



UNIVERSIDADE DA BEIRA INTERIOR  
Ciências da Saúde

# O Impacto da Adenoamigdalectomia nas Perturbações Comportamentais de Crianças com Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono

**Joana Filipa Ferreira Pinto**

Dissertação para obtenção do Grau de Mestre em

**Medicina**

(Ciclo de Estudos Integrado)

Orientadora: Dr.<sup>a</sup> Rafaela da Cruz Vieira Veloso Teles  
Mestre em Medicina, Assistente Convidada da Faculdade de Ciências da Saúde da  
Universidade da Beira Interior, Assistente Hospitalar de Otorrinolaringologia no  
Centro Hospitalar da Cova da Beira

**Covilhã, Abril de 2017**

O Impacto da Adenoamigdalectomia nas Perturbações Comportamentais de Crianças com Distúrbios  
Respiratórios Obstrutivos do Sono

## Agradecimentos

À Dr.<sup>a</sup> Rafaela Teles, orientadora desta dissertação, por todo o esforço, empenho, dedicação, disponibilidade e paciência doados a este projeto.

À minha Querida Mãe, por tudo o que faz por mim, por todo o esforço empregue nesta longa caminhada, porque sem ela este sonho nunca se teria concretizado.

Ao Marcelo, o companheiro de sempre, pelo amor, apoio e incentivo constantes.

Aos meus familiares, por todo o apoio e ajuda que estão sempre dispostos a dar, incondicionalmente.

À Ana Maria e à Bárbara, as melhores pessoas que eu podia ter encontrado para partilhar casa durante a faculdade, companheiras desta viagem que agora finda, pela amizade e pelo auxílio na superação dos obstáculos.

Aos amigos Eduarda, Inês, Rita, Telma, Teresa e Francisco, pelo companheirismo, pela amizade e pelos bons momentos partilhados.

O Impacto da Adenoamigdalectomia nas Perturbações Comportamentais de Crianças com Distúrbios  
Respiratórios Obstrutivos do Sono

## Resumo

**Introdução:** As crianças com Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono (DROS) podem apresentar sintomas comportamentais similares àqueles da Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção (PHDA): hiperatividade, impulsividade e falta de atenção. Este quadro clínico pode levar a diagnósticos errôneos de PHDA, com consequente instituição de terapêutica farmacológica a longo prazo. Em idade pediátrica, a hipertrofia adenoamigdalina (HAA) é a principal causa dos DROS; por isso, a adenoamigdalectomia (AVA) pode resolver este quadro clínico.

**Objetivo:** Esta monografia pretende avaliar o papel da AVA nas perturbações comportamentais dos DROS infantis.

**Metodologia:** O conjunto de artigos incluídos nesta revisão sistemática foi obtido com recurso à base de dados eletrónicos *PubMed*. A pesquisa foi restrita à bibliografia publicada nos últimos quatro anos e utilizou as seguintes expressões: (“adenotonsillectomy” [Title/Abstract] OR “sleep-disordered breathing” [Title/Abstract] OR “obstructive sleep apnea” [Title/Abstract]) AND (“behavior” [Title/Abstract] OR “ADHD” [Title/Abstract]).

**Resultados:** Todos os estudos concluíram que, após a realização da AVA, como modalidade terapêutica para os DROS em crianças com HAA, ocorria melhoria do comportamento, denotada objetivamente por alterações correspondentes nos instrumentos de avaliação comportamental (Nível de Evidência IB). Os benefícios comportamentais da cirurgia verificaram-se precocemente e mantiveram-se por, pelo menos, um ano (Nível de Evidência III). Não se identificou nenhuma característica individual do paciente que influenciasse o efeito da cirurgia no comportamento (Nível de Evidência IB).

**Conclusão:** A AVA está associada a melhoria das perturbações comportamentais dos DROS da criança (Grau de Recomendação A), pode prevenir sequelas cerebrais irreversíveis e evitar o recurso a terapia médica prolongada.

## Palavras-chave

Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono; Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono; Criança; Comportamento; Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção.

O Impacto da Adenoamigdalectomia nas Perturbações Comportamentais de Crianças com Distúrbios  
Respiratórios Obstrutivos do Sono

## Abstract

**Introduction:** Children with Sleep-disordered breathing (SDB) can display behavioral symptoms similar to those that occur in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder (ADHD): hyperactivity, impulsivity and attention deficit. This clinical presentation can lead to a wrong diagnosis of ADHD and a prescription of long-term drug therapy. In children, adenotonsillar hypertrophy is the major cause of SDB; therefore, adenotonsillectomy can solve this clinical picture.

**Objective:** This monograph aims to investigate the role of adenotonsillectomy in behavioral disturbances of childhood's SDB.

**Methods:** The set of articles included in this systematic review was obtained through electronic data base *PubMed*. The research was restricted to literature published in the last four years and used the follow expressions: (“adenotonsillectomy” [Title/Abstract] OR “sleep-disordered breathing” [Title/Abstract] OR “obstructive sleep apnea” [Title/Abstract]) AND (“behavior” [Title/Abstract] OR “ADHD” [Title/Abstract]).

**Results:** All studies concluded that, after adenotonsillectomy, performed as a treatment for SDB in children with adenotonsillar hypertrophy, there was an improvement in behavior, objectively denoted by changes in behavioral assessment tools (Level of Evidence IB). The benefits of surgery occurred quickly and remained for, at least, one year (Level of Evidence III). No study identified any individual characteristics of the patient that could influence the effect of the surgery in behavior (Level of Evidence IB).

**Conclusions:** Adenotonsillectomy is associated with improvement in behavioral disturbances of childhood's SDB (Grade of Recommendation A), can prevent irreversible brain sequelae and avoid long-term drug therapy.

## Keywords

sleep-disordered breathing; obstructive sleep apnea syndrome; child; behavior; attention deficit/hyperactivity disorder.

O Impacto da Adenoamigdalectomia nas Perturbações Comportamentais de Crianças com Distúrbios  
Respiratórios Obstrutivos do Sono

# Índice

Agradecimentos .....	iii
Resumo .....	v
Palavras-Chave .....	v
Abstract.....	vii
Keywords .....	vii
Índice .....	ix
Lista de Tabelas.....	xi
Lista de Acrónimos.....	xiii
1. Introdução .....	1
1.1. Objetivos.....	2
2. Material e Métodos .....	3
3. Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono .....	5
3.1. Classificação .....	5
3.2. Epidemiologia .....	5
3.3. Etiologia .....	6
3.4. Fisiopatologia .....	7
3.5. Quadro Clínico .....	8
3.6. Polissonografia.....	10
3.7. Tratamento.....	12
3.7.1. Tratamento Cirúrgico .....	12
3.7.2. Tratamento Médico.....	14
4. Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção .....	15
4.1. Epidemiologia .....	15
4.2. Etiologia .....	15
4.3. Diagnóstico .....	16
4.4. Tratamento.....	17
4.4.1. Terapia Não Farmacológica .....	17
4.4.2. Terapia Farmacológica.....	18
5. Perturbações Comportamentais nos Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono.....	21
6. Caracterização Geral dos Estudos .....	23
7. Resultados .....	27
8. Discussão .....	31
9. Conclusão .....	35
10. Referências Bibliográficas .....	37

O Impacto da Adenoamigdalectomia nas Perturbações Comportamentais de Crianças com Distúrbios  
Respiratórios Obstrutivos do Sono

# Lista de Tabelas

Tabela 1 - Critérios de Inclusão e Exclusão .....	3
Tabela 2 - Níveis de Evidência e Graus de Recomendação, segundo a <i>National Guideline Clearinghouse</i> .....	4
Tabela 3 - Síndromes Genéticas, DCF e Obstrução das VAS .....	6
Tabela 4 - Sinais e Sintomas dos DROS infantis.....	9
Tabela 5 - Regras de Classificação dos Eventos Respiratórios .....	11
Tabela 6 - Critérios Diagnósticos de SAOS infantil .....	11
Tabela 7 - Outros Procedimentos Cirúrgicos .....	13
Tabela 8 - Tratamento Médico dos DROS infantis .....	14
Tabela 9 - Efeitos Adversos dos Psicostimulantes e da Atomoxetina .....	19
Tabela 10 - Resumo das Principais Características dos Estudos .....	25
Tabela 11 - Resultados: Estudos com 3 Meses de Seguimento .....	29
Tabela 12 - Resultados: Estudos com 6 Meses de Seguimento .....	29
Tabela 13 - Estudos com Resultados em Forma de Prevalência .....	30
Tabela 14 - Resultados: Ensaio Clínico .....	30

O Impacto da Adenoamigdalectomia nas Perturbações Comportamentais de Crianças com Distúrbios  
Respiratórios Obstrutivos do Sono

## Lista de Acrónimos

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
AVA	Adenoamigdalectomia
CO <sub>2</sub>	Dióxido de Carbono
CPF	Córtex Pré-Frontal
DCF	Dismorfias Craniofaciais
DNM	Doenças Neuromusculares
DRER	Despertar Relacionado com o Esforço Respiratório
DROS	Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono
DSM-5	<i>Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition</i>
HAA	Hipertrofia Adenoamigdalina
IAH	Índice Apneia-Hipopneia
PHDA	Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção
PSG	Polissonografia
QI	Quociente de Inteligência
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
SAOS	Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono
VAS	Vias Aéreas Superiores

O Impacto da Adenoamigdalectomia nas Perturbações Comportamentais de Crianças com Distúrbios  
Respiratórios Obstrutivos do Sono

# 1. Introdução

Em 1976, Guilleminault *et al.* refere-se ao comportamento diurno anormal como uma das manifestações que compõem o quadro clínico da Síndrome de Apneia do Sono. <sup>[1]</sup> Alguns anos mais tarde, o mesmo autor relata a hiperatividade como modo de apresentação frequente da Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) da criança. <sup>[2]</sup> Desde então, várias publicações constataram esta interligação: as alterações do comportamento estão comumente presentes em crianças com Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono (DROS), integrando o conjunto de sinais e sintomas que clinicamente os definem. <sup>[3-7]</sup>

A Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção (PHDA) é o mais comum dos distúrbios neurocomportamentais da infância. <sup>[7,8]</sup> Para o diagnóstico desta síndrome são utilizados os critérios definidos pelo *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders - Fifth Edition* (DSM-5), atualizados em 2013; essa publicação refere que não existe um marcador biológico desta perturbação e é omissa quanto à possibilidade de coexistência de um distúrbio do sono ou qualquer outra possível etiologia médica da PHDA. <sup>[9,10]</sup>

Com base nesta evidência, vários autores investigaram as relações entre a PHDA e os DROS, inferindo a possibilidade de uma interação bidirecional: a PHDA pode provocar problemas do sono, como característica intrínseca do seu espectro clínico, e os problemas do sono podem causar ou mimetizar a PHDA. <sup>[11,12]</sup> Assim, estima-se que a PHDA está presente em 20-30% das crianças diagnosticadas com DROS. <sup>[6,10,11]</sup> Adicionalmente, em 2009, Goraya *et al.*, num estudo retrospectivo de 33 crianças com PHDA mostrou que achados polissonográficos compatíveis com DROS estavam presentes em 64% dos casos. <sup>[13]</sup> Apesar de ainda não totalmente esclarecidos, acredita-se que os mecanismos fisiopatológicos responsáveis pelos sintomas comportamentais dos DROS derivem da combinação de dois fatores: disfunção respiratória e *stress* oxidativo. <sup>[14]</sup>

O diagnóstico de ambas as patologias e o reconhecimento da sua coexistência afigura-se fundamental já que tem implicações terapêuticas. Os psicostimulantes são os agentes farmacológicos de eleição para o tratamento da PHDA. <sup>[8]</sup> Em oposição, o tratamento dos DROS nas crianças é maioritariamente cirúrgico, consistindo na adenoamigdalectomia (AVA), uma vez que a principal causa destes distúrbios, nesta faixa etária, é a hipertrofia adenoamigdalina (HAA). <sup>[4-6,10,15]</sup> Esta cirurgia é muito eficaz no tratamento dos DROS da criança, contribuindo para uma melhoria significativa da sintomatologia respiratória. <sup>[3]</sup> Além disso, uma meta-análise de 2014, que avaliou artigos sobre esta temática publicados até Setembro de 2012, verificou que a AVA se associa a uma redução dos sintomas comportamentais dos DROS, sugerindo, portanto, que esta cirurgia pode reduzir, ou até eliminar, a necessidade de utilização de fármacos psicotrópicos. Este trabalho alerta para a necessidade de excluir DROS antes de medicar crianças com PHDA. <sup>[14]</sup> Desde então, surgiram trabalhos prospetivos, com diagnóstico cuidadoso das perturbações comportamentais e dos DROS, que pretendem clarificar esta inter-relação.

## 1.1. Objetivos

Com esta monografia pretende-se realizar uma revisão sistemática da literatura publicada nos últimos quatro anos relativa à temática dos potenciais efeitos comportamentais da AVA - técnica cirúrgica mais comumente empregue no tratamento dos DROS da criança. Assim, é objetivo deste trabalho concluir acerca do impacto desta modalidade terapêutica nas perturbações comportamentais dos DROS, respondendo às seguintes questões:

- Que alterações se verificam nas perturbações comportamentais das crianças com DROS após a AVA?
- Quanto tempo após a AVA essas alterações se tornam evidentes?

Ademais, pretende-se alertar a comunidade médica para o seguinte: perturbações comportamentais frequentemente diagnosticadas na infância podem integrar o quadro clínico dos DROS - uma patologia médica com etiologia característica em idade pediátrica e passível de tratamento definitivo.

## 2. Material e Métodos

A metodologia utilizada para a elaboração desta revisão sistemática consistiu na pesquisa de artigos científicos relacionados com o tema, indexados à base de dados eletrônicos *PubMed* e publicados nos últimos quatro anos. O recurso às seguintes expressões permitiu a obtenção desses artigos: (“adenotonsillectomy” [Title/Abstract] OR “sleep-disordered breathing” [Title/Abstract] OR “obstructive sleep apnea” [Title/Abstract]) AND (“behavior” [Title/Abstract] OR “ADHD” [Title/Abstract]). Para a seleção dos artigos que melhor serviriam o objetivo deste trabalho foram definidos critérios de inclusão e exclusão (Tabela 1).

Tabela 1 - Critérios de Inclusão e Exclusão

Critérios de Inclusão
Data de Publicação: entre Outubro de 2012 e Setembro de 2016.
Idioma do Artigo: Inglês, Português ou Espanhol.
Tipologia do Estudo: estudos clínicos prospectivos (observacionais ou ensaios clínicos), com ou sem grupo controlo, aleatorizados ou não-aleatorizados.
Idade dos Participantes: entre 0 e 18 anos.
Intervenção realizada: AVA.
Avaliação dos sintomas comportamentais, em crianças com DROS, antes e, pelo menos, três meses após a realização da AVA, por instrumento validado para a população em estudo.
Critérios de Exclusão
Inexistência de um período de seguimento de, pelo menos, três meses após realização da AVA.
Ausência de um instrumento de avaliação, validado para a população em estudo, dos sintomas comportamentais dos DROS, aplicado antes e após a realização da AVA.
Inclusão de crianças com comorbilidades associadas a repercussão comportamental, tais como: dismorfias craniofaciais <i>major</i> , doenças lisossômicas, síndrome de Down ou doenças neuromusculares.

Com a metodologia descrita identificaram-se 283 artigos científicos; após a leitura dos títulos e resumos, foram excluídas 257 publicações por inadequação ao tema e/ou discordância com o objetivo deste trabalho. Dos restantes 26 artigos, excluíram-se 3 artigos de revisão, 2 revisões sistemáticas, 1 meta-análise, 1 relato de caso, 3 artigos publicados antes de Outubro de 2012, 1 artigo redigido em caracteres chineses, 1 estudo que incluía, para além da AVA, outras modalidades terapêuticas de DROS e 1 trabalho que não contemplava instrumento de avaliação comportamental válido. Após a leitura completa dos restantes artigos, foram retirados desta revisão sistemática: 1 artigo que focava a sua avaliação nas funções cognitivas, em detrimento do comportamento, e 3 artigos que

utilizaram como opção terapêutica a adenoidectomia isolada. Deste modo, reuniu-se um conjunto de 9 artigos passíveis de inclusão neste trabalho.

A *PubMed* também foi a base de dados utilizada para a pesquisa de material relacionado com as patologias focadas nesta revisão sistemática: DROS e PHDA. Além disso, foi consultado o compêndio DSM-5 para obtenção de informação relativa à PHDA. [9]

O nível de evidência e o grau de recomendação das principais conclusões de cada estudo foram definidos de acordo com a classificação usada pela *National Guideline Clearinghouse* (Tabela 2). [16]

Tabela 2 - Níveis de Evidência e Graus de Recomendação, segundo a *National Guideline Clearinghouse*

Nível de Evidência		Grau de Recomendação	
IA	Evidência de meta-análise de ensaios controlados e aleatorizados	A	Diretamente baseado no Nível de Evidência I
IB	Evidência de, pelo menos, um ensaio controlado e aleatorizado		
IIA	Evidência de, pelo menos, um estudo controlado sem aleatorização	B	Diretamente baseado no Nível de Evidência II ou recomendações extrapoladas do Nível de Evidência I
IIB	Evidência de, pelo menos, um outro tipo de estudo quase experimental		
III	Evidência de estudos descritivos não experimentais, tais como estudos comparativos, estudos de correlação, estudos de casos e controlos	C	Diretamente baseado no Nível de Evidência III ou recomendações extrapoladas dos Níveis de Evidência I ou II
IV	Evidência de relatos de comissões de especialistas ou opiniões/experiência clínica de autoridades respeitadas ou ambos	D	Diretamente baseado no Nível de Evidência IV ou recomendações extrapoladas dos Níveis de Evidência I, II ou III

## 3. Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono

### 3.1. Classificação

Os DROS constituem um espectro de quatro entidades clínicas, com ordem crescente de gravidade: <sup>[4-6,17,18]</sup>

- Roncopatia Primária: corresponde à manifestação mais ligeira e prevalente, estimando-se que afete 7-9% das crianças com idade compreendida entre os 1 e 10 anos. Consiste num ruído respiratório alto que ocorre mais de 3 noites por semana, na ausência de apneias, hipopneias, despertares noturnos ou anomalias nas trocas gasosas; <sup>[17,18]</sup>
- Síndrome de Resistência das Vias Aéreas Superiores: é descrito como a presença de uma pressão intratorácica crescentemente negativa durante a inspiração, associada a aumento do esforço respiratório, despertares frequentes e fragmentação do sono. <sup>[17,19]</sup> Contudo, não origina eventos obstrutivos ou anomalias nas trocas gasosas; <sup>[17]</sup>
- Hipoventilação Obstrutiva: caracteriza-se pela combinação de roncopatia e aumento da pressão parcial expiratória final de dióxido de carbono (CO<sub>2</sub>), na ausência de eventos obstrutivos reconhecidos; <sup>[17]</sup>
- SAOS: é a manifestação mais grave do espectro. Define-se pela ocorrência de episódios de obstrução parcial prolongada e/ou obstrução completa intermitente das vias aéreas superiores (VAS) que interrompem a ventilação normal e perturbam os padrões habituais do sono. <sup>[3,6,17,19]</sup>

### 3.2. Epidemiologia

Durante as últimas décadas, a SAOS foi reconhecida como uma causa significativa de morbidade entre a população pediátrica. Apesar de existir alguma variabilidade entre os estudos (relacionada com diferenças assentes na metodologia, nos critérios de inclusão e exclusão, nos critérios diagnósticos e nas populações estudadas), estima-se que a SAOS possa afetar até 5,7% das crianças; <sup>[15]</sup> contudo, alguns estudos apontam que, pelas divergências referidas, a prevalência da SAOS pode estar subestimada. <sup>[19]</sup>

Os DROS têm um pico de incidência entre os 2 e os 8 anos de idade, associado à hipertrofia das amígdalas e vegetações adenoides que ocorre nesta faixa etária. <sup>[5,15,20]</sup> Em crianças pré-púberes, a SAOS afeta de modo similar ambos os géneros. <sup>[5,15]</sup> Contudo, após a puberdade, é mais comum entre os indivíduos do género masculino. <sup>[15,19]</sup> Crianças com dismorfias craniofaciais (DCF) e doenças neuromusculares (DNM) têm risco aumentado para o desenvolvimento de SAOS. <sup>[15]</sup>

### 3.3. Etiologia

A SAOS da criança reveste-se de particularidades que a tornam uma doença distinta daquela que se apresenta na idade adulta. <sup>[5]</sup> Na sua fisiopatologia estão envolvidos tanto fatores anatómicos, que contribuem para o estreitamento das VAS, como fatores funcionais que predisõem ao colapso das VAS. <sup>[15,18,21]</sup> Entre os primeiros destaca-se a HAA: é o fator que mais frequentemente produz diminuição do calibre das VAS e, conseqüentemente, é considerada a etiologia mais comum da SAOS pediátrica. <sup>[5,6,15,17,18,20]</sup> O pico de incidência dos DROS coincide com a proliferação máxima do tecido linfóide do anel de Waldeyer. <sup>[5,18,21]</sup> O crescimento acelerado das amígdalas e vegetações adenoideas suplanta aquele das estruturas ósseas craniofaciais, que é mais lento. Por conseguinte, originam-se relações anatómicas desproporcionadas que contribuem para a redução do diâmetro do lúmen faríngeo. <sup>[21]</sup> Apesar de a HAA predominar, representando a etiologia de dois terços dos casos de SAOS na criança, existem outros fatores que contribuem para a obstrução das VAS. <sup>[15]</sup>

A língua também pode estar envolvida no estreitamento das VAS. O mais frequente é que esteja afetada por DNM ou hipotonia. Nestas situações, durante o sono, a língua sofre um movimento posterior anormal - glossoptose - que reduz o calibre das VAS. Também a macroglossia e a hipertrofia muscular característica da puberdade masculina podem contribuir para o estreitamento das VAS determinado pela língua. É importante notar que a respiração bucal nas crianças condiciona uma deslocação inferior da mandíbula que, por sua vez, influencia a morfologia dentoalveolar e resulta nas características que compõem o conhecido “fácies adenoideu”: palato ogival, maxilar estreito, retrognatismo e aumento longitudinal do segmento inferior da face. Portanto, a obstrução das VAS não só predis põe para o desenvolvimento de um DROS, mas também condiciona adversamente o desenvolvimento craniofacial. <sup>[21]</sup>

Às alterações estruturais que constituem o “fácies adenoideu” acrescenta-se a posição mais caudal do osso hioide, completando, assim, o conjunto de DCF que condicionam risco para o desenvolvimento de DROS. <sup>[21]</sup> As DCF podem ocorrer em várias síndromes e determinar obstrução das VAS em múltiplos níveis (Tabela 3). Estas alterações na morfologia da face justificam a frequência aumentada de SAOS em crianças com síndromes genéticas. Nas crianças com Síndrome de Down, o estreitamento das VAS combinado com macroglossia e hipotonia aumentam o risco de DROS. <sup>[4]</sup>

Tabela 3 - Síndromes Genéticas, DCF e Obstrução das VAS

Síndrome	DCF	Nível de Obstrução
Síndrome de Apert	Craniossinostose Anomalias da Base do Crânio Hipoplasia Maxilar	Nasofaringe
Doença de Crouzon		
Síndrome de Pfeiffer		
Síndrome de Saethre-Chotzen		
Síndrome de Treacher Collins	Micrognatismo	Hipofaringe
Síndrome de Pierre Robin		
Síndrome de Goldenhar		

A obesidade tem vindo a ganhar relevância no grupo dos fatores anatómicos; em idade pediátrica, tem uma prevalência crescente, estimada em 16-20%.<sup>[21]</sup> A fisiopatologia da SAOS em crianças obesas é multifatorial. Similarmente ao que se verifica na restante população pediátrica, a HAA é o principal determinante da obstrução das VAS em crianças obesas.<sup>[15,18]</sup> Contudo, nesta população, a hipotonia, a deposição de tecido adiposo no pescoço e na faringe e o prejuízo da mobilidade toraco-abdominal pela gordura abdominal contribuem adicionalmente para os DROS.<sup>[5,15]</sup>

A atividade dos músculos das VAS é fundamental para manter a sua permeabilidade e pode ser de dois tipos: fásica (intermitente) ou tónica (contínua). A atividade fásica permite que, durante a inspiração, esses músculos sofram uma contração vigorosa, dilatando a faringe; na expiração, apesar de se verificar uma redução substancial da atividade fásica, a preservação de um nível basal de atividade tónica é suficiente para manter a via aérea permeável. Porém, a atividade tónica dos músculos das VAS diminui progressivamente com a profundidade do sono e a atividade fásica dos músculos genioglosso, estiloglosso, estilofaríngeo e da ala nasal cessa. Durante o sono, o relaxamento da musculatura facilita o colapso das VAS e aumenta a resistência à passagem do ar. A combinação da perda da atividade fásica com a redução da atividade tónica cria uma instabilidade que, num indivíduo com anatomia anómala, resulta em obstrução das VAS.<sup>[21]</sup> Outras condições que cursem com diminuição do tónus muscular (exemplo: paralisia cerebral) também contribuem para o colapso das VAS.<sup>[17]</sup>

Recentemente, verificou-se que alterações inflamatórias locais e sistémicas estão presentes em crianças com DROS: expressão aumentada dos recetores 1 e 2 dos leucotrienos nas amígdalas, aumento dos níveis adenoamigdalinos dos leucotrienos B4, C4, D4 e E4, aumento da proporção de neutrófilos na expetoração, aumento dos níveis séricos de proteína C reativa e Interleucina 6 (pró-inflamatória) e diminuição dos níveis séricos de Interleucina 10 (anti-inflamatória).<sup>[21]</sup> Condições inflamatórias locais, como asma ou rinite alérgica, podem contribuir para o colapso das VAS.<sup>[17]</sup> O papel da inflamação sistémica na etiologia dos DROS ainda não está esclarecido.<sup>[21]</sup>

### 3.4. Fisiopatologia

A estabilidade e a permeabilidade das VAS dependem da ação dos músculos dilatadores e abdutores da faringe que, geralmente, são ativados de um modo rítmico e coordenado com o ciclo respiratório.<sup>[22]</sup> Num indivíduo saudável, a ação destes músculos compensa eficazmente a pressão intraluminal faríngea negativa.<sup>[5]</sup> O colapso da faringe ocorre quando a força produzida pela musculatura dilatadora é excedida pela pressão negativa das VAS, gerada pela atividade inspiratória dos músculos intercostais e diafragma.<sup>[22,23]</sup> Nestas circunstâncias, a VAS torna-se obstruída e o fluxo aéreo é reduzido ou ausente. Se a pressão que tende a dilatar a faringe igualar aquela que predispõe ao seu colapso, as estruturas das VAS vibram com a passagem do ar, produzindo sons ruidosos.<sup>[23]</sup>

O estreitamento das VAS, habitualmente presente em crianças com DROS, aumenta a resistência à passagem do ar e produz uma pressão faríngea inspiratória mais negativa. [22,23] Na presença de uma anatomia anômala, a manutenção da permeabilidade das VAS implica um aumento da contração dos músculos dilatadores da faringe. Existe evidência de que crianças com SAOS apresentam uma contração mais vigorosa destes músculos durante a vigília e uma diminuição mais marcada dessa atividade muscular durante o sono, o que contribui para o desenvolvimento de apneias obstrutivas. [22]

O sono da criança difere qualitativa e quantitativamente daquele do adulto. Os recém-nascidos e as crianças mais jovens dormem, em média, 12-16 horas por dia e o seu período de sono apresenta uma maior proporção da fase *rapid eye movement* (REM) - aproximadamente 50%. A fase de sono REM diminui progressivamente ao longo da infância e da idade adulta. Durante o sono REM, a respiração é errática, com ritmo variável, e verifica-se diminuição da resposta ventilatória à hipoxia e hipercapnia e aumento do limiar para despertar em resposta à apneia. Também nesta fase do sono ocorre diminuição do tônus dos músculos intercostais e das VAS. Esta congregação de fatores explica a frequência aumentada de apneias e hipopneias durante o sono REM em crianças com DROS. Estes eventos têm maior duração e estão mais frequentemente associados a dessaturação, em comparação com aqueles que ocorrem no sono não-REM. [21]

### 3.5. Quadro Clínico

As alterações fisiopatológicas presentes nas crianças com DROS originam os sinais e sintomas que compõem o quadro clínico típico da patologia e sugerem o diagnóstico. Apesar da apresentação clínica variar com a idade, a roncopatia é o sinal mais comum. [4,6,15] A *American Academy of Pediatrics* afirma que “quase todas as crianças com SAOS ressonam” e, portanto, questionar os cuidadores acerca deste sinal é uma medida de rastreio sensível, de fácil e rápida execução. Segundo estas *guidelines*, uma resposta afirmativa a esta questão deve ser seguida por uma história clínica detalhada e um exame físico completo, permitindo a obtenção de dados que determinam a necessidade de avaliação adicional. [3]

Durante a noite, outros sinais podem acompanhar a roncopatia e os DROS também podem originar manifestações diurnas (Tabela 4). [3,15] Durante o período de sono noturno, os pais podem notar a ocorrência de pausas respiratórias (apneias) seguidas por uma inspiração ruidosa e forçada (*gasp*). [17] O testemunho de apneias, apesar de poucas vezes conseguido, tem especificidade elevada. [15] A menor deteção de apneias nas crianças fundamenta-se com o predomínio das hipopneias como padrão obstrutivo nos DROS em idade pediátrica. [5] O aumento do esforço respiratório pode justificar a sudorese excessiva que ocorre durante o sono em crianças com DROS. [4-6,17] As crianças com DROS podem adotar posições anormais durante o sono com o objetivo de manter a via aérea patente; a mais frequentemente descrita é a hiperextensão cervical. [6,17] Em consequência do distúrbio respiratório ocorrem microdespertares que permitem à criança restaurar a permeabilidade faríngea. Estes

fenômenos originam um sono fragmentado e agitado, com alterações frequentes da posição corporal. [4-6,17,21]

Tabela 4 - Sinais e sintomas dos DROS infantis

Sinais e Sintomas		Sinais ao Exame Físico
Noturnos	Diurnos	
Roncopatia	Sonolência Excessiva	Atraso no Desenvolvimento Estato-ponderal
Apneia Testemunhada	Hiperatividade	HAA
<i>Gaspings</i> <sup>a</sup>	Défice de Atenção	Fácies Adenoideu
Respiração Bucal	Dificuldades de Aprendizagem	DCF
Hiperextensão Cervical	Cefaleias Matinais	Anomalias Linguais
Enurese Noturna	Anorexia	Obesidade
Terroros/Sonambulismo		Hipertensão
Sono Agitado		
Despertares Frequentes		
Diaforese		
a Inspiração ruidosa e forçada após um período de interrupção respiratória		

Crianças com DROS têm um risco aumentado de enurese noturna. [5,6,15] Existe evidência que crianças com DROS sofrem de uma desregulação hormonal que condiciona aumento da produção de urina. Estas alterações são acompanhadas por aumento dos níveis de catecolaminas e despertares frequentes que contribuem adicionalmente para a enurese. [4]

Os sintomas diurnos dos DROS são muito inespecíficos. [17] Ao contrário do que se verifica na idade adulta, a sonolência diurna excessiva é um sintoma incomum da SAOS infantil; [5,19,21] contudo, pode estar presente em adolescentes e crianças obesas. [6] Inversamente ao que ocorre nos adultos, as crianças com DROS têm escassos despertares corticais - despertares dos quais o paciente não tem consciência. Deste modo, a arquitetura do sono da criança encontra-se preservada, sendo pouco comum a sonolência durante o dia. [5,21] Cefaleias matinais e anorexia podem constituir manifestações de DROS em idade pediátrica, como resultado da retenção de CO<sub>2</sub> ou da fragmentação do sono. [3,5,6,15]

No exame objetivo é possível encontrar sinais indicadores da etiologia do DROS: fácies adenoideu, DCF, anomalias linguais, HAA e obesidade. Por outro lado, também podem estar presentes consequências da patologia. Crianças com DROS podem apresentar-se com atraso do desenvolvimento estato-ponderal. [3-6] Esta evolução anómala do desenvolvimento decorre da combinação de três fatores: aumento do trabalho respiratório, com consequente aumento do consumo energético basal, anorexia e resultante diminuição da ingestão calórica e, por último, diminuição da produção de hormona do crescimento durante o sono fragmentado. [4,6] Apesar de predominarem no adulto, as complicações cardiovasculares também podem ocorrer em crianças com DROS. [5] Hipertensão pulmonar, insuficiência cardíaca e *cor pulmonale* são um modo de apresentação raro em idade pediátrica devido à deteção e tratamento cada vez

mais precoces dos DROS. Contudo, a hipertensão pulmonar assintomática pode ser comum e a hipertensão arterial sistémica pode ocorrer. [6] Os distúrbios cardiovasculares são consequência dos eventos obstrutivos. Durante as apneias/hipopneias, a hipoxémia e hipercapnia estimulam os quimiorreceptores e a ausência de respiração bloqueia as aferências inibitórias simpáticas procedentes do tórax. Por estes mecanismos, ocorre um aumento do tónus simpático com consequente vasoconstrição generalizada, aumento da pressão arterial e aumento do consumo de oxigénio pelo miocárdio. Por outro lado, os episódios repetidos de hipoxia-normoxia induzem a produção excessiva de radicais livres de oxigénio, citocinas pró-inflamatórias circulantes e moléculas de adesão endotelial. Estas alterações promovem uma lesão arterial generalizada e favorecem o desenvolvimento de arteriosclerose e morbilidade cardiovascular associada. [6,21]

### 3.6. Polissonografia

A história clínica e o exame físico permitem a identificação do quadro clínico e constituem métodos úteis para rastreio de SAOS infantil. Contudo, apresentam sensibilidade e especificidade baixas. Deste modo, são necessários testes objetivos adicionais. [3] A polissonografia (PSG) permanece o *gold-standard* para estabelecer o diagnóstico definitivo de SAOS pediátrica. [3-6,15,17,19] Este é um exame não invasivo que envolve a monitorização de várias funções fisiológicas durante um período de sono noturno. [3] A *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) recomenda a realização deste exame num laboratório do sono sob supervisão técnica e a avaliação das seguintes variáveis: eletroencefalografia, eletroculografia, eletromiografia submentoniana e dos membros, eletrocardiografia, oximetria de pulso, monitorização do esforço respiratório e do fluxo oronasal, determinação dos níveis de CO<sub>2</sub> pós-volume corrente, controlo da posição corporal, registo de ruídos respiratórios (volume e frequência) e gravação audiovisual. [3,5,6] Apesar de ser o exame de referência para o diagnóstico de SAOS, a PSG tem alguns inconvenientes: tem de ser realizada num laboratório de sono, necessita de colaboração por parte da criança e sua família, apresenta custo elevado e, apesar da existência de *guidelines*, subsiste variabilidade na interpretação do polissonograma. [4,5,17,18]

A PSG permite a identificação de eventos respiratórios durante o sono e a distinção entre apneia obstrutiva e central, possibilitando o diagnóstico diferencial das perturbações respiratórias associadas ao sono e a classificação da gravidade da doença. [5,17,18] A AASM definiu, em 2007, os critérios que permitem classificar os eventos respiratórios que ocorrem durante o sono e podem ser identificados com recurso à PSG (Tabela 5). [5,6,15] A AASM recomenda a utilização destas regras para crianças com idade inferior a 13 anos; a sua aplicação a crianças com idade compreendida entre os 13 e os 18 anos é opcional. [15]

Da análise do polissonograma resultam as quatro medidas mais frequentemente utilizadas na avaliação dos DROS: [15]

- Índice de Apneia: número de eventos apneicos centrais e/ou obstrutivos ocorridos por hora de sono;

- Índice Apneia-Hipopneia (IAH): número de eventos apneicos e hipopneicos ocorridos por hora de sono;
- Despertar Relacionado com o Esforço Respiratório (DRER);
- Índice de Distúrbio Respiratório: expressão conjunta do IAH e DRER.

De entre estes parâmetros destaca-se o IAH pois cumpre dupla função: permite o diagnóstico de SAOS infantil e a classificação da doença por ordem de gravidade. [4-6,15,17,19] Baseando-se na análise conjunta das manifestações clínicas e do polissonograma, a terceira edição da Classificação Internacional das Doenças do Sono atualizou, em 2014, os critérios diagnósticos de SAOS infantil (Tabela 6). [15,17,24] Segundo Katz e Marcus, a SAOS pode ser classificada em ligeira ( $1 < \text{IAH} \leq 5$ ), moderada ( $5 < \text{IAH} \leq 10$ ) ou grave ( $\text{IAH} \geq 10$ ). [5,17]

Tabela 5 - Regras de Classificação dos Eventos Respiratórios (adaptada de DelRosso L. 2016)

Evento Respiratório	Regras de Classificação
Apneia	Redução $\geq 90\%$ no fluxo aéreo oronasal durante um período mínimo correspondente a 2 ciclos respiratórios; <ul style="list-style-type: none"> <li>• Obstrutiva - associada a esforço respiratório;</li> <li>• Central - sem evidência de esforço respiratório;</li> <li>• Mista - evento combinado no qual a apneia central precede a ocorrência de apneia obstrutiva.</li> </ul>
Hipopneia	Redução $\geq 30\%$ no fluxo oronasal durante um período mínimo correspondente a 2 ciclos respiratórios, associada a dessaturação $\geq 3\%$ ou despertar e pelo menos 1 dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• roncopatia;</li> <li>• achatamento da curva de pressão nasal inspiratória;</li> <li>• movimento paradoxal toracoabdominal.</li> </ul>
DRER	Evento com duração mínima correspondente a 2 ciclos respiratórios, que não cumpre critérios de apneia ou hipopneia, caracterizado por um dos seguintes associado à ocorrência de despertar: <ul style="list-style-type: none"> <li>• roncopatia;</li> <li>• elevação dos níveis de <math>\text{CO}_2</math> pós-volume corrente;</li> <li>• aumento do esforço respiratório;</li> <li>• achatamento da curva de pressão nasal inspiratória.</li> </ul>
Hipoventilação Obstrutiva	Presença de hipercapnia (pressão arterial de $\text{CO}_2 > 50$ mmHg) durante mais de 25% do tempo total de sono.

Tabela 6 - Critérios Diagnósticos de SAOS infantil (adaptada de Zucconi M, Ferri R. 2014)

Critérios A e B têm de estar presentes
A. Presença de, pelo menos, um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• roncopatia;</li> <li>• respiração forçada, paradoxal ou obstruída durante o sono;</li> <li>• deterioração do funcionamento diurno (sonolência, hiperatividade, problemas comportamentais ou de aprendizagem).</li> </ul>
B. PSG demonstra, pelo menos, um dos seguintes: <ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>\text{IAH} \geq 1</math>;</li> <li>• hipoventilação obstrutiva associada a, pelo menos, um dos seguintes: roncopatia, movimento paradoxal toracoabdominal ou achatamento da curva de pressão nasal inspiratória.</li> </ul>

## 3.7. Tratamento

A abordagem terapêutica dos DROS em idade pediátrica inclui intervenções médicas e cirúrgicas. [3,4,6,17,25] A cirurgia é o tratamento mais frequente e apresenta elevada taxa de sucesso. [3,19,24] As estratégias médicas, na maioria dos casos, assumem relevância em crianças que não podem ser submetidas à cirurgia ou no tratamento da SAOS residual pós-cirúrgica. [19,25]

### 3.7.1. Tratamento Cirúrgico

#### Adenoamigdalectomia

Anatomicamente, as amígdalas e vegetações adenoideas representam a área de hipertrofia que mais comumente contribui para a obstrução das VAS. [4] Deste modo, a terapêutica de primeira linha para crianças com SAOS e HAA, sem comorbilidades associadas, é cirúrgica e consiste na AVA. [3-5,17,25] No mesmo ato cirúrgico, as amígdalas são completamente removidas através da disseção do espaço periamigdalino (entre a cápsula amigdalina e a parede muscular) e procede-se à excisão das adenoideas. [25] A adenoidectomia ou a amigdalectomia isoladas têm eficácia inferior à AVA no tratamento da SAOS infantil. [5] Amígdalas pequenas ou com polos inferiores em posição caudal podem rodar medialmente e obstruir a faringe. Assim, o tamanho das amígdalas não se correlaciona necessariamente com a gravidade da SAOS e, portanto, crianças com SAOS e hipertrofia adenoidea isolada devem ser submetidas a exérese conjunta das amígdalas e vegetações adenoideas. [26]

A ausência de tecido adenoamigdalino, por excisão cirúrgica prévia, é a única contra-indicação absoluta à cirurgia; amígdalas e vegetações adenoideas muito pequenas, obesidade mórbida associada a amígdalas e vegetações adenoideas pequenas, discrasia hemorrágica refratária ao tratamento, fenda palatina submucosa e outras condições médicas que tornem o paciente medicamente instável constituem as contra-indicações relativas à AVA. [3,25]

Na maioria das crianças, a AVA é altamente eficaz no tratamento da SAOS: [3,17,25] estudos relatam que, após AVA, até 71% das crianças apresentam IAH <1. [25] Porém, um número significativo de crianças não atinge a completa normalização dos parâmetros polissonográficos. São fatores de risco para SAOS residual após AVA: obesidade, SAOS grave pré-cirurgia (IAH ≥ 20), idade superior a 7 anos e presença de comorbilidades (asma, DCF e DNM). [17,25]

A AVA afigura-se como um procedimento cirúrgico relativamente seguro - 93% dos pacientes não apresentam complicações intra- ou pós-operatórias e a taxa de complicações *major* é baixa, variando entre 0,7-3,1%. Estas últimas consistem em complicações anestésicas, obstrução aguda das VAS durante a indução ou emergência da anestesia, compromisso respiratório pós-operatório, hemorragia, incompetência velofaríngea, estenose nasofaríngea e morte. Dor e desidratação compõem as principais complicações *minor*. Determinados fatores constituem risco para complicações respiratórias no período pós-operatório: idade inferior a 7 anos, SAOS grave na PSG, complicações cardíacas da SAOS, má

evolução estato-ponderal, obesidade, DCF, DNM e infecção respiratória em curso. Crianças que integram esta população de alto risco devem ser mantidas sob vigilância, com monitorização regular durante o período noturno pós-cirúrgico, numa instituição com experiência na prestação de cuidados a crianças com patologia das VAS. [3,25]

### Outros Procedimentos Cirúrgicos

Apesar de a AVA persistir como a primeira linha terapêutica, determinadas comorbilidades podem beneficiar de procedimentos cirúrgicos adicionais, especializados ou dirigidos (Tabela 7). [25]

Tabela 7 - Outros Procedimentos Cirúrgicos

Cirurgia	Técnica	Indicação	Observações
Amigdalectomia Parcial	Ressecção subtotal das amígdalas com preservação da cápsula	Alternativa à AVA	Retorno precoce à atividade normal e dieta completa; Menor necessidade de analgesia pós-operatória; Menor incidência de hemorragia; Possibilidade de recrescimento do tecido amigdalino.
Amigdalectomia Lingual	Excisão das amígdalas linguais	SAOS grave persistente pós-AVA	Não adicionada por rotina ao procedimento cirúrgico inicial pela possibilidade de gerar uma cicatriz circunferencial de grandes dimensões.
UPPP	Remoção e/ou remodelação dos tecidos moles das VAS - úvula, palato mole e amígdalas	<u>Considerar em caso de:</u> Síndrome de Down; Úvula longa; Palato mole redundante; HAA ligeira associada a sintomas graves e/ou achados polissonográficos indicadores de gravidade.	Mais comum no tratamento da SAOS do adulto.
Traqueostomia	Criação de uma via aérea artificial na traqueia	SAOS grave, refratária a todas as terapêuticas médicas e cirúrgicas; Casos de SAOS nos quais as cirurgias tradicionais estão contra-indicadas, não sejam toleradas ou sejam improváveis de resultar em benefício clínico.	Associada a pior qualidade de vida e múltiplas complicações.
Procedimentos Cirúrgicos Especiais	Cirurgia de Avanço Maxilar	Craniossinostose e Hipoplasia Mediofacial	Procedimentos dirigidos a anomalias específicas em crianças com DCF.
	Distração Osteogénica Mandibular	Micrognatismo	
	Glossopexia		
	Adesão Língua-Lábio		

UPPP - Uvulopalatofaringoplastia

### 3.7.2. Tratamento Médico

No contexto dos DROS infantis, as modalidades não cirúrgicas assumem relevância, essencialmente, no tratamento da SAOS residual após AVA ou em crianças com contra-indicações cirúrgicas. Outras intervenções médicas são importantes adjuvantes à terapia de primeira linha. (Tabela 8) <sup>[25]</sup>

Tabela 8 - Tratamento Médico dos DROS infantis

Terapia	Descrição	Indicações	Observações
Terapia com Pressão Positiva	Dispositivo eletrónico pressuriza e administra o ar através de uma máscara oronasal durante o sono, criando um <i>stent</i> pneumático da via aérea. Duas modalidades disponíveis: - CPAP: pressão constante durante o ciclo respiratório; - BiPAP: elevada pressão inspiratória e baixa pressão expiratória.	SAOS residual após AVA; SAOS relacionada com obesidade, DNM ou DCF, sem HAA significativa ou na impossibilidade de proceder à cirurgia.	Apesar de válidas, as técnicas de ventilação não invasiva apresentam inúmeras desvantagens: adesão terapêutica, disponibilidade de equipamento adequado para crianças, tolerância da criança ao tratamento prolongado e possibilidade de complicações.
Corticoides Intranasais e Antagonistas dos Recetores dos Leucotrienos	Fármacos com ação anti-inflamatória. A sua utilização combinada resulta em diminuição do volume adenoideu e do IAH.	SAOS ligeira a moderada	Alternativas em crianças que não podem ser submetidas a cirurgia.
Expansão Maxilar Rápida	Aplicação de um dispositivo dentário que permite o aumento do diâmetro transversal do palato duro.	SAOS secundária a constrição do maxilar superior, sem outras comorbilidades.	
Outros Dispositivos Ortodônticos	Aplicação de dispositivos ortodônticos que promovem o avanço mandibular ou da língua, aumentando o diâmetro das VAS.	Terapia adjuvante	
Oxigenoterapia	Oxigénio suplementar	Terapia adjuvante	Normalização da saturação de hemoglobina durante o sono.
Perda de Peso		Terapia adjuvante	Importante em crianças e adolescentes obesos.

CPAP - Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas; BiPAP - Dois Níveis de Pressão Positiva nas Vias Aéreas.

## 4. Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção

### 4.1. Epidemiologia

A PHDA integra o conjunto dos Distúrbios do Neurodesenvolvimento e constitui o distúrbio neurocomportamental mais comum da infância. <sup>[7-9,27,28]</sup>

A PHDA afeta crianças de todas as culturas, com uma prevalência estimada de 5%. <sup>[8,9]</sup> Globalmente, a PHDA é mais comum no género masculino; esta predominância pode ser explicada pelo fenótipo da perturbação: nos meninos, os sintomas de hiperatividade tendem a dominar o quadro clínico, enquanto as meninas são maioritariamente afetadas pela desatenção, que pode ser mais difícil de identificar. <sup>[8,9,27]</sup>

Apesar de ser uma condição habitualmente diagnosticada na infância, 70% das crianças com PHDA continuam a ter sintomas significativos durante a adolescência e mais de metade apresentam deterioração funcional na idade adulta. <sup>[8]</sup>

### 4.2. Etiologia

Apesar da causa exata da PHDA ser desconhecida, fatores genéticos, ambientais e neurológicos podem contribuir para o seu desenvolvimento: <sup>[8,27,28]</sup> a PHDA é mais comum em indivíduos com um familiar de primeiro grau afetado e, verificou-se que, crianças com PHDA apresentam alterações na estrutura cerebral e na função neuronal, que se correlacionam com a gravidade da doença. <sup>[27]</sup>

Recentemente, o córtex pré-frontal (CPF), o núcleo caudado e o cerebelo emergiram como as áreas primariamente deficitárias na PHDA: em pacientes com PHDA, a maturação do CPF é mais lenta e as três regiões apresentam menor volume e atividade. Estas regiões cerebrais encontram-se interligadas por uma rede de neurónios e regulam a atenção, os pensamentos, as emoções, o comportamento e as ações. A atividade desta rede neuronal é extremamente sensível ao ambiente neuroquímico e, portanto, depende de uma estimulação subtil. <sup>[29]</sup>

A teoria das catecolaminas hipoativas/hiperativas sugere que a etiologia da PHDA reside no desequilíbrio dos níveis de catecolaminas no CPF. <sup>[29,30]</sup> A dopamina pode intervir na desatenção, na hiperatividade e nos défices motivacionais; os baixos níveis de noradrenalina têm mais efeito no funcionamento executivo, contribuindo adicionalmente para o défice de atenção. <sup>[8,30]</sup> Segundo esta hipótese, o normal funcionamento do CPF depende da presença de uma *tonic pool* - fenómeno associado à libertação constitutiva de pequenas quantidades de dopamina e noradrenalina. Na ausência de estimulação, as catecolaminas atuam principalmente nos recetores pré-sinápticos, proporcionando um *feedback* inibitório que

impede a libertação dos neurotransmissores vesiculares. Quando o neurónio é ativado, grandes quantidades de catecolaminas são libertadas para a sinapse, estimulando os recetores pós-sinápticos - fenómeno designado por *phasic pool*. Em situações de cansaço, a quantidade diminuta de neurotransmissores libertada resulta em estimulação insuficiente dos recetores pós-sinápticos e, conseqüentemente, atitudes impulsivas e distração fácil. Sob condições de *stress*, a sobrestimulação dos recetores pós-sinápticos, resultante da libertação excessiva de neurotransmissores, origina desatenção e respostas inapropriadas. Assim, segundo esta teoria, a PHDA resulta de uma *tonic pool* reduzida que, por sua vez, origina uma *phasic pool* superior ao normal, responsável pelas manifestações clínicas deste distúrbio. <sup>[29]</sup>

### 4.3. Diagnóstico

Tal como se verifica na generalidade das doenças psiquiátricas, não existe um teste específico para o diagnóstico da PHDA; <sup>[27]</sup> por conseguinte, identifica-se a patologia pelo reconhecimento das suas características clínicas, com recurso à história clínica e ao exame objetivo, e pela aplicação dos critérios diagnósticos definidos pelo DSM-5. <sup>[9,27,28]</sup>

O diagnóstico de PHDA requer a presença de duas categorias fundamentais de sintomas - défice de atenção e hiperatividade/impulsividade - assim definidos: <sup>[8,9,28]</sup>

- Défice de Atenção - dificuldade em prestar atenção, dificuldade de concentração, distração fácil, falta de persistência nas atividades e desorganização;
- Hiperatividade - atividade motora excessiva, inquietude, agitação e propensão para falar demasiado;
- Impulsividade - produção de ações precipitadas, dificuldade em esperar a sua vez e interrupção frequente de conversas.

A presença dos sintomas, por si só, não confirma o diagnóstico: estes devem persistir por mais de 6 meses, interferir ou diminuir a qualidade do funcionamento académico e/ou social da criança e têm de estar presentes antes dos 12 anos e em pelo menos dois ambientes distintos (exemplo: em casa e na escola). <sup>[8,9]</sup> Muitas crianças manifestam sinais de hiperatividade precocemente, aquando do início da marcha. Contudo, até aos 4 anos o comportamento normal é muito variável e, por isso, é difícil distingui-lo do patológico. Daqui decorre a maior frequência do diagnóstico de PHDA no primeiro ciclo de escolaridade, onde o défice de atenção se torna mais saliente e prejudicial. <sup>[9,27]</sup>

A PHDA apresenta 3 subtipos: <sup>[8,9]</sup>

- Apresentação predominantemente desatenta - cumpre os critérios da categoria “Défice de Atenção” sem cumprir aqueles da categoria “Hiperatividade/Impulsividade”, nos últimos 6 meses;
- Apresentação predominantemente hiperativa/impulsiva - cumpre os critérios da categoria “Hiperatividade/Impulsividade” sem cumprir aqueles da categoria “Défice de Atenção”, nos últimos 6 meses;

- Apresentação combinada - cumpre os critérios de ambas as categorias, nos últimos 6 meses.

Adicionalmente, a gravidade da PHDA pode ser especificada, de acordo com a quantidade de sintomas presentes (muitos ou poucos, para além dos necessários ao diagnóstico) e o nível de interferência com o funcionamento diário (reduzido ou acentuado).<sup>[9]</sup>

O DSM-5 refere que “a PHDA não está associada a características físicas específicas”. Contudo, afirma que taxas de anomalias físicas *minor* (exemplo: palato arqueado) podem estar relativamente aumentadas nesta perturbação.<sup>[9]</sup> Estudos demonstram que um terço das crianças com PHDA pode apresentar comorbilidades e enfatizam a necessidade de se proceder a um exame físico completo que permita avaliar a presença de condições imitantes ou coexistentes.<sup>[27]</sup>

Para auxiliar a recolha de dados a partir de múltiplos observadores, em contextos distintos, foram validadas várias escalas de classificação de comportamento. Além de contribuírem para o diagnóstico, estes instrumentos de avaliação também possibilitam a monitorização da resposta à terapêutica. Uma das mais frequentemente utilizadas na prática clínica é a Escala de Classificação de Conners; esta inclui um questionário para pais e outro para professores, permitindo, assim, elucidar o clínico face ao grau relativo de presença ou ausência dos sintomas, em casa e na escola, respetivamente.<sup>[8,27]</sup>

## 4.4. Tratamento

A PHDA é uma condição crónica e, portanto, pode necessitar de terapia prolongada.<sup>[31]</sup> As intervenções terapêuticas usadas na PHDA têm como finalidades a melhoria sintomática e a otimização do funcionamento e dividem-se em dois grupos: terapia não farmacológica e terapia farmacológica.<sup>[27,31]</sup>

### 4.4.1. Terapia Não Farmacológica

Estratégias efetivas no tratamento da PHDA incluem educação e informação do paciente e seus familiares sobre a doença, estratégias de ensino adequadas e intervenções psicológicas, comportamentais ou ocupacionais.<sup>[31]</sup>

As intervenções comportamentais constituem a primeira linha terapêutica em crianças com idade inferior a seis anos. Em crianças de idade superior, estas estratégias também são recomendadas e demonstram utilidade em situações de má resposta à farmacoterapia ou quando esta origina efeitos adversos significativos.<sup>[27]</sup> Além disso, estas intervenções têm potencial para reduzir a dose de medicação necessária para a resolução dos sintomas.<sup>[30]</sup>

#### 4.4.2. Terapia Farmacológica

A farmacoterapia assume um papel dominante no tratamento da PHDA: 54% das crianças com PHDA, entre os seis e os onze anos, recebem prescrição farmacológica para a sua doença. Além disso, esta mostrou ser a forma de tratamento com maior custo-eficácia. [30] A terapêutica farmacológica constitui a abordagem de primeira linha em crianças com mais de seis anos e naquelas de idade menor deve ser considerada quando a doença é moderada a grave e não se verificou resposta à terapia comportamental. [27,30] O recurso a fármacos permite a redução dos sintomas de PHDA em 75-90% dos casos, porém, menos de metade das crianças atinge a resolução completa do quadro clínico. [30]

Dois grupos de fármacos podem ser usados no tratamento da PHDA: psicostimulantes e não-psicostimulantes. A maioria das *guidelines* disponíveis recomenda que o tratamento deve ser iniciado com um fármaco estimulante; caso este seja ineficaz ou mal tolerado, deve-se trocar para outro fármaco desse grupo antes de introduzir um agente não-psicostimulante. [30] Cerca de 70% das crianças respondem ao primeiro psicostimulante e 90-95% ao segundo. [27]

A principal preocupação relativa ao tratamento farmacológico da PHDA reside no perfil alargado de efeitos adversos que todos os agentes disponíveis podem originar. [8,27,28,30,31]

#### Psicostimulantes

Constituem a primeira escolha e as opções mais seguras e eficazes no tratamento da PHDA. [8,27,30] Além do efeito benéfico nos sintomas, os psicostimulantes produzem melhoria noutros domínios neurocomportamentais, incluindo comportamento agressivo e de oposição, resultados académicos e competências sociais. [30] Este grupo farmacológico tem um rápido início de ação, necessitando apenas de horas para se verificar o seu efeito. [28]

Existem duas classes principais de psicostimulantes: metilfenidato e anfetaminas. O metilfenidato é o fármaco mais comumente prescrito para o tratamento da PHDA; [28,30] o dimesilato de lisdexanfetamina é a única anfetamina aprovada em Portugal. [32]

Estes agentes são estruturalmente idênticos às catecolaminas, o que lhes permite competirem com os neurotransmissores endógenos pela ligação à proteína de transporte. Deste modo, os psicostimulantes diminuem a recaptação de dopamina e noradrenalina e, adicionalmente, inibem a monoaminoxidase, contribuindo, assim, para a manutenção de níveis adequados destes neurotransmissores na fenda sináptica. [28,30]

O metilfenidato e as anfetaminas têm potencial para abuso e partilham efeitos adversos dose-dependentes (Tabela 9). [8,27,28,30,31]

#### Não-Psicostimulantes

Neste grupo, estão disponíveis duas classes farmacológicas: atomoxetina e agonistas  $\alpha_2$  (guanfacina e clonidina). Quando comparados com a primeira linha terapêutica, estes agentes são menos eficazes e têm um início de ação mais lento; constituem alternativas em

pacientes que não toleram os psicostimulantes, nos quais estes agentes são ineficazes ou quando a PHDA e uma condição comórbida podem ser tratadas com apenas um fármaco. [27,28,30]

A atomoxetina é um inibidor seletivo da recaptção de noradrenalina e, por este mecanismo, aumenta os seus níveis sinápticos no CPF. [8,28] É um fármaco sem risco de abuso e efetivo em comorbilidades como os distúrbios da ansiedade e do humor. Contudo, os níveis plasmáticos de atomoxetina variam em função do peso corporal, sendo necessário o ajuste cuidadoso da dose; este fármaco também gera múltiplos efeitos adversos (Tabela 9). [8,27,28,30,31]

O mecanismo de ação dos agonistas  $\alpha_2$  não se encontra claramente esclarecido. A teoria mais aceite defende que estes agentes atuam diretamente nos adrenorreceptores  $\alpha_{2A}$ , simulando o efeito da noradrenalina no CPF. A guanfacina é seletiva para os adrenorreceptores  $\alpha_{2A}$ , enquanto a clonidina atua nos adrenorreceptores  $\alpha_{2A,B}$  e  $C$ . Estes fármacos podem ser usados em monoterapia ou como terapia adjuvante quando a resposta aos psicostimulantes é reduzida. Dado o seu ligeiro efeito sedativo, os agonistas  $\alpha_2$  são benéficos em pacientes com comportamento agressivo. [8,30] Cefaleias, tonturas, sonolência e fadiga constituem as reações adversas mais comuns aos agonistas  $\alpha_2$ . Estes agentes podem exacerbar sintomas depressivos e acarretam risco de hipotensão e bradicardia. [8]

Tabela 9 - Efeitos Adversos dos Psicostimulantes e da Atomoxetina

Psicostimulantes		Atomoxetina	
Efeitos Adversos	Frequência	Efeitos Adversos	Frequência
Insónia, Irritabilidade, Humor Instável	Muito Comum	Dor Abdominal, Anorexia, Náuseas, Vômitos	Muito Comum
Dor Abdominal, Anorexia, Náuseas, Vômitos, Xerostomia	Comum	Obstipação, Dispepsia, Perda de Peso	Comum
Cefaleias, Tonturas, Sonolência, Distúrbio de Tiques		Tonturas, Sonolência	
Palpitações, Taquicardia		Prurido, Erupção Cutânea	
Prurido, Erupção Cutânea		Palpitações, Taquicardia	
Visão turva, Supressão do Crescimento	Raro	Hipotensão Postural	Incomum
Depressão, Ideação Suicida		Hepatotoxicidade	Raro

O Impacto da Adenoamigdalectomia nas Perturbações Comportamentais de Crianças com Distúrbios  
Respiratórios Obstrutivos do Sono

## 5. Perturbações Comportamentais nos Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono

Em 1889, Hill propôs que o quadro clínico que hoje se identifica como DROS poderia provocar “retrocesso e estupidez” em crianças. Durante cerca de um século este tema foi ignorado: só em 1970, as consequências comportamentais dos DROS voltaram a ser referidas nas séries publicadas. <sup>[33]</sup>

Hiperatividade, impulsividade e défice de atenção são manifestações bem conhecidas dos DROS, em idade pediátrica. <sup>[3-7,10,15,17,20]</sup> A deterioração do comportamento diurno está presente nas formas ligeiras a moderadas de SAOS infantil mas também pode ocorrer na entidade menos grave do espectro dos DROS: apesar de benigna, a roncopatia primária comporta risco para défices neurocomportamentais, embora menos graves do que aqueles que se verificam na SAOS. <sup>[34]</sup>

As manifestações comportamentais dos DROS da infância incluem os sintomas primordiais da PHDA. <sup>[7,9-11]</sup> Dada a coincidência de idades em que as duas perturbações são mais prevalentes e a possibilidade de uma apresentação clínica semelhante, é provável que estes diagnósticos sejam confundidos, estimando-se que mais de 30% das crianças com SAOS sejam diagnosticadas com PHDA. <sup>[7,11,12]</sup> Estudos revelam que 20-30% das crianças com DROS apresentam hiperatividade e défice de atenção clinicamente significativos, uma percentagem que ultrapassa largamente a prevalência global da PHDA - 5%. <sup>[6,9]</sup> De modo semelhante, a frequência da SAOS nas crianças com PHDA ligeira é elevada (26%). <sup>[10]</sup>

A manifestação primária das perturbações comportamentais da SAOS é a disfunção executiva. O funcionamento executivo corresponde à capacidade de desenvolver e manter uma abordagem organizada, orientada e flexível a um problema e divide-se em seis elementos: inibição comportamental, adaptação ao contexto, autorregulação dos afetos e da vigília, memória de trabalho, análise/síntese e memória contextual. Esta competência depende da integridade funcional do CPF. O CPF é uma das últimas áreas cerebrais a sofrer maturação: alguns componentes não completam o desenvolvimento até à adolescência. Além disso, é uma das regiões mais ativas durante a vigília; esta elevada atividade diurna justifica a maior necessidade de recuperação durante o sono - de facto, o CPF apresenta atividade diminuta em todos os estadios do sono. Estas características tornam o CPF particularmente vulnerável aos efeitos dos distúrbios do sono que ocorrem na infância. <sup>[35]</sup>

Dois características dos DROS explicam a ocorrência das perturbações comportamentais: fragmentação do sono e anomalias das trocas gasosas (hipoxia e hipercapnia intermitentes). <sup>[35]</sup> Alguns autores colocaram hipótese de a primeira induzir o

défice de atenção e de a gravidade da hipoxemia explicar a redução nas tarefas executivas e psicomotoras. <sup>[36]</sup>

A sonolência diurna excessiva define-se por fadiga subjetiva e propensão para o sono medida objetivamente. Apesar de tentador, não se podem atribuir, exclusivamente, as perturbações comportamentais da SAOS infantil à sonolência: por um lado, esta manifesta-se principalmente em longas tarefas monótonas, opostas àquelas breves, onde mais frequentemente se evidencia a disfunção executiva; por outro lado, é provável que os seus efeitos sejam rapidamente revertidos pela recuperação do sono e, portanto, a sonolência não pode ser responsável pela disfunção executiva persistente associada à SAOS. <sup>[35]</sup> Ao contrário do que se verifica no adulto, a sonolência diurna excessiva é um sintoma pouco frequente da SAOS infantil. <sup>[4-6,17,35]</sup> A PSG de crianças com SAOS revela um IAH inferior ao dos adultos com a mesma patologia; em detrimento destes eventos, predomina nas crianças o padrão de hipoventilação obstrutiva. <sup>[5,35,37]</sup> Além disso, as crianças apresentam um limiar para despertar superior ao dos adultos - quanto menor a idade, maior esse limiar - o que significa que a probabilidade de a criança acordar em resposta à obstrução ventilatória é menor. <sup>[6]</sup> Estes mecanismos explicam a relativa preservação da arquitetura do sono na SAOS infantil. Aparentemente, o menor grau de fragmentação do sono protege a criança com SAOS da sonolência diurna excessiva. <sup>[5,6,35,37]</sup> Mesmo assim, as evidências inferem plausibilidade na relação entre as interrupções na continuidade do sono e o decréscimo na sua função reparadora, determinante para o funcionamento diurno do CPF. <sup>[35]</sup>

As anomalias das trocas gasosas também contribuem para as perturbações comportamentais da SAOS infantil. A hipoxia e hipercapnia intermitentes condicionam alterações neuroquímicas no sistema nervoso central, interferindo com a síntese de monoaminas e acetilcolina, particularmente no lobo frontal. Os ciclos hipoxia-reoxigenação podem culminar em lesão anóxica irreversível que, apesar de subtil, é suficiente para alterar a integridade neuroanatômica. Um dos potenciais mecanismos de lesão neuronal envolve o aumento da libertação de glutamato, e conseqüente estimulação excessiva dos recetores N-metil-D-aspartato, em resposta à hipoxia: verificou-se que a perda neuronal desencadeada pela hipoxia é mais notória nas células que possuem esses recetores. O facto de o CPF completar a sua maturação após a infância torna-o peculiarmente suscetível aos efeitos da hipoxia cíclica decorrente da SAOS infantil. <sup>[35]</sup>

Pelos mecanismos supracitados, a fragmentação do sono e as anomalias das trocas gasosas perturbam a função reparadora do sono e condicionam alterações químicas e celulares que afetam predominantemente o CPF, gerando disfunção executiva e as perturbações comportamentais da SAOS pediátrica - hiperatividade, impulsividade e défice de atenção. <sup>[35]</sup>

## 6. Caracterização Geral dos Estudos

A metodologia e os critérios de inclusão e exclusão definidos permitiram a reunião dos 9 estudos integrantes desta revisão sistemática. <sup>[38-46]</sup> Na sua maioria, correspondem a análises longitudinais e prospetivas de grupos de pacientes submetidos a AVA que avaliaram os efeitos desta cirurgia nas perturbações comportamentais típicas dos DROS. <sup>[38-45]</sup> Apenas um dos estudos corresponde a um ensaio clínico controlado que compara a evolução do comportamento diurno em dois grupos de crianças: um submetido a AVA e outro no qual se adotou uma conduta expectante, sem intervenção terapêutica. <sup>[46]</sup>

Em todas as investigações foram usados instrumentos que permitem a avaliação das perturbações comportamentais, aprovados e validados para a população abrangida pelo estudo, e correspondem a escalas de classificação ou questionários preenchidos por pais e professores. Em quatro estudos as crianças com DROS apresentam diagnóstico concomitante de PHDA; <sup>[38,39,41,42]</sup> nos restantes estudos procede-se à avaliação do comportamento, sem estabelecer esse diagnóstico. <sup>[40,43-46]</sup>

O período de seguimento difere entre os estudos. A maioria contempla pelo menos 6 meses de seguimento <sup>[39-42, 44-46]</sup> mas dois estudos seguem os pacientes durante 3 meses. <sup>[38,43]</sup>

A tabela 10 apresenta um resumo das principais características dos estudos incluídos nesta revisão sistemática.



Tabela 10 - Resumo das Principais Características dos Estudos

	Autor (ano), País	Tipologia	Amostra (n)	Sexo	Idade (anos)	Grupos	DROS	PHDA	Instrumento de Avaliação das PC	Resultados Avaliados	FU	Observações
1	Ahmadi M. et al. (2016), Irão	Estudo Analítico Observacional Longitudinal Prospetivo	59	35♂; 24♀	6-12	PHDA + DROS + AVA	Clínico	Diagnóstico estabelecido pela CPRS-R	CPRS-R: Forma Curta, Versão Persa	Score da CPRS-R	3M	2 períodos de avaliação (1M e 3M)
2	Jeon Y. et al. (2016), Coreia do Sul	Estudo Analítico Observacional Longitudinal Prospetivo	148 (até 1M); 72 (até 6M); 11 (até 12M)	♂;♀	3-13	<u>Grupo 1</u> “Sem PHDA” + DROS + AVA <u>Grupo 2</u> “PHDA-Traço” + DROS + AVA <u>Grupo 3</u> “PHDA evidente” + DROS + AVA	Clínico	Diagnóstico estabelecido pela K-ARS	K-ARS - preenchida pelos pais	Score da K-ARS	6M	Endpoint aos 6M pós-op. K-ARS é baseada no DSM-IV e classifica os pacientes em 3 grupos: “sem PHDA” (score <18); “PHDA-traço” (score entre 19 e 28); “PHDA evidente” (score > 28). 2 períodos de avaliação (1M e 6M)
3	Chung S. et al. (2016), EUA	Estudo Analítico Observacional Longitudinal Prospetivo	147	82♂; 65♀	3-12	<u>Grupo 1</u> QI baixo + DROS + AVA <u>Grupo 2</u> QI médio + DROS + AVA <u>Grupo 3</u> QI alto + DROS + AVA	PSG	Avaliação do comportamento	CPRS-R: Versão Longa	Score da CPRS-R	6M	Das 147 crianças que fizeram a avaliação pré-op., apenas 132 completaram a avaliação pós-op.
4	Somuk B. et al. (2016), Turquia	Estudo Analítico Observacional Longitudinal Prospetivo	75	46♂; 29♀	5-16	PHDA + DROS + AVA	Clínico	Diagnóstico estabelecido pela T-DSM-IV	T-DSM-IV - preenchida pelos pais	Scores da T-DSM-IV	6M	T-DSM-IV engloba 3 scores: PHDA total; Déficit de Atenção; Hiperatividade-Impulsividade. Escala baseada nos critérios diagnósticos do DSM-IV
5	Amiri S. et al. (2015), Irão	Estudo Analítico Observacional Longitudinal Prospetivo	53	28♂; 25♀	3-12	PHDA + DROS + AVA	Clínico	Diagnóstico estabelecido pela CPRS-R e Pedopsiquiatra	CPRS-R	Score da CPRS-R	6M	2 períodos de avaliação (3M e 6M)

Símbolos: ♂ - sexo masculino; ♀ - sexo feminino. Abreviaturas/Siglas: DROS - Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono; PHDA - Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção; PC - Perturbações Comportamentais; FU - *follow-up*; AVA - Adenoamigdalectomia; CPRS-R: Escala de Classificação de Conners para Pais - Revista; M - mês/meses; K-ARS: Escala de Classificação de PHDA Coreana; pré-op. - pré-operatório; pós-op. - pós-operatório; DSM-IV - *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition*; EUA - Estados Unidos da América; QI - Quociente de Inteligência; PSG - Polissonografia; T-DSM-IV - Escala de Classificação e Rastreamento de Distúrbios Comportamentais Para Crianças e Adolescentes Baseada no DSM-IV de Turgay.

Tabela 10 - Resumo das Principais Características dos Estudos (Continuação)

	Autor (ano), País	Tipologia	Amostra (n)	Sexo	Idade (anos)	Grupos	DROS	PHDA	Instrumento de Avaliação das PC	Resultados Avaliados	FU	Observações
6	Zojaji R. <i>et al.</i> (2014), Irão	Estudo Analítico Observacional Longitudinal Prospetivo	44	25♂; 19♀	4-12	DROS + AVA	Clínico	Avaliação do comportamento	RCBQ: Escala A	Score do RCBQ	3M	RCBQ preenchido pelos pais
7	Esteller E. <i>et al.</i> (2014), Espanha	Estudo Analítico Observacional Longitudinal Prospetivo	75: - 45 casos; - 30 controlos	<u>Casos</u> 29♂; 16♀ <u>Controlos</u> 15♂; 15♀	3-13	<u>Casos</u> SAOS + AVA <u>Controlos</u> Sem DROS	PSG	Avaliação do comportamento	CPRS	Prevalência das PC	12M	CPRS preenchida pelos pais
8	Passali D. <i>et al.</i> (2013), Itália	Estudo Analítico Observacional Longitudinal Prospetivo	195: - 69 casos; - 126 controlos	134♂; 61♀	3-8	<u>Casos</u> SAOS + AVA <u>Controlos</u> IVAS Recorrentes + AVA	PSG	Avaliação do comportamento	BASC-2	Distúrbios do Comportamento Relatados pelos Pais; Classificação da BASC-2; Score da BASC-2	6M	BASC-2: T-score > 40 - normal; 40 > T-score > 30 - em risco; T-score < 30 - comportamento deteriorado
9	Marcus C. <i>et al.</i> (2013), EUA	Ensaio Clínico Controlado, Aleatorizado, com Ocultação Simples e Multicêntrico	464 (amostra final - 397)	<u>Casos</u> 89♂; 105♀ <u>Controlos</u> 106♂; 97♀	5-9	<u>Casos</u> SAOS + AVA precoce <u>Controlos</u> SAOS + Conduta Expectante	PSG	Avaliação do comportamento	NEPSY; CPRS-R: Versão Longa; BRIEF.	Score do NEPSY; Score da CPRS-R; Score BRIEF; Número de pacientes com eventos adversos	7M	NEPSY - atenção e função executiva avaliadas por 3 tarefas, supervisionadas por Psicólogo Psicometrista: construção de torre, atenção visual e atenção auditiva; CPRS-R e BRIEF preenchidos por cuidadores e professores; PHDA=evento adverso

Símbolos: ♂ - sexo masculino; ♀ - sexo feminino. Abreviaturas/Siglas: DROS - Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono; PHDA - Perturbação de Hiperatividade e Déficit de Atenção; PC - Perturbações Comportamentais; FU - *follow-up*; AVA - Adenoamigdalectomia; RCBQ - Questionário de Comportamento Infantil de Rutter; M - mês/meses; SAOS - Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono; PSG - Polissonografia; CPRS - Escala de Classificação de Connors para Pais; IVAS - Infecções das Vias Aéreas Superiores; BASC-2 - Escala de Avaliação do Comportamento para Crianças-2; EUA - Estados Unidos da América; NEPSY - Avaliação Neuropsicológica do Desenvolvimento; CPRS-R - Escala de Classificação de Connors para Pais - Revista; BRIEF - Inventário de Classificação do Comportamento e Função Executiva.

## 7. Resultados

Os 9 estudos incluídos nesta revisão sistemática permitiram avaliar 1260 crianças com idades compreendidas entre os 3 e os 16 anos. Os grupos clínicos são compostos por crianças com DROS, submetidas a AVA como modalidade terapêutica para essa patologia. [38-46] Três estudos comparam os resultados destes grupos com um grupo de controlo: crianças saudáveis, [44] crianças submetidas a AVA por outra indicação [45] ou crianças não submetidas a AVA. [46]

Na tabela 11 apresentam-se os resultados dos estudos com 3 meses de seguimento; estes revelam que os *scores* das escalas empregues diminuíram significativamente, 1 e 3 meses após a realização da cirurgia. [38,43]

Na tabela 12 encontram-se os resultados dos estudos com 6 meses de seguimento. Em quatro estudos verifica-se uma redução significativa do *score* das escalas de avaliação dos sintomas comportamentais. [39-42] Um dos estudos analisa também a evolução das perturbações comportamentais 1 mês após a AVA, verificando que o *score* da escala usada nessa investigação diminuiu significativamente neste período de tempo. [39] Outro estudo analisou a evolução das perturbações comportamentais 3 meses após a AVA, obtendo um resultado semelhante. [42] Noutro estudo investigaram-se separadamente os *scores* relativos à hiperatividade e à atenção. Ambos aumentaram num período pós-operatório de 6 meses, contudo, apenas se atingiu a significância estatística no domínio da atenção. Note-se que, nessa escala, o aumento do *score* significa melhoria comportamental. [45] Outro resultado a assinalar provém de um estudo que investigou 3 grupos de crianças com diferentes quocientes de inteligência (QI); verificou-se que o *score* relativo ao comportamento diminuiu em todos os grupos, independentemente do QI. [40]

Dois estudos apresentaram os resultados em forma de prevalência das perturbações comportamentais (tabela 13). [44,45] Ambas as investigações denotam que a prevalência das perturbações comportamentais diminuiu após a AVA. Num dos estudos, 12 meses após a cirurgia, ocorre diminuição da hiperatividade e do défice de atenção. Contudo, em comparação com o grupo de controlo, apenas o domínio do défice de atenção apresenta diferença estatisticamente significativa. [44] O outro estudo denota que, 6 meses após a cirurgia, não se verificam perturbações comportamentais no grupo clínico e o número de crianças em risco de ter uma perturbação comportamental reduziu para metade. [45]

Marcus *et al.* conduziram um ensaio clínico, controlado, aleatorizado, com ocultação simples e multicêntrico, cujos resultados se encontram na tabela 14. Sete meses após a AVA, o *score* relativo à atenção e função executiva aumentou em ambos os grupos (AVA precoce *versus* conduta expectante), sem diferença estatisticamente significativa. No entanto, os questionários aplicados a pais e professores revelam reduções significativas nos *scores* de avaliação comportamental, demonstrando, assim, o efeito benéfico da intervenção cirúrgica precoce. [46]

O Impacto da Adenoamigdalectomia nas Perturbações Comportamentais de Crianças com Distúrbios  
Respiratórios Obstrutivos do Sono

Tabela 11 - Resultados: Estudos com 3 Meses de Seguimento

	Autor (ano), País	Amostra (n)	Instrumento de Avaliação das PC	Score Pré-AVA ± DP	Score Pós-AVA ± DP		p value	Conclusão	Nível de Evidência
					1M	3M			
1	Ahmadi M. et al. (2016), Irão	59	Escala de Classificação de Conners para Pais - Revista, Forma Curta, Versão Persa	71,37 ± 8,46	61,31 ± 8,64	49,14 ± 12,86	0,001	Melhoria ES	III
6	Zojaji R. et al. (2014), Irão	44	Questionário de Comportamento Infantil de Rutter: Escala A	26,22 ± 5,86	3M		0,001	Melhoria ES	III
					23,27 ± 7,00				

Siglas: PC - Perturbações Comportamentais; AVA - Adenoamigdalectomia; DP - Desvio Padrão; M - mês/meses; ES - Estatisticamente Significativa.

Tabela 12 - Resultados: Estudos com 6 Meses de Seguimento

	Autor (ano), País	Amostra (n)	Instrumento de Avaliação das PC	Score Pré-AVA ± DP			Score Pós-AVA ± DP			p value	Conclusão	Nível de Evidência
				QI B	QI M	QI A	QI B	QI M	QI A			
2	Jeon Y. et al. (2016), Coreia do Sul	148 (até 1M); 72 (até 6M)	Escala de Classificação de PHDA Coreana	12,5 ± 9,7			1M	6M	< 0,01	Melhoria ES	III	
							7,0 ± 6,4	8,4 ± 7,7				
3	Chung S. et al. (2016), EUA	147	Escala de Classificação de Conners para Pais - Revista, Versão Longa	55,8 ± 11,9	57,2 ± 13,0	54,8 ± 11,7	52,9 ± 10,1	54,6 ± 12,9	51,9 ± 12,1	< 0,01	Melhoria ES	III
4	Somuk B. et al. (2016), Turquia	75	Escala de Classificação e Rastreamento de Distúrbios Comportamentais Para Crianças e Adolescentes Baseada no DSM-IV de Turgay	12,22 ± 8,99			10,42 ± 8,70			< 0,05	Melhoria ES	III
5	Amiri S. et al. (2015), Irão	53	Escala de Classificação de Conners para Pais - Revista	67,86 ± 7,76			3M	6M	< 0,001	Melhoria ES	III	
						62,94 ± 6,60	57,16 ± 6,17					
* 8	Passali D. et al. (2013), Itália	195: - 69 casos; - 126 controlos	(+) Escala de Avaliação do Comportamento para Crianças-2	45,83 ± 13,95			52,77 ± 11,17			0,1145	Melhoria SSE	III
			Hiperatividade	45,72 ± 12,79			62,16 ± 13,85			0,0002	Melhoria ES	

Siglas: PC - Perturbações Comportamentais; AVA - Adenoamigdalectomia; DP - Desvio Padrão; M - mês/meses; PHDA - Perturbação de Hiperatividade e Défice de Atenção; ES - Estatisticamente Significativa; EUA - Estados Unidos da América; QI - Quociente de Inteligência; B - baixo; M - médio; A - Alto; DSM-IV - *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders - Fourth Edition*; SSE - Sem Significado Estatístico; \* Resultados relativos ao grupo de casos; (+) Nesta escala, o aumento do score assinala melhoria comportamental.

Tabela 13 - Estudos com Resultados em Forma de Prevalência

	Autor (ano), País	Amostra (n)	Instrumento de Avaliação das PC		Prevalência Pré-AVA	Prevalência Pós-AVA	p value	FU	Conclusão	Nível de Evidência
* 7	Esteller E. <i>et al.</i> (2014), Espanha	75: - 45 casos; - 30 controlos	Escala de Classificação de Conners para Pais	Hiperatividade	42,9%	14,3%	SSE	12M	Melhoria SSE	III
				Défice de Atenção	46,4%	40,5%	0,031		Melhoria ES	
* 8	Passali D. <i>et al.</i> (2013), Itália	195: - 69 casos; - 126 controlos	(+ Escala de Avaliação do Comportamento para Crianças-2	Em Risco	22%	11%	0,0438	6M	Melhoria ES	III
				Comportamento Deteriorado	11%	0%				

Siglas: PC - Perturbações Comportamentais; AVA - Adenoamigdalectomia; FU - *follow-up*; M - meses; SSE - Sem Significado Estatístico; ES - Estatisticamente Significativa; \* Resultados relativos ao grupo de casos; (+) Nesta escala, o aumento do *score* assinala melhoria comportamental.

Tabela 14 - Resultados: Ensaio Clínico

	Autor (ano), País	Amostra (n)	Instrumento de Avaliação das PC		Score Pré-AVA ± DP	Δ Pós-AVA, aos 7M ± DP	p value	Conclusão	Nível de Evidência
* 9	Marcus C. <i>et al.</i> (2013), EUA	464 (amostra final - 397)	Avaliação Neuropsicológica do Desenvolvimento (+)		101,5 ± 15,9	+ 7,1 ± 13,9	0,16	Melhoria SSE	IB
			Escala de Classificação de Conners para Pais - Revista, Versão Longa	Classificação do Cuidador	52,5 ± 11,6	- 2,9 ± 9,9	0,01	Melhoria ES	
				Classificação do Professor	56,4 ± 14,4	- 4,9 ± 12,9	0,04	Melhoria ES	
			Inventário de Classificação do Comportamento de Função Executiva	Classificação do Cuidador	50,1 ± 11,2	- 3,3 ± 8,5	< 0,001	Melhoria ES	
				Classificação do Professor	57,2 ± 14,1	- 3,1 ± 12,6	0,22	Melhoria SSE	

Siglas: PC - Perturbações Comportamentais; AVA - Adenoamigdalectomia; DP - Desvio Padrão; Δ - Variação do *Score*; M - meses; EUA - Estados Unidos da América; SSE - Sem Significado Estatístico; ES - Estatisticamente Significativa. \* Resultados relativos ao grupo de casos; (+) Nesta escala, o aumento do *score* assinala melhoria comportamental.

## 8. Discussão

Os DROS e a PHDA são entidades comuns na infância. Apesar de uma exata relação causa-efeito não ter sido estabelecida, muitos estudos relatam a existência de uma associação entre as duas patologias: hiperatividade, impulsividade e déficit de atenção - sintomas típicos da PHDA - constituem sequelas comportamentais dos DROS não tratados que, frequentemente, interferem com a qualidade de vida familiar e o desempenho escolar da criança. <sup>[40,42]</sup> Em idade pediátrica, a maioria dos DROS apresenta como etiologia a HAA e, portanto, o pilar do seu tratamento reside na AVA. <sup>[38-46]</sup> Esta cirurgia apresenta uma elevada taxa de sucesso, resolvendo 75-80% dos casos de SAOS infantil. <sup>[44]</sup>

Os resultados dos estudos são unânimes: após a realização da AVA, como modalidade terapêutica para os DROS em crianças com HAA, ocorre melhoria do comportamento, denotada objetivamente por alterações correspondentes nos distintos instrumentos de avaliação comportamental utilizados em cada estudo. <sup>[38-46]</sup> Os resultados de Chung *et al.* não alcançaram significância estatística, contudo são paralelos àqueles dos outros estudos. Uma das limitações identificada pelos autores, que se pode estender aos restantes estudos, reside na subjetividade dos resultados provenientes dos instrumentos de avaliação comportamental baseados em respostas dos cuidadores e, portanto, dependentes das suas observações e expectativas. <sup>[40]</sup> No estudo de Passali *et al.* apenas a melhoria no domínio da atenção é estatisticamente significativa, enquanto aquela que se verifica na componente hiperativa não apresenta significado estatístico. Apesar de este estudo incluir um grupo de controlo, os autores não apresentam resultados comparativos entre os dois grupos. Outra limitação consiste no elevado número de questionários incompletos (166) que resultou na exclusão de uma percentagem significativa dos participantes inicialmente incluídos. <sup>[45]</sup> Os resultados apresentados por Esteller *et al.* são concordantes com os anteriores indicando melhoria estatisticamente significativa no déficit de atenção mas não na hiperatividade. Neste estudo espanhol, a diminuição acentuada na prevalência da hiperatividade que se verifica no grupo de estudo (42,9% antes *versus* 14,3% após cirurgia), não difere significativamente daquela que ocorre no grupo de controlo (12,5% antes *versus* 3,3% após cirurgia). No domínio da atenção as diferenças são significativas já que a prevalência do déficit de atenção aumentou no grupo de controlo e diminuiu no grupo submetido a AVA (46,4% antes *versus* 40,5% após a cirurgia). <sup>[44]</sup> No estudo de Marcus *et al.* verifica-se o oposto: apesar de a melhoria na atenção não diferir significativamente entre os dois grupos, aquele submetido a AVA precoce evidencia melhorias significativas no comportamento (relatadas por pais e professores) e na função executiva (descritas pelos pais). O menor grau de melhoria no domínio da atenção é justificado pelos autores com a possibilidade de o período de seguimento ser insuficiente para demonstrar resposta completa à cirurgia. Contudo, o tempo necessário para atingir a recuperação máxima é desconhecido. <sup>[46]</sup> Similarmente, Amiri *et al.* indicam que a AVA

proporciona melhoria na gravidade dos sintomas da PHDA com efeitos mais significativos na hiperatividade. Neste estudo, a restauração do mecanismo respiratório durante o sono, com consequente regularização da oxigenação cerebral, explica a resolução das perturbações comportamentais. <sup>[42]</sup> A resolução parcial das perturbações comportamentais demonstrada nestes estudos pode ser explicada pelos mecanismos patofisiológicos que as justificam: as sequelas comportamentais relacionadas com a hipoxemia podem resultar de lesão neuronal, não completamente reversível ou que necessita de mais tempo para resolver. <sup>[45,46]</sup>

Quatro autores investigaram subgrupos de pacientes. <sup>[39,40,43,46]</sup> Neste sentido, verificou-se que a melhoria do comportamento é independente do género, da idade, do Índice de Massa Corporal, do estado alérgico e da realização concomitante de turbinoplastia. <sup>[40,43,46]</sup> Marcus *et al.* assinalam que o benefício comportamental da AVA, relatado pelos cuidadores, é inferior entre as crianças de raça negra; esta disparidade racial pode ser devida a diferenças nas expectativas dos pais, nos mecanismos de *coping*, na perceção do comportamento da criança ou à presença de outros fatores de risco para problemas comportamentais. <sup>[46]</sup> Chung *et al.* estudaram o efeito do QI e concluíram que todas as crianças, independentemente do seu QI, obtiveram melhoria comportamental após a cirurgia. Este dado é importante pois, tradicionalmente, as crianças com mau desempenho escolar são consideradas um grupo de risco para DROS. Deste modo, crianças com QI elevado podem não apresentar dificuldades escolares atrasando, assim, o diagnóstico de DROS. Contudo, quando diagnosticado e tratado também este grupo de pacientes apresenta melhoria comportamental, indicando que esta não está associada com o funcionamento intelectual basal. <sup>[40]</sup> Assim, é possível inferir que o efeito benéfico da AVA no comportamento é transversal a todas as crianças com DROS e HAA e não está relacionado com particularidades individuais.

Dois estudos apresentam resultados precoces. Ahmadi *et al.* e Jeon *et al.* verificaram que a melhoria comportamental após AVA é notória ao final de um mês. <sup>[38,39]</sup> Outros autores apuraram que o mesmo resultado ocorre com períodos de seguimento mais alargados - 3, 6, 7 e 12 meses. <sup>[38-46]</sup> Estes estudos indicam que a AVA resulta numa melhoria imediata do comportamento em crianças com DROS e HAA e que essa alteração positiva se mantém, pelo menos, até 1 ano após a cirurgia.

Mantendo a visão do espectro clínico dos DROS, Passali *et al.* alertam para o seguinte: a roncopatia primária e a SAOS são um contínuo e, nessa perspetiva, os autores defendem que a AVA, em crianças com HAA e roncopatia, mesmo na ausência de eventos obstrutivos, pode constituir uma medida preventiva contra patologia com potenciais complicações. <sup>[45]</sup>

Alguns dos estudos analisados não incluem grupo de controlo. <sup>[38-43]</sup> A inclusão de um grupo de controlo é um aspeto importante a considerar em investigações futuras já que permite comparar a evolução comportamental das crianças submetidas a cirurgia com a história natural da doença. O período de tempo necessário para a resolução completa das perturbações comportamentais associadas aos DROS infantis permanece desconhecido. <sup>[46]</sup> Esteller *et al.* conduziram um estudo com período de seguimento de 1 ano e concluíram que a melhoria das perturbações comportamentais dos DROS infantis após AVA é apenas parcial. <sup>[44]</sup>

Estes dados alertam para a importância do diagnóstico precoce na prevenção da lesão neuronal irreversível, responsável pela resolução incompleta das perturbações comportamentais. Daqui decorre outro aspeto a considerar futuramente: a idade do diagnóstico. Os DROS têm um pico de incidência entre os 2 e os 8 anos de idade. Pelo contrário, a PHDA é maioritariamente diagnosticada em idade escolar. Por conseguinte, uma fração significativa das crianças com DROS investigadas por alterações comportamentais apresenta patologia de longa duração, com possibilidade de lesão neuronal irreversível. Deste modo, a comparação entre dois grupos submetidos a AVA em diferentes idades (idade pré-escolar *versus* idade escolar) poderia esclarecer o papel da cirurgia na reversão das perturbações comportamentais ligadas aos DROS infantis. Adicionalmente, avaliações seriadas a longo prazo (exemplo: anualmente, durante 5 anos após a AVA) poderiam estabelecer o período de tempo necessário para atingir o efeito terapêutico máximo. Outra problemática inerente aos estudos desenvolvidos nesta área prende-se com a subjetividade dos instrumentos de avaliação comportamental, na sua maioria baseados nas respostas fornecidas pelos cuidadores. <sup>[38-46]</sup> O modo ideal para atenuar este viés consistiria no desenvolvimento de um método objetivo para avaliar o comportamento infantil, possivelmente em colaboração com as áreas da Psicologia e da Pedopsiquiatria.

O Impacto da Adenoamigdalectomia nas Perturbações Comportamentais de Crianças com Distúrbios  
Respiratórios Obstrutivos do Sono

## 9. Conclusão

A análise dos estudos apresentados nesta revisão sistemática permite concluir que a AVA, realizada precocemente como modalidade terapêutica dos DROS em crianças com HAA, está associada a melhoria nas perturbações comportamentais características destes distúrbios - hiperatividade, impulsividade e déficit de atenção (Grau de Recomendação A).

Os efeitos benéficos desta cirurgia, neste subgrupo de pacientes, verificam-se tão precocemente como ao final de um mês e mantêm-se por, pelo menos, um ano após o tratamento - período de tempo máximo abrangido pelos estudos incluídos nesta monografia - (Grau de Recomendação C). Além disso, a melhoria comportamental não se associa a características individuais dos pacientes, indicando que todas as crianças com DROS e HAA beneficiam do efeito da cirurgia no comportamento (Grau de Recomendação A).

As evidências expostas permitem inferir que, na prática clínica, é possível que os DROS escapem ao diagnóstico e sejam confundidos com a PHDA, dada a elevada prevalência das duas entidades em crianças e a semelhança na apresentação clínica. O tratamento farmacológico da PHDA, apesar de eficaz, é prolongado e baseado em psicostimulantes, substâncias associadas a efeitos adversos preocupantes, entre os quais se destaca o potencial para abuso e dependência. Pelo contrário, em idade pediátrica, o tratamento dos DROS é maioritariamente cirúrgico, permitindo a eliminação da etiologia mais comum, a HAA.

Em conclusão, os profissionais de saúde envolvidos na prestação de cuidados a crianças devem ser alertados para a associação, solidamente estabelecida, entre os DROS e a PHDA. O reconhecimento desta associação permite que, perante a apresentação de manifestações comportamentais, se proceda à investigação de patologia respiratória durante o sono com recurso à história clínica, ao exame objetivo e, se necessário, a estudos mais detalhados como a PSG. Assim, pediatras, pedopsiquiatras e otorrinolaringologistas devem colaborar de modo a identificar precocemente crianças com PHDA que sofrem de DROS e beneficiam da realização de AVA. A intervenção prematura proporciona resolução definitiva do quadro respiratório e permite evitar o estabelecimento de alterações cerebrais irreversíveis, melhorando o comportamento da criança, sem necessidade de recurso a terapia médica prolongada.

O Impacto da Adenoamigdalectomia nas Perturbações Comportamentais de Crianças com Distúrbios  
Respiratórios Obstrutivos do Sono

## 10. Referências Bibliográficas

1. Guilleminault C, Eldridge F, Simmons F, Dement W. Sleep Apnea in Eight Children. *Pediatrics*. 1976; 58(1):23-30.
2. Guilleminault C, Korobkin R, Winkle R. A review of 50 children with obstructive sleep apnea syndrome. *Lung*. 1981; 159(1):275-287.
3. Marcus C, Brooks L, Draper A, Draper K, Gozal D, Halbower A, Jones J, Schechter M, Sheldon S, Spruyt K, Ward S, Lehmann C, Shiffman R. Diagnosis and Management of Childhood Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Pediatrics*. 2012; 130(3):576-584.
4. Chan J, Edman J, Koltai P. Obstructive Sleep Apnea in Children. *Am Fam Physician*. 2004; 69(5):1147-1154.
5. Teles R, Estevão R, Caselhos S, Silva F, Fernandes F. Protocolo orientador da consulta de SAOS da criança. *Revista Portuguesa de Otorrinolaringologia e Cirurgia Cérvico-Facial*. 2013; 51(2):87-94.
6. Chang S, Chae K. Obstructive sleep apnea syndrome in children: Epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. *Korean J Pediatr*. 2010; 53(10):863-871.
7. Ortega L, Colomina A. Trastorno por déficit de atención con hiperactividad y alteraciones del sueño. *Med Clin (Barc)*. 2006; 126(13):500-506.
8. Briars L, Todd T. A Review of Pharmacological Management of Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Pediatr Pharmacol Ther*. 2016; 21(3):192-206.
9. American Psychiatric Association. *Diagnosis and Statistical Manual of Mental Disorders*. Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013. Section II, Neurodevelopmental Disorders; p. 59-66.
10. Youssef N, Ege M, Angly S, Strauss J, Marx C. Is obstructive sleep apnea associated with ADHD? *Ann Clin Psychiatry*. 2011; 23(3):213-224.
11. Hvolby A. Associations os sleep disturbance with ADHD: implications for treatment. *Atten Defic Hyperact Disord*. 2014; 7:1-18.
12. Blesch L, McCoy B. Obstructive Sleep Apnea Mimics Attention Deficit Disorder. *J Atten Disord*. 2016; 20(1):41-42.
13. Goraya J, Cruz M, Valencia I, Kaleyias J, Khurana D, Hardison H, Marks H, Legido A, Kothare S. Sleep Study Abnormalities in Children With Attention Deficit Hyperactivity Disorder. *Pediatr Neurol*. 2009; 40(1):42-46.
14. Sedky K, Bennett D, Carvalho K. Attention deficit hyperactivity disorder and sleep disordered breathing in pediatric populations: A meta-analysis. *Sleep Med Rev*. 2013; 18(2014):349-356.
15. Delrosso L. Epidemiology and Diagnosis of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2016; 46:2-6.

16. Shekelle P, Woolf S, Eccles M, Grimshaw J. Developing clinical guidelines. *West J Med.* 1999; 170(6): 348-351.
17. Dehlink E, Tan H. Update on paediatric obstructive sleep apnoea. *J Thorac Dis.* 2016; 8(2):224-235.
18. Balbani A, Webwe S, Montovani J. Update in Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Children. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2015; 71(1):74-80.
19. Lumeng J, Chervin R. Epidemiology of Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Proc Am Thorac Soc.* 2008; 5:242-252.
20. Urquhart D, Tan H. Sleep disordered breathing at the extremes of age: infancy. *Breathe (Sheff).* 2016; 12(1):e1-e11.
21. González E, Leza I, García J, Facerías E, García A. Fisiopatología de los trastornos respiratórios del sueño en los niños. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010; 61(1):14-21.
22. McNicholas W. Sleep apnoea syndrome today: much done, more to do. *Sleep Med Rev.* 2003; 7(1):3-7.
23. Muzumdar H, Arens R. Physiological Effects of Obstructive Sleep Apnea Syndrome in Childhood. *Respir Physiol Neurobiol.* 2013; 188(3):370-382.
24. Bassetti C, Dogas Z, Peigneux P. *Sleep Medicine Textbook.* Regensburg: European Sleep Research Society; 2014. Chapter B.1, Assessment of sleep disorders and diagnostic procedures; p.95-109.
25. Cielo C, Gungor A. Treatment Options for Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care.* 2016; 46:27-33.
26. Julián E. Tratamiento quirúrgico en los trastornos respiratorios del sueño en los niños. *Acta Otorrinolaringol Esp.* 2010; 61(1):53-59.
27. Felt B, Biermann B, Christner J, Kochhar P, Harrison R. Diagnosis and Management of ADHD in Children. *Am Fam Phisicians.* 2014; 90(7):456-464.
28. Parker C. Pharmacological treatments for ADHD. *Progress in Neurology and Psychiatry.* 2013; 17(4):11-20.
29. Sharma A, Couture J. A Review of the Pathophysiology, Etiology, and Treatment of Attention-Deficit Hyperactivity Disorder (ADHD). *Ann Pharmacother.* 2014; 48(2):209-225.
30. Dopheide J. The Role of Pharmacotherapy and Managed Care Pharmacy Interventions in the Treatment of ADHD. *Am J Manag Care.* 2009; 15(5):141-150.
31. High-dose Stimulants for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Review of the Clinical Effectiveness, Safety and Guidelines [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 3 de Março de 2016. 24p.
32. Infarmed. Resumo das Características do Medicamento [Internet].2016 [atualizado em 16 de Fevereiro de 2016; citado em 11 de Dezembro de 2016]. Disponível em: [http://app10.infarmed.pt/infomed/download\\_ficheiro.php?med\\_id=597162&tipo\\_doc=rcm](http://app10.infarmed.pt/infomed/download_ficheiro.php?med_id=597162&tipo_doc=rcm)
33. Beebe D. Neurobehavioral Morbidity Associated With Disordered Breathing During Sleep in Children: A Comprehensive Review. *Sleep.* 2006; 29(9):1115-1134.

34. Gozal D. Obstructive Sleep Apnea in Children: Implications for the Developing Central Nervous System. *Semin Pediatr Neurol.* 2008; 15(2):100-106.
35. Beebe D, Gozal D. Obstructive sleep apnea and the prefrontal cortex: towards a comprehensive model linking nocturnal upper airway obstruction to daytime cognitive and behavioral deficits. *J Sleep Res.* 2002; 11:1-16.
36. Chiang A. Obstructive Sleep Apnea and Chronic Intermittent Hypoxia: A Review. *Chin J Physiol.* 2006; 49(5):234-243.
37. Yamadera W, Chiba S, Itoh H, Ozone M, Takahashi T, Sasaki M, Ushijima S, Moriyama H. Sleep architectures of obstructive sleep apnea syndrome in the young child. *Psychiatry Clin Neurosci.* 2000; 54:330-331.
38. Ahmadi M, Poorolajal J, Massomi F, Haghighi M. Effect of adenotonsillectomy on attention deficit-hyperactivity disorder in children with adenotonsillar hypertrophy: A prospective cohort study. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016; 86:193-195.
39. Jeon Y, Song J, Ahn J, Kong I, Kim J, Park G, Won T. Immediate and Sustained Improvement in Behavior and Life Quality by Adenotonsillectomy in Children With Sleep-Disordered Breathing. *Clin Exp Otorhinolaryngol.* 2016; 9(2):136-142.
40. Chung S, Hodges E, Ruzicka D, Hoban T, Garetz S, Guire K, Felt B, Dillon J, Chervin R, Giordani B. Improved behavior after adenotonsillectomy in children with higher and lower IQ. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016; 80:21-25.
41. Somuk B, Bozkurt H, Göktas G, Demir O, Gürbüzler L, Eyibilen A. Impact of adenotonsillectomy on ADHD and nocturnal enuresis in children with chronic adenotonsillar hypertrophy. *Am J Otolaryngol.* 2016; 37:27-30.
42. Amiri S, AbdollahiFakim S, Lotfi A, Bayazian G, Sohrabpour M, Hemmatjoo T. Effect of adenotonsillectomy on ADHD symptoms of children with adenotonsillar hypertrophy and sleep disordered breathing. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2015; 79:1213-1217.
43. Zojaji R, Mirzadeh M, Baf M, Khorashadzadeh M, Sabeti H. The Effect of Adenotonsillectomy on Children's Quality of Life. *Iran J Otorhinolaryngol.* 2014; 26(4):199-205.
44. Esteller E, Barceló M, Segarra F, Estivill E, Girabent-Farrés M. Alteraciones cognitivas y conductuales tras adenoamigdalectomía en el síndrome de apnea del sueño. *An Pediatr.* 2014; 80(4):214-220.
45. Passali D, Passali F, Cambi J, Bellussi L. Role of adenotonsillectomy in OSAS children and behavioural disturbance. *Otolaryngol Pol.* 2013; 67:187-191.
46. Marcus C, Moore R, Rosen C, Giordani B, Garetz S, Taylor G, Mitchell R, Amin R, Katz E, Arens R, Paruthi S, Muzumdar H, Gozal D, Thomas N, Ware J, Beebe D, Snyder K, Elden L, Sprecher R, Willging P, Jones D, Bent J, Hoban T, Chervin R, Ellenberg S, Redline S. A Randomized Trial of Adenotonsillectomy for Childhood Sleep Apnea. *N Engl J Med.* 2013; 368:2366-2376.