica em Crianças e Adolescentes 2014 – 2015**. Disponível em: <<https://webcache.googleusercontent.com/search?q=cache:pQSxiRBbRPsJ:https://www.diabetes.org.br/profissionais/images/pdf/obesidade-sindrome-metabolica/001-Diretrizes-SBD-Sindrome-Metabolica-pg337.pdf+&cd=4&hl=pt-BR&ct=clnk&gl=br>> Acessado em: 25 jan 2021.

SRINIVASAN, S. R.; MYERS, L.; BERENSON, G. S. Predictability of childhood adiposity and insulin for developing insulin resistance syndrome (syndrome X) in young adulthood: the Bogalusa Heart Study. *Diabetes*, 2002; 51(1): 204-209.

STEFANINI, D. D. O. S.; DE BARROS, E. L.; STEFANINI, R.; DE CÁSSIA PRADELLA-HALLINAN, M. L.; PIGNATARI, S. S. N.; FUJITA, R. R. Comparing the clinical profile of nonobese children with sleep apnea and snoring. *Brazilian journal of otorhinolaryngology*, 2012; 78(5): 22-26.

SUN, J.; WANG, M.; YANG, L.; ZHAO, M.; BOVET, P.; XI, B. Sleep duration and cardiovascular risk factors in children and adolescents: A systematic review. *Sleep medicine reviews*, 2020; 101338.

SURI, J. C.; SEN, M. K.; SHARMA, R.; CHAKRABARTI, S.; MIR, E.; ADHIKARI, T. Metabolic changes in normal-and underweight children with obstructive sleep-disordered breathing. *Sleep medicine*, 2015; 16(11): 1366-1371.

TANG, J. P.; ROSEN, C. L.; LARKIN, E. K.; DIFIORE, J. M.; ARNOLD, J. L.; SUROVEC, S. A., et al. (2002). Identification of sleep-disordered breathing in children: variation with event definition. *Sleep*, 25(1), 72-79.

TAUMAN, R.; GOZAL, D. Obesity and obstructive sleep apnea in children. *Paediatric respiratory reviews*, 2006; 7(4): 247-259.

TAUMAN, R.; O'BRIEN, L. M.; IVANENKO, A.; GOZAL, D. Obesity rather than severity of sleep-disordered breathing as the major determinant of insulin resistance and altered lipidemia in snoring children. *Pediatrics*, 2005; 116(1): e66-e73.

TAUMAN, R.; SHALITIN, S.; LAVIE, L. Oxidative stress in obese children and adolescents with and without type 2 diabetes mellitus is not associated with obstructive sleep apnea. *Sleep and Breathing*, 2019; 23(1): 117-123.

The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of randomized studies in meta-analyses. Disponível em: <http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp> Acesso em: 05 fev 2021.

TRIPURANENI, M.; PARUTHI, S.; ARMBRECHT, E. S.; MITCHELL, R. B. Obstructive sleep apnea in children. *The Laryngoscope*, 2013; 123(5): 1289-1293.

UCROS, S.; GRANADOS, C.; HILL, C.; CASTRO-RODRIGUEZ, J. A.; OSPINA, J. C. Normal values for respiratory sleep polygraphy in children aged 4 to 9 years at 2,560 m above sea level. *Journal of Sleep Research*, 2021; e13341.

ULIEL, S.; TAUMAN, R.; GREENFELD, M.; SIVAN, Y. Normal polysomnographic respiratory values in children and adolescents. *Chest*, 2004; 125(3): 872-878.

VAN EYCK, A.; VAN HOORENBEECK, K.; DE WINTER, B. Y.; VAN GAAL, L.; DE BACKER, W.; VERHULST, S. L. Sleep-disordered breathing, systemic adipokine secretion, and metabolic dysregulation in overweight and obese children and adolescents. *Sleep medicine*, 2017; 30: 52-56.

VERHULST, S. L.; SCHRAUWEN, N.; HAENTJENS, D.; ROOMAN, R. P.; VAN GAAL, L.; DE BACKER, W. A.; DESAGER, K. N. Sleep-disordered breathing and the metabolic syndrome in overweight and obese children and adolescents. *The Journal of pediatrics*, 2007; 150(6): 608-612.

VERHULST, S. L.; SCHRAUWEN, N.; HAENTJENS, D.; VAN GAAL, L.; DE BACKER, W. A.; DESAGER, K. N. Reference values for sleep-related respiratory variables in asymptomatic European children and adolescents. *Pediatric pulmonology*, 2007; 42(2): 159-167.

VERHULST, S. L.; VAN GAAL, L.; DE BACKER, W.; DESAGER, K. The prevalence, anatomical correlates and treatment of sleep-disordered breathing in obese children and adolescents. *Sleep medicine reviews*, 2008; 12(5): 339-346.

- VGONTZAS, A. N.; BIXLER, E. O.; CHROUSOS, G. P. Metabolic disturbances in obesity versus sleep apnoea: the importance of visceral obesity and insulin resistance. *Journal of internal medicine*, 2003; 254(1): 32-44.
- VISWANATHAN, M.; PATNODE, C. D.; BERKMAN, N. D.; BASS, E. B.; CHANG, S.; HARTLING, L., et al. Assessing the risk of bias in systematic reviews of health care interventions. *Methods guide for effectiveness and comparative effectiveness reviews*, 2017.
- VROEGOP, A. V.; VANDERVEKEN, O. M.; DIELTJENS, M.; WOUTERS, K.; SALDIEN, V.; BRAEM, M. J.; VAN DE HEYNING, P. H. Sleep endoscopy with simulation bite for prediction of oral appliance treatment outcome. *Journal of sleep research*, 2013; 22(3): 348-355.
- WATANABE, T.; ISONO, S.; TANAKA, A.; TANZAWA, H.; NISHINO, T. Contribution of body habitus and craniofacial characteristics to segmental closing pressures of the passive pharynx in patients with sleep-disordered breathing. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2002; 165(2): 260-265.
- WATERS, K. A.; MAST, B. T.; VELLA, S.; DE LA EVA, R.; O'BRIEN, L. M.; BAILEY, S., et al. Structural equation modeling of sleep apnea, inflammation, and metabolic dysfunction in children. *Journal of sleep research*, 2007; 16(4): 388-395.
- WATERS, K. A.; SITHA, S.; O'BRIEN, L. M.; BIBBY, S.; DE TORRES, C.; VELLA, S.; DE LA EVA, R. Follow-up on metabolic markers in children treated for obstructive sleep apnea. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 2006; 174(4): 455-460.
- WEAVER, T.E; GRUNSTEIN, R.R. Adherence to continuous positive airway pressure therapy: the challenge to effective treatment. *Proc Am Thorac Soc*, 2008; 5(2): 173-178.
- WEISS, R.; DZIURA, J.; BURGERT, T. S.; TAMBORLANE, W. V.; TAKSALI, S. E.; YECKEL, C. W., et al. Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *New England journal of medicine*, 2004; 350(23): 2362-2374.
- WELLS, G. A.; SHEA, B.; O'CONNELL, D. A.; PETERSON, J.; WELCH, V.; LOSOS, M.; TUGWELL, P. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality of nonrandomised studies in meta-analyses, 2000.
- WELLS, G.; SHEA, B.; O'CONNELL, D.; PETERSON, J.; WELCH, V.; LOSOS, M.; TUGWELL, P. Newcastle-Ottawa quality assessment scale cohort studies. **University of Ottawa**, 2014.
- XU, S.; WAN, Y.; XU, M.; MING, J.; XING, Y.; AN, F.; JI, Q. The association between obstructive sleep apnea and metabolic syndrome: a systematic review and meta-analysis. *BMC pulmonary medicine*, 2015; 15(1): 1-12.
- YEE BJ, PHILLIPS CL, BANERJEE D, CATERSON I, HEDNER JA, GRUNSTEIN RR. The effect of sibutramine-assisted weight loss in men with obstructive sleep apnea. *Int J Obes*, 2007; 312: 161–8.
- ZHANG, X.; JI, X.; WANG, Q.; LI, J. Z. New insight into inter-organ crosstalk contributing to the pathogenesis of non-alcoholic fatty liver disease (NAFLD). *Protein & cell*, 2018; 9(2): 164-177.
- ZHAO, L.; LIU, Y.; WANG, X. TNF- α promotes insulin resistance in obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 2021; 21(6): 1-7.

ZHOU, J.; ZENG, L.; WANG, D.; LI C.; LIU Y.; YAN H.; XIAO Y. Effects of birth weight on body composition and overweight/obesity at early school age. *Clinical Nutrition*, 2020; 39(6): 1778-1784.

ZIMMET, P.; ALBERTI, G.; KAUFMAN, F.; TAJIMA, N.; SILINK, M.; ARSLANIAN, S., et al. The metabolic syndrome in children and adolescents. *The Lancet*, 2007a; 369(9579): 2059-2061.

ZIMMET, P.; ALBERTI, K. G. M.; KAUFMAN, F.; TAJIMA, N.; SILINK, M.; ARSLANIAN, S., et al. The metabolic syndrome in children and adolescents—an IDF consensus report. *Pediatric diabetes*, 2007b; 8(5): 299-306.

ZOU, J.; XIA, Y.; XU, H.; FU, Y.; QIAN, Y.; LI, X., et al. Independent relationships between cardinal features of obstructive sleep apnea and glycometabolism: a cross-sectional study. *Metabolism*, 2018; 85: 340-347.

ANEXOS

Anexo 1 – Registro PROSPERO

[Register your review now](#)

[Edit your details](#)

You have 1 records

My other records

These are records that have either been published or rejected and are not currently being worked on.

ID	Title	Status	Last edited
CRD42021239740	Obstructive sleep apnea and pediatric metabolic syndrome: cause or consequence? <i>To enable PROSPERO to focus on COVID-19 registrations during the 2020 pandemic, this registration record was automatically published exactly as submitted. The PROSPERO team has not checked eligibility.</i>	Registered	31/03/2021 

Obesidade infantil e doenças respiratórias: uma perigosa associação

Childhood obesity and respiratory diseases: a dangerous association

Obesidad infantil y enfermedades respiratorias: una asociación peligrosa

Arlete Cristina Granizo Santos^{1*}, Ronaldo Carvalho Santos Junior², Isabelle Araujo de Oliveira Santana¹, Derijulie Siqueira de Sousa¹, Carina Siqueira de Souza³, Carla Viviane Freitas de Jesus¹, Sonia Oliveira Lima¹.

RESUMO

Objetivo: Realizar uma revisão narrativa da obesidade infantil e das suas repercussões nas doenças respiratórias mais prevalentes na infância. **Revisão bibliográfica:** A prevalência da obesidade infantil vem aumentando progressivamente nas últimas décadas. O excesso de peso está associado a disfunções cardiometabólicas, doenças respiratórias e do sono, e muitos estudos demonstraram que é um fator evitável e modificador de alguns distúrbios, como apneia obstrutiva do sono (AOS) e asma, que acometem com muita frequência a faixa pediátrica. A relação da obesidade e AOS é bidirecional, cíclica, onde a piora de uma, reflete na outra. O estado pró-inflamatório decorrente da obesidade atinge as vias aéreas, causando uma resposta inflamatória pulmonar não alérgica, assim como o efeito de acúmulo de gordura em regiões torácicas e abdominais afetam a dinâmica respiratória dificultando o controle da asma. Várias vias favorecem a liberação de citocinas devido ao excesso de ingestão de gordura, desde a microbiota intestinal, até fígado, tecido adiposo periférico e endotélio vascular. **Considerações finais:** Com a alta prevalência da obesidade infantil e das doenças que sofrem sua influência, adultos cada vez mais jovens estão sofrendo com distúrbios cardiovasculares, metabólicos e respiratórios.

Palavras-chave: Obesidade, Criança, Apneia obstrutiva do sono, Síndrome metabólica, Asma.

ABSTRACT

Objective: To carry out a narrative review of childhood obesity and its repercussions on the most prevalent respiratory diseases in childhood. **Bibliographic review:** The prevalence of childhood obesity has been increasing progressively in recent decades. Excess weight is associated with cardiometabolic dysfunctions, respiratory diseases and sleep, and many studies have shown that it is an avoidable factor and modifier of some disorders, such as obstructive sleep apnea (OSA) and asthma, that affect the pediatric band very often. A relação da obesidade e OSA and bidirectional, cyclical, wave a piora de uma, reflect na outra. Or pro-inflammatory state due to obesity at the airways, causing a non-allergic pulmonary inflammation response, as well as the effect of fat accumulation in the thoracic and abdominal regions, affecting respiratory dynamics, making it difficult or controlling asthma. Several routes favor the release of cytokines due to or excess intake of fat, from intestinal microbiota, liver tissue, peripheral adipose tissue and vascular endothelium. **Final considerations:** With a high prevalence of childhood obesity and days that soften its influence, increasingly young adults are suffering with cardiovascular, metabolic and respiratory disorders.

Key words: Obesity, Childhood, Obstructive sleep apnea, Metabolic syndrome, Asthma.

¹ Universidade Tiradentes (Unit), Aracaju - SE. *E-mail: alertegranizo65@gmail.com

² Universidade Federal de Sergipe (UFS), Aracaju - SE.

³ Instituto Federal de Sergipe (IFS), Aracaju - SE.