

CAATES

**CENTRO COLABORADOR DO SUS
AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS
& EXCELÊNCIA EM SAÚDE**

PARECER TÉCNICO-CIENTÍFICO

PTC 01/2019

**Eficácia e segurança de CPAP no tratamento
da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono
em pacientes com Síndrome de Down**

**Efficacy and safety of CPAP in the treatment of Obstructive Sleep Apnea
Syndrome in Down Syndrome patients**

**Eficacia y seguridad de CPAP para el tratamiento del Síndrome de Apnea
Obstrutiva del Sueño en pacientes con Síndrome de Down**

**Belo Horizonte
Maio - 2019**

**Faculdade de Farmácia - UFMG
Dep. de Farmácia Social
www.ccates.org.br**

**UNIVERSIDADE FEDERAL
DE MINAS GERAIS**



UFMG

2019. CCATES.

É permitida a reprodução parcial ou total desta obra, desde que citada a fonte e que não seja para venda ou qualquer fim comercial.

A responsabilidade pelos direitos autorais de textos e imagens desta obra é da área técnica. Este estudo é parte integrante do Projeto “Centro Colaborador do SUS/MG para Estudos Farmacoeconômicos e Epidemiológicos” que tem o apoio da Secretaria de Estado de Minas Gerais e tem por objetivo subsidiar a tomada de decisão, mas não expressa decisão formal para fins de incorporação no Sistema Único de Saúde (SUS).

Informações:

CENTRO COLABORADOR DO SUS: AVALIAÇÃO DE TECNOLOGIAS E EXCELÊNCIA EM SAÚDE -
CCATES

Faculdade de Farmácia UFMG

Av. Presidente Antônio Carlos 6627 Campus Pampulha

CEP: 31270-901, Belo Horizonte – MG

Tel.: (31) 3409-6394

Home Page: <http://www.ccates.org.br>

Elaboração:

Ludmila Peres Gargano

CCATES/UFMG

Ma. Marina Morgado Garcia

CCATES/UFMG

Revisão Técnica:

Prof. Augusto Afonso Guerra Júnior

Departamento Farmácia Social–

FAFAR/UFMG Coordenador

CCATES/UFMG

Prof.^a Juliana Alvares Departamento

Farmácia Social– FAFAR/UFMG

Coordenador CCATES/UFMG

DECLARAÇÃO DE POTENCIAIS CONFLITOS DE INTERESSE

Nenhum dos autores recebe qualquer patrocínio da indústria ou participa de qualquer entidade de especialidade ou de pacientes que possa representar conflitos de interesse.

RESUMO EXECUTIVO

Intensidade da recomendação: Fraca a favor da tecnologia.

Tecnologia: Aparelho de pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP).

Indicação: Tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono em pacientes com Síndrome de Down.

Caracterização da tecnologia: O CPAP é um aparelho que aplica uma pressão positiva nas vias aéreas para impedir o colapso destas estruturas e evitar o quadro de apneia obstrutiva. Normalmente, deve ser utilizado diariamente durante a noite.

Pergunta: Os aparelhos de pressão positiva contínua das vias aéreas são eficazes e seguros para o tratamento da apneia obstrutiva do sono nos pacientes com Síndrome de Down?

Busca e qualidade das evidências científicas: Foram pesquisadas as bases de dados The Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed) e LILACS. Revisões sistemáticas de ensaios clínicos randomizados, ensaios clínicos randomizados, estudos de caso-controle e estudos de coorte sobre a eficácia, efetividade e segurança dos CPAP no tratamento da apneia do sono em pacientes com Síndrome de Down. Os ensaios clínicos randomizados e as revisões sistemáticas foram avaliados segundo o sistema GRADE e os estudos observacionais segundo os parâmetros de Newcastle-Ottawa. Também buscou-se por avaliações de tecnologias em saúde (ATS) e guias terapêuticos em websites da Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no SUS (CONITEC) e de agências internacionais.

Impacto orçamentário: Foi calculado o impacto orçamentário para incorporação dos aparelhos de CPAP e BiPAP, em três diferentes cenários, numa projeção temporal de cinco anos.

Resumo dos resultados dos estudos selecionados: Foram incluídos 4 estudos, sendo: 1 ensaio clínico randomizado e 3 estudos de coorte. Apenas um estudo forneceu dados sobre a segurança do paciente, relatando os efeitos adversos do uso dos aparelhos de CPAP como

sendo leves e toleráveis. Os resultados de efetividade do tratamento foram favoráveis para os desfechos de Índice Apneia-Hipopneia, e troca gasosa noturna.

Recomendações: A gravidade da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono, quando associada às comorbidades dos pacientes com Síndrome de Down, e a alta prevalência da SAOS entre estes, gera uma urgência em se disponibilizar tratamentos eficazes e seguros para o manejo da condição. Recomenda-se fracamente a inclusão dos aparelhos de CPAP no rol de tecnologias disponibilizadas pelo SUS para os pacientes com Síndrome de Down com diagnóstico da Síndrome da Apneia do Sono moderada a grave.

ABSTRACT

Strength of Recommendations: Weak in favor of technology.

Technology: Continuous airway pressure (CPAP) apparatus.

Indication: Treatment of obstructive sleep apnea syndrome in patients with Down syndrome.

Technology Characterization: CPAP is a device that applies positive pressure into the airways to prevent collapse of these structures and prevent obstructive apnea. It is used during the night, every day.

Question: Are continuous airway pressure devices effective and safe for the treatment of obstructive sleep apnea in patients with Down Syndrome?

Search and analysis of scientific evidence: The databases Cochrane Library (via Bireme), Medline (via Pubmed) and LILACS were searched. Systematic reviews of randomized clinical trials, randomized clinical trials, case-control studies, and cohort studies on the efficacy, safety, and safety of CPAP in the treatment of sleep apnea in patients with Down's Syndrome. Randomized clinical trials and systematic reviews were evaluated according to the GRADE system and observational studies according to Newcastle-Ottawa parameters. We also sought health technology assessments (ATS) and therapeutic guides on websites of the National Commission for the Incorporation of Technologies in SUS (CONITEC) and international agencies.

Budget impact: The budgetary impact for CPAP and BiPAP equipment was calculated in three different scenarios for a five-year time horizon.

Summary of results of selected studies: Four studies were included, including: 1 randomized clinical trial and 3 cohort studies. Only one study provided data on patient safety, reporting the adverse effects of using CPAP devices as mild and tolerable. The results of treatment effectiveness were favorable for the outcomes of Apnea-Hypopnea Index, and nocturnal gas exchange.

Recommendations: The severity of Obstructive Sleep Apnea Syndrome when associated with the comorbidities of patients with Down Syndrome, and the high prevalence of OSAS among them, creates an urgency to provide effective and safe treatments for the management of the condition. It is weakly recommended that CPAP devices be included in the list of technologies offered by SUS for patients with Down Syndrome diagnosed with moderate to severe Sleep Apnea Syndrome

RESUMEN

Fuerza de las recomendaciones: Débil a favor de la tecnología.

Tecnología: Aparato de presión continua de las vías aéreas (CPAP).

Indicación: Tratamiento del síndrome de apnea obstructiva del sueño en pacientes con síndrome de down.

Caracterización de la tecnología: El CPAP es un aparato que aplica una presión positiva en las vías aéreas para impedir el colapso de estas estructuras y evitar el cuadro de la apnea obstructiva. Se utiliza durante la noche, todos los días.

Pregunta: ¿Los aparatos de presión continua de las vías aéreas son eficaces y seguros para el tratamiento de la apnea obstructiva del sueño en los pacientes con Síndrome de Down?

Búsqueda y calidad de las evidencias científicas: Se investigaron las bases de datos The Cochrane Library (vía Bireme), Medline (vía Pubmed) y LILACS. Revisión sistemática de ensayos clínicos aleatorizados, ensayos clínicos aleatorizados, estudios de caso-control y estudios de cohorte sobre la eficacia, efectividad y seguridad de los CPAP en el tratamiento de la apnea del sueño en pacientes con Síndrome de Down. Los ensayos clínicos aleatorizados y las revisiones sistemáticas se evaluaron según el sistema GRADE y los estudios observacionales según los parámetros de Newcastle-Ottawa. También se buscó por evaluaciones de tecnologías en salud (ATS) y guías terapéuticas en websites de la Comisión Nacional de Incorporación de Tecnologías en el SUS (CONITEC) y de agencias internacionales.

Impacto presupuestario: se calculó el impacto presupuestario para los aparatos de CPAP y BiPAP, en tres diferentes escenarios, en una proyección temporal de cinco años.

Resumen de los resultados de los estudios seleccionados: Se incluyeron 4 estudios, siendo: 1 ensayo clínico randomizado y 3 estudios de cohorte. Sólo un trabajo proporcionó datos sobre la seguridad del paciente, relatando los efectos adversos del uso de los aparatos de CPAP como

siendo leves y tolerables. Los resultados de efectividad del tratamiento fueron favorables para los resultados de Índice Apnea-Hipopnea, y cambio gaseoso nocturno.

Recomendaciones: La gravedad del Síndrome de la Apnea del Sueño cuando está asociada a las comorbilidades de los pacientes con Síndrome de Down, y la alta prevalencia de SAOS entre éstos, genera una urgencia en disponer de tratamientos eficaces y seguros para el manejo de la condición. Se recomienda débilmente la inclusión de los aparatos de CPAP en el rol de tecnologías disponibilizadas por el SUS para los pacientes con Síndrome de Down con diagnóstico del Síndrome de la Apnea del Sueño moderada a grave.

SUMÁRIO

1.	CONTEXTO.....	11
2.	PERGUNTA	12
3.	INTRODUÇÃO	13
3.1.	Descrição da condição clínica	13
3.2.	Aspectos epidemiológicos	14
3.3.	Diagnóstico da SAOS.....	15
3.4.	Tratamento da SAOS	17
3.4.1.	Descrição da tecnologia avaliada.....	18
3.4.2.	Descrição das alternativas terapêuticas.....	20
3.5.	Custos do tratamento e impacto orçamentário.....	22
4.	BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA.....	25
5.	CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS	26
6.	DESCRIÇÃO E RESULTADOS DOS ESTUDOS AVALIADOS	27
6.1.	Ensaio clínico randomizado	29
6.2.	Estudos de coorte.....	29
7.	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS	33
8.	AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE	35
9.	RECOMENDAÇÕES.....	36
	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	40

1. CONTEXTO

O CCATES é um núcleo de cooperação técnico-científica que integra a Rede Brasileira de Avaliação de Tecnologias de Saúde (REBRATS), e tem, dentre outras atribuições, a função de elaborar pareceres independentes a fim de subsidiar a tomada de decisão.

A alta prevalência de distúrbios respiratórios, mais especificamente, a Síndrome da Apneia do Sono (SAOS) em pessoas com Síndrome de Down, tem chamado a atenção de profissionais da saúde e familiares, dada a criticidade das consequências da SAOS. Dessa forma, o estabelecimento de protocolos clínicos com sólidas bases científicas é de extrema importância para o cuidado à saúde, dada a gravidade das possíveis complicações da SAOS quando associadas às comorbidades e condições clínicas do pacientes com SD.

Neste contexto, os aparelhos de pressão positiva contínua se apresentam como uma potencial opção de tratamento não invasiva promissora para SAOS, sendo necessário avaliar as evidências disponíveis sobre eficácia, segurança e adesão dos pacientes portadores da Síndrome de Down, ao uso de tais aparelhos.

Para tal, o CCATES elaborou o presente parecer técnico científico de caráter informativo, a fim de subsidiar futuras discussões sobre a avaliação da eficácia, segurança e efetividade dos aparelhos de pressão positiva contínua das vias aéreas no tratamento Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono em paciente com Síndrome de Down e, principalmente, auxiliar nas demais ponderações a respeito da possível inclusão da tecnologia no SUS.

Portanto, as recomendações e conclusões apresentadas não refletem, necessariamente, a opinião dos gestores do Sistema Único de Saúde. No processo de elaboração, buscou-se atender às Diretrizes Metodológicas propostas pelo Ministério da Saúde para a elaboração de pareceres técnico-científicos.

2. PERGUNTA

O objetivo deste PTC é analisar as evidências disponíveis atualmente sobre a eficácia, segurança e efetividade do uso dos Aparelhos de Pressão Positiva Contínua das vias aéreas (CPAP) no tratamento da Síndrome da Apneia do Sono em pacientes com Síndrome de Down.

Para sua elaboração, estabeleceu-se a seguinte pergunta, cuja estruturação encontra-se no Quadro 1.

Quadro 1. Eixos norteadores para elaboração da pergunta PICO

População	Pacientes com Síndrome de Down diagnosticados com a Síndrome da Apneia do Sono
Intervenção (tecnologia)	Aparelhos de pressão positiva contínua das vias aéreas
Comparações	Sem restrições
Desfechos (<i>outcomes</i>)	<p><u>Primários:</u></p> <p>Eficácia / Efetividade</p> <p>Redução do Índice Apneia-Hipopneia</p> <p>Melhora na saturação noturna de oxigênio</p> <p>Redução da hipersonolência diurna</p> <p>Segurança</p> <p>Reações adversas ao uso dos aparelhos</p> <p><u>Secundários:</u></p> <p>Adesão ao tratamento</p>

Pergunta: Os aparelhos de pressão positiva contínua das vias aéreas são eficazes, efetivos e seguros para manejo da Síndrome da Apneia do Sono em pacientes com Síndrome de Down?

3. INTRODUÇÃO

3.1. Descrição da condição clínica

A Síndrome de Down (SD) é uma cromossomopatia caracterizada pela trissomia do cromossomo 21, consequência - na grande maioria dos casos - de um erro de não-disjunção que ocorre durante o processo de meiose. Pacientes com SD geralmente apresentam determinadas características anátomo-morfológicas que os predispõem a doenças, como cardiopatia congênita, hipotonia, problemas de audição e visão, distúrbios neurológicos, distúrbios da tireoide, obesidade e envelhecimento precoce, além de distúrbios respiratórios (KORENBERG et al., 1994; MOREIRA et al., 2000).

Diversos estudos relataram diferentes distúrbios respiratórios que afetam a qualidade do sono, e identificaram uma alta prevalência da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) nesta população. Pessoas com SD são mais suscetíveis ao desenvolvimento de Distúrbios Respiratórios Obstrutivos do Sono (DRS), principalmente apneia obstrutiva do sono, quando comparado ao restante da população. Isso se dá uma vez que várias características físicas associadas à síndrome – músculos mais frouxos na garganta, hipertrofia das tonsilas palatinas e faríngeas, macroglossia, e menor passagem de ar pelas vias aéreas superiores – facilitam a ocorrência da apneia (SKOTKO et al., 2017; GOFFINSKI, 2015; MARIS et la., 2016; LEVANON *et al.*, 1999).

Outras características anátomo-estruturais e neuromusculares também podem predispor o indivíduo ao quadro de apneia, facilitando a oclusão das vias aéreas, que incluem: anormalidades craniofaciais, retrognatia mandibular e/ou maxilar, micrognatia, aumento do tecido mole e do tecido linfóide da faringe, obstrução nasal, hipotireoidismo e obesidade (JUNIOR *et al.*, 2011).

A SAOS é caracterizada por episódios repetidos de oclusão parcial ou total das vias aéreas superiores (VAS) durante o sono, o que leva à obstrução respiratória e aumento do esforço

respiratório. Tal prejuízo à ventilação pode causar despertares noturnos e redução da saturação de oxigênio frequentes, que reduzem a qualidade do sono e trazem diversos prejuízos à saúde. As principais evidências apontam o envolvimento da SAOS com o sistema cardiovascular: hipertensão arterial sistêmica, arritmias cardíacas relacionadas ao sono, angina noturna, aumento do risco cardiovascular, infarto agudo do miocárdio e acidente vascular encefálico. A maioria das crianças com SD apresentam a versão grave da SAOS, hipoventilação noturna, e predisposição ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar (MARTINS *et al.*, 2007; JEAN-LOUIS *et al.*, 2008; KADITIS *et al.*, 2017).

A SAOS também está relacionada à prejuízos no desenvolvimento cognitivo, comportamental e no aprendizado de crianças, além do risco de desenvolvimento de sequelas cardiovasculares (BEEBE *et al.*, 2010).

Segundo a *European Respiratory Society*, condições que predisõem às obstruções das VAS como anormalidades craniofaciais, distúrbios neuromusculares, acondroplastia, Síndrome de Down, entre outras, tornam prioritários o tratamento dos DRS. Além disso, devido ao caráter multifatorial da SAOS nos pacientes com SD, a responsividade à adenotonsilectomia (T&A) – principal tratamento cirúrgico – costuma ser menor, quando comparado com outras crianças (KADITIS *et al.*, 2016).

3.2. Aspectos epidemiológicos

Estima-se que a frequência da SD, no mundo, é de 1 a cada 600-800 nascimentos e, é uma das causas mais comuns de deficiências mentais e de comprometimento cognitivo. Entretanto, não foram encontrados estudos epidemiológicos que estimem a prevalência da síndrome no Brasil.

O estudo conduzido por Wu e Morris estimou a prevalência de 37.090 pessoas com SD na Inglaterra e País de Gales, no ano de 2011, o que representa 6,60 a cada 10.000 habitantes. Já nos Estados Unidos da América, a prevalência de SD estimada por De Graaf e colaboradores

(2017) é de um a cada 1.499 indivíduos. Vale ressaltar ainda que, em países onde o aborto é legalizado, a prevalência de doenças genéticas que podem ser identificadas durante o pré-natal é, geralmente, mais baixa. (WU & MORRIS, 2013; DE GRAAF et al., 2017; PARKER et al., 2010).

Segundo Skotko e colaboradores (2017), a prevalência da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) em com SD varia entre 55% a 97% (SKOTKO et al., 2017).

3.3. Diagnóstico da SAOS

A detecção da SAOS normalmente é realizada por meio de relato dos familiares ou cuidadores sobre hábitos e qualidade do sono (e possíveis sintomas), pelo exame de polissonografia (PSG), ou ainda por meio de uma monitorização cardiorespiratória (MCR). Mesmo na ausência de sintomas relacionados ao sono, 15 ou mais eventos respiratórios obstrutivos por hora, detectados pela PSG, é suficiente para o diagnóstico da SAOS. Tais eventos incluem apneias, hipopneias e despertares relacionados ao esforço respiratório (*American Academy of Sleep Medicine*, 2005; FERRE et al., 2013).

De acordo com a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono, para o diagnóstico da SAOS em adultos, é necessária a presença dos critérios A+B+D ou C+D, demonstrados na Tabela 1.

Tabela 1. Critérios diagnósticos da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) de acordo com a Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono

Critério A - Apresentar pelo menos 1 dos seguintes sintomas	<p>Episódios de sono não intencionais durante a vigília, sonolência diurna excessiva (SDE), sono não reparador, fadiga ou insônia;</p> <p>Paciente acorda com apneia, engasgos ou sobressalto;</p> <p>Parceiro relata ronco, apneias ou ambos durante sono;</p> <p>Diagnóstico de HAS, depressão, disfunção cognitiva, doença coronariana, AVC, insuficiência cardíaca, fibrilação atrial e DM2.</p>
Critério B - Polissonografia ou monitorização cardiorespiratória	<p>Presença de cinco ou mais eventos respiratórios predominantes obstrutivos (apneias obstrutivas/mistas hipopneias e esforços respiratórios associados ao despertar) por hora de sono na PSG ou por hora de monitorização na MCR;</p>

	Evidência de esforço respiratório.
Critério C - Polissonografia ou monitorização cardiorrespiratória	Presença de 15 ou mais eventos respiratórios predominantes obstrutivos (apneias obstrutivas/mistas hipopneias e esforços respiratórios associados ao despertar) por hora de sono na PSG ou por hora de monitorização na MCR;
	Evidência de esforço respiratório.
Critério D	O distúrbio não pode ser melhor explicado por outro distúrbio do sono, outras doenças, uso de medicações ou distúrbio por uso de substâncias.

Legenda: HAS: Hipertensão Arterial Sistêmica; AVE: Acidente Vascular Encefálico; DM2: Diabetes Mellitus tipo 2; PSG: Polissonografia; MCR: Monitorização Cardiorrespiratória; SDE: Sonolência Diurna Excessiva.

Fonte: BITTENCOURT e CAIXETA, 2010

Os sinais mais frequentemente observados são: roncos, engasgos ou asfixia, ruídos e pausas na respiração, inquietação no leito e relaxamento da mandíbula. Em crianças, sinais diurnos também são observados, como falta de atenção, indisposição, diminuição da memória, dos reflexos e de capacidade de organização, além de cansaço e sonolência diurna excessivos (ASHWORTH *et al.*, 2015; BEEBE *et al.*, 2010).

Embora ainda seja utilizado como método de rastreamento, o relato dos familiares é desaconselhado como método diagnóstico e apresenta pobre correlação com os resultados da PSG (BULL *et al.*, 2011).

A SAOS é classificada de acordo com a sua gravidade seguindo critérios do Índice de Apneia-Hipopneia (IAH), que é definido pela fórmula “IAH = [(número de apneias + número de hipopneias) / número de horas de sono]”. Para pacientes adultos, IAH até cinco eventos por hora é classificado como normal. Entre cinco a 15 eventos/hora é considerado leve; de 15 a 30 eventos por hora, moderado; e acima 30 eventos/hora é classificado como grave. A mensuração da gravidade da SAOS para crianças, entretanto, ainda é controversa e necessita de padronização de valores, uma vez que diferentes autores adotam medidas divergentes (BRASILEIRO, 2009).

Segundo recomendações da *European Respiratory Society*, quando avaliadas crianças com fatores de risco para SAOS, SAOS leve é frequentemente classificada como IAH entre um e cinco eventos por hora, moderado quando IAH for maior que cinco e menor que 10, e grave quando IAH for maior que 10 eventos por hora (KADITIS 2017).

3.4. Tratamento da SAOS

As opções de tratamento para SAOS em crianças são diversas e dependem do quadro clínico de cada indivíduo. Os mais comuns incluem intervenções cirúrgicas e uso de aparelhos de pressão positiva contínua. Outras medidas clínicas podem ser adotadas, tais como a terapia posicional, tratamento de rinite alérgica, medidas antirrefluxo, dentre outros (HADDAD e BITTENCOURT, 2013).

A perda de peso também pode ser recomendada para pacientes com sobrepeso, seja através de cirurgias bariátricas ou de dietas de baixas calorias. O exercício físico é considerado como auxiliar, visto que não há evidências da sua efetividade como tratamento único (BITTENCOURT *et al.*, 2009; HADDAD e BITTENCOURT, 2013). Já os exercícios orofaríngeos (movimentação da musculatura envolvendo a língua, o palato mole e a parede lateral da faringe) mostrou-se benéfica em pacientes com SAOS moderada (ZANCANELLA *et al.*, 2014). Outras abordagens podem envolver tratamentos ortopédicos, ortodontia facial e estimulação do nervo hipoglosso (Quadro 2).

Quadro 2. Opções de tratamento disponíveis para SAOS

Tipo de tratamento	Recomendações	Descrição
Medidas comportamentais	Terapias complementares no tratamento da SAOS	Evitar ingestão de bebidas alcoólicas e sedativos, cessar tabagismo e evitar privação de sono.
Tratamento farmacológico	Ausências de evidências consistentes; recomenda-se considerar sintomas e comorbidades relacionadas à SAOS	Esteroides nasais ou intraorais e hormônios tireoideanos.

Pressão positiva contínua das vias aéreas (CPAP – do inglês <i>Continuous Positive Airway Pressure</i>)	SAOS moderada a grave; pacientes não candidatos ao tratamento cirúrgico.	Uso de máscaras nasais, orais ou oronasais, conectadas a um aparelho que fornece pressão positivas às vias aéreas; uso mínimo de 4hr/noite.
Aparelhos intraorais (AIO)	Ronco primário e SAOS leve; ou SAOS moderada a grave cujo paciente não tolerou CPAP.	Aparelhos de avanço mandibular e dispositivos de retenção lingual
Intervenções cirúrgicas	SAOS moderada a grave	Modificação dos tecidos moles responsáveis pela obstrução.

Fonte: HADDAD e BITTENCOURT (2013)

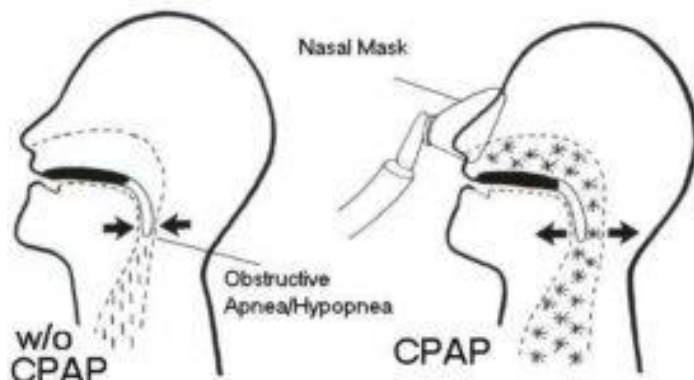
Tendo em vista a falta de evidências para tratamentos farmacológicos e medidas comportamentais, e o risco associado aos procedimentos cirúrgicos, os dispositivos de pressão positiva contínua tem chamado a atenção como opção de tratamento não invasivo, e tem mostrado melhoras significativas para o manejo da SAOS em diversos pacientes (PATEL *et al.*, 2003). Todavia, a efetividade e a segurança do CPAP para os pacientes com Síndrome de Down não está bem elucidada.

3.4.1. Descrição da tecnologia avaliada

O primeiro aparelho de Pressão Positiva de Vias Aéreas (PAP – do inglês *Positive Airway Pressure*) foi desenvolvido em 1981, por Sullivan e colaboradores, que descreveram sua eficácia no tratamento de SAOS (Sullivan *et al.*, 1981). O PAP age evitando o colapso das vias aéreas ao formar um “coxim pneumático” fornecendo uma pressão positiva.

O aparelho consiste em uma máscara – facial, nasal, oronasal ou intranasal conectado a um dispositivo que, quando conectado a uma fonte de energia, aspira ar do ambiente, filtra e o envia ao paciente através de um tubo flexível. Esse fluxo de ar fornece uma pressão fixa (geralmente de 5 a 13 cmH₂O) e específica para cada paciente, segundo os parâmetros registrados no próprio aparelho (titulação da pressão) (SILVA e PACHITO, 2006). A **Figura 1** ilustra o funcionamento do aparelho ao fornecer a pressão nas vias aéreas.

Figura 1 – Funcionamento dos aparelhos de pressão positiva das vias aéreas: a pressão exercida evita a oclusão da região retropalato e retroglótica durante o fluxo inspiratório.



Fonte: <http://www.curaflow.uci.design/link-how-cpap-works/>. Acesso em 27/04/2018

Em condições normais de respiração, durante a inspiração, uma pressão intratorácica negativa (de sucção) se distribui pelas vias aéreas. Entretanto, a permeabilidade e o tamanho das Vias Aéreas Superiores (VAS) permanecem inalterados devido ao equilíbrio entre a pressão que tende a colapsar a faringe e as forças musculares de dilatação que impedem que isso ocorra. Durante os DRS, tais forças, atuam de forma desajustada, permitindo o colapso das vias aéreas em um ou mais pontos susceptíveis (MARTINS *et al.*, 2007).

O PAP fornece então a pressão positiva necessária para compensar as forças de sucção, impedindo a vibração de estruturas moles da faringe – evitando o ronco – e o colapso das paredes musculares faringeanas – evitando a ocorrência das apneias e hipopneias.

O PAP mais comum oferece uma pressão contínua, por isso, é denominado CPAP (*Continuous Positive Airway Pressure*). Variações do aparelho foram desenvolvidas nas últimas décadas como tentativas de melhorar o conforto e aumentar a adesão ao uso. O Bi-PAP, ou bilevel, que utiliza níveis de pressão diferentes para inspiração e expiração, são indicados nos casos onde se faz necessário maior pressão do que a fornecida pelo CPAP, geralmente aplicados em pacientes obesos hipercapneicos¹. Outra opção são os aparelhos denominados Auto-CPAP. Estes possuem

¹ caracterizados por níveis aumentados de CO₂ no sangue

ajuste automático dos níveis de pressão, sendo utilizados em situações específicas. Segundo a Associação Brasileira do Sono, o CPAP é o dispositivo de primeira escolha, quando comparado ao Bi-PAP ou o Auto-CPAP devido a maior experiência de uso clínico, menor custo e equivalência de desfechos (HADDAD & BITTENCOURT, 2013; SILVA e PACHITO, 2006).

O uso do aparelho, nos pacientes típicos, é considerado por alguns pesquisadores como primeira opção de tratamento nos casos de SAOS. Mostra-se eficaz na melhoria dos sintomas, reduz a sonolência diurna, reduz os Índices de Apneia-Hipoapneia (IAH), melhora a qualidade de vida em questionários específicos, reduz o tempo de reação a estímulos em testes automobilísticos nos pacientes com SAOS, em comparação com placebo, além de reduzir complicações cardiovasculares (BITTENCOURT *et al.*, 2009; ZANCANELLA *et al.*, 2014).

Uma das grandes vantagens parece ser oferecer eficácia e alívio imediatos aos quadros obstrutivos. Entretanto, fatores comportamentais representam um empecilho do uso de CPAP em crianças com SD, uma vez que exige preparação e aceitação do aparelho por parte do paciente e dos pais (HILL, 2016).

As falhas no uso de CPAP na população em geral devem-se, em sua grande maioria, a baixa adesão, retardo mental e grau de obstrução pelas amídalas e tonsilas. Outros aspectos negativos são relacionados ao tempo de uso do aparelho, pressupondo o uso vitalício do CPAP, durante 70% das noites, por 4 horas/noite (CRAWFORD *et al.*, 2014).

3.4.2. Descrição das alternativas terapêuticas

A escolha do tratamento para manejo da SAOS deve, levar em conta, os principais fatores relacionados com a obstrução das VAS em cada paciente. Nos pacientes cujas tonsilas palatinas e faríngeas encontram-se hipertrofiadas, a intervenção cirúrgica para redução dessas estruturas é, normalmente, a primeira opção de tratamento. Entretanto, estudos têm demonstrado baixas taxas de cura e que falhas nesses tratamentos são cada vez mais comuns. Especialmente para pacientes com SD, a adenoidectomia e/ou tonsilectomia tem apresentado resultados limitados: apesar de melhora significativa, grande parte dos pacientes apresentam SAOS persistente,

necessitando de suporte com CPAP ou Ventilação Não-Invasiva (VNI) pós-cirúrgica. Para pacientes que apresentam anomalias craniofaciais estão recomendadas cirurgias ortognáticas ou tratamentos ortodônticos (DUDOIGNON et al., 2017; ZANCANELLA et al., 2014; WITMANS e YOUNG, 2011).

O tratamento farmacológico com corticoides intranasais é considerado ineficiente para controle da SAOS. Entretanto, para pacientes com hipotireoidismo ou acromegalia, o tratamento farmacológico com reposição hormonal de hormônio tireoidiano e supressão da secreção do GH mostra-se efetivo para os desfechos relacionados à qualidade do sono, como IAH (ZANCANELLA et al., 2014).

Os aparelhos intraorais (AIO) são dispositivos customizados de materiais e modelos diversos, utilizados na cavidade oral durante o sono, que modificam a posição da mandíbula, língua e outras estruturas, podendo ser do tipo avanço mandibular ou retentor lingual. São alternativas terapêuticas para o tratamento da SAOS leve a moderada. Os AIO de avanço mandibular proporcionam melhora nos desfechos de IAH, sonolência e pressão arterial. São utilizados em casos de não adaptação ao CPAP, já que são menos eficientes que este último, mas apresentam melhor aceitação. Os efeitos colaterais relatados são frequentes, entretanto, leves (ZANCANELLA et al., 2014).

Dentre os tratamentos médicos, também são encontrados relatos de suplementação noturna de oxigênio. Embora alguns estudos tenham mostrado efeitos favoráveis na oxigenação, os resultados para tratamento de apneias, hipopneias e sonolência subjetiva foram inconsistentes (MORGENTHALER et al., 2008).

3.5. Custos do tratamento e impacto orçamentário

Para estimar o custo do tratamento, no dia 14 de agosto de 2018 foi realizada uma busca no Painel de Preços, disponível no site do Ministério do Planejamento, Desenvolvimento e Gestão, para os anos de 2017 e 2018, para os itens descritos no **Quadro 3**.

Quadro 3. Estimativa do custo de tratamento com aparelho CPAP e BiPAP

Item	Descritivo	Faixa de preço	Preço médio
Sistema CPAP	SISTEMA CPAP, COMPONENTES COMPRESSOR FAIXA PRESSÃO 4 A 20 CM H2O, APLICAÇÃO CONTÍNUO, OUTROS COMPONENTES 5 CIRCUITOS, 5 FILTROS, 8 MÁSCARAS SILICONE, ACESSÓRIOS BATERIA AUTONOMIA MÍN. 6 H, BOLSA TRANSPORTE, CARACTERÍSTICAS ADICIONAIS UMIDIFICADOR AQUECIDO, RUÍDO MÁXIMO 32 DB	R\$ 1.835,00 a R\$ 3.200,00	R\$ 2.458,00

Foi calculado o impacto orçamentário da incorporação do CPAP no rol de tecnologias contempladas pelo SUS, para tratamento da SAOS em pacientes com Síndrome de Down. Para cálculo da população a ser atendida, foi utilizada a prevalência de SD estimada por De Graaf e colaboradores (2017) nos Estados Unidos – um a cada 1.499 indivíduos. Cabe ressaltar que essa é uma medida conservadora utilizada na ausência de dados brasileiros, tendo em vista que fatores como cobertura da assistência pré-natal, legalização da interrupção da gravidez, e desenvolvimento socioeconômico do país, geralmente, afetam a prevalência da Síndrome de Down. A porcentagem da população elegível foi de 86%, correspondendo às faixas etárias entre 0 e 59 anos. Para estimar a população afetada pela condição obstrutiva respiratória a ser tratada, foi utilizada a prevalência de 55% de SAOS nos portadores da SD (DE GRAAF et al., 2017; LOANE et al., 2013; SKOTKO et al., 2017).

Para o ajuste populacional, numa projeção temporal de cinco anos, foram utilizados dados disponíveis no site do IBGE, e utilizada a incidência anual de 1 a cada 700 nascidos vivos no Brasil (BRASIL, 2012).

Quadro 4. Estimativa da população a ser tratada numa projeção de cinco anos

Ano	População Brasileira	Novos casos de pacientes com SD e SAOS	Total de casos de pacientes com SD e SAOS
2019	210.147.125	-	66.598
2020	211.755.692	1.097	67.695
2021	213.317.639	1.064	68.759
2022	214.828.540	1.028	69.787
2023	216.284.269	988	70.775

Foram considerados três cenários de difusão da tecnologia, sendo o primeiro no qual todos os pacientes com SD diagnosticados com SAOS utilizarão o aparelho e os demais cenários com market share variando de 30 a 50% e de 50 a 70% (**Quadro 5**).

Quadro 5. Market Share nos três cenários propostos

	2019	2020	2021	2022	2023
Cenário 1	100%	100%	100%	100%	100%
Cenário 2	30%	35%	40%	45%	50%
Cenário 3	50%	55%	60%	65%	70%

Não foram adicionados ao impacto orçamentário os custos indiretos, considerados como responsabilidade das famílias beneficiadas, tais como: manutenção e limpeza periódica dos aparelhos, reposição das máscaras anualmente, ou outras peças em casos de danos, troca periódica de filtro, e outras recomendações do fabricante. Também não foram considerados ajustes para inflação e os custos evitados. Os resultados calculados do impacto orçamentário estão descritos no **Quadro 6**.

Quadro 6. Impacto orçamentário em cada cenário proposto numa projeção de cinco anos.

Ano	Cenário 1	Cenário 2	Cenário 3
2019	R\$ 163.697.208,99	R\$ 49.109.162,70	R\$ 81.848.604,50

2020	R\$ 2.697.343,87	R\$ 944.070,35	R\$ 1.483.539,13
2021	R\$ 2.615.656,66	R\$ 1.046.262,66	R\$ 1.569.394,00
2022	R\$ 2.525.990,54	R\$ 1.136.695,74	R\$ 1.641.893,85
2023	R\$ 2.428.971,17	R\$ 1.214.485,58	R\$ 1.700.279,82
Total	R\$ 173.965.171,23	R\$ 53.450.677,04	R\$ 88.243.711,29

4. BASES DE DADOS E ESTRATÉGIAS DE BUSCA

Foi realizada uma busca de artigos relevantes publicados até fevereiro de 2018 nas bases de dados MEDLINE (Pubmed), Cochrane Libray e Literatura Latino-americana e do Caribe em Ciências da Saúde (LILACS) (Quadro 7).

Quadro 7 – Estratégias de busca

Base de dados	Busca de termos
PubMed	<p>((((((((((("Down Syndrome"[Mesh]) OR Syndrome, Down) OR Mongolism) OR Trisomy 21) OR 47, XX, +21) OR 47, XY, +21) OR Down's Syndrome) OR Downs Syndrome) OR Syndrome, Down's) OR Trisomy G) OR Trisomy 21, Mitotic Nondisjunction) OR Down Syndrome, Partial Trisomy 21) OR Partial Trisomy 21 Down Syndrome) OR Trisomy 21, Meiotic Nondisjunction)) AND (((((((((((Continuous Positive Airway Pressure[MeSH Terms]) OR CPAP ventilation) OR ventilation, CPAP) OR Biphasic Continuous Positive Airway Pressure) OR Bilevel Continuous Positive Airway Pressure) OR Nasal Continuous Positive Airway Pressure) OR nCPAP Ventilation) OR Ventilation, nCPAP) OR Airway Pressure Release Ventilation) OR APRV Ventilation Mode) OR APRV Ventilation Modes) OR Ventilation Mode, APRV) OR Ventilation Modes, APRV)</p>
Cochrane	<p>#1: MeSH descriptor: [Down Syndrome] explode all trees; #2: Down Syndrome (Word variations have been searched); #3: #1 or #2; #4 MeSH descriptor: [Continuous Positive Airway Pressure] explode all trees; #5:"continuous positive airway pressure" (Word variations have been searched); #6: #4 or #5; #7: #6 and #3.</p>
LILACS	<p>((((((((((("DOWN SYNDROME") or "SYNDROME, DOWN") or "MONGOLISM") or "TRISOMY 21") or "DOWN'S SYNDROME") or "DOWNS SYNDROME") or "SYNDROME, DOWN'S") or "TRISOMY G") or "TRISOMY 21, MITOTIC NONDISJUNCTION") or "DOWN SYNDROME, PARTIAL TRISOMY 21") or "PARTIAL TRISOMY 21 DOWN SYNDROME") or "TRISOMY 21, MEIOTIC NONDISJUNCTION" [Palavras] and (((((((("CPAP" or "CPAP VENTILATION") or "CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE") or "VENTILATION MODE, APRV" or "VENTILATION, CPAP") or "NON INVASIVE VENTILATION") or "APRV" or "APRV VENTILATION MODE") or "BILEVEL CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE") or "CONTINUOUS POSITIVE AIRWAY PRESSURE" " [Palavras]</p>

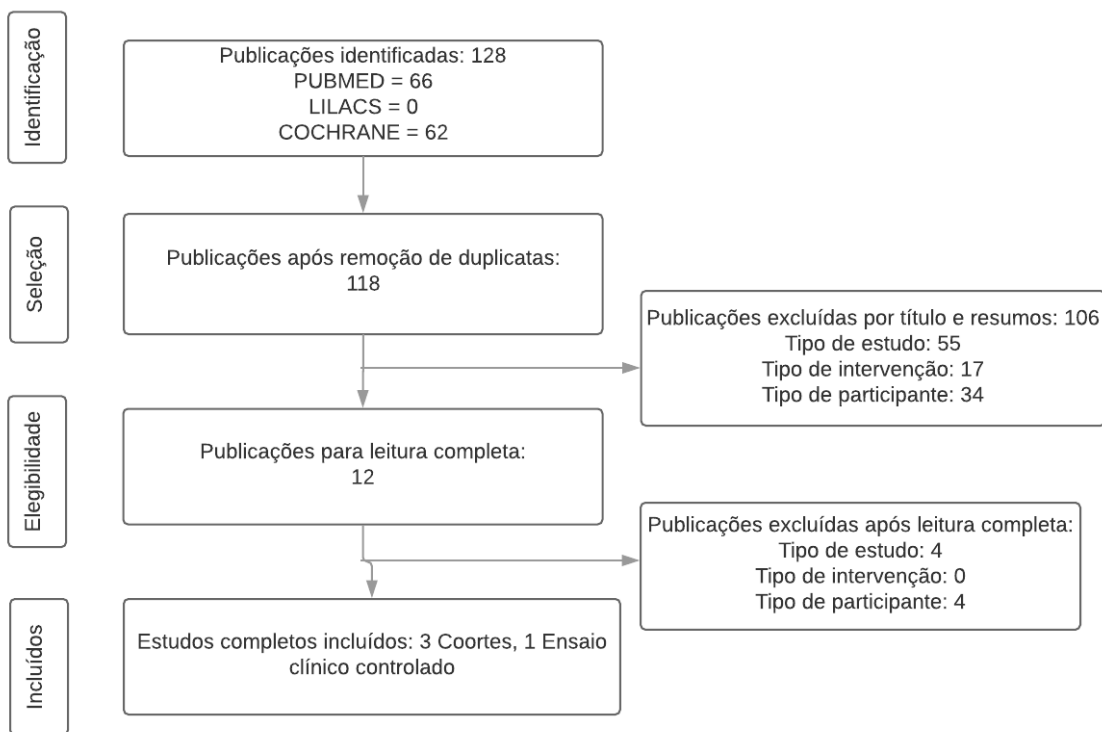
5. CRITÉRIOS DE SELEÇÃO DOS ESTUDOS

Critérios de inclusão: estudos de revisões sistemáticas com ou sem meta-análise, ensaios clínicos, coortes prospectivas ou retrospectivas e estudos de caso-controle que investigassem eficácia, efetividade, segurança e adesão ao uso de CPAP para tratamento da SAOS em indivíduos com SD.

Critérios de exclusão: relatos de caso e séries de casos, revisões não sistemáticas, estudos realizados apenas com pacientes típicos (que não apresentam SD) e estudos que não estratificavam os resultados para pacientes com SD.

Foram pesquisados e analisados os protocolos e diretrizes da Associação Brasileira do Sono da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia e *American Academy of Sleep Medicine*.

Figura 1. Seleção dos estudos incluídos na revisão



6. DESCRIÇÃO E RESULTADOS DOS ESTUDOS AVALIADOS

Foram incluídos 4 estudos neste PTC, sendo: 3 estudos de coorte e 1 ensaio clínico. Os estudos estão descritos a seguir e seus resultados estão apresentados na **Tabela 2**.

Tabela 2. Resumo dos resultados dos principais desfechos avaliados nos estudos incluídos para avaliação da eficácia do uso dos aparelhos de pressão positiva contínua em comparação com placebo, nenhuma intervenção ou intervenção cirúrgica no tratamento da SAOS em pacientes com Síndrome de Down.

Tipo de Estudo	Principais desfechos						
	Estudo	Tecnologia comparada	IAH	Sonolência (ESS-C)	OSA-18	Troca de gases noturna	Desfechos cardiovasculares
Ensaio Clínico	Konstantinopoulou et al. 2016	Placebo (CPAP simulado)	Favorece CPAP	NS	-	-	NS
	Dudoignon et al., 2017	Intervenção cirúrgica	-	-	-	Favorece CPAP	-
Coortes retrospectivas	Rosen, 2010	Oxigenação noturna complementar ou intervenção cirúrgica	Favorece CPAP*	-	-	-	-
	Sudarsan et al, 2014	Intervenção cirúrgica	Intervenções apresentaram resultados favoráveis comparáveis	Intervenções apresentaram resultados favoráveis comparáveis	Intervenções apresentaram resultados favoráveis comparáveis	-	-

Legenda: CPAP: Continuous Positive Airway Pressure; ESS-C: Escala de Sonolência de Epworth (do inglês Epworth Sleepiness Scale) adaptada para crianças; IAH: Índice Apneia-Hipopneia; NS: não significativo; OSA-18: Questionário de Qualidade de Vida para crianças com Apnéia Obstrutiva do Sono (do inglês Quality-of-Life Questionnaire for children with Obstructive Sleep Apnea)

**resultados dos desfechos não foram descritos*

6.1. Ensaio clínico randomizado

O estudo randomizado duplo cego de Konstantinopoulou e colaboradores (2016) recrutou 27 participantes com síndrome de Down, com idade entre oito e 19 anos. Destes, foram randomizados 20 pacientes que tiveram diagnóstico confirmado para SAOS e que já haviam realizado adenotonsilectomia (T&A) em dois grupos: CPAP real e CPAP simulado (aparelho sem oferecer pressão positiva), visando avaliar os efeitos cardiovasculares do tratamento.

Durante o primeiro mês de uso foi realizada uma intensa terapia comportamental com psicólogo pediatra, focando na adesão dos participantes ao CPAP. Os autores relatam a adesão ao tratamento como “subótima”, apesar de não apresentar-se muito menor que 3hrs/noite, e que melhores desfechos poderiam ser obtidos se tal fator fosse otimizado. O CPAP mostrou-se efetivo na redução do IAH, porém não foram observados resultados significativos nos desfechos cardiovasculares e na sonolência. A duração do uso real de CPAP foi inversamente associada à mudança de E / e 'mitral lateral ($rs = -0,48$, $p = 0,044$), mas houve uma correlação positiva com o escore z de massa do ventrículo esquerdo (VE) ($rs = 0,54$, $p = 0,018$).

O estudo, no entanto, apresenta algumas limitações, tais como: o tempo de acompanhamento que foi de apenas quatro meses. Além disso, o tamanho da amostra estudada foi pequeno.

6.2. Estudos de coorte

Dudoignon e colaboradores (2017) realizaram uma coorte retrospectiva com crianças com síndrome de Down, na qual foram analisados exames de poligrafia e troca gasosa noturna de 57 pacientes. Destes, 26 apresentaram resultados anormais ou inconclusivos dos exames e tratados de acordo com avaliação médica e gravidade da situação. Oito pacientes com SAOS grave (IAH>10 eventos/hora) prosseguiram para cirurgia das vias aéreas superiores (VAS), um realizou cirurgia cardíaca e dezessete realizaram tratamento com CPAP ou ventilação não-invasiva (VNI). O CPAP/VNI foi

definido com método de tratamento para pacientes cujo tratamento cirúrgico não estava indicado ou para pacientes com IAH>10 episódios/hora, apesar do tratamento cirúrgico. Os resultados apresentados pelos autores confirmaram a alta prevalência e gravidade da SAOS nessa população e concluíram que, para pacientes com trissomia 21, as cirurgias de trato respiratório superior possuem eficácia limitada na prevenção e cura da SAOS: dos oito pacientes que realizaram cirurgia das VAS, dois (33%) necessitaram de CPAP como suporte pós-cirúrgico.

Além disso, o grupo de pacientes utilizando CPAP/VNI demonstrou melhora significativa na troca de gases noturna, apresentando-se como método efetivo para tratamento da SAOS e hipoventilação alveolar, além de ser uma opção de tratamento efetivo em casos de SAOS persistente à intervenção cirúrgica.

Pacientes com síndrome de Down ou outras deficiências intelectuais (DI) são mais passíveis de apresentar baixa adesão ou recusa ao uso do CPAP, principalmente devido aos distúrbios comportamentais e comprometimento neurocognitivo. Apesar disso, o estudo relatou excelente adesão ao CPAP (uso do aparelho >4 horas/noite) para 9 dos 11 pacientes dos quais se tinham informações disponíveis sobre adesão.

Os autores pontuaram ainda que bons níveis de adesão podem ser obtidos por meio de um treinamento adequado com pais e pacientes – ajustado por idade mental, cognição e cooperação – e uma equipe pediátrica com experiência em educação terapêutica ao uso dos aparelhos respiratórios.

O estudo possui diversas limitações, a saber: o exame diagnóstico utilizado foi poligrafia noturna e não polissonografia (PSG), que pode ter subestimado o número de hipopneias e foram obtidas informações sobre a adesão de apenas 11 pacientes.

O estudo de Surdasan e colaboradores (2014) compara a eficácia de adenotensilectomia (T&A) versus CPAP em pacientes com SD e Mucopolissacaridoses (MPS), por meio de uma coorte prospectiva. Um total de 124 pacientes realizou o exame de PSG, e destes, 80 pacientes diagnosticados com SAOS foram avaliados.

Ambos os grupos de tratamento – T&A e CPAP – apresentaram resultados significativos e comparáveis de eficácia. Enquanto o CPAP permitiu uma melhora imediata, o grupo T&A apresentou melhora gradual progressiva. Os resultados apontam taxa de cura (IAH<1) de 91,89% no grupo T&A e 86,11% para o grupo CPAP.

Surdasan *et al.* (2014) relatam complicações para ambos os tratamentos: hemorragia secundária no grupo T&A e *rash* cutâneos no dorso nasal no grupo CPAP. Além disso, 8,1% dos pacientes que foram submetidos à cirurgia desenvolveram hipertrofia compensatória das tonsilas linguais. Para tais pacientes, foi oferecido suporte com CPAP para alívio da obstrução.

O estudo avaliou pacientes com Síndrome de Down e MPS em conjunto, o que pode apresentar uma fonte de viés, já que tais grupos de pacientes apresentam características anatômicas e fisiológicas muito distintas.

O estudo retrospectivo de Rosen (2010) analisou todas as crianças com SD abaixo de dois anos que realizaram o estudo de PSG em um hospital. Foram avaliados 16 pacientes diagnosticados com SAOS, dos quais seis foram submetidos ao tratamento com CPAP. Dos demais pacientes, três perderam acompanhamento, um foi tratado com oxigenação noturna complementar e seis realizaram adenoidectomia e/ou tonsilectomia.

O estudo relata que três pacientes do grupo CPAP apresentaram cura espontânea do quadro da SAOS: dois deles após cinco meses e outro, após 10 meses. O autor relata os achados clínicos destes de forma individual, e os resultados dos demais participantes não são descritos no trabalho. Além disso, nenhuma comparação foi apresentada.

O autor discute sobre possível melhora espontânea devido ao aumento relativo no tônus muscular, redução do refluxo gastroesofágico, aumento do calibre e enrijecimento das vias aéreas superiores. Tais mudanças teriam superado o efeito negativo do crescimento do tecido linfóide das vias aéreas. No entanto, o trabalho não

descreve os resultados dos demais pacientes tratados com CPAP, ou com outras intervenções, sendo uma limitação importante.

7. AVALIAÇÃO DA QUALIDADE METODOLÓGICA DOS ESTUDOS

Não foi possível avaliar a qualidade da evidência gerada para o desfecho de redução do Índice Apneia-Hipopneia, já que os dados apresentados em alguns dos estudos encontravam-se incompletos ou não descritos quantitativamente. Dessa forma, foi avaliada apenas a qualidade metodológica e o risco de viés dos estudos incluídos neste parecer.

Para avaliação dos estudos de coorte foi utilizada a escala de Newcastle-Ottawa baseado no sistema de estrelas (**Quadro 8**). Todos os três estudos observacionais incluídos apresentaram qualidade metodológica baixa. Os estudos são julgados nas categorias: seleção, comparabilidade e desfechos, sendo que as categorias “seleção” e “desfechos” poderiam receber no máximo uma estrela (*) para cada subitem numerado; a categoria “comparabilidade” poderia receber no máximo duas estrelas. A pontuação total máxima possível é de nove estrelas, e escores acima de seis estrelas são indicativos de alta qualidade metodológica (WELLS et al., 2009).

Quadro 8. Parâmetros para avaliação da qualidade dos estudos observacionais do tipo coorte incluídos, segundo Newcastle-Ottawa.

Parâmetros		Dudoignon et al., 2017	Surdasan et al., 2014	Rosen, 2010
Seleção	1. Representatividade do grupo exposto na coorte	-	-	-
	2. Representatividade do grupo não exposto na coorte	*	*	*
	3. Determinação da exposição ou intervenção	*	*	-
	4. Demonstração de que o desfecho não estava presente no início do estudo	*	*	*
Comparabilidade	5. Comparabilidade das coortes com base no desenho do estudo ou análise	-	-	-
Desfecho	6. Avaliação do desfecho	*	*	-
	7. O acompanhamento durou o tempo necessário para a ocorrência do desfecho?	*	*	-
	8. Adequação do acompanhamento	*	*	-
Total		6	6	2

Para o ensaio clínico foi utilizada a ferramenta *Cochrane Risk of Bias* e o risco de viés de Konstantinopoulou (2016) foi classificado com alto (**Quadro 9**).

Quadro 9. Risco de viés segundo critérios de *Cochrane Risk of Bias Tool* para o ensaio clínico incluído

Domínio	Risco de viés
Geração de sequência aleatória	Não descrito
Encobrimento de alocação	Não descrito
Relato seletivo de desfecho	Baixo
Cegamento (participantes e pessoal)	Alto
Cegamento (avaliação do resultado)	Alto
Dados de resultados incompletos	Baixo
Outras fontes de viés	Alto

8. AVALIAÇÕES DE TECNOLOGIAS EM SAÚDE

Em 2017, a *European Respiratory Society Task Force* publicou o “*ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1- to 23-month-old children*”. Foram realizadas buscas sistemáticas na literatura visando responder uma série de questões relevantes no contexto de diagnóstico e tratamento dos DRS levantadas por especialistas. A qualidade metodológica dos artigos encontrados foi graduada de acordo com a classificação do Manual de Processo de Diretrizes da Prática Clínica da Academia Americana de Neurologia.

Crianças de um a 23 meses com comorbidades – incluindo síndrome de Down – e pacientes pediátricos com SAOS grave apresentam alta prevalência (20-65%) de doença residual após intervenção cirúrgica (adenotonsilectomia). Para pacientes com comorbidades, o uso de CPAP é recomendado para SAOS moderada a grave (Kaditis *et al.* 2017).

O CPAP tem sido usado como suporte a SAOS persistente após adenotonsilectomia (T&A) ou como primeira linha de tratamento para pacientes que não apresentam hipertrofia das tonsilas palatinas e faríngeas. Diversos tratamentos cirúrgicos têm sido realizados, entretanto, intervenções para esse grupo de pacientes ainda são baseadas em evidências de baixa qualidade (Kaditis *et al.* 2017).

9. RECOMENDAÇÕES

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono é uma doença crônica, de caráter multifatorial, que afeta grande parte da população com Síndrome de Down e traz vários impactos negativos na saúde e qualidade de vida destes pacientes. Além da SAOS, pessoas com SD apresentam diversas outras comorbidades, por isso, é de extrema importância o cuidado em saúde desenvolvido por equipes multidisciplinares capacitadas e a consolidação de evidências que suportem a tomada de decisões seguras, eficazes e efetivas para o manejo da SAOS nestes pacientes. No entanto, não foram encontrados Protocolos Clínicos e Diretrizes Terapêuticas que norteiem o tratamento da apneia do sono para os pacientes com Síndrome de Down.

Estudos que avaliem as melhores alternativas terapêuticas para manejo da SAOS nas pessoas com SD ainda são escassos e de baixa qualidade metodológica. Intervenções cirúrgicas têm demonstrado melhora no quadro clínico e são consideradas a primeira opção para a grande maioria, uma vez que a hipertrofia das tonsilas palatinas é muito frequente nestes pacientes e é um dos maiores fatores para obstrução das vias aéreas. Entretanto, os resultados são limitados: os pacientes tendem a desenvolver hipertrofia compensativa das tonsilas após a remoção cirúrgica e necessitam de suporte com aparelhos de CPAP ou com ventilação não-invasiva (Surdasan et al., 2014).

Apesar do conceito de cura da SAOS não ser bem estabelecido entre os estudos, bem como os desfechos de interesse padronizados, os resultados de eficácia do tratamento com CPAP são favoráveis para os desfechos diretamente relacionados à qualidade do sono, como Índice de Apneia-Hipopneia e troca de gases noturna (Konstantinopoulou et al. 2016; Dudoignon et al., 2017; Rosen, 2010). Para desfechos secundários, como alterações cardiovasculares, não foram encontrados resultados significativos (Konstantinopoulou et al. 2016).

A revisão sistemática de Kaditis e colaboradores (2017) foi produzida por um Grupo de Trabalho da Sociedade Respiratória Europeia com objetivo de resumir as evidências e a prática atual sobre o diagnóstico e manejo dos distúrbios respiratórios do sono em crianças de 1 a 23 meses, e aborda os estudos relacionados aos pacientes com

comorbidades, incluindo aqueles com SD. O estudo descreve que o tratamento da SAOS é prioridade para os pacientes com acondroplasia, Síndrome de Beckwith–Wiedemann, malformação de Chiari, Síndrome de Down, mucopolissacaridoses e Síndrome de Prader-Willi.

As principais recomendações sumarizadas no trabalho, relacionadas com a questão de pesquisa do presente PTC são: (1) as intervenções de tratamento devem ser individualizadas de acordo com a etiologia, gravidade e morbidade; (2) endoscopia das vias aéreas superiores podem auxiliar a escolha da intervenção; (3) eficácia dos medicamentos antirrefluxo não está clara; (4) pacientes que apresentam hipertrofia das tonsilas faríngeas e palatinas (pode estar presente hipoplasia do terço médio da face ou outras anomalias) podem se beneficiar das intervenções cirúrgicas (adenoidectomia e/ou tonsilectomia); (5) CPAP ou pressão positiva não-invasiva: recomendada para SAOS moderada a grave (laringomalácia; hipoplasia do terço médio da face ou mandibular; paralisia cerebral; atrofia muscular espinhal; acondroplasia; Síndrome de Down; mucopolissacaridoses); (7) pacientes com SD podem necessitar de intervenções combinadas (adenoidectomia e/ou tonsilectomia; supraglotoplastia; CPAP) (Kaditis et al., 2017).

Apenas um estudo relatou reações adversas ao uso do CPAP: rash cutâneo no dorso nasal causado pela máscara (Surdasan et al., 2014). Estudo realizado por Marcus *et al.* (1995) relata alguns efeitos adversos apresentados pelos pacientes, incluindo: sintomas nasais como congestão, ressecamento ou rinorréia – e aumento de secreções orais em crianças com algum retardo mental. Foram descritos ainda alguns sintomas relacionados ao encaixe da máscara, incluindo irritação nos olhos, conjuntivite, dermatite e ulcerações na pele (Marcus *et al.*, 1995). Vale ressaltar que estão disponíveis diferentes interfaces do CPAP, podendo ser escolhida a que melhor se adapta ao paciente, e que, para pacientes típicos, nenhum risco maior foi observado para segurança ao uso de ventilação noturna na SAOS, e os relatos de reações adversas são pouco frequentes e de baixa gravidade.

Este PTC apresenta algumas limitações, a saber: todos os estudos incluídos nesta revisão possuíam número amostral reduzido, sendo o maior estudo incluído com amostra de apenas 52 pacientes. Além disso, dois dos seis estudos tinham como foco o tratamento para crianças típicas, apresentando crianças com SD como análise de subgrupo. Por outro lado, um dos artigos avaliou desfechos para crianças com SD e MPS em conjunto, sem ponderar as diferenças entre os dois grupos de pacientes.

Dessa forma, é possível perceber que ainda são poucos os estudos voltados exclusivamente para essa população e a representatividade das amostras selecionadas é questionável. Uma implicação seria a impossibilidade da extrapolação dos resultados para outras regiões, ressaltando também que a maioria dos estudos realizou seleção dos pacientes em um único hospital ou clínica.

Outra limitação envolve a ausência de critérios preestabelecidos de definição de cura ou melhora da SAOS que sejam utilizados em consenso e a falta de dados quantitativos em alguns trabalhos, o que dificulta a comparação de resultados entre os estudos. Quanto aos desfechos quantitativos também não há consenso. A maioria dos estudos utiliza os critérios de IAH para definição de SAOS, três relataram adicionalmente desfechos de saturação de oxigênio, um dos estudos avalia desfechos cardiovasculares, dois estudos avaliam sonolência por meio da Escala de Sonolência Epworth-Infantil (ESS-C) e apenas um descreve qualidade de vida (QOL – do inglês *Quality of Life*).

Uma vez que os pacientes com SD apresentam diversas comorbidades e o não tratamento adequado da SAOS pode ocasionar várias complicações, a randomização dos pacientes nos diferentes grupos de tratamento – CPAP *versus* tratamento cirúrgico, ou intervenção *versus* placebo, por exemplo – pode ser questionada nos ensaios clínicos devido a questões éticas. Ademais, tais pacientes geralmente requerem cuidado multiprofissional e cuidado integral, o que dificulta também o cegamento dos estudos.

Em relação aos resultados de adesão ao uso do CPAP, os estudos apresentados apontam que, apesar de baixos para pacientes com SD, estes resultados podem ser

melhorados se utilizadas medidas educativas adequadas à idade mental e status cognitivo dos pacientes.

Segundo Haddad e Bittencourt (2013), para pacientes típicos, as estratégias para otimização da adesão ao CPAP devem incluir um programa de educação e orientação ao paciente, com reavaliação frequente.

A situação clínica das pessoas com Síndrome de Down que apresentam a Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono, bem como a gravidade das consequências da doença para o indivíduo e para o sistema de saúde, tornam o manejo e acompanhamento destes indivíduos como prioridade. Dessa forma, conclui-se que, apesar da evidência incipiente a respeito de seus benefícios clínicos a inclusão dos aparelhos de pressão positiva contínua das vias aéreas no rol de tecnologias contempladas pelo Sistema Único de Saúde poderia beneficiar tais pacientes. Conclui-se ainda que medidas de educação para o uso dos aparelhos, promovidas por equipes multiprofissionais capacitadas para tal, com acompanhamento adequado dos pacientes para avaliação da efetividade e segurança do aparelho, podem potencializar os possíveis benefícios e aumentar adesão ao tratamento.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

AMERICAN ACADEMY OF SLEEP MEDICINE et al. International classification of sleep disorders. **Diagnostic and coding manual**, p. 51-55, 2005.

ASHWORTH, Anna et al. The importance of sleep: attentional problems in school-aged children with Down syndrome and Williams syndrome. **Behavioral sleep medicine**, v. 13, n. 6, p. 455-471, 2015.

BEEBE, Dean W. et al. The association between sleep disordered breathing, academic grades, and cognitive and behavioral functioning among overweight subjects during middle to late childhood. **Sleep**, v. 33, n. 11, p. 1447-1456, 2010.

BITTENCOURT, Lia Rita Azeredo; CAIXETA, Eliazor Campos. Critérios diagnósticos e tratamento dos distúrbios respiratórios do sono: SAOS. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, 2010.

BRASIL. SECRETARIA DE CIÊNCIA, TECNOLOGIA E INSUMOS ESTRATÉGICOS, MINISTÉRIO DA SAÚDE. Diretrizes metodológicas. Análise de impacto orçamentário: manual para o Sistema de Saúde do Brasil. 2012.

BRASILEIRO, Hélio. Síndrome da apneia e hipopneia obstrutiva do sono–SAHOS. **Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba**, v. 11, n. 1, p. 1-3, 2009.

BULL, Marilyn J. et al. Health Supervision for Children With Down Syndrome (vol 128, pg 393, 2011). **Pediatrics**, v. 128, n. 6, p. 1212-1212, 2011.

DE GRAAF, Gert; BUCKLEY, Frank; SKOTKO, Brian G. Estimation of the number of people with Down syndrome in the United States. **Genetics in Medicine**, v. 19, n. 4, p. 439, 2017.

DE GRAAF, Gert et al. Estimation of live birth and population prevalence of Down syndrome in nine US states. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 173, n. 10, p. 2710-2719, 2017.

DE MATOS, Sócrates Bezerra. SÍNDROME DE DOWN: AVANÇOS E PERSPECTIVAS. **Saúde**. com, v. 3, n. 2, 2016.

FERRE, A. et al. Cardiorespiratory polygraphy diagnostic accuracy in mild to moderate obstructive sleep apnea hypopnea syndrome (OSAHS). **Sleep Medicine**, v. 14, p. e121, 2013.

HADDAD, Fernanda; BITTENCOURT, Lia. Recomendações para o diagnóstico e tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono no adulto. **São Paulo: Estação Brasil**, 2013.

JEAN-LOUIS, Girardin et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: role of the metabolic syndrome and its components. **Journal of clinical sleep medicine: JCSM: official publication of the American Academy of Sleep Medicine**, v. 4, n. 3, p. 261, 2008.

JUNIOR, Cauby Maia Chaves et al. Consenso brasileiro de ronco e apneia do sono—aspectos de interesse aos ortodontistas. **Dental Press J Orthod**, v. 16, n. 1, p. 34, 2011.

KADITIS, Athanasios G. et al. ERS statement on obstructive sleep disordered breathing in 1-to 23-month-old children. **European Respiratory Journal**, v. 50, n. 6, p. 1700985, 2017.

KADITIS, Athanasios G. et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2-to 18-year-old children: diagnosis and management. **European Respiratory Journal**, v. 47, n. 1, p. 69-94, 2016.

KORENBERG, Julie R. et al. Down syndrome phenotypes: the consequences of chromosomal imbalance. **Proceedings of the National Academy of Sciences**, v. 91, n. 11, p. 4997-5001, 1994.

LEE, Chia-Fan et al. Prevalence of Obstructive Sleep Apnea in Children With Down Syndrome: A Meta-Analysis. **Journal of Clinical Sleep Medicine**, v. 14, n. 05, p. 867-875, 2018.

LEVANON, Asaf; TARASIUK, Ariel; TAL, Asher. Sleep characteristics in children with Down syndrome. **The Journal of pediatrics**, v. 134, n. 6, p. 755-760, 1999.

LOANE, Maria et al. Twenty-year trends in the prevalence of Down syndrome and other trisomies in Europe: impact of maternal age and prenatal screening. **European Journal of Human Genetics**, v. 21, n. 1, p. 27, 2013.

MARCUS, Carole L. et al. Use of nasal continuous positive airway pressure as treatment of childhood obstructive sleep apnea. **The Journal of pediatrics**, v. 127, n. 1, p. 88-94, 1995.

MARIS, Mieke et al. Prevalence of obstructive sleep apnea in children with Down syndrome. **Sleep**, v. 39, n. 3, p. 699-704, 2016.

MARTINS, Andrea Barral; TUFIK, Sérgio; MOURA, Sonia Maria Guimaraes Pereira Togeiro. Síndrome da apnéia-hipopnéia obstrutiva do sono. Fisiopatologia. **J Bras Pneumol**, v. 33, n. 1, p. 93-100, 2007.

MOREIRA, Lília Maria de Azevedo; EL-HANI, Charbel Niño; GUSMÃO, Fábio Alexandre Ferreira. A síndrome de Down e sua patogênese: considerações sobre o determinismo genético. 2000.

MORGENTHALER TI, AURORA RN, BROWN T, et al. Practice parameters for the use of autotitrating continuous positive airway pressure devices for titrating pressures and treating adult patients with obstructive sleep apnea syndrome: an update for 2007. **Sleep**, v. 31:141–147. 2008;

PARKER, Samantha E. et al. Updated national birth prevalence estimates for selected birth defects in the United States, 2004–2006. **Birth Defects Research Part A: Clinical and Molecular Teratology**, v. 88, n. 12, p. 1008-1016, 2010.

SKOTKO, Brian G. et al. A predictive model for obstructive sleep apnea and Down syndrome. **American Journal of Medical Genetics Part A**, v. 173, n. 4, p. 889-896, 2017.

SUDARSAN, Shyam Sudhakar et al. Comparison of treatment modalities in syndromic children with obstructive sleep apnea—a randomized cohort study. **International journal of pediatric otorhinolaryngology**, v. 78, n. 9, p. 1526-1533, 2014.

ZANCANELLA, E. et al. Obstructive sleep apnea and primary snoring: treatment. **Brazilian journal of otorhinolaryngology**, v. 80, n. 1, p. 17-28, 2014.

WELLS, GA et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for assessing the quality if nonrandomized studies in meta-analyses. 2009; Available from: URL: http://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.htm

WITMANS, Manisha; YOUNG, Rochelle. Update on pediatric sleep-disordered breathing. **Pediatric Clinics**, v. 58, n. 3, p. 571-589, 2011.

WU, Jianhua; MORRIS, Joan K. The population prevalence of Down's syndrome in England and Wales in 2011. **European Journal of Human Genetics**, v. 21, n. 9, p. 1016, 2013.