

MARIA CECÍLIA MONTEIRO MARQUES MAGALHÃES

Avaliação das características dento-esqueléticas e os efeitos da adenotonsilectomia e expansão rápida da maxila no IAH, volume das vias aéreas superiores, dinâmica computacional de fluidos e área de secção transversal mínima em crianças com constrição de maxila e apneia obstrutiva do sono: um estudo clínico randomizado *crossover*

Evaluation of dentoskeletal characteristics and the effects of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on AHI, upper airway volume, computational fluid dynamics, and minimum cross-sectional area in children with maxillary constriction and obstructive sleep apnea: a clinical crossover randomized study

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do Título de Doutor em Odontologia, Área de Clínica Odontológica Integrada.

Uberlândia, 2024

MARIA CECÍLIA MONTEIRO MARQUES MAGALHÃES

Avaliação das características dento-esqueléticas e os efeitos da adenotonsilectomia e expansão rápida da maxila no IAH, volume das vias aéreas superiores, dinâmica computacional de fluidos e área de secção transversal mínima em crianças com constrição maxilar e apneia obstrutiva do sono: um estudo clínico randomizado *crossover*

Evaluation of dentoskeletal characteristics and the effects of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on AHI, upper airway volume, computational fluid dynamics, and minimum cross-sectional area in children with maxillary constriction and obstructive sleep apnea: a clinical crossover randomized study

Tese apresentada à Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, para obtenção do Título de Doutor em Odontologia, Área de Clínica Odontológica Integrada.

Orientador: Prof. Dr. Guilherme de Araújo Almeida

Banca Examinadora:
Prof. Dr. Felipe Gomes Gonçalves Peres Lima
Prof. Dr. Carlos Flores-Mir
Profa. Dra. Ivy Kiemle Trindade Suedam
Prof. Dr. Patrick Rademaker Burke

Uberlândia, 2024

Ficha Catalográfica Online do Sistema de Bibliotecas da UFU
com dados informados pelo(a) próprio(a) autor(a).

M188 2024	Magalhães, Maria Cecília Monteiro Marques, 1990- Avaliação das características dento-esqueléticas e os efeitos da adenotonsilectomia e expansão rápida da maxila no IAH, volume das vias aéreas superiores, dinâmica computacional de fluidos e área de secção transversal mínima em crianças com constricção de maxila e apneia obstrutiva do sono: um estudo clínico randomizado crossover [recurso eletrônico] / Maria Cecília Monteiro Marques Magalhães. - 2024. Orientador: Guilherme de Araújo Almeida. Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Uberlândia, Pós-graduação em Odontologia. Modo de acesso: Internet. Disponível em: http://doi.org/10.14393/ufu.te.2024.485 Inclui bibliografia. 1. Odontologia. I. Almeida, Guilherme de Araújo, 1961-, (Orient.). II. Universidade Federal de Uberlândia. Pós-graduação em Odontologia. III. Título. CDU: 616.314
--------------	--

Bibliotecários responsáveis pela estrutura de acordo com o AACR2:

Gizele Cristine Nunes do Couto - CRB6/2091
Nelson Marcos Ferreira - CRB6/3074



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
Coordenação do Programa de Pós-Graduação em Odontologia
Av. Pará, 1720, Bloco 4L, Anexo B, Sala 35 - Bairro Umuarama, Uberlândia-MG, CEP 38400-902
Telefone: (34) 3225-8115/8108 - www.ppgoufu.com - copod@umuarama.ufu.br



ATA DE DEFESA - PÓS-GRADUAÇÃO

Programa de Pós-Graduação em:	Odontologia				
Defesa de:	Tese; Doutorado, nº 98, PPGODONTO				
Data:	Dezoito de Julho de Dois Mil e Vinte e Quatro	Hora de início:	11:00	Hora de encerramento:	[14:30]
Matrícula do Discente:	12013ODO005				
Nome do Discente:	Maria Cecília Monteiro Marques Magalhães				
Título do Trabalho:	Avaliação das características dentoalveolares e dos efeitos da adenotonsilectomia e expansão rápida da maxila no IAH, volume das vias aéreas superiores, dinâmica computacional de fluidos e área de secção transversal mínima em crianças com constrição de maxila e apneia obstrutiva do sono: um estudo clínico randomizado crossover				
Área de concentração:	Clínica Odontológica Integrada				
Linha de pesquisa:	Tratamento das Deformidades e dor Orofacial e das disfunções temporomandibulares				
Projeto de Pesquisa de vinculação:	Tratamento das Deformidades e dor Orofacial e das disfunções temporomandibulares				

Reuniu-se no Anfiteatro/Sala 23 Bloco 4L - Anexo A Campus Umuarama, da Universidade Federal de Uberlândia, a Banca Examinadora, designada pelo Colegiado do Programa de Pós-graduação em Odontologia, assim composta: pelo Dr. Felipe Gomes Gonçalves Peres Lima (UFU) e pelos Professores Doutores: Carlos Flores-Mir (UNIVERSITY OF ALBERTA) participou da defesa de Tese por meio de vídeo-conferência desde a cidade de Edmonton, Canadá; Ivy Kiemle Trindade Suedam (USP) participou da defesa de Tese por meio de vídeo-conferência desde a cidade Bauru/São Paulo; Patrick Rademaker Burke (UFMA), participou da defesa de Tese por meio de vídeo-conferência desde a cidade de São Luís/Maranhão; Guilherme de Araújo Almeida (UFU); orientador(a) do(a) candidato(a).

Iniciando os trabalhos o(a) presidente da mesa, Dr(a). Guilherme de Araújo Almeida, apresentou a Comissão Examinadora e o candidato(a), agradeceu a presença do público, e concedeu ao Discente a palavra para a exposição do seu trabalho. A duração da apresentação do Discente e o tempo de arguição e resposta foram conforme as normas do Programa.

A seguir o senhor(a) presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos(às) examinadores(as), que passaram a arguir o(a) candidato(a). Ultimada a arguição, que se desenvolveu dentro dos termos regimentais, a Banca, em sessão secreta, atribuiu o resultado final, considerando o(a) candidato(a):

Aprovado(a).

Esta defesa faz parte dos requisitos necessários à obtenção do título de Doutor.

O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas do Programa, a legislação pertinente e a regulamentação interna da UFU.

Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos. Foi lavrada a presente ata que após lida e achada conforme foi assinada pela Banca Examinadora.



Documento assinado eletronicamente por **Guilherme de Araujo Almeida, Professor(a) do Magistério Superior**, em 18/07/2024, às 14:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Felipe Gomes Gonçalves Peres Lima, Odontólogo(a)**, em 18/07/2024, às 14:32, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Ivy Kiemle Trindade Suedam, Usuário Externo**, em 18/07/2024, às 14:39, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Patrick Rademaker Burke, Usuário Externo**, em 18/07/2024, às 14:43, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



Documento assinado eletronicamente por **Carlos Flores Mir, Usuário Externo**, em 18/07/2024, às 15:16, conforme horário oficial de Brasília, com fundamento no art. 6º, § 1º, do [Decreto nº 8.539, de 8 de outubro de 2015](#).



A autenticidade deste documento pode ser conferida no site https://www.sei.ufu.br/sei/controlador_externo.php?acao=documento_conferir&id_orgao_acesso_externo=0, informando o código verificador **5529498** e o código CRC **6817A958**.

Referência: Processo nº 23117.043374/2024-93

SEI nº 5529498

DEDICATÓRIA

Dedico este trabalho aos meus pais, *Hamilton Marques e Valdirene Monteiro*.

A fé e a força de vocês me inspiram.

Ao meu esposo, *Vinício Dias Ferreira*, obrigada pelo apoio em todas as minhas decisões. Seu amor e suas atitudes me fazem uma pessoa melhor a cada dia.

À minha irmã, *Anna Klycia Monteiro*. Obrigada por estar sempre presente.

AGRADECIMENTOS ESPECIAIS

À Deus,

Agradeço a sabedoria, discernimento, saúde e bênçãos recebidas ao longo desta caminhada. Obrigada, Deus, por guiar meus passos no caminho do bem e da fé!

Aos meus pais, Valdirene Monteiro e Hamilton Marques (in memoriam),

Os grandes amores da minha vida! Com vocês eu chorei, sorri e aprendi. Aprendi sobretudo, que a vida é única, que não faz sentido guardar nossos sonhos na gaveta.

Pai, além da saudade sentida nos últimos 14 anos também sinto muita felicidade e gratidão por ter tido um amor tão profundo e zeloso, um pai tão amoroso e alegre, que me ensinou desde cedo a importância da generosidade, da sensibilidade, do caráter e do trabalho. Foram apenas 21 anos de convívio, mas o que guardei de você, pai, é imenso. Te amo pai!

Mãe, você é de aço, mas também é de flor. Carrega em si uma força incalculável, mas também uma delicadeza que põe no colo e amansa. Você me ensinou a importância da fé, você me mostrou e ainda mostra a importância da família, você sempre foi o sol diante das tempestades. Obrigada por cada palavra, conselho, oração, incentivo, olhares ternos e abraços. Você e meu pai são meus maiores e principais motivos para seguir em frente. Te amo mãe!

À minha irmã, Anna Klycia Monteiro,

Nós temos uma história linda, marcada por uma troca tão sincera, laços tão profundos, uma ligação de alma. Obrigada por teu apoio, pelo teu cuidado, pelo zelo que tem por mim e pelas pessoas que te cercam. Ter você na minha vida é um presente. Sempre juntas. Sempre ao teu lado. Te amo!

Ao meu esposo, Vinicio Dias,

Escolher com quem vamos compartilhar a vida talvez seja o mais próximo que chegamos de controlar nosso destino, e você foi minha melhor escolha. Diariamente

você me mostra a pureza e leveza de um amor sincero. Tua sabedoria e determinação me inspiram. Obrigada por tudo que fez e faz por mim, e por nós. Que a vida siga boa com a gente, meu amor. Te amo paixão!

AGRADECIMENTOS

Ao professor e orientador, Guilherme de Araújo Almeida,

Meus sinceros agradecimentos pela grande oportunidade de ter sido orientada pelo senhor ao longo desses anos. Sou grata por ter aprendido, através dos seus ensinamentos e exemplos, tantos princípios e valores importantes na trajetória profissional que escolhemos. Algo que o senhor me ensinou ao longo desses anos foi que o conhecimento não se adquire de um dia para o outro. É uma construção, é um processo. Mais ainda: é dedicação. Serei eternamente grata por todas as oportunidades oferecidas durante minha formação, pelas orientações, conselhos, paciência e confiança. Muito obrigada por tudo!

Ao professor Carlos José Soares,

O senhor é referência para todos nós, alunos da PPGO-UFU. Obrigada por nunca medir esforços para que as nossas pesquisas pudessem ser desenvolvidas dentro do CPBio. Obrigada por me permitir trabalhar e aprender com sua equipe. Valeu a pena!

À professora Gabriella Lopes de Rezende Barbosa,

Inúmeras foram as vezes que expressei minha gratidão por tudo que fez por mim! Obrigada por ter me acolhido no mestrado, por ter segurado em minhas mãos e me ensinado a trilhar esse caminho difícil chamado “Análise da fluido dinâmica computacional”. Carrego comigo todos os conselhos e palavras que me disse ao longo desse período na pós-graduação. Você, assim como os demais professores aqui citados, é meu exemplo de docência.

Aos membros da banca de defesa, Prof. Dr. Felipe Peres; Prof. Dr. Carlos Flores-Mir; Profa. Dra. Ivy Trindade; Prof. Dr. Patrick Rademaker,

Muito obrigada por aceitarem fazer parte deste momento tão importante pra mim, por dedicarem o tempo de vocês a este trabalho. Tenho certeza que vocês contribuirão de forma significativa.

Aos alunos de iniciação científica e coorientados, Sara Saramago, Amanda Monise, Isabela Félix, Paulo Ricardo,

Foi uma experiência agradável e recompensadora coorientar alunos tão brilhantes como vocês, poder chamá-los de amigos e, ainda mais gratificante, ver os profissionais exemplares que vocês se tornaram no mercado de trabalho. Alguns seguiram para a vida clínica, outros decidiram dar continuidade nas pesquisas seguindo na pós-graduação. Independente de onde estejam, desejo muito sucesso para cada um de vocês!

Aos professores da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia,

Difícil expressar a gratidão e o respeito que sinto por cada um de vocês. Mestres de excelência, dos quais sinto muito orgulho em dizer que me formei na Universidade Federal de Uberlândia (UFU). Obrigada por compartilharem seus conhecimentos e experiências profissionais. Vocês fazem a diferença nesta universidade!

Aos amigos da pós-graduação e do grupo de Ortodontia,

Agradeço a todos vocês que compartilharam comigo esta caminhada, por todos os bons e maus momentos, pelo apoio e ajuda que precisei. Durante esses anos de pós-graduação, em inúmeros momentos, a convivência com vocês era maior do que da minha própria família. Criamos laços, construímos amizades verdadeiras, e aprendemos a respeitar o processo de cada um. Carrego comigo a admiração e o respeito por cada um. Vocês merecem todo sucesso do mundo!

Aos recentes integrantes do Grupo de Ortodontia, Sara, Nathalia e Douglas; vocês foram essenciais pra mim nessa reta final do meu doutorado. Vocês me incentivaram, me aconselharam, me acalmaram. Não tenho dúvidas que foi Deus que colocou vocês na minha caminhada. Amo muito cada um de vocês!

Aos novos e antigos amigos,

Agradeço aqui, carinhosamente, todas as amizades que fiz e cultivo durante toda a minha vida, sejam elas por cidades (Uberlândia, Belo Horizonte, Araxá, Goiânia e Rio Verde), sejam elas por fases da vida (amigos de infância, adolescência, graduação e

pós-graduação). Todos vocês são importantes pra mim. Acredito que os amigos são a família que escolhemos e, com certeza, escolhi os melhores que poderiam existir. Contem comigo sempre!

Às amigas, Laís Oliveira, Stella, Maria Tereza,

Vivemos a pós-graduação juntas. Nos tornamos um quarteto, uma família! Vocês são presenças na minha vida em todos os momentos, em todas as situações, e sou muito grata a Deus por ter me abençoado, e me presenteando com a amizade de vocês. Os encontros que antes eram diários, hoje passaram a ser duas vezes por ano. Mas a distância não mudou e não diminuiu o orgulho e admiração que sinto por cada uma. Vocês me inspiram a ser melhor a cada dia. Amo vocês!

Aos funcionários da UFU, em especial Laís, Brenda, Bruno, Eliete, John e Luiz,

Vocês foram fundamentais na minha caminhada na pós-graduação. Cada um de vocês me ensinou algo que carrego comigo. Obrigada pelo respeito que sempre tiveram por mim, pelo carinho, educação, pela torcida e disponibilidade em ajudar. Que Deus abençoe e prospere o caminho de vocês.

Esse agradecimento também se estende para todos os demais funcionários da UFU, desde o “guardinha” que abria e fechava o Bloco 4L; as meninas da limpeza, que por inúmeras vezes dividiam comigo um “cafezinho” durante o dia; aos funcionários do setor de prontuários; a equipe do laboratório de prótese, que me permitia vazar os inúmeros modelos de gesso dos pacientes da minha pesquisa. Não sei como agradecer por tamanho respeito e carinho que tiveram por mim durante esses anos. Muito obrigada por tudo!

Ao CPbio (Centro de Pesquisa de Biomecânica, Biomateriais e Biologia Celular),

Obrigada por fornecer aos alunos do Programa de Pós-Graduação de Odontologia da UFU, uma infraestrutura extremamente completa, a qual permite o desenvolvimento de pesquisas inovadoras.

Aos colegas e alunos da Universidade de Rio Verde,

Todos vocês foram essenciais pra mim durante essa reta final do meu doutorado. Aos meus alunos, obrigada pela compreensão e pela paciência, vocês me mostraram o lado nobre da docência. Aos meus colegas de trabalho da UniRV, obrigada pelo apoio e incentivo que recebi, vocês foram fundamentais pra mim nessa jornada.

Aos pacientes da minha pesquisa,

Não poderia deixar de agradecer aqueles que fizeram minha pesquisa se tornar realidade. Acompanhei pessoalmente todos os pacientes na realização dos exames e atendimentos (polissonografia, tomografia, espirometria, eletrocardiograma, atendimentos odontológicos, entre outros). Foram mais de 10 anos vivenciando desafios para colher os resultados desta tese. Agradeço imensamente aos pais e responsáveis por autorizarem seus filhos a participarem da minha pesquisa. Obrigada por ajudarem a ciência brasileira.

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO.....	15
1.1. Biologia e arquitetura do sono.....	15
1.2 Apneia Obstrutiva do Sono	17
1.3. Etiopatogenia da AOS	20
1.4 Anatomia e fisiologia das vias aéreas superiores.....	22
1.5 Métodos de medição objetiva.....	23
1.5.1 Rinomanometria	23
1.5.2 Rinometria Acústica	24
1.5.3. Sonoendoscopia.....	25
1.5.4 Polissonografia.....	25
1.6 Estudos do fluxo de ar nas vias aéreas superiores	26
1.6.1 Fluidodinâmica Computacional (CFD)	27
1.6.2 Métodos Experimentais	28
1.6.3 Métodos Computacionais.....	29
1.6.4 Validação do modelo	30
1.6.5 Código Computacional.....	30
1.7 Clínico	34
1.8 Diagnóstico	36
1.9 Tratamento	38
2. OBJETIVOS.....	41
2.1 Objetivo Geral.....	41
3. CAPÍTULOS.....	44
3.1 CAPÍTULO 1	44
3.2 CAPÍTULO 2	67
3.3 CAPÍTULO 3	98
REFERÊNCIAS.....	114
ANEXOS	123

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

VLPO	Área pré-óptica ventrolateral
NREM	<i>Non-Rapid Eyes Movement</i>
REM	<i>Rapid Eye Movement</i>
EEG	Eletroencefalograma
AOS	Apneia Obstrutiva do Sono
ICSD-3	<i>International Classification of Sleep Disorders</i>
VAS	Vias Aéreas Superiores
TCFC	Tomografia Computadorizada de Feixe Cônico
RM	Ressonância Magnética
DRS	Distúrbios Respiratórios Relacionados ao Sono
RA	Rinometria Acústica
mCSA	Área de secção transversal mínima
PSG	Polissonografia
IAH	Índice de Apneia e Hipopneia
CFD	<i>Computational Fluid Dynamics</i>
SED	Sonolência Excessiva Diurna

RESUMO

A AOS é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores (VAS) que induzem a quadros de hipoxemia intermitente, micro despertares e fragmentações do sono. A prevalência da AOS pediátrica é de 4%, e o padrão-ouro para diagnóstico é a polissonografia noturna. O objetivo geral desta tese foi avaliar as características dento-esqueléticas e os efeitos da adenotonsilectomia e expansão rápida da maxila no IAH, volume das vias aéreas superiores, dinâmica computacional de fluidos e área secção transversal mínima em crianças com constricção maxilar e apneia obstrutiva do sono. **Objetivo específico 1.** O efeito da adenotonsilectomia e expansão rápida da maxila na via aérea superior na apneia obstrutiva do sono pediátrica: um ensaio controlado randomizado crossover. **Objetivo específico 2.** Os efeitos da adenotonsilectomia e expansão rápida da maxila no volume, área mínima e fluidodinâmica na apneia obstrutiva do sono pediátrica com face equilibrada: um estudo randomizado controlado cruzado. **Objetivo específico 3.** Análise comparativa das características craniofaciais de crianças apnéicas com e sem constricção maxilar. A partir dos resultados encontrados nesta tese, podemos concluir que os efeitos gerados pela adenotonsilectomia na melhoria do IAH foram maiores, e a ERM apresentou um efeito marginal na apneia obstrutiva do sono pediátrica. As vias aéreas superiores de crianças com diagnóstico de AOS apresentam maior tendência de colapsabilidade devido a hipertrofia dos tecidos linfóides. Quando realizada inicialmente, nossos resultados demonstraram que os efeitos da AT no ganho volumétrico nas vias aéreas superiores, foram maiores quando comparadas a ERM. Os efeitos da ERM no ganho volumétrico não foram expressivos. Foi observada uma repercussão parcial do aumento volumétrico na fluidodinâmica, em decorrência da complexidade anatômica da VAS. Em nosso terceiro estudo, não foi possível constatar a existência de alterações dento-esqueléticas que expliquem a presença e ausência de constricção maxilar em crianças com apneia obstrutiva do sono.

Palavras-chave: apneia obstrutiva do sono, vias aéreas superiores, adenotonsilectomia, expansão rápida da maxila.

ABSTRACT

OSA is characterized by recurrent episodes of partial or total obstruction of the upper airways (UA) that induce intermittent hypoxemia, micro-arousals and sleep fragmentation. The prevalence of pediatric OSA is 4%, and the gold standard for diagnosis is nocturnal polysomnography. The general objective of this thesis was to evaluate the dentoskeletal characteristics and the effects of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on AHI, upper airway volume, computational fluid dynamics and minimum cross-sectional area in children with maxillary constriction and obstructive sleep apnea. **Specific objective 1.** The effect of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on the upper airway in pediatric obstructive sleep apnea: a crossover randomized controlled trial. **Specific 2.** The effects of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on volume, minimum area, and fluid dynamics in face-balanced pediatric obstructive sleep apnea: a randomized controlled crossover trial. **Specific objective 3.** Comparative analysis of the craniofacial characteristics of apneic children with and without maxillary constriction. From the results found in this thesis, we can conclude that the effects generated by adenotonsillectomy in improving AHI were greater, and ERM had a marginal effect on pediatric obstructive sleep apnea. The upper airways of children diagnosed with OSA have a greater tendency to collapse due to hypertrophy of lymphoid tissues. When initially performed, our results demonstrated that the effects of AT on volumetric gain in the upper airways were greater when compared to ERM. The effects of ERM on volumetric gain were not significant. A partial impact of the volumetric increase on fluid dynamics was observed, due to the anatomical complexity of the VAS. In our third study, it was not possible to verify the existence of dentoskeletal changes that explain the presence and absence of maxillary constriction in children with obstructive sleep apnea.

Keywords: obstructive sleep apnea, upper airways, adenotonsillectomy, rapid maxillary expansion.

Introdução e referencial teórico

1. INTRODUÇÃO E REFERENCIAL TEÓRICO

1.1. Biologia e estrutura do sono

O sono é um estado comportamental fundamental para a manutenção homeostática e fisiológica do organismo, e ocupa aproximadamente um terço de nossas vidas. Nele ocorre uma suspensão reversível das interações sensório-motoras com o ambiente, geralmente associada a decúbito e imobilidade. Em crianças, o sono é essencial para aprendizagem, consolidação de memória, desempenho escolar, imunidade, regulação hormonal, e bem-estar geral. A privação do sono representa um desequilíbrio entre o processo homeostático e circadiano do indivíduo, gerando repercussões negativas na saúde e bem-estar, tanto em curto como a longo prazo.

As complexas interações associadas à geração de sono/vigília são reguladas, em circunstâncias normais, por dois fatores endógenos, denominados Processo Homeostático (S), e o Processo Circadiano (C). A ativação cortical necessária para manter a vigília corresponde a uma extensa rede de estruturas e vias subcorticais. Os principais neuroquímicos desse “sistema de excitação ascendente” incluem a norepinefrina, serotonina, histamina, dopamina e orexina. O início e manutenção do sono requerem a supressão da atividade nos sistemas de excitação ascendente, sendo realizado por neurônios inibitórios da área pré-óptica ventrolateral (VLPO), que permanecem ativos durante o sono (Saper *et al.*, 2005). Os “gatilhos” moleculares que ativam o VLPO e iniciam o ciclo do sono não foram totalmente esclarecidos, mas um conjunto substancial de evidências apontam para a adenosina extracelular como candidata. Esta se acumula no prosencéfalo basal durante a vigília e diminui com o decorrer do sono (Strecker *et al.*, 2000).

Uma boa noite de sono é caracterizada por um processo rítmico e cíclico que alterna entre três estágios de sono de *Non-Rapid Eye Movement* (NREM) e um quarto estágio de sono de *Rapid Eye Movement* (REM). Esse processo é chamado de Estrutura do Sono. Quando a arquitetura do sono é perturbada, os indivíduos não são beneficiados com os processos reparadores/restauradores do sono. Muitos são os fatores que podem impactar negativamente a estrutura do sono, entre eles: quantidade de sono, exposição à luz e ruído; cafeína, álcool, entre outros. Uma boa estrutura de sono inclui de 4 a 5

ciclos de sono. Cada ciclo de sono tem aproximadamente 90 minutos de duração, e cada estágio tem papéis únicos na manutenção das funções cognitivas do cérebro e reparação do corpo. No entanto, acredita-se que é a interação entre cada estágio do sono, bem como o número de ciclos do sono, que leva a um sono de melhor qualidade.

Como dito, o sono NREM apresenta três estágios distintos, o Estágio 1 do sono NREM representa um sono mais leve, sendo considerado como a “entrada” para dormir. Compreende aproximadamente 5% de uma noite completa de sono. Estágio 2 é um sono um pouco mais profundo, os olhos param de se mover, a frequência cardíaca e a temperatura corporal diminuem. Ocupa cerca de 50% de uma noite de sono e é caracterizado por fusos de sono e complexos K nos traçados do eletroencefalograma (EEG). A função exata desses padrões de EEG não é clara, mas acredita-se estar associada à consolidação da memória. O Estágio 3, também conhecido como sono profundo, sono de ondas lentas ou sono delta; é caracterizado por ondas lentas de alta amplitude e predomina na primeira metade da noite. Normalmente, ocupa 20-25% da noite. O sono profundo é frequentemente considerado a fase do sono em que o corpo realiza grande parte do seu trabalho noturno de reparação e fortalecimento do sistema imunológico. Muitas vezes é difícil acordar uma pessoa em sono profundo e a quantidade de sono profundo diminui com o avançar da idade. O sono REM ocorre após o Estágio 3 do sono NREM, e é caracterizado por movimentos rápidos dos olhos e hipotonia dos músculos esqueléticos. Predomina durante a segunda metade da noite, e ocupa aproximadamente 20% de uma noite normal de sono. Durante essa fase, têm-se a ocorrência dos sonhos, e acredita-se que grande parte da consolidação da memória ocorra durante o sono REM. As frequências cardíacas e respiratórias muitas vezes aceleram e tornam-se menos regulares durante o sono REM, por isso pode ser chamado de sono paradoxal. Os ciclos REM costumam ser mais longos à medida que a noite avança. Indivíduos com distúrbios do sono, como Apneia Obstrutiva do Sono (AOS), costumam não atingir a quantidade adequada de sono REM.

O sono está sujeito, ao longo das diferentes fases da vida, a variações consideráveis, em termos neurofisiológicos e comportamentais, como maturação progressiva de diferentes estruturas cerebrais. Nas fases iniciais de crescimento, o cérebro tem plasticidade para desenvolver funções que não podem ser alcançadas em períodos

posteriores, e o processo de remodelação sináptica ocorre quase exclusivamente durante o sono (Tononi *et al.*, 2006). O sono REM, especialmente, tem papel determinante na maturação do sistema nervoso central por sua função de desenvolver redes neuronais por meio da sinaptogênese, que é a base para confecção de novos mapas corticais essenciais para assimilação de novos comportamentos aprendidos durante a vigília. Muito provavelmente, estas e outras funções explicam a prevalência quantitativa do sono REM durante o período neonatal (Tononi *et al.*, 2006).

O sono ocupa cerca de 90% do dia no recém-nascido, e cerca de 9 horas em crianças, determinando o processo de desenvolvimento e aprendizagem. Na idade pré-escolar, de 2 a 5 anos, ocorre uma redução no tempo total diário de sono; a duração dos ciclos de sono aumenta de 50' - 50' aos 2 anos; 60' - 90' aos 5 anos. O sono REM reduz gradualmente de 50% do tempo total de sono dos primeiros meses de vida, para 30 – 35% em crianças de 2 a 5 anos, para cerca de 20% na idade adulta. O sono é muito estável na idade pediátrica, com número reduzido de variações de estágio por hora de sono. Na idade escolar, entre 6 aos 12 anos, ocorre uma redução gradual do estágio 3 do sono NREM, e um aumento do estágio 2 NREM. Na adolescência, há uma redução adicional do estágio 3 NREM e um atraso progressivo na fase de adormecer (Bruni, 2000).

A atual *International Classification of Sleep Disorders* (ICSD-3) divide os distúrbios do sono em sete categorias: insônia, distúrbios respiratórios do sono, hipersonia central, distúrbios do ritmo circadiano, parassonias, distúrbios dos movimentos do sono, sintomas isolados (AASM, 2014). O ICSD-3 padronizou critérios de diagnósticos para crianças e adultos; são fornecidos critérios específicos para cada idade, diagnóstico de insônia crônica, parassonia NREM, perturbações do movimento relacionadas com sono, e perturbações respiratórias do sono. Dentre estes, a Apneia Obstrutiva do Sono (AOS) representa um dos distúrbios do sono mais comum (AASM, 2014).

1.2 Apneia Obstrutiva do Sono

A AOS é caracterizada por episódios recorrentes de obstrução parcial ou total das vias aéreas superiores (VAS) que induzem a quadros de hipoxemia intermitente, despertares e fragmentações do sono. A prevalência da AOS varia nas diferentes fases da vida: de 1,1% na idade pré-escolar a 4% na idade escolar; na idade adulta, as

taxas de prevalência são relativamente altas, chegando a 24% em homens e 9% em mulheres. Na idade de desenvolvimento, a prevalência da AOS apresenta 2 picos. O primeiro pico ocorre em crianças entre 2 e 8 anos de idade, em que as adenoides e amígdalas apresentam o máximo desenvolvimento em comparação com espaço orofaríngeo (Alsubie *et al.*, 2017). O segundo pico surge durante a adolescência, devido o ganho de peso nessa fase (Chang *et al.*, 2010). Os critérios pediátricos para AOS aplicam-se a pacientes com idade entre 0 a 18 anos. No entanto, o manual ICSD-3 afirma que os critérios de diagnóstico para adultos podem ser usados em pacientes com 13 anos ou mais. Indivíduos com AOS geralmente desconhecem deste distúrbio, mas as alterações na arquitetura do sono contribuem significativamente para os sintomas decorrentes do sono não reparador. A hipoxemia intermitente e a fragmentação do sono associadas à AOS geram respostas celulares e moleculares que promovem inflamação sistêmica, excitação simpática e outras respostas que predispõem a comorbidades, especialmente cardiometabólicas e neuropsiquiátricas (McNicholas, 2019).

Na década de 1970, Guilleminault *et al.* expôs uma série de artigos descrevendo as manifestações clínicas e os principais achados no exame de polissonografia (Guilleminault *et al.*, 1976). Estes autores confirmaram que algumas condições médicas, antes inexplicáveis, tinham origem de distúrbios respiratórios relacionados ao sono. Fortes associações foram demonstradas entre AOS e acidentes automobilísticos relacionados à sonolência excessiva (Bonsignore *et al.*, 2019). Estudos demonstram que a AOS não tratada está associada à hipertensão e constitui um fator de risco para doenças cardiovasculares (McNicholas *et al.*, 2007; Yeaghiarzarians *et al.*, 2021). Recentemente, foi publicado um estudo multicêntrico que envolveu 17 centros especializados em sono. Os autores relataram que cerca de 1 bilhão de pessoas são portadoras de AOS em todo o mundo, e no Brasil, apenas 10% da população recebe o diagnóstico de AOS (Benjafield *et al.*, 2019). Por estas razões, a gestão adequada deste distúrbio revela-se como uma grande preocupação para as autoridades de saúde pública.

A AOS é uma doença de caráter multidisciplinar que requer ações diagnósticas e terapêuticas coordenadas entre diferentes especialidades, de forma a garantir mecanismos de identificação precoce da doença. Tudo isto requer um conhecimento dos sintomas da AOS, e da sua peculiaridade nas fases de

desenvolvimento. Recentemente, nos deparamos com um aumento do número de pesquisas relacionadas a AOS infantil. No entanto, o diagnóstico e o manejo na idade pediátrica são complexos. Ainda existem lacunas, especialmente no que diz respeito as vias patogenéticas e aos fatores que influenciam a variabilidade fenotípica da doença. Uma melhor compreensão destes fatores pode contribuir para o desenvolvimento de novas terapias, mas requer uma perspectiva mais ampla, a fim de desenvolver um diagnóstico e opções de tratamentos mais unificados.

Em relação aos parâmetros respiratórios para o diagnóstico da AOS, a Academia Americana de Medicina do Sono distingue os eventos respiratórios durante o sono em apneia, hipopneia, despertares relacionados ao esforço respiratório e hipoventilação, tanto em adultos como em crianças (AASM, 2014; Berry *et al.*, 2012). A frequência respiratória no recém-nascido é de cerca de 50 atos por minuto e diminui progressivamente para atingir valores adultos por volta dos 15-18 anos (Reutter *et al.*, 2014). Considerando a maior frequência respiratória em crianças, uma diferença significativa nas definições de eventos respiratórios patológicos durante o sono diz respeito à sua duração. Em adultos, o evento deve ter 10s de duração; em crianças, a duração do evento obstrutivo representa a ausência de pelo menos dois atos respiratórios, e o evento central dura 20s ou mais, ou pelo menos a duração de duas respirações se associadas a um despertar ou dessaturação de oxigênio $\geq 3\%$ (Berry *et al.*, 2012). Até cerca dos 3 anos de idade, a respiração é predominantemente abdominal e, com o desenvolvimento progressivo dos músculos intercostais, torna-se cada vez mais torácica. A massa muscular é menor em bebês e crianças pequenas, quando comparadas a crianças mais velhas e adultos. Portanto, se forem necessárias pressões inspiratórias maiores, o diafragma funciona próximo ao nível de fadiga (Dotan *et al.*, 2012). Este aspecto tem consequências relevantes na AOS pediátrica, uma vez que a obstrução das vias aéreas superiores em crianças ocorre predominantemente durante o sono REM (fase do sono em que o tônus dos músculos intercostais é superficial e apenas a atividade diafragmática persiste), de modo a definir AOS na idade de desenvolvimento como uma doença associada ao sono REM (Goh *et al.*, 2000). Este aspecto é diferente do observado em adultos nos quais a obstrução ocorre tanto no sono NREM, como no sono REM.

O sono REM predispõe a quadros de apneia em crianças por muitas razões, como hipotonia muscular, diminuição da resposta ventilatória à hipóxia e hipercapnia (Marcus *et al.*, 1998), aumento do limiar de despertar em resposta à apneia, e uma redução mais significativa da atividade de dilatação muscular da faringe durante o sono REM em comparação com adultos (Katz *et al.*, 2004). Em adultos, a AOS com eventos respiratórios prevalentes no sono NREM é responsável por cerca de 80% de todos os indivíduos com AOS, e parece mostrar um fenótipo clínico mais grave do que a AOS relacionada ao sono REM, este último preferencialmente restrito a mulheres mais jovens (Liu *et al.*, 2011).

Na idade pré-púbere, ocorre o modelo inverso, por exemplo, a AOS com eventos respiratórios patológicos prevalentes durante o sono REM é de longe a forma mais comum da AOS, afetando mais de 80% dos casos. É muito provável que diferentes mecanismos fisiopatológicos operem nessas duas categorias diferentes de AOS e é plausível que as alterações hormonais da puberdade levem à reversão da AOS REM-NREM com o avanço da idade (Spruyt *et al.*, 2012). Os despertares também apresentam alterações associadas à idade, pois são determinados com menor frequência na idade de desenvolvimento, enquanto sua incidência aumenta com o avançar da idade. Em pacientes pediátricos, apenas 20% das apneias obstrutivas são acompanhadas de despertares (Marcus *et al.*, 1998). Devido a uma menor capacidade de despertar, a arquitetura do sono na idade de desenvolvimento é geralmente preservada e não difere de indivíduos sem AOS. No entanto, não se pode descartar um possível papel dos despertares subcorticais autônomos. Isto é consistente com estudos que não mostram nenhuma alteração na arquitetura do sono após o tratamento cirúrgico da AOS infantil. Esse aspecto neurofisiológico deve ser considerado como um mecanismo de defesa para a idade de desenvolvimento, uma vez que o menor número de despertares permite à criança preservar os benefícios do sono REM apesar dos eventos de apneia obstrutiva.

1.3. Etiopatogenia da AOS

Embora a fisiopatologia detalhada da AOS em adultos e crianças seja complexa, a principal anormalidade reflete na incapacidade dos músculos dilatadores da faringe em suportar a pressão negativa gerada durante a inspiração, ocasionando o colapso da VAS. Em um quadro de normalidade, os músculos dilatadores das VAS contraem-se de maneira coordenada e sincronizada em cada inspiração, neutralizando a

pressão negativa gerada nas VAS durante esse momento. Alguns fatores podem aumentar essa pressão negativa ou diminuir a eficácia da contração muscular dilatadora, perturbando esse equilíbrio e predispondo a ocorrência da obstrução (Deegan & McNicholas, 1995). O estreitamento das vias aéreas superiores aumenta a pressão negativa durante a inspiração, promovendo assim o colapso. Os fatores que contribuem para o estreitamento incluem a morfologia craniofacial, o acúmulo de tecidos moles em decorrência da obesidade, ou hipertrofia adenotonsilar.

A maioria dos pacientes com AOS apresentam estreitamento da via aérea superior (Yu & Rosen, 2020), e os fatores genéticos desempenham um papel importante (Chi *et al.*, 2014). Estudos cefalométricos e de tomografia computadorizada (TC) demonstraram que dimensões ósseas do terço inferior da face e pescoço resultaram em um estreitamento das VAS (Neelapu *et al.*, 2017), e a avaliação clínica demonstrou micro ou retrognatia em muito desses pacientes (McNicholas, 2008a). Com base no mecanismo fisiopatológico subjacente, a AOS pediátrica difere em três fenótipos clínicos: fenótipo tipo I, associado à hipertrofia adenoideana e tonsilar; fenótipo tipo II, associado principalmente à obesidade; fenótipo tipo III, associado ao dismorfismo craniofacial de síndromes congênicas (Capdevila *et al.*, 2008).

A criança com fenótipo tipo I, ou tipo comum, geralmente apresenta face alongada, olhos alongados, palato ogival e respiração principalmente oral; um defeito de crescimento também está frequentemente presente. O fenótipo tipo II ou adulto está associado à obesidade e geralmente é caracterizado pelo pescoço curto e dismorfismo craniofacial caracterizado pela redução do tamanho vertical da face. A literatura também descreve um fenótipo adicional, tipo III, ou congênito, mais típico da primeira infância, muitas vezes já presente ao nascimento, sendo associado a síndromes congênicas, doenças neuromusculares e paralisia cerebral, caracterizada principalmente por dismorfismos craniofaciais complexos (Síndrome de *Crouzon*, *Arnold Chiari*, *Pierre Robin*, *Down*, *Acondroplasia*, etc.). Os Distúrbios Respiratórios Relacionados ao Sono (DRS) são eventos frequentes em patologias neuromusculares com prevalência superior a 40%. Em pacientes com esse tipo de patologia, a hipotonia dos músculos das vias aéreas superiores

e a fraqueza diafragmática podem predispor ao desenvolvimento de eventos obstrutivos durante o sono (Aboussouan *et al.*, 2017).

1.4 Anatomia e fisiologia das vias aéreas superiores

A complexidade anatômica das vias aéreas superiores fornece proteção para os pulmões, filtrando, aquecendo e umidificando o ar inspirado. O nariz é a única parte externa do sistema respiratório das vias aéreas superiores. A cavidade nasal é dividida em cavidade direita e esquerda por uma fina parede denominada septo nasal, e se estende das narinas até as coanas. O palato duro forma o assoalho da cavidade nasal, separando-a da cavidade oral. O nariz pode ser dividido axialmente em quatro regiões: vestíbulo, válvula nasal, concha nasal e as regiões da faringe. O vestíbulo é uma cavidade em forma de pêra localizada na parte mais anterior do nariz; a válvula nasal corresponde a porção mais estreita e regula o fluxo do ar na cavidade nasal; as conchas nasais ou cornetos são estruturas importantes localizadas lateralmente na cavidade nasal. Existem três cornetos em cada lado do nariz; inferior, médio e superior. A concha inferior é a maior, enquanto a concha superior é menor em estrutura. A natureza espiral ou curvilínea das conchas aumenta a área de superfície e contato com o ar inspirado. Como os cornetos compõem a maior parte do tecido da mucosa do nariz, pode ajudar a aquecer, umidificar e filtrar o ar inalado pela cavidade nasal.

Diferentemente das demais estruturas que compõem a via aérea superior, a região da faringe não possui suporte ósseo e nem cartilagenoso, tornando-se mais propensa ao colapso quando há um desequilíbrio entre as forças que tendem a dilatá-la ou fechá-la. A faringe pode ser anatomicamente dividida em quatro sub-regiões: (a) nasofaringe (localizada entre a margem posterior das conchas nasais e a margem posterior do palato duro); (b) orofaringe retropalatal ou velofaringe (entre a margem posterior do palato duro e a margem do palato mole); (c) orofaringe retroglossal (entre a margem caudal do palato mole e a base da epiglote); e (d) hipofaringe (entre a epiglote e a laringe). A região da orofaringe é mais estreita e, conseqüentemente, é o local mais comum de colapso durante o sono.

A patência das vias aéreas orofaríngeas depende dos músculos dilatadores da faringe, especialmente o genioglosso, que agem para enrijecer o segmento colapsável

durante a inspiração (Deegan & McNicholas, 1995). Esses músculos se contraem de forma fásica, coordenada com a inspiração, que precede a contração diafragmática em milissegundos. Na AOS, um estreitamento das vias aéreas superiores gera maior força de colapso inspiratório, o que requer contração muscular dilatadora mais forte para manter a patência das vias aéreas. A atividade muscular dilatadora é maior do que em indivíduos normais durante a vigília e diminui durante o sono, predispondo assim à obstrução (Mezzanotte *et al.*, 1996), especialmente no sono REM (Carberry *et al.*, 2016).

A avaliação da anatomia da VAS por meio de exames de imagem permite estudar de maneira objetiva sua contribuição na fisiopatologia da AOS. A Cefalometria lateral é um método radiológico amplamente utilizado na odontologia, e consiste em uma radiografia lateral crânio-facial em posição padronizada. Posteriormente, é possível determinar ângulos e medidas baseados em pontos de referências anatômicos. A utilização de exames como a tomografia computadorizada (TC) e ressonância magnética (RM) são consideradas superiores à Cefalometria, visto que permitem uma avaliação tridimensional das estruturas, fornece uma melhor definição de tecidos moles, e a possibilidade de avaliação volumétrica.

Alguns artigos trazem uma correlação na avaliação da VAS durante a vigília com a probabilidade do paciente desenvolver AOS durante o sono. Uma faringe mais estreita geralmente está mais susceptível ao colapso do que uma mais larga, o que pode ser visto em estudos que mediram a área transversal da via aérea superior por meio de TC ou RM em pacientes com AOS comparados com normais (Segal *et al.*, 2008; Tsuiki *et al.*, 2008).

1.5 Métodos de medição objetiva

Os métodos de medição objetiva são ferramentas utilizadas por médicos para medir e avaliar a anatomia e fisiologia das vias aéreas superiores. A seguir, serão discutidos os principais métodos objetivos de medições, nomeadamente rinomanometria, rinometria acústica, endoscopia e polissonografia.

1.5.1 Rinomanometria

A rinomanometria é uma ferramenta utilizada para medir a resistência das vias aéreas nasais, por meio de uma medição quantitativa do fluxo e da pressão nasal. O Comitê Europeu de padronização da rinomanometria selecionou a fórmula $R = \Delta P / V$ a uma pressão fixa de 150 Pa, para facilitar a comparação dos resultados, onde R representa a resistência; ΔP : gradiente de pressão; V a velocidade do fluxo. A rinomanometria pode ser realizada por acesso anterior ou posterior. No entanto, esse exame é demorado e requer muita cooperação do paciente, o que é particularmente difícil com crianças. Essa técnica não pode ser utilizada na presença de perfurações septais ou quando uma ou ambas cavidades nasais estão obstruídas. Rinomanometria é demorada, requer conhecimento técnico, alto grau de cooperação (Austin & Foreman, 1994).

1.5.2 Rinometria Acústica

A rinometria acústica foi descrita pela primeira vez para uso clínico em 1989. É uma ferramenta que pode auxiliar na avaliação da obstrução nasal. O teste é não invasivo, confiável, e de fácil realização. A rinometria também pode ser usada para avaliar o efeito positivo da cirurgia na obstrução das vias aéreas.

A RA tem sido amplamente utilizada *in vivo* para medir as áreas transversais do espaço aéreo nasal. A técnica apresenta alguns pontos fortes, como por exemplo, não é invasiva, rápida execução, e não expõe o paciente à radiação. Após a rinometria acústica ser introduzida (Hilberg *et al.*, 1985), o otimismo aumentou em relação a melhores resultados para os pacientes com obstrução nasal. (Grymer, 1995; Grymer *et al.*, 1993; Roithmann *et al.*, 1994). A expectativa era que o conhecimento da gravidade e localização das obstruções das vias aéreas fornecesse critérios objetivos para o tratamento dos pacientes.

Uma suposição central para o uso da rinometria acústica como ferramenta diagnóstica é a hipótese de que a resistência nasal está fortemente correlacionada com a área transversal mínima do espaço aéreo (mCSA). Esta hipótese foi testada em vários estudos *in vivo*. Exceto por um estudo que relatou uma forte correlação entre mCSA e resistência nasal (Roithmann *et al.*, 1994), todos os demais estudos encontraram uma

correlação moderada (Scadding *et al.*, 1994; Tai *et al.*, 1998; Wandalsen *et al.*, 2012; Yepes-Nunez *et al.*, 2013), ou nenhuma correlação (Naito *et al.*, 2001; Numminen *et al.*, 2002). Infelizmente, estudos subsequentes encontraram uma baixa correlação entre a área transversal mínima do espaço aéreo e os escores subjetivos de patência nasal (Andre *et al.*, 2009; Garcia *et al.*, 2016). Hoje os benefícios do uso da rinometria acústica para fins de decisões clínicas permanecem controversos (Barnes *et al.*, 2010; Eccles *et al.*, 2010).

1.5.3. Sonoendoscopia

A sonoendoscopia induzida por drogas (do inglês *drug-induced sleep endoscopy* [DISE]) tem sido utilizada para observar e medir a morfologia das vias aéreas superiores. A DISE possibilitou, pela primeira vez, que o topodiagnóstico da obstrução das VAS fosse realizado em tempo real, de forma dinâmica e tridimensional. Enquanto o paciente está sob sedação, as estruturas faríngeas são avaliadas com relação ao tamanho e à estabilidade; e os colapsos da via aérea superior são identificados e classificados quanto a localização e configuração da obstrução.

Atualmente, a DISE possui indicação para planejamento cirúrgico e análise de insucessos; e planejamento de tratamentos clínicos – indicação de aparelho de reposicionamento mandibular, avaliação do paciente com AOS posicional, estudo de pressão de aparelhos de pressão positiva (PAP) para o tratamento da AOS, e avaliação de pacientes com má adaptação ao PAP. Comparações entre os achados da DISE e os de avaliações realizadas com o paciente acordado apresentam grande discrepância de resultados de colapso, principalmente nas regiões de hipofaringe e da epiglote, sugerindo que avaliações em vigília tendem a subestimar obstruções de segmentos mais inferiores da faringe. Embora a técnica de avaliação endoscopia possa ser usada para medir com precisão a morfologia das vias aéreas superiores, a grande desvantagem dessa técnica se deve ao caráter invasivo, gerando desconforto ao paciente durante o exame (Banabilh *et al.*, 2010).

1.5.4 Polissonografia

A polissonografia (PSG) ainda é considerada o padrão-ouro para o diagnóstico dos distúrbios respiratórios relacionados ao sono. As técnicas para

monitoramento do sono vêm sendo sistematizadas ao longo dos anos, sendo atualizadas e revistas em função de novas pesquisas e incorporação de novas tecnologias.

A *American Academy of Sleep Medicine* (AASM) e *American Academy of Pediatrics* (AAP) recomenda a realização da PSG nível I para o diagnóstico de distúrbios respiratórios ao sono em crianças. A sessão é acompanhada por um técnico em sono que irá interpretar os dados captados seguindo os critérios da *American Academy of Sleep Medicine*. Os parâmetros mínimos utilizados na PSG são: eletroencefalograma, eletrooculograma bilateral, eletromiografia (mentoniano, tibial anterior bilateral), fluxo aéreo nasal e oral registrado por sensores do tipo termistor ou termopar; registro da pressão nasal obtido por transdutor de pressão; registro do movimento torácico e abdominal; eletrocardiograma, oximetria digital; registro de ronco; registro de posição corporal. A gravidade da AOS é determinada pelo índice de apneia-hipopneia (IAH), que representa a somatória de todos os eventos de apneias e hipopneias divididas pela quantidade de horas de sono. AOS leve, moderada ou grave correspondem a limiares de IAH de menos de 5, 5-9 e 10 ou mais, respectivamente. A AOS pediátrica é diagnosticada quando a PSG relata $IAH \geq 1$.

Embora a PSG seja rotineiramente recomendada pré-operatoriamente pela AASM e pela AAP, apenas 10% das crianças realizam a PSG (Mitchell *et al.*, 2006). Isto se deve ao acesso limitado a laboratórios de sono certificados, deslocamento para a clínica, necessidade da presença dos pais durante toda a duração do teste, e por fim, o elevado custo, representando uma grande pressão sobre o sistema de saúde público.

1.6 Estudos do fluxo de ar nas vias aéreas superiores

Desenvolvimentos recentes em imagens médicas, modelagem geométrica tridimensional, matemática numérica e tecnologias computacionais abriram novas possibilidades para simulações numéricas fisicamente realistas de fluxo de ar baseadas em modelos anatômicos precisos das vias aéreas superiores. Para melhorar a compreensão dos fenômenos detalhados do fluxo dentro das VAS sem qualquer intervenção e risco clínico para o paciente, os métodos CFD podem ser usados para simular o fluxo de ar, transporte e deposição de partículas nas VAS. Resultados simulados obtidos através da análise de CFD podem fornecer uma imagem detalhada da distribuição

local e global dos parâmetros físicos do fluxo, como velocidades do ar, vórtices do fluxo de ar, valores de pressão e resistência nasal, tensão de cisalhamento na parede, deposição de partículas.

O processo geral de desenvolvimento do modelo computacional tridimensional das VAS inclui a aquisição de imagens de ressonância magnética ou de tomografia computadorizada, seguida pela definição cuidadosa do limiar nas imagens digitalizadas.

1.6.1 Fluidodinâmica Computacional (CFD)

Nos últimos anos, o método de Dinâmica de Fluido Computacional (CFD) tem sido amplamente utilizado para analisar o fluxo de ar nas vias aéreas superiores. A análise CFD fornece uma visualização clara e seus resultados podem cobrir a falta de informações que não podem ser fornecidas por experimentos, como as propriedades de fluxo e o padrão de fluxo gerado dentro das vias aéreas superiores.

A Fluidodinâmica Computacional (CFD) consiste em um conjunto de ferramentas e técnicas usadas na análise de sistemas envolvendo escoamento de fluidos, transferência de calor e massa, e fenômenos associados, como reações químicas, através de simulação numérica. A CFD é um ramo da engenharia que emprega conceitos relacionados às disciplinas de fenômenos de transporte, matemática e informática. A primeira estuda os fluidos em movimento, como eles se comportam durante o escoamento e respondem a influências como reações químicas e transferência de calor. As características dos fluidos podem ser representadas por equações matemáticas fundamentais, geralmente na forma diferencial, chamadas equações governantes. A informática atua no âmbito de facilitar a resolução dessas equações através de linguagens computacionais de alto nível, convertendo as equações diferenciais em algébricas (Tu; Yeoh; Liu, 2008).

A geometria complexa das vias aéreas superiores resulta em linhas de corrente curvas, recirculação ou regiões de vórtice; fluxo secundário e fluxo de jato. É relativamente fácil inspecionar a resistência ao fluxo de ar em um único tubo sem ramificações. No entanto, o sistema distensível e compressível das vias aéreas, com ramificações e estreitamento progressivos, torna particularmente complicada a análise dos fatores que contribuem para a resistência das vias aéreas. Portanto, equações podem fornecer apenas uma ideia aproximada do que está acontecendo na esfera clínica.

O fluxo de ar, assim como os demais fluidos, pode ocorrer na forma laminar, turbulenta ou transicional. O fluxo laminar (ou fluxo aerodinâmico) consiste em inúmeros cilindros organizados de forma paralela, em que o ar flui com velocidades diferentes. O ar mais próximo da parede do vaso possui uma velocidade menor, devido as forças friccionais com a parede do vaso; a ar que flui no centro do vaso apresenta uma velocidade maior. Quando um fluido, como o ar, transcorre por meio de tubos rígidos de calibre uniforme, seu comportamento é regido pela lei de *Poiseuille*, cuja resistência é diretamente proporcional à viscosidade do fluido e ao comprimento do tubo e é inversamente proporcional à quarta potência do raio do tubo ($R = 8\eta L \div \pi r^4$). O fluxo muda de laminar para turbulento quando o número de *Reynold* for superior a 2.000. Durante o fluxo turbulento, a relação entre a diferença de pressão, fluxo e resistência modifica-se. Como a diferença de pressão é proporcional ao fluxo elevado ao quadrado, são necessárias diferenças de pressão muito maiores para produzir o mesmo fluxo de ar. Fluxo turbulento costuma ocorrer quando o fluxo de ar é alto, a densidade do gás é alta, o raio do tubo é calibroso ou quando existem as três condições. O fluxo transicional é uma mistura de fluxo laminar e turbulento. Com frequência, esse tipo de fluxo é observado nos pontos de ramificações das vias. Para estudar as vias aéreas superiores com geometria complexa, o fluxo de transição laminar-turbulento pode ser analisado por abordagens experimentais e computacionais.

1.6.2 Métodos Experimentais

No método experimental, um protótipo da via aérea superior é confeccionado com base em uma geometria única da VAS de um paciente. O protótipo normalmente é fabricado de acordo com a dimensão real ou em modelo de escala (reduzida ou ampliada). Os parâmetros operacionais utilizados avaliam a velocidade, pressão e fluxo aéreo. Vários

fatores devem ser levados em consideração nos trabalhos experimentais, tais como tempo e custo, devem ser necessários para o estudo, bem como a disponibilidade de instalações e dispositivos de medições.

1.6.3 Métodos Computacionais

O método de dinâmica de fluidos computacional é uma forma alternativa para analisar e resolver um problema no fluxo. Embora o CFD seja amplamente aplicado na área das engenharias, atualmente seu uso tem aumentado nas pesquisas das áreas biomédicas. Yeom *et al.* demonstraram uma correlação entre a característica do fluxo e a estrutura das vias aéreas superiores, e a sua colapsabilidade na apneia obstrutiva do sono.

O primeiro *software* comercial para aplicação das técnicas de CFD foi desenvolvido pela empresa CHAM (*Concentration Head and Momentum Limited*) em 1981. O pacote comercial em questão é o PHOENICS, que iniciou a implementação das técnicas matemáticas e modelos físicos amplamente aplicados atualmente na indústria, como os efeitos de turbulência, o escoamento multifásico e reações químicas. Além do PHOENICS, existem outros pacotes comerciais, tais como o CFX e o Fluent da ANSYS Inc.® e o *software* livre OPENFOAM®.

Tu, Yeoh e Liu (2008) apresentaram algumas vantagens relacionados ao uso de CFD: (i) em alguns casos, no desenvolvimento teórico, muitos termos são desprezados para que a resolução das equações seja possível. No caso da utilização de algoritmos computacionais, é possível resolver as equações diferenciais completas, tornando a análise do escoamento mais próxima da realidade; (ii) o estudo de um certo sistema em diversas configurações é facilitado, o que implica em um menor custo quando comparado com experimentos laboratoriais; (iii) diversos valores para números adimensionais podem ser avaliados durante o trabalho, fornecendo mais flexibilidade e eficiência nas primeiras etapas do projeto de um sistema de escoamento; (iv) torna-se possível a obtenção de dados de regiões de difícil acesso para obtenção de resultados experimentais, tais como locais onde ocorreram acidentes nucleares ou locais remotos ou geofisicamente impossíveis de atingir.

1.6.4 Validação do modelo

A validação do modelo é uma etapa muito importante em qualquer análise de simulação, pois visa garantir que os modelos tenham o desempenho esperado ou imitem a condição real. A validação do modelo na análise biomecânica das vias aéreas superiores com dados clínicos ganha a confiança dos usuários na utilização dos cálculos de CFD. O rápido crescimento no interesse em compreender a biomecânica da respiração proporcionou uma melhor compreensão e explicação da sua fisiologia e fisiopatologia. Na validação do modelo CFD, os dados experimentais são usados para validar os resultados da simulação (Djukic *et al.*, 2019; Raimondi *et al.*, 2016). Espera-se que o modelo CFD validado forneça resultados confiáveis que sejam usados como referências para os médicos na compreensão adicional dos problemas das vias aéreas superiores. Existem muitas maneiras de realizar a validação do modelo CFD, dentre elas, experimentos *in vitro*, comparação de resultados com pesquisas anteriores, e o estudo da independência da malha.

Chouly *et al.* propuseram o método de validação do modelo das vias aéreas superiores por meio de um estudo *in vitro*, que imita o corte da via aérea superior na posição de decúbito. A configuração geral e as dimensões das VAS foram conservadas para preservar o realismo da réplica. Esta mimetizou as assimetrias das geometrias da VAS utilizando um tubo rígido e uma placa plana removível. Sensores de pressão foram usados para registrar a variação de pressão do fluxo de ar durante intervalos de tempos diferentes. Uma boa concordância entre os resultados experimentais e de simulação indica uma forte capacidade do modelo CFD de refletir a realidade ou condição real.

1.6.5 Código Computacional

As propriedades mecânicas das VAS são importantes para definir detalhadamente os eventos obstrutivos, como o relaxamento dos tecidos durante o sono (Farré *et al.*, 2008). O primeiro passo para analisar as vias aéreas superiores e criar um modelo geométrico para a realização da simulação CFD. Este modelo é criado por imagens de ressonância magnética ou por tomografia computadorizada. Inicialmente é definido a região de interesse, e posteriormente é realizada a segmentação do modelo; essa etapa é conhecida como geração da malha no domínio do fluido de interesse. A

geração da malha pode ser realizada por inúmeros *softwares*, como ANSYS Workbench, ANSYS ICEM CFD, CFD-GEOM, Tgrid e Gridgen.

Os códigos de CFD são estruturados em torno de algoritmos que tornam possível a resolução de um problema de escoamento. De modo a facilitar a interação com o usuário, os pacotes comerciais incluem interfaces sofisticadas, nas quais os parâmetros do problema são inseridos e os resultados para análise são mostrados. As técnicas de CFD envolvem três principais etapas: pré-processamento, solução e pós-processamento.

A etapa de pré-processamento é a etapa inicial da análise da simulação CFD, consiste na formulação do problema através de uma interface com o usuário e a subsequente transformação dos dados fornecidos inicialmente para um código reconhecido pelo *solver*. As principais etapas são:

- Definição da geometria da região de interesse (domínio computacional);
- Geração da malha: subdivisão do domínio em partes menores, chamadas células, elementos ou volumes de controle;
- Definição das propriedades dos fluidos e materiais envolvidos;
- Seleção dos fenômenos físicos e químicos a serem modelados;
- Especificação das condições de contorno apropriadas para as células que coincidem ou que tocam o limite do domínio computacional.

O domínio computacional deve ser especificado cuidadosamente, pois exerce grande influência no escoamento. Após definir o domínio computacional, é necessário gerar a malha, que consiste em subdividir todo o domínio em células menores, de forma que a solução das variáveis de interesse (velocidade, pressão, temperatura, etc.) ocorra nos nós que existem entre as células. A qualidade dos resultados depende fortemente da malha construída, sendo que, em geral, um maior número de células corresponde a uma solução mais precisa do problema. Em contrapartida, uma malha densa ou bastante refinada tem um custo computacional elevado por envolver maior tempo para a simulação. Estima-se que aproximadamente 50% do tempo gasto em um projeto de CFD é utilizado para a criação da geometria e da malha (Tu; Yeoh; Liu, 2008; Versteeg e Malalasekera, 2007).

Depois de gerada a malha, é necessário definir as condições físicas do escoamento, ou seja, se o mesmo ocorre em regime estacionário, laminar ou turbulento, compressível ou incompressível e se o fluido é invíscido ou viscoso. A seleção do modelo de fluxo depende das aplicações e da natureza do problema. O CFD consiste em seis modelos de turbulência, que podem ser categorizados em três modelos principais: Navier-Stokes com média de Reynolds (RANS); Simulação de grandes redemoinhos (LES); e Simulação numérica direta (DNS). Alguns trabalhos que avaliaram a morfologia das VAS (Allen *et al.*, 2004; Sung *et al.*, 2006; Xu *et al.*, 2006) utilizaram os modelos laminar ou *Steady Reynolds-Averaged Navier-Stokes* (RANS) para calcular as características do fluxo de ar. Embora estes modelos tenham baixos custos computacionais, eles apresentam dificuldades em prever com exatidão fluxos anisotrópicos (Wilcox, 1993).

A geometria das vias aéreas superiores apresenta uma forma irregular, com curvas e variações de área, que apresenta características como transição de fluxo laminar para turbulento, gradientes de pressão adversos, regiões de fluxo secundário e zonas de recirculação. Os algoritmos numéricos da fluido dinâmica carecem da capacidade de prever com precisão tais características, que são importantes para entender as forças aerodinâmicas não estacionárias que atuam nas paredes das VAS. No entanto, a Simulação Numérica Direta (DNS) é uma abordagem de alta fidelidade que resolve a gama completa das escalas de fluxos, mas computacionalmente é cara e demanda de tempo para resolver fluxos com número de Reynolds moderados a altos. LES representa uma junção das formulações RANS e DNS, simulando grandes vórtices, e resolvendo escalas de fluxos mais energéticas. As avaliações do fluxo nas VAS utilizando RANS estacionária foram comparadas por Mihaescu *et al* (2008a). Neste estudo, foi demonstrado que o LES seria a melhor ferramenta para capturar características relevantes do fluxo nas VAS; RANS estacionário não conseguiu reproduzir as regiões de separação do fluxo a jusante de uma área constrita. No entanto, seus dados mostraram que os resultados do modelo $k\omega$ estavam mais próximos dos resultados do LES.

As condições de contorno também são escolhidas na etapa de pré-processamento, na qual são fixados valores de pressão, temperatura ou velocidade. Geralmente são definidas condições de entrada ou saída do domínio computacional e na superfície do sólido (Tu; Yeoh; Lui, 2008).

Na etapa do *solver* ou processamento, a técnica de solução numérica dos volumes finitos é a mais empregada pelos pacotes comerciais, como é o caso do CFX e Fluent da ANSYS Inc®. Os principais passos percorridos pelos algoritmos numéricos nos códigos de CFD para a resolução de um problema são:

- Integração das equações governantes do escoamento em todos os volumes de controle do domínio computacional;
- Discretização, ou seja, conversão das equações integrais resultantes em um sistema de equações algébricas;
- Solução do sistema de equações através de um método iterativo.

O usuário deve ser capaz de entender o procedimento adotado por estes algoritmos, com o objetivo de utilizar as ferramentas oferecidas pelo *solver* e conhecer as operações “caixa-preta” que existem nos códigos comerciais (Tu; Yeoh; Lui, 2008). Os principais passos que compõem esta etapa são a inicialização, controle e o monitoramento da solução, o cálculo das propriedades físicas e a convergência da solução.

A etapa de inicialização se baseia em fornecer ao *software* uma solução inicial arbitrária. Se as condições iniciais forem condizentes com o problema, a convergência ocorrerá de forma mais rápida, diminuindo o esforço computacional e evitando procedimentos iterativos divergentes. O controle da solução envolve, por exemplo, a escolha do método de interpolação das equações que serão resolvidas. O sucesso de uma simulação em CFD depende, principalmente, da convergência do processo iterativo e do estudo da independência da malha. A convergência pode ser analisada seguindo os resíduos durante os cálculos da simulação numérica, sendo que o processo é considerado convergente quando os valores dos resíduos se encontram abaixo de um critério de convergência ou tolerância, imposto pelo usuário. O estudo de independência da malha consiste em realizar inicialmente uma simulação em uma malha grosseira e então, progressivamente, refiná-la até que os resultados não apresentem mudanças em relação as variáveis locais e globais, indicando que a solução não depende da malha utilizada. Caso a convergência não seja atingida, é importante avaliar os parâmetros da solução ou modificar a malha (Tu; Yeoh; Lui, 2008).

A etapa do pós-processamento consiste em colocar na forma gráfica os resultados obtidos em vários pontos do domínio computacional, representando, portanto, uma etapa crucial da simulação. As ferramentas necessárias para a visualização gráfica dos dados geralmente estão incluídas nos pacotes comerciais de CFD. A solução pode ser representada por gráficos vetoriais, mapas de contorno, gráficos X-Y, gráficos superficiais bi e tridimensionais, representação em escala de cores e animações dinâmicas (Tu; Yeoh; Lui, 2008). A escolha da forma de representação mais apropriada depende do tipo e da intenção do usuário.

1.7 Clínico

A sonolência diurna excessiva (SED) em crianças é o sintoma de AOS menos comum. Nesse grupo há o predomínio das mudanças comportamentais caracterizadas por hiperatividade e desatenção (Kamal *et al.*, 2018). Contudo, a presença de obesidade parece aumentar a probabilidade da existência de sonolência diurna; alguns estudos afirmam que as manifestações da SED podem ser diferentes em crianças com AOS com fenótipo tipo I e comparação com crianças com AOS com fenótipo tipo II. No fenótipo tipo I, a desatenção e a hiperatividade constituíram alterações comportamentais frequentemente descritas associadas a baixos escores de *Epworth*; no fenótipo tipo II, haveria escores de *Epworth* elevados (Capdevila *et al.*, 2008; Melendres *et al.*, 2004), com sintomas diurnos mais semelhantes aos do adulto. Há fortes evidências de que os distúrbios respiratórios do sono na infância estão associados a alterações comportamentais (somatização, depressão e agressividade), regulação emocional, desempenho escolar, vigilância e atenção sustentada e seletiva (Bucks *et al.*, 2013).

Os distúrbios comportamentais e cognitivos da criança com AOS podem estar relacionados a uma alteração no córtex pré-frontal. Este é uma área do cérebro responsável pela regulação das funções executivas e pelo planejamento do movimento, é uma das últimas áreas do cérebro a amadurecer durante o neurodesenvolvimento. A época da vida em que se registra o pico de incidência da AOS (4-5 anos) poderia funcionar como um intervalo de tempo em que, devido à vulnerabilidade particular dessa área, os danos determinados pela AOS no desenvolvimento do sistema córtex pré-frontal só poderia ser parcialmente reversível (Beebe *et al.*, 2002). Se não tratada ou tratada tardiamente, a AOS na idade de desenvolvimento pode levar a uma morbidade significativa que afeta

diferentes órgãos e sistemas. Em adolescentes com AOS, o risco de desenvolver síndrome metabólica é seis vezes maior do que em indivíduos saudáveis. (Redline *et al.*, 2007). Consequências cardiovasculares, como hipertensão arterial e alterações na geometria do ventrículo esquerdo, foram descritas em crianças com AOS. (Vlahandonis *et al.*, 2014; Amin *et al.*, 2005). Alguns estudos mostram que as complicações cardiovasculares são reduzidas após o tratamento, embora com menor frequência em indivíduos obesos e com familiaridade com doenças cardíacas. (Bhattacharjee *et al.*, 2009)

Uma característica exclusiva da AOS pediátrica é seu impacto no crescimento; o crescimento reduzido é uma possível consequência da AOS em crianças, e a recuperação do crescimento estatura-peso após adenotonsilectomia (AT) é comumente relatada na literatura (Bonuck *et al.*, 2009). O déficit de crescimento em crianças com AOS está provavelmente ligado a uma combinação de vários fatores, como baixo peso, aumento do consumo de energia devido o aumento do trabalho respiratório, e redução da produção do hormônio do crescimento, cuja secreção fisiológica é caracterizada por picos mais amplos e frequentes durante o sono (Bonuck *et al.*, 2009).

Uma ampla gama de sinais e sintomas clínicos está associada à AOS em crianças, dependendo do seu estágio de desenvolvimento. O ronco ou a respiração ruidosa é o sintoma de apresentação mais comum, juntamente com a respiração oral, mais típica da idade pré-escolar; sono perturbado com mudanças frequentes de posição, posições incomuns de sono (por exemplo, hiperextensão do pescoço) e pesadelos são descritos predominantemente na idade pré-escolar. Além disso, a sudorese excessiva durante o sono é uma manifestação comum na AOS pediátrica, assim como episódio de sono noturno e sonambulismo (Chang *et al.*, 2010). Crianças com AOS apresentam quadros de enurese, que muitas vezes desaparecem quando o distúrbio respiratório é tratado adequadamente. Déficit de crescimento afetam predominantemente a população pediátrica em idade pré-escolar, enquanto na idade escolar pode ser registrada hiporexia. Distúrbios comportamentais como hiperatividade e desatenção são mais relatados na idade pré-escolar, enquanto que dificuldades de aprendizagem, sonolência diurna, instabilidade emocional, dificuldade ao acordar durante a manhã, bruxismo e dores de cabeça diurnas são mais frequentemente descritos em idade escolar. (Guilleminault *et al.*, 2005).

1.8 Diagnóstico

A ICSD-3 sugere dois critérios para o diagnóstico da AOS infantil: um é clinicamente baseado na presença de um ou mais sintomas (ronco, falta de ar, parada respiratória durante o sono, sonolência excessiva diurna, distúrbios comportamentais, déficit de crescimento, e dificuldade de aprendizagem); o segundo critério é baseado em achados de exames de diagnóstico (uma ou mais apneia obstrutiva, apneias mistas ou hipopneias durante o sono, ou 25% de PT com hipercapnia – $PACO_2 > 50\text{mmHg}$) em associação com um ou mais dos seguintes parâmetros: ronco, achatamento da curva de fluxo ou movimento paradoxal toraco-abdominal (AASM, 2014).

Embora a história clínica e o exame físico sejam úteis para determinar quais pacientes precisam de investigações adicionais de AOS, estes não são suficientes para diagnosticar ou determinar a gravidade da AOS na idade pediátrica ou adulta (Marcus *et al.*, 2012). Os questionários que avaliam os distúrbios respiratórios relacionados ao sono em crianças, por exemplo, questionário pediátrico do sono e registro do sono, apresentam sensibilidade de 85% e 96%, e especificidade de 87% e 67%, respectivamente.

O diagnóstico instrumental da AOS baseia-se na oximetria de pulso, poligrafia respiratória domiciliar (PRD) ou polissonografia (PSG). A oximetria de pulso noturna possui características de exame de triagem na idade de desenvolvimento, por apresentar facilidade de execução, baixo custo, alto valor preditivo positivo diagnóstico. *Brouillette* demonstrou que um registro noturno de oximetria de pulso com três ou mais clusters de dessaturação intermitente com valores abaixo de 90% tem valor preditivo para AOS igual a 97%. A partir dos dados da literatura, a oximetria noturna surge como uma ferramenta valiosa que pode facilitar as decisões de tratamento quando a polissonografia não estiver disponível (Kaditis *et al.*, 2016). Um traçado de oximetria normal, na presença de quadro clínico sugestivo de AOS, não descarta a presença de distúrbios respiratórios relacionados ao sono, e requer a utilização de exame poligráfico/polissonográfico para o diagnóstico conclusivo.

A PSG noturna continua sendo o padrão-ouro para o diagnóstico da AOS. A inovação tecnológica tem introduzido progressivamente sistemas de monitoramento simplificado e alternativos à polissonografia. Segue uma versatilidade de aplicação

indispensável para enfrentar o desafio epidemiológico da AOS, cuja elevada prevalência dificulta a adoção de uma abordagem baseada na PSG.

A PRD é atualmente aceita como teste diagnóstico de primeira escolha em pacientes adultos com quadro clínico sugestivo de AOS. O IAH (índice de apneia/hipopneia por hora de sono) representa o parâmetro de gravidade e inclui apneias e hipopneia, não incluindo os despertares relacionados ao esforço respiratório. Numerosos estudos demonstraram que o PRD constitui uma alternativa viável à PSG para diagnóstico da AOS em crianças com elevada suspeita clínica, embora não seja um exame recomendado nas diretrizes atuais da Academia Americana de Pediatria. Contudo, em crianças com menos de 3 anos de idade e nos casos negativos para PRD, mas com quadro clínico altamente sugestivo de AOS, a PSG deve ser realizada (Alonso-Álvarez *et al.*, 2015)

Se a expressão clínica da AOS nas diferentes idades da vida for diferente, os parâmetros instrumentais de diagnóstico adequados para determinar a gravidade da patologia respiratória durante o sono nas diferentes idades devem ser diferentes. Na idade de desenvolvimento IAH ≥ 1 evento/h deve ser considerado patológico (Kaditis *et al.*, 2016). No entanto, não há dados suficientes para compartilhar uma definição de AOS pediátrica leve, moderada ou grave; nem há um acordo para definir o índice mínimo de distúrbio respiratório que deva servir como diretriz para indicar a necessidade terapêutica. A partir dos dados disponíveis na literatura, IAH com valor de pelo menos 5 é considerado mais sugestivo para necessidade terapêutica (Li *et al.*, 2016), mas crianças com IAH < 5 podem ter condição sintomatológica grave e necessitar de intervenção. As diretrizes italianas dividem a AOS pediátrica em 4 classes de acordo com a gravidade do índice de apneia/hipopneia: AOS mínima quando RDI entre 1 e 3, e SaO₂ média $> 97\%$; AOS leve quando RDI estiver entre 5 e 10, e SaO₂ média $> 95\%$; AOS grave quando RDI > 10 e com SaO₂ média $< 95\%$ (Villa *et al.*, 2004); classificação confirmada pela maioria dos estudos na literatura (Alsubie *et al.*, 2016).

A diferença na definição de gravidade entre a idade de desenvolvimento e a idade adulta fica evidente pelos parâmetros instrumentais. IAH ≥ 5 , que na idade pediátrica representa o ponto de corte para uma via terapêutica necessária para evitar um

efeito a longo prazo na criança, representa na idade adulta, o valor limite inferior para a definição de doença.

1.9 Tratamento

As opções terapêuticas para apneia obstrutiva do sono na infância levam em consideração as condições médicas gerais, idade, entre outros aspectos. Na fase de desenvolvimento, o diagnóstico precoce seguimento do tratamento podem melhorar o desempenho cognitivo a longo prazo, com efeitos significativos no desempenho acadêmico, no desenvolvimento neuropsicológico e nas relações sociais. Em crianças, a AT é uma opção de tratamento escolhida como primeira linha, para casos de apneia moderada e grave ($IAH \geq 5$). Essa abordagem terapêutica deve ser considerada apenas para casos com hipertrofia adenotonsilar. Uma análise das evidências, atualmente disponíveis na literatura, sugere que a AT tem impacto positivo na qualidade de vida (Torretta *et al.*, 2017). Apesar dessa melhora, uma proporção significativa de pacientes, a AOS persiste após a AT. A estimativa desta proporção varia entre 13% a 73% se forem incluídas crianças obesas; as crianças com maior risco de persistência da AOS pós-operatória, além dos obesos, são aquelas com IAH pré-operatório $\geq 20/h$ e crianças com mais de 7 anos de idade (Marcus *et al.*, 2012). A ausência ou diminuição do ronco pode ser relatada pelos pais, mas não indica sucesso no tratamento realizado. Com base em estudos publicados, recomenda-se que crianças com $SaO_2 < 80\%$ na PSG pré-operatória ou com $IAH \geq 24$ permaneçam em observação após a cirurgia, pois apresentam risco aumento de comprometimento respiratório pós-operatório (Marcus *et al.*, 2012). A terapia com CPAP não é recomendada como terapia de primeira linha para AOS pediátrica.

No ramo da ortodontia, dois tipos de dispositivos são utilizados: dispositivos de reposicionamento mandibular e o disjuntor palatino, um tratamento eletivo para casos com desenvolvimento hipoesquelético da maxila, útil na idade de crescimento e desenvolvimento craniofacial antes da puberdade.

Outras alternativas de tratamento são a terapêutica médico-farmacológica que consiste na aplicação tópica de corticosteróides ou antileucotrienos, isoladamente ou associada a outros tratamentos (Li *et al.*, 2016). A perda de peso é recomendada além de outras terapias em pacientes com sobrepeso ou obesos. As diretrizes (Kaditis *et al.*, 2016)

recomendam uma reavaliação 6-8 semanas após o tratamento, os pacientes que permanecerem sintomáticos devem ser submetidos a exames para avaliação adicional.

Objetivos

2. OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Avaliar as características dento-esqueléticas e os efeitos da adenotonsilectomia e expansão rápida da maxila no IAH, volume das vias aéreas superiores, dinâmica computacional de fluidos e área secção transversal mínima em crianças com constrição maxilar e apneia obstrutiva do sono.

2.2 Objetivos Específicos

Objetivo Específico 1

Capítulo 1 – *The effect of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on the upper airway in pediatric obstructive sleep apnea: a randomized crossover-controlled trial*

O efeito da adenotonsilectomia e expansão rápida da maxila na via aérea superior na apneia obstrutiva do sono pediátrica: um ensaio controlado randomizado crossover

Objetivo Específico 2

Capítulo 2 - *The effects of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on the volume, minimum area, and computational dynamic fluids in pediatric obstructive sleep apnea with balanced face: a randomized crossover-controlled trial*

Os efeitos da adenotonsilectomia e expansão rápida da maxila no volume, área mínima e fluido dinâmica na apneia obstrutiva do sono pediátrica com face equilibrada: um estudo randomizado controlado cruzado

Objetivo Específico 3

Capítulo 3 - *Comparative analysis of craniofacial characteristics of apneic children with and without maxillary constriction.*

Análise comparativa das características craniofaciais de crianças apneicas com e sem constrictão maxilar.

Capítulos

Capítulos

3. CAPÍTULOS

3.1 CAPÍTULO 1

The effect of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on the upper airway in pediatric obstructive sleep apnea: a randomized crossover- controlled trial

Artigo aceito para publicação no periódico **Sleep**

The effect of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on the upper airway in pediatric obstructive sleep apnea: a randomized crossover- controlled trial

Maria Cecília Monteiro Marques Magalhães^a; Carlos José Soares^b; Eustáquio Afonso Araújo^c; Gabriella Lopes de Rezende Barbosa^d; Ricardo Maurício Oliveira Novaes^e; Vinicius Vasconcelos Teodoro^f; Antônio David Corrêa Normando^g; Ki Beom Kim^h; Guilherme de Araújo Almeidaⁱ.

^a Post-Graduate Student, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

^b Professor and Chairman, Department of Dental Materials, School of Dentistry, Federal University of Uberlândia Uberlândia, Brazil.

^c Professor, Department of Orthodontics, Center for Advanced Dental School (CADE), Saint Louis University, Saint Louis, Mo.

^d Professor, Department of Stomatological Diagnosis, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

^e Professor, Department of Otorhinolaryngology, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Brazil.

^f Professor, Department of Neurology, Federal University of Uberlandia, Uberlandia, Brazil.

^g Professor, Department of Orthodontics, Federal University of Para, Belem, Brazil.

^h Professor and Chairman, Department of Orthodontics, Center for Advanced Dental School (CADE), Saint Louis University, Saint Louis, Mo.

ⁱ Professor, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

Corresponding Author:

Guilherme de Araújo Almeida

E-mail: guilhermealmeida@ufu.br

Federal University of Uberlândia

School of Dentistry

Rua Professor Mario Porto, 225

Uberlândia – Minas Gerais – Brazil, Zip Code: 38400-138

The effect of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on the upper airway in pediatric obstructive sleep apnea: a randomized crossover- controlled trial

ABSTRACT

Study Objectives: We aimed to determine the effects of adenotonsillectomy (AT) and rapid maxillary expansion (RME) on the apnea-hypopnea index (AHI)

Methods: Thirty-nine children who presented with maxillary constriction and grade III/IV tonsillar hypertrophy were randomized into two groups. One group underwent AT as the first treatment, and the other group underwent RME. Polysomnography (PSG) were conducted before (T_0) and 6 months after the first treatment (T_1). In a crossover design, individuals with $AHI > 1$ received the second treatment. Six months later, they underwent PSG (T_2). The influence of age, sex, tonsil and adenoid hypertrophy, initial AHI severity, first treatment, and maxillary expansion amount was evaluated using linear regression analysis. Intra- and inter-group comparisons for AHI were performed using a paired t-test and Wilcoxon test.

Results: The initial AHI severity and therapeutic sequence in which AT was the first treatment, explaining for 95.6% of AHI improvement. AT caused significant improvements in the AHI.

Conclusions: The initial AHI severity and AT as a first treatment accounted most of AHI improvement. Most reductions in AHI were due to AT, RME may have a marginal effect on pediatric obstructive sleep apnea.

Keywords: Maxillary Expansion; Obstructive; Sleep Apnea; Tonsillectomy.

STATEMENT OF SIGNIFICANCE

The treatment of pediatric obstructive sleep apnea (OSA) reduces possible damage to quality of life, and cognitive capacity. Among the therapeutic alternatives, adenotonsillectomy (AT) stands out as a primary option and rapid maxillary expansion (RME) as a substitute for surgery. In this study, the influence of age, initial apnea hypopnea index (AHI) severity, adenoid and tonsil hypertrophy, AT or RME as the first treatment, and the amount of RME performed were evaluated for the reduction of AHI in pediatric

OSA. Future studies involving different AHI severities and a control sample are recommended.

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is defined as a breathing disorder during sleep characterized by prolonged partial upper airway obstruction and/or intermittent complete obstruction that disrupts normal ventilation during sleep and normal sleep patterns [1].

Although it has been an essential object of study in recent decades, the conclusions of systematic reviews and meta-analyses on treatment of OSA in children through adenotonsillectomy (AT) and/or rapid maxillary expansion (RME) should be interpreted cautiously due to high risk of bias [2-11]. In most studies selected for these systematic reviews and meta-analyses [2-11], the variability of the results is prominent, indicating reduction ranging from 52.3% to normalization of the apnea-hypopnea index (AHI) [2-11]. This is probably due to the lack of randomized samples, more specific inclusion criteria, and the orthodontic diagnosis parameter used.

Although it has been recognized as a primary etiologic factor in children with OSA [12-21], adenotonsillar hypertrophy was disregarded in a few studies [12-14]. In other studies [21,22], the samples were selected according to the presence of transversal maxillary constriction as the only criterion, ignoring the combined presence of any other skeletal disharmony. Thus, individuals with mandibular retrusion associated with maxillary constriction were included to evaluate the effects of RME [21,22], without considering that severe AHI may be caused by reduction in the buccopharyngeal volume due to mandibular deficiency. Additionally, maxillary constriction was occasionally determined by an X-ray evaluation instead of a clinical examination [12-14].

In addition, the lack of a better definition of some diagnostic methods, the influence of AT, RME, and other factors on the behavior of the AHI, and volumetric changes in different regions of the upper airway (UA) (nasal cavity, nasopharynx, buccopharynx, and hypopharynx) may allow for a more rational use of appropriate therapeutic interventions. Furthermore, it may help us better define the prognosis in pediatric OSA.

Therefore, this randomized crossover clinical study aimed to determine the efficiency of AT and RME in improving the AHI in moderate or severe pediatric OSA. In addition, we established the influence of age, sex, adenoid and tonsil hypertrophy, the amount of expansion performed, use of AT or RME as the first treatment and initial severity of the AHI. The null hypotheses were that in children with moderate or severe OSA, (1) AT and RME do not promote changes in the AHI status; (2) AT and RME do not influence the AHI, regardless of age, sex, degree of adenoid and tonsil hypertrophy, initial severity of the AHI, AT or RME as the first treatment, and amount of maxillary expansion performed.

METHODS

Trial design and any changes after trial commencement

The study was conducted as a prospective, parallel-group, randomized two-arm, crossover clinical trial with a 1:1 allocation ratio. No changes to the study design were made after commencement.

This study followed the Consolidated Standards of Reporting Trials guidelines [23] and was revised and approved by the Research Ethics Committee of the Federal University of Uberlândia (58609816.0000.5152). Additionally, the protocol of this study was registered in the ensaiosclinicos.gov.br with the identifier RBR – 5wq5s9. After the patients were selected, the parents signed a free informed consent for the children's treatment, authorizing the examinations for research purposes.

Participants, eligibility criteria, and settings

Eighty-nine children (41 boys, 48 girls) waiting for the adenotonsillectomy (AT) surgery, with a mean age of 8.8 years, were recruited from the Otorhinolaryngologic Department of Clinical Hospital, Federal University of Uberlândia, Brazil, from March 2016 to April 2019 (Figure 1).

The eligibility criteria included the following: (a) age between 5 and 12 years; (b) clinical symptoms of breathing disorder, such as snoring and mouth breathing; (c) palatine tonsil hypertrophy grade III or IV, classified using oral examination according to

the grading criteria of Brodsky [24]; (d) adenoid hypertrophy assessed by flexible nasoendoscopy; (e) diagnosis of OSA with polysomnography (PSG) examination, revealing and obstructive AHI > 1 event per hour, according to the criteria of the American Academy of Sleep Medicine (AASM) [25], and (f) constricted maxillary arch, high palate, and unilateral or bilateral posterior crossbite, determined by the anatomical-morphological clinical evaluation of the maxilla, and balanced maxillomandibular relationship, established by facial analysis and later confirmed by the initial cephalometric analysis (Table 1). The exclusion criteria were as follows: obesity (BMI > 24 kg/m²), genetic syndrome, and craniofacial anomalies, including moderate or severe anteroposterior maxillomandibular discrepancy ($1^\circ < \text{ANB} < 5^\circ$; $-2\text{mm} < \text{Witts} < 2\text{mm}$), and systemic diseases.

Interventions

Patients who met the eligibility criteria during recruitment were invited to participate in the study. They were divided into two groups of 20 (Group 1) and 19 (Group 2) individuals over a period of 3 years and 1 month (Figure 1). All participants underwent PSG for the diagnosis of OSA (Alice Night One, Philips Respironics, Taiwan) (T₀).

Group 1 comprised patients who were initially treated with AT (T₀). Six months after this treatment, the patients underwent PSG (T₁). Patients with an AHI > 1 event per hour proceeded to the next treatment, RME, using the conventional Hyrax expander. After the active expansion period, the expander was kept in the oral cavity as a retainer for 6 months. At the end of this retention phase, the expander was removed, and patients underwent PSG (T₂). Therefore, in Group 1, the phases of T₀ and T₁ comprised AT_{Initial} and AT_{final}, as the first intervention, and the stages of T₁ and T₂ covered RME_{initial} and RME_{final} as the second intervention (Figure 1).

For Group 2, an inverse treatment sequence was performed. Group 2 comprised patients who initially underwent RME (T₀). The type of expander and the activation protocol were the same as those in Group 1. Six months after the first treatment, the expander was removed, and the patients underwent PSG (T₁). Patients with AHI > 1 event per hour proceeded to undergo AT. At the end of 6 months, the patients underwent PSG (T₂). Thus, as for Group 1, but in a reverse sequence, the phases of T₀ and T₁

comprised RME_{initial} and RME_{final}, as the first intervention, and the stages of T₁ and T₂ involved AT_{initial} and AT_{final}, as the second intervention (Table I). Therefore, individuals who reached the end of the experiment (T₂) presented data referring to the T_{final}-T_{initial} for AT (n=30) and for RME (n=32) (Figure 1).

The Hyrax expander was composed of an 11-mm screw centrally positioned on the palate. The maxillary first permanent molars were banded and circumferential clasps were bonded to the maxillary deciduous canines. The maxillary second deciduous molars were banded when the upper first molars had not erupted. The bandage, cementation, initial activation, and removal of the expander were performed by a single trained operator. The prescribed expansion regime was a two-quarter turn a day until an overcorrection of approximately 2 to 3 mm was obtained (lingual cusps of the upper posterior teeth occluding with the buccal cusps of the antagonist lower teeth). The initial two-quarters of the activation was performed by a professional and the rest by parents or guardians. The mean of activation was 23.0 quarter of turns.

Outcomes (primary and secondary) and any changes after trial commencement

The primary outcomes of this study were (1) to determine the changes in AHI due to AT and RME using intra- and inter-group comparisons of T₀, T₁, and T₂ (Table 2, Figures 2 and 3); (2) to evaluate the influence of the age, sex, initial AHI severity, percentual of adenoid obstruction, grade of tonsils hypertrophy, AT or RME as a first treatment, and amount of expansion performed (Table 3). There was no change in the results after the start of the trial.

Sample size calculation

The sample size was based on a 5% alpha and 20% beta significance level to achieve 80% test power and an effect size of 0.8. Thus, the sample size calculation indicated the requirement of at least 15 participants in each group [26].

Interim analyses and stopping guidelines

Not applicable.

Randomization (random number generation, allocation concealment, implementation)

To randomly distribute patients into two groups, we used random allocation software 2.0 [27]. In a block of four patients, the stratified randomization method was chosen to guarantee an equal distribution of the number and sex of patients in the study groups, thus minimizing the risk of unknown factors influencing the results (confounding factors). A single operator was responsible for the randomization process, allocation concealment, and implementation.

Blinding

Blinding of treatment was not possible. However, all data were measurement by an otorhinolaryngologist who was unaware of the study design.

Error study

An otorhinolaryngologist performed all AHI measurements and repeated them in 20% of the sample at least 1 month later. The intra-examiner error for this variable was assessed using the intraclass correlation coefficient, which resulted in 0.99 for AHI, confirming excellent replicability.

Statistical analysis (primary and secondary outcomes, subgroup analyses)

Most statistical analyzes were based on the $T_{\text{final}}-T_{\text{initial}}$ differences in the AHI of AT and RME. The Shapiro-Wilk test was used to verify the normally distributed data, and the Leven test to verify the homogeneity of the variance of each variable. Intra- and intergroup comparisons of AHI in T_0 , T_1 , and T_2 were performed using a paired t-test and Wilcoxon rank-sum test (Table 2, Figures 2 and 3). Furthermore, the influence of age, sex, initial AHI severity, percentual of adenoid obstruction, grade of tonsils hypertrophy, AT or RME as the first treatment used, and amount of maxillary expansion performed were evaluated using linear regression analysis (Table 3). All tests were performed using Jamovi 1.2.27, with a significance level at $P < 0.05$ [28].

RESULTS

Participant flow

Eighty-nine participants were recruited from March 2016 to April 2019. Fifty patients were excluded because they did not meet the eligibility criteria. Thirty-nine patients were randomly assigned to the study groups (20 individuals in Group 1(AT) and 19 individuals in Group 2 (RME)). The trial ended after a pre-established sample size was reached, with an approximately 23% dropout rate which was mainly due to the resistance of some guardians to AT. Figure 1 shows a flowchart of the participants, with reasons for losses and exclusions before and after randomization.

Baseline data

Baseline characteristics were similar in both groups (Table 1).

Numbers analyzed for each outcome, estimation, and precision, subgroup analyses

Five patients in Group 1 (AT) declined to undergo surgery. Two patients in Group 2 (RME) did not authorize the installation of the expander as a form of treatment. In addition, in group 2 (RME), one patient exceeded the time limit for surgery and another one patient had no surgical indication (Figure 1).

Table I depicts the similarity between the baseline characteristics of the two groups. Table 2 shows the inter- and intra-group comparisons of AHI changes in phases T₀, T₁, and T₂ (Figures 2 and 3). There were statistically significant differences between groups 1 and 2 during phases T₁ and T₂, caused by a predominantly greater reduction in AHI when AT was performed (Figure 2). In intragroup comparisons, there were statistically significant differences in all phases of both groups, except between phases T₁ and T₂, in Group 1 (AT-RME), when RME performed after AT was the first treatment (Figure 3). Table 3 shows the influence of age, sex, initial AHI severity, percentual of adenoid obstruction, grade of tonsils hypertrophy, AT or RME as the first treatment used, and amount of maxillary expansion performed on AHI improvement ($T_{\text{final}} - T_{\text{initial}}$) after AT and RME. Only the initial severity of the AHI and the sequence of having AT as the first treatment explained 95.6% of the reduction in the AHI.

Harm

No harm was caused to the participants in this study. There was no severe or moderate pain during or after maxillary expansion, white spot lesions, or gingival recession. The benefits and side effects of RME have been described previously [29-31]. All patients received medical follow-up before, during, and after the surgical procedure. Furthermore, no patient had an allergic reaction to anesthesia. One patient had some inter-arch cross discrepancy and was assigned to a second maxillary expansion procedure after the evaluation period.

DISCUSSION

Main findings in the context of existing evidence and interpretation

This study evaluated the changes in the AHI, and variables that could influence the AHI in pediatric OSA, sequentially submitted to AT and ERM, and vice versa. The results showed that changes in the AHI were quantitatively different according to the therapeutic procedure performed. Only the initial AHI severity and AT as the first treatment explained most AHI improvement at the end of both interventions. Therefore, the two null hypotheses were rejected.

In this study, three criteria were established for sample selection. First, the distribution of the two groups was established at random, considering the lack of relevant literature, according to systematic reviews and previous meta-analyses [2-11]. The second was to establish a sample that had a balanced craniofacial pattern, limiting the dentoskeletal alteration only to the transverse constriction of the maxilla (Table 1). This criterion allowed for the evaluation of the effects of RME without the possibility of influencing other dentoskeletal deformities such as retrusion of the maxilla or mandible. The third involved establishing maxillary constriction through clinical evaluation of the hard palate morphology, the buccolingual maxillary posterior teeth inclination, and the presence of uni- or bilateral posterior crossbite instead of cephalometric measurements using posteroanterior radiographs [12-14].

The combined use of AT and RME promoted an AHI improvement of approximately 73.76% in the Group 1 (AT – RME), and 70.31% in the Group 2 (RME – AT), thereby reducing AHI severity from severe/moderate to mild (Table 2, Figure 3).

This value was slightly lower than that previously reported in the literature [5, 9, 17-19, 21]. However, this seems to be due to the randomized sample and the more restricted selection criteria, as mentioned regarding the craniofacial pattern used in this study. Contrary to some literature [4, 7, 8, 12-14, 26] that has suggested RME as a therapeutic resource to replace AT, eliminating its morbidity and even mortality risks, most AHI reduction in our study was attributed to AT. In group 1, 98.66% of AHI reduction was caused by AT and only 1.34% by RME (Table 2, Figures 3 and 4). In group 2, in which RME was the first treatment, 40.52% reduction was achieved by RME and 59.48% by AT (Table 2, Figure 3). In addition, the intergroup comparison of changes in the AHI at the end of phases T₁ and T₂ showed statistically significant differences in favor of group 1 (AT – RME). Although the final AHI values were similar, these results indicate the AT is the preferred first treatment due to the demonstrated ability to approach the final AHI values (Group 1), unlike the relatively equitable reduction that occurred in group 2, after RME (T₁) and AT (T₂) (Table 2, Figures 3 and 4).

This apparent efficiency of AT in reducing AHI, in comparison to RME, was more evident when the influence of the age, sex, initial AHI severity, percentual of adenoid obstruction, grade of tonsils hypertrophy, AT or RME as the first treatment used, and amount of maxillary expansion performed was considered in the linear regression, having AHI improvement ($T_{\text{final}} - T_{\text{inicial}}$) from AT and RME as the dependent variable (Table 3). According to the results, only initial AHI severity and AT as the first treatment explained for 95.6% of the AHI improvement. Other variables such as age, sex, the severity of tonsil and adenoid hypertrophy, amount of expansion performed did not show statistical significance to explain the reduction in the AHI.

Although men have a higher incidence and severity of AHI in the adult population [32,33], in our sample, this variable did not show any significance in reducing AHI through AT and RME. Similarly, both interventions performed over 6 to 12 years of age did not statistically influence the changes in the AHI during the therapeutic interventions performed. However, this result should not be interpreted in isolation, as an intervention at the beginning or end of the mixed dentition seems to be indifferent. After all, the damage caused by OSA is not restricted to biological and functional damage but

also cognitive and behavioral damage, directly interfering with the quality of life of these children [10,15, 16, 20, 32, 33].

These results lead to some important reflections. First, the percentage of improvement depends on the efficiency of the therapeutic method used and the initial AHI severity. The more severe the AHI, the greater the percentage of improvement. Second, the reductions in the AHI were always more significant when AT was performed. In case of RME, the reductions were only evident in the initial AHI. Thus, believing that RME can be performed first, with the premise of an eventual need for AT, does not seem justified for severe OSAS in children. Because, it exposes the patient to a more extended period with OSA, predisposing the patient to the consequences of this type of respiratory disorder. In addition, parents or guardians should be informed that under characteristics similar to this sample, the results expected from AT and RME should be a reduction in the initial severity of AHI from severe/moderate to mild and not necessarily a cure.

Limitations

The main limitations of the present study were the absence of a control group that contained participants without symptoms of OSA, the limited number of patients who met all the inclusion criteria, the high cost of the methodology used, the fear of those responsible for AT morbidity and mortality risks, and the dependence of the medical team on AT. In future studies, a methodology will be used that will also assess the behavior of soft tissue, and compare different types of treatments in groups composed of individuals with maxillary and/or mandibular retrusion and long faces. Further studies should also elucidate the impact of AT and RME on craniofacial growth.

Generalizability

The generalization of these results should be limited to children with mixed dentition, grade III or IV tonsillar hypertrophy, and a normal anteroposterior maxillomandibular relationship. In addition, the results should not generalize to all types of expanders in adolescents and adults.

CONCLUSIONS

Our findings revealed that most of the reductions in AHI were due to AT. The initial AHI severity and AT as a first treatment accounted most of AHI improvement. Most reductions in AHI were due to AT, RME may have a marginal effect on pediatric obstructive sleep apnea.

REFERENCES

1. Pomerantz J. Management of persistent obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy. *Pediatr Ann.* 2016;45(5):e.180-183. DOI:[10.3928/00904481-20160329-01](https://doi.org/10.3928/00904481-20160329-01).
2. Alyessary AS, Othman SA, Yap AUJ, Radzi Z, Rahman MT. Effects of non-surgical rapid maxillary expansion on nasal structures and breathing: a systematic review. *Int Orthod.* 2019;17(1):12-19. DOI: [10.1016/j.ortho.2019.01.001](https://doi.org/10.1016/j.ortho.2019.01.001).
3. Brietzke SE, Gallagher D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(6):979-984. DOI: [10.1016/j.otohns.2006.02.033](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.02.033).
4. Buck LM, Dalci O, Darendeliler MA, Papageorgiou SN, Papadopoulou AK. Volumetric upper airway changes after rapid maxillary expansion: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthod.* 2017;39(5):463-473. DOI: [10.1093/ejo/cjw048](https://doi.org/10.1093/ejo/cjw048).
5. Galluzzi F, Garavello W. Impact of adenotonsillectomy in children with severe obstructive sleep apnea: A systematic review. *Auris Nasus Larynx.* 2021;48(4):549-554. DOI: [10.1016/j.anl.2020.10.008](https://doi.org/10.1016/j.anl.2020.10.008)
6. Huynh NT, Desplats E, Almeida FR. Orthodontics treatments for managing obstructive sleep apnea syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;25:84-94. DOI: [10.1016/j.smrv.2015.02.002](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.02.002).
7. Machado-Júnior Jr AJ, Zancanella E, Crespo AN. Rapid maxillary expansion and obstructive sleep apnea: a review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(4):e465-e469. DOI: [10.4317/medoral.21073](https://doi.org/10.4317/medoral.21073).
8. Niu X, DiCarlo G, Cornelis MA, Cattaneo PM. Three-dimensional analyses of short- and long-term effects of rapid maxillary expansion on nasal cavity and upper airway: a systematic review and meta-analysis. *Orthod Craniofac Res.* 2020;23(3):250-276. DOI: [10.1111/ocr.12378](https://doi.org/10.1111/ocr.12378).

9. Sánchez-Súcar AM, Sánchez-Súcar FB, Almerich-Silla JM et al. Effect of rapid maxillary expansion on sleep apnea-hypopnea syndrome in growing patients. a meta-analysis. *J Clin Exp Dent*. 2019;11(8):e759-e767. DOI: [10.4317/jced.55974](https://doi.org/10.4317/jced.55974).
10. Song SA, Tolisano AM, Cable BB, Camacho M. Neurocognitive outcomes after pediatric adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*. 2016;83:205-210. DOI: [10.1016/j.ijporl.2016.02.011](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.02.011).
11. Templier L, Rossi C, Miguez M et al. Combined surgical and orthodontic treatments in children with OSA: a systematic review. *J Clin Med*. 2020;9(8):2387. DOI: [10.3390/jcm9082387](https://doi.org/10.3390/jcm9082387).
12. Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep*. 2004;27(4):761-766. DOI: [10.1093/sleep/27.4.761](https://doi.org/10.1093/sleep/27.4.761).
13. Pirelli P, Saponara M, Attanasio G. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (OSAS) and rhino-tubular dysfunction in children: therapeutic effects of RME therapy. *Prog Orthod*. 2005;6(1):48-61. DOI: [10.1016/j.sleep.2005.04.012](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.04.012).
14. Pirelli P, Saponara M, De Rosa C, Fanucci E. Orthodontics and obstructive sleep apnea in children. *Med Clin N Am*. 2010;94(3):517-529. DOI: [10.1016/j.mcna.2010.02.004](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2010.02.004).
15. Huang YS, Guilleminault C, Lee LA, Lin CH, Hwang FM. Treatment outcomes of adenotonsillectomy for children with obstructive sleep apnea: a prospective longitudinal study. *Sleep*. 2014;37(1):71-76. DOI: [10.5665/sleep.3310](https://doi.org/10.5665/sleep.3310).
16. Katyal V, Pamula Y, Daynes CN et al. Craniofacial and upper airway morphology in pediatric sleep-disordered breathing and changes in quality of life with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop*. 2013;144(6):860-871. DOI: [10.1016/j.ajodo.2013.08.015](https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.08.015).

17. Kovacevic L, Wolfe-Christensen C, Lu H et al. Adenotonsillectomy improves the quality of life in children with sleep-disordered breathing regardless of nocturnal enuresis outcome. *J Pediatr Urol*. 2015;11(5):269.e1-269.e5. DOI: [10.1016/j.jpurol.2015.03.021](https://doi.org/10.1016/j.jpurol.2015.03.021).
18. Mitchell RB. Adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea in children: outcome evaluated by pre- and postoperative polysomnography. *Laryngoscope*. 2007;117(10):1844-1854. DOI: [10.1097/MLG.0b013e318123ee56](https://doi.org/10.1097/MLG.0b013e318123ee56).
19. Reckley LK, Fernandez-Salvador C, Camacho M. The effect of tonsillectomy on obstructive sleep apnea: an overview of systematic reviews. *Nat Sci Sleep*. 2018;10:105-110. DOI: [10.2147/NSS.S127816](https://doi.org/10.2147/NSS.S127816).
20. Sauer C, Schlüter B, Hinz R, Gesch D. Childhood obstructive sleep apnea syndrome: an interdisciplinary approach. *J Orofac Orthop*. 2012;73(5):342-358. DOI: [10.1007/s00056-012-0096-x](https://doi.org/10.1007/s00056-012-0096-x).
21. Villa MP, Rizzoli A, Rabasco J et al. Rapid maxillary expansion outcomes in the treatment of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med*. 2015;16(6):709-716. DOI: [10.1016/j.sleep.2014.11.019](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.11.019).
22. Villa MP, Rizzoli A, Miano S, Malagola C. Efficacy of rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome: 36 months of follow-up. *Sleep Breath*. 2011;15(2):179-184. DOI: [10.1007/s11325-011-0505-1](https://doi.org/10.1007/s11325-011-0505-1).
23. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomised trials. *BMJ* [2010;340:c332](https://doi.org/10.1136/bmj.2010.340:c332).
24. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(6):1551-1569. DOI: [10.1016/S0031-3955\(16\)36806-7](https://doi.org/10.1016/S0031-3955(16)36806-7).
25. Iber C, Ancoli-Israel S, Cheeson A, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for Scoring of Sleep-Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications*. Wetchester. IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.

26. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods*. 2007;39(2):175-191. DOI: [10.3758/bf03193146](https://doi.org/10.3758/bf03193146).
27. Saghaei M. Random allocation software for parallel group randomized trials. *BMC Med Res Methods*. 2004;4:26. DOI:[10.1186/1471-2288-4-26](https://doi.org/10.1186/1471-2288-4-26).
28. The Jamovi Project. Jamovi (version 1.6.15 solid) [Computer Software]. <https://www.jamovi.org>; 2019.
29. El H, Palomo JM. Three-dimensional evaluation of upper airway following rapid maxillary expansion: a CBCT study. *Angle Orthod*. 2014;84(2):265-273. DOI: [10.2319/012313-71.1](https://doi.org/10.2319/012313-71.1).
30. Choi JH, Kim EJ, Choi J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: a child is not just a small adult. *Ann Otol Rhinol Laryngol*. 2010;119(10):656-661. DOI: [10.1177/000348941011901002](https://doi.org/10.1177/000348941011901002).
31. Sinha D, Guilleminault C. Sleep disordered breathing in children. *Indian J Med Res*. 2010;131:311-320. DOI: [10.1007/s12098-015-1857-5](https://doi.org/10.1007/s12098-015-1857-5).
32. Ruehland WR, Rochford PD, O'Donoghue FJ, Pierce RJ, Singh P, Thornton AT. The new AASM criteria for scoring hypopneas: impact on the apnea hypopnea index. *Sleep*. 2009;32(2):150-157. DOI: [10.1093/sleep/32.2.150](https://doi.org/10.1093/sleep/32.2.150).
33. Behrents RG, Shelgikar AV, Conley RS et al. Obstructive sleep apnea and orthodontics: An American Association of Orthodontists White Paper. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2019;156(1):13-28.e1. DOI: [10.1016/j.ajodo.2019.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2019.04.009).

FIGURES

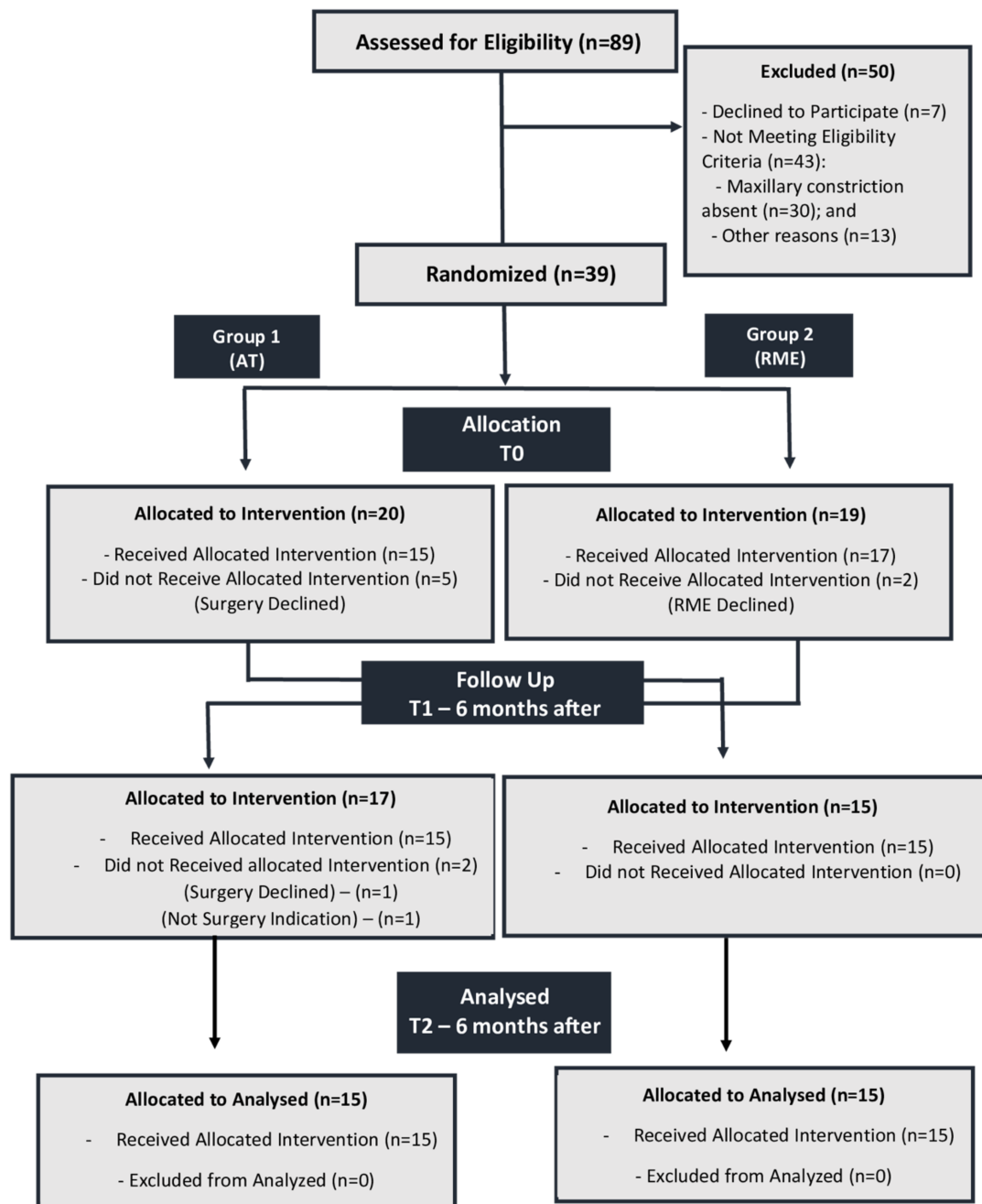


Figure 1. Consolidated Standards of Reporting Trials diagram showing patient flow during the trial.

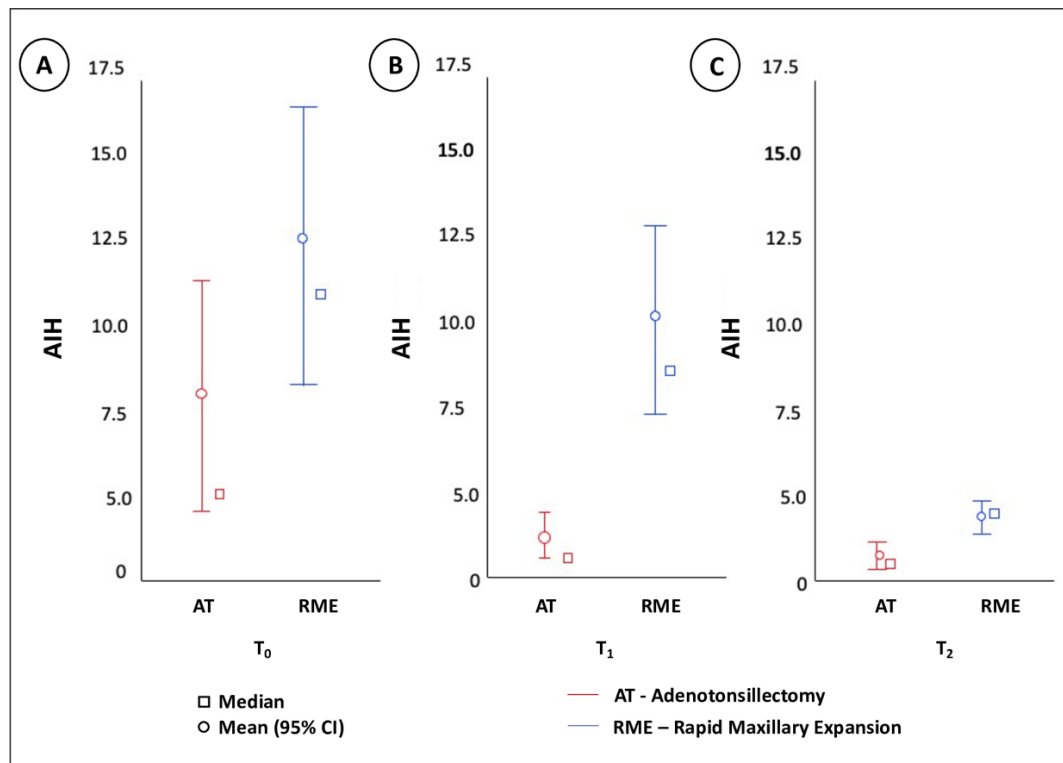


Figure 2. Inter- and intra-group comparison of AHI changes during phases T₀, T₁ and T₂ in Group 1 and Group 2.

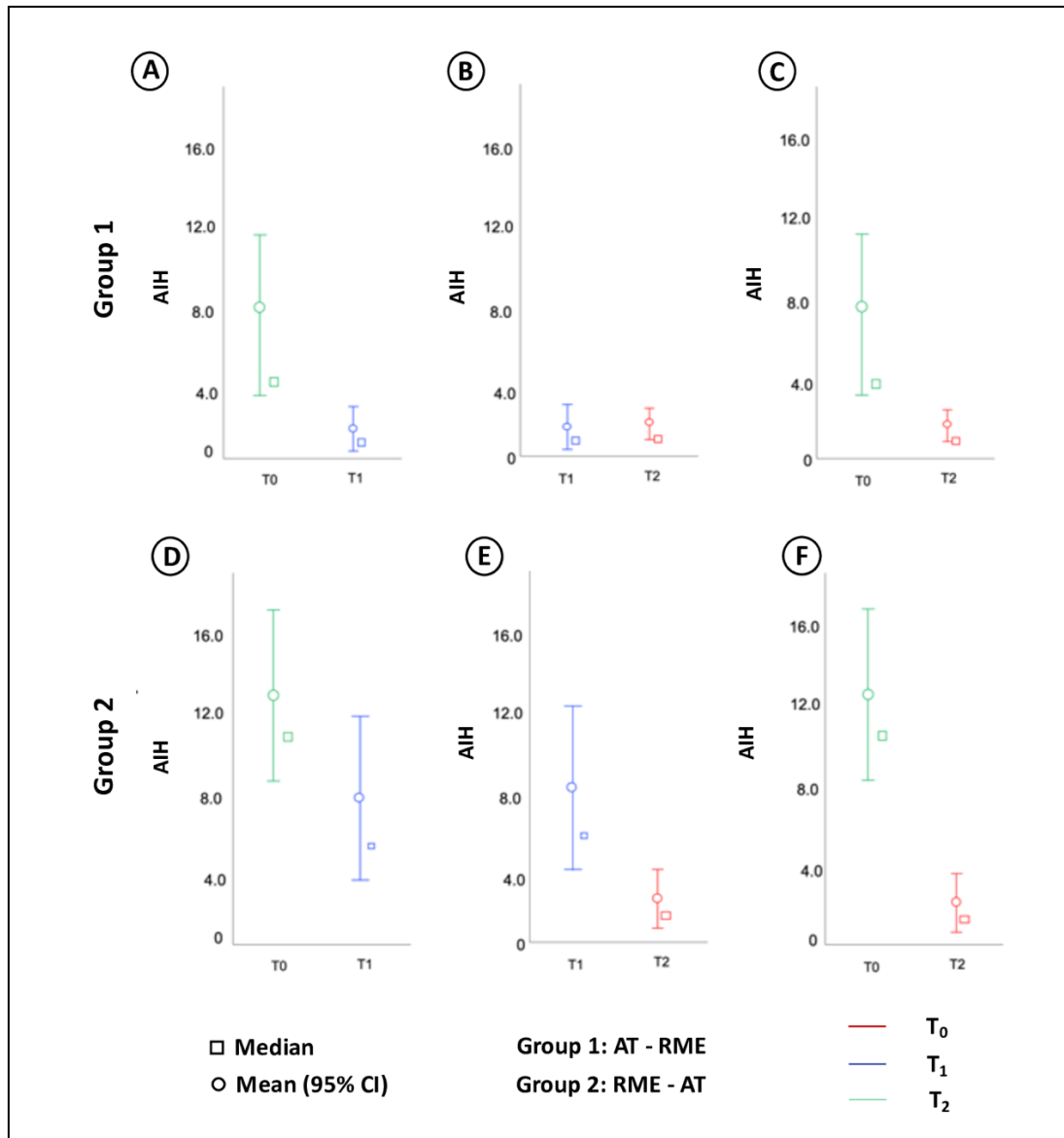


Figure 3. Intra-group comparison of AHI changes during phases T₀, T₁ and T₂ in Group 1 and Group 2.

TABLES

Table 1. Baseline characteristics of both groups.

Variable	Group 1 (AT-RME) (n=15)		Group 2 (RME-AT) (n=17)		
	Mean	Percentage	Mean	Percentage	
Sex	8	53.33	7	41.18	
Male	7	46.67	10	58.82	
Female					
Angle	Class I – 10	66.66	Class I – 10	58.82	
Classification	Class II – 5	33.33	Class II – 6	35.29	
(participants)			Class III - 1	5.88	
Tonsil Severity:					
Grade III	11	73.33	9	60	
Grade IV	4	26.66	6	40	
Variable	Mean	SD	Mean	SD	<i>P</i>
Initial Age	8y.9m.	2y.3m.	8y.10m.	1y.11m.	0.933 ^a
Weight	27.4	7.39	26.8	5.59	0.886 ^a
Initial Cephalometric Measures					
SNA	80.33	3.74	79.05	3.71	0.340 ^a
SNB	76.55	2.98	75.81	4.09	0.219 ^a
ANB	3.78	1.38	3.97	1.89	0.762 ^a
Wits	0.91	2.77	0.33	4.22	0.670 ^a
Adenoid Obstruction (%)	58	20.07	63	18.88	0.441 ^a

* Significant at $P < .05$; ^a Paired samples t-test; SD, standard deviation; AHI, apnea-hypopnea index; AT, adenotonsillectomy; RME, rapid maxillary expansion; SD, standard deviation.

Table 2. Comparison between AHI changes from Group AT-RME (G1) and Group RME-AT (G2) occurred at each time (T₀, T₁ and T₂), intra- and intergroups (n=30).

		p	95% Confidence Interval	
			Lower	Upper
AHI T ₀ (G1)	AHI T ₀ (G2)	0.075 ^a	-9.417	0.510
AHI T ₁ (G1)	AHI T ₁ (G2)	<0.001 ^{b*}	-10.100	-2.400
AHI T ₂ (G1)	AHI T ₂ (G2)	0.006 ^{a*}	-2.653	-0.534
AHI T ₀ (G1)	AHI T ₁ (G1)	<0.001 ^{b*}	2.100	8.350
AHI T ₁ (G1)	AHI T ₂ (G1)	0.823 ^a	-0.728	0.901
AHI T ₀ (G1)	AHI T ₂ (G1)	<0.001 ^{b*}	2.300	8.800
AHI T ₀ (G2)	AHI T ₁ (G2)	0.034 ^{a*}	0.100	6.750
AHI T ₁ (G2)	AHI T ₂ (G2)	0.014 ^{b*}	1.100	9.650
AHI T ₀ (G2)	AHI T ₂ (G2)	<0.001 ^{a*}	4.547	13.080

*Significant at P < 0.05; ^a Paired samples t-test; ^b Wilcoxon rank-sum test; AHI: Apnea-Hypopnea Index; AT, adenotonsillectomy; RME, rapid maxillary expansion; (G1), Group AT-RME; (G2), Group RME-AT.

Table 3. Linear Regression of AT/RME - AHI T₂ – T₀ (n=30).

Model fit measures					
Model	R	R ²	Adjusted R ²		
1	0.986	0.972	0.956		
Model coefficients – T ₂ – T ₀ AT/RME					
Predictor	Estimate	SE	P	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
Intercept	2.3	2.217	0.313	-2.357	6.958
Age T ₀ (months)	0.015	0.016	0.365	-0.019	0.929
Gender:					
M -F	-0.952	0.761	0.227	-2.552	-1.250
Adenoid Obstruction (%)	0.003	0.018	0.833	-0.034	0.213
Tonsil Severity:					
Grade III – Grade IV	-0.749	0.776	0.347	-2.380	-0.966
AHI T ₀	-0.967	0.049	< .001*	-1.070	-19.689
First Treatment Group:					
AT - RME	1.886	0.625	0.007*	0.572	3.017
RME Turns	0.051	0.047	0.298	-0.049	1.072

*Significant at P <0.01. AHI, apnea-hypopnea index; AT, adenotonsillectomy; RME, rapid maxillary expansion.

Capítulos

3.2 CAPÍTULO 2

The effects of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on the volume, minimum area, and computational dynamic fluids in pediatric obstructive sleep apnea with balanced face: a randomized crossover-controlled trial

Artigo a ser submetido para publicação no periódico **American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics**

The effects of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on the volume, minimum area, and computational dynamic fluids in pediatric obstructive sleep apnea with balanced face: a randomized crossover-controlled trial

Maria Cecília Monteiro Marques Magalhães^a; Gabriella Lopes de Rezende Barbosa^b; Maria Noel Marzano Rodrigues^c; Ivy Kiemle Trindade-Suedam^d; Julia S. Kimbell^e; Antônio David Corrêa Normando^f; Carlos Flores-Mir^g; Ki Beom Kim^h; Guilherme de Araújo Almeida^h.

^a Post-Graduate Student, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

^b Professor, Department of Stomatological Diagnosis, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil

^c Professor, Department of Post-Graduate in Health and Behavior, Catholic University of Pelotas, Pelotas, Brazil.

^d Professor, Department of Biological Science, Bauru School of Dentistry, and Laboratory of Physiology, Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo, Bauru, São Paulo, Brazil.

^e Department of Otolaryngology/ Head and Neck Surgery, University of North Carolina School of Medicine, Chapel Hill, North Carolina.

^f Professor, Department of Orthodontics, Federal University of Para, Belem, Brazil.

^g Professor and the head, Division of Orthodontics, Department of Dentistry, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Canada.

^h Professor and Chairman, Department of Orthodontics, Center for Advanced Dental School (CADE), Saint Louis University, Saint Louis, Mo.

ⁱ Professor, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

Corresponding Author:

Guilherme de Araújo Almeida
E-mail: guilhermealmeida@ufu.br
Federal University of Uberlândia
School of Dentistry
Rua Professor Mario Porto, 225
Uberlândia – Minas Gerais – Brazil, Zip Code: 38400-138

The effects of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on the volume, minimum area, and computational dynamic fluids in pediatric obstructive sleep apnea with balanced face: a randomized crossover-controlled trial

ABSTRACT

Study Objectives: We aimed to evaluate the effects of adenotonsillectomy (AT) and rapid maxillary expansion (RME) on volumetric changes in the areas of the nasal cavity, nasopharynx, buccopharynx, hypopharynx, and minimum cross-sectional area, and analyzed its repercussions on the pressure and velocity of air flow.

Methods: Thirty-two children who presented with maxillary constriction and grade III/IV tonsillar hypertrophy were randomized into two groups. One group (AT^{1st}) underwent AT as the first treatment, and the other group (RME^{1st}) underwent RME. CBCT imaging exams were performed at three moments: (T₀) before the first treatment; (T₁) after the end of the first treatment; (T₂) after the end of the second treatment. 3D models of the upper airways were segmented in Mimics for volumetric assessment, and subsequently imported into the Ansys software for computational fluid dynamics analysis. MANOVA two-way was initially used to evaluate the differences according to the first treatment. ANOVA was adopted to evaluate the effects of treatments in the areas according to the interventions (T₁-T₀ and T₂-T₁). The evaluation of CFD was carried out qualitatively, analyzing the distribution of colors in the models.

Results: In the first intervention (T₁-T₀) both procedures (AT and RME) resulted in an increase in volume in Areas 1 and 2, but without a significant difference. AT promoted a significant volumetric increase in Area 3. AT and RME did not promote effects in Area 4. In the second intervention (T₂-T₁), expansion carried out after surgery did not generate benefits in any of the 4 areas. While AT performed after expansion demonstrated volumetric gain in Areas 1, 2 and 3, but not in Area 4.

Conclusion: AT proved to be superior to RME when initially performed. In fluid dynamics, the repercussion of volumetric gain was partial, due to the complex geometry of the upper airway.

Keywords: Obstructive sleep apnea; Upper airway collapsibility; Airway volume; Maxillary Expansion; Tonsillectomy.

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a chronic breathing disorder characterized by recurring episodes of upper airway obstruction during sleep, leading to marked reduced (hypopnea) or absent (apnea) airflow [1]. OSA is a major public health problem affecting a significant portion of the population, and it is estimated that in the general population, approximately 80-90% of people meeting the criteria of at least moderate OSA remain undiagnosed [2]. The prevalence of OSA in childhood is 1-4% [3,4]. The “gold standard” for diagnosis is polysomnography (PSG) [4]. However, it is expensive, time-consuming, labor-intensive and not universally available [5,6].

The main anatomic risk factor for pediatric OSA is adenotonsillar hypertrophy, but other factors such as, craniofacial abnormalities, obesity, and alterations in neuromotor tone also may play a role [7,8]. Although it is assumed that both anatomical and neuromuscular factors are of significance in the pathogenesis of upper airway obstruction in OSA, the pathogenesis of this disorder is not fully understood [9].

Previous studies using different imaging techniques have suggested that abnormal anatomy of the upper airway is a key factor in the development of OSA [10,11]. However, no consensus has been reached regarding the question as to which anatomical variables of the upper airway are the most relevant ones in the pathogenesis of OSA. Traditionally, studies on the changes of the upper airway dimensions have consisted of analyzing the post treatment effects with 2-dimensional (2D) cephalometric radiographs. Among the 3D imaging techniques, cone-beam computed tomography (CBCT) has become an alternative technique to multidetector CT scanning for comprehensive head and neck evaluation because of its significantly lower overall effective radiation dose, greater spatial resolution than medical CT, high contrast between the hard and soft tissues, lower cost, and accessibility to dentists [12,13]. Although CBCT is not a soft-tissue imaging modality, it is possible to determine the boundaries between soft tissues and air spaces, making it a potential diagnostic method to analyze airway dimensions.

Therefore, this crossover and randomized clinical study aimed to evaluate the effects of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on volumetric changes in the areas of the nasal cavity, nasopharynx, buccopharynx and hypopharynx, and

minimum cross-sectional area of children diagnoses with OSA. In addition to evaluating its repercussions on air flow through computational fluid dynamics. The null hypothesis of this study is that AT and RME do not influence the volume gain in the airways, the minimum area and fluid dynamics.

MATERIAL AND METHODS

Trial design and any changes after trial commencement

The study was conducted as a prospective, parallel-group, randomized 2-arm, crossover clinical trial with a 1:1 allocation ratio. This randomized clinical trial followed the Consolidated Standards of Reporting Trials statement and guidelines [14], and no changes in methods after trial commencement were required.

Participants, eligibility criteria, and settings

This study was ethically analyzed before trial commencement by the Research Ethics Committee of the Federal University of Uberlândia, and was approved under protocol number 58609816.000.5152. Additionally, the protocol of this study was registered in the ensaiosclinicos.gov.br with identifier RBR – 5wq5s9.

Eighty-nine children (41 boys, 48 girls) waiting for the adenotonsillectomy surgery (AT), with a mean age of 8.9 years old, were recruited from the Otorhinolaryngologic Department of Clinical Hospital, at Federal University of Uberlandia, Brazil, from March 2016 to April 2019 (Figure 1).

The eligibility criteria included patients of both sexes with: (a) aged between 5 and 12 years old; (b) clinical symptoms of breathing disorder, such as snoring and mouth breathing; (c) palatine tonsil hypertrophy grade III or IV, classified using mouth examination according to the grading criteria of Broskty [15]; (d) adenoid hypertrophy assessed using flexible nasendoscopy; (e) diagnosis of OSA with PSG examination, revealing an obstructive AHI > 1 event/hour, according to the criteria of the American Academy of Sleep Medicine (AASM) [16]; and (f) constricted maxillary arch, high palate, and unilateral or bilateral posterior crossbite, determined by the anatomical-morphological clinical evaluation of the maxilla, and balanced maxillomandibular

relationship, established by facial analysis and later confirmed by initial cephalometric analysis (Table I). The exclusion criteria were as follow: underwent or obese (based on the Body Mass Index WHO percentiles between 25 and 75); genetic syndrome; craniofacial anomalies, including moderate or severe anteroposterior maxillomandibular discrepancy ($1^\circ < ANB > 5^\circ$; $-2\text{mm} < Wits > 2\text{mm}$.); and systemic diseases.

The sample calculation for ANOVA analysis: repeated measures and intra-between interaction was carried out assuming an effect size equal to 0.25, two-sided alpha 0.05, and power 0.8, using three measurements of each predictor variable, according to the phase of management in both two groups. A dropout of 10% was considered. The needed sample size was 15 per group [17].

Interventions

Patients who met the eligibility criteria during recruitment were invited to participate in the study. They were divided into two groups of 15 (Group AT^{1st}) and 17 (Group RME^{1st}) (Figure 1). Group AT^{1st} was composed of patients who were initially treated with AT (T₀) and subsequently with RME (T₁). The conventional Hyrax expander was used, which after the period of active expansion was kept in the oral cavity as a retainer for 6 months. At the end of this phase, the expander was removed. The Hyrax maxillary expander was composed of an 11-mm screw centrally positioned on the palate. The prescribed expansion regime was two-quarter turns a day until an overcorrection of approximately 2 to 3mm at the level of the permanent molars was obtained. The mean activation in the sample was 23.0 ± 1.75 quarters of a turn. Adenoids (curettage) and tonsils (infiltration, incision, and detachment) were removed according to classical techniques, followed by hemostasis and subgallation.

For de Group RME^{1st}, the reverse treatment sequence was performed. Patients in this group initially underwent RME (T₀); the type of expander and activation protocol were the same as in Group AT^{1st}. Six months after the first treatment, the expander was removed and patients proceeded to the second treatment, adenotonsillectomy (AT).

CBCT imaging exams were performed at three moments: (T₀) before the first treatment; (T₁) after the end of the first treatment; (T₂) after the end of the second

treatment. For the Group AT^{1st}, T₀ and T₁ phases comprised AT_{initial} and AT_{final}; and stages T₁ and T₂ covered RME_{initial} and RME_{final}. For the Group RME^{1st}, phases T₀ and T₁ corresponded to RME_{initial} and RME_{final}, as the first intervention, and stages T₁ and T₂ involved AT_{initial} and AT_{final}, as the second intervention.

CBCT scans were acquired using the same Planmeca Promax 3D Max Unit (Helsinki; Finland) under an extended field of view mode (14.5 cm x 13.0 cm). The overall effective radiation dose was 125 Sv, with a 0.35-mm isotropic voxel size, and a scanning time of 4.5s. The patients upright with a natural head position and were protected with a plumbiderous apron. The mandible position was stabilized using a chin Holder, keeping the Frankfort plane parallel to the ground and the teeth in maximal intercuspation occlusion. The patients were asked to breathe normally and not swallow [18]. Each tomographic image used was obtained by positioning the head defined as follows: the sagittal plane passing through the Galli crest, the frontal plane defined by the infraorbital line parallel to the floor, and the axial plane established by the Frankfort plane, also parallel to the ground.

Construction of airway model

The three-dimensional (3D) anatomically accurate patients-specific models was reconstructed using medical imaging software, MIMICS Research 22.0 (Materialise, Belgium) by a well-calibrated and trained evaluator. After the threshold selection and definition of the boundaries, a mask created with a threshold value ranging from -1024 to -400 HU, consistent with the density of air. This tool allows the filling of the pharynx (Phrx) and nasal cavity (NC), distinguishing them from other structures, such as soft and hard tissues. The upper airway was then divided into Areas 1, 2, 3 and 4 (Figure 2) [18].

To define each of the four areas, three lines were draw (Figure 2A). The first was established by the points Sela (S) and the posterior nasal spine (PNS) (line 1), delimiting area 1 from 2. The two other lines were the Frankfort plane (Po-Or) and a line perpendicular to the Frankfort plane, passing through the PNS point (line 2). In line 2, the lower limits of areas 2, 3 and 4 were delimited, respectively, as lines perpendicular to line 2, passing through the lowest points of the first (Area 2), the second (Area 3), and the third vertebra (Area 4). Therefore, each area was delimited as follows (Figure 2B):

- Area 1 (Nasal Cavity): from the nostrils to line 1;
- Area 2 (Nasopharynx): from line 1 to the line perpendicular to line 2, passing through the lowest point of the first vertebra (C1);
- Area 3 (Buccopharynx): located between the perpendicular lines, line 2, passing through the lowest points of the first (C1) and second (C2) vertebrae; and,
- Area 4 (Hypopharynx): located between the perpendicular lines, line 2, passing through the lower points of the second (C2) and third (C3) vertebrae.

The manual segmentation was also required for edit the mask which leak to surrounding region and remove unwanted parts which were still connected to the upper airway model. By using the MIMICS editing tools, the scan images were segmented slice by slice on axial, coronal and sagittal plane by using the local threshold value. After all the necessary threshold editing, the 3D anatomical model of the upper airway was generated from the segmented mask, and according to the manufacturer's recommendation, each segmented volume (cm³) was calculated. Lastly, from the mask involving the final region of interest, the 3D images were used for CFD simulations.

Computational Fluid Dynamics Simulations

All individuals from the AT^{1st} and RME^{1st} groups were considered for the analysis of computational fluid dynamics (CFD) at the three moments (T₀, T₁ and T₂). For this analysis, only the total airway was considered, whose delimitation corresponded from the external nostrils to the lowest point of C3.

Pre-processor

The upper airways segmented in MIMICS were refined with the aim of providing an accurate physical model for CFD analysis.

Stereolithography (STL) files for each subject were exported from Mimics and imported into the computer-aided design and meshing software ICEM-CFD (ANSYS, Inc., Canonsburg, PA). The surfaces of the airway wall, the inlet (nostrils), and outlet (the most anteroinferior point of third cervical vertebra), were created separately

[19-21]. Hybrid meshes with tetrahedron and three-layered prism walls were created, assuming the intrinsic complexity of the UAW morphology. The mesh sizing was of 4×10^6 elements [19-22]. To minimize distortion effects, mesh quality was assessed to ensure that the aspect ratio $\left(AR = \frac{\text{long edge length}}{\text{short edge length}}\right)$ of the elements was of least 0.3 [22].

Flow solver & boundary conditions

Commercial CFD package, Fluent solver (ANSYS, Inc.) version 2023 R1 was used to solve the airway flow governing equations. Turbulent inspiratory airflow simulations were conducted under physiologic pressure-driven conditions [19,20]. For flow rates based on individual resting minute volume which were estimated from body weight using allometric scaling (see *Supplementary material* for details) [19]. Male and female data were calculated through different equations respectively:

$$\dot{V}_E = (1.36) (M)^{0.44}; r = 0.095; \text{ and}$$

$$\dot{V}_E = (1.89) (M)^{0.32}; r = 0.897,$$

in which $\dot{V}_E$ is the minute volume in liters per minute, M is body mass in kilograms, and r is the correlation coefficient [19]. The differential equations were solved through the finite volume method [19,20]. The mathematical equations for conservation of mass and momentum were represented respectively by:

$$\nabla \cdot u = 0; \text{ and}$$

$$\rho \frac{\partial u}{\partial t} + \rho (u \cdot \nabla) u = -\nabla p + \mu \nabla^2 u,$$

in which $u = u(x, y, z, t)$ is the velocity vector, t is time, $\rho = 1.225 \text{ kg/m}^3$ is the fluid density, p is pressure, and $\mu = 1.69 \times 10^{-5} \text{ kg/ms}$ is the dynamic viscosity [19,20,23].

Pressure boundary conditions are specified at the inlet and the outlet of the computational domain. The inlet-outlet pressure drop drives the flow through the airway model and is chosen such that desired volumetric flow rate is achieved. At baseline, during the inspiration breathing phase, a pressure drop of 75 Pa is required to achieve a peak volumetric flow rate of nearly 20 L/min, while for the expiration a pressure drop of

104 Pa is needed. An inhale flow rate of 15 L/min was chosen, according to one previous study [24].

The selected boundary conditions for the airflow simulations were: 1) a pressure-inlet condition at the nostrils with gauge 0 Pascal (Pa); 2) stationary right and left nasal cavity and pharynx walls, with air velocity set to 0 at the air-wall interface; 3) an outlet condition with negative pressure (-Pa) calculated for each patient, according to the previously estimated steady-state inhalation rate.

Cross-sectional area minimum

Dolphin Imaging software was used to evaluate the minimum cross-sectional area (mCSA) of the UAW in Group AT^{1st} and Group RME^{1st}. From the mid-sagittal plane, 4 anatomical landmarks were located and marked: S (center of the pituitary sella), PNS (posterior nasal spine); H (anterior limit of the hyoid bone); C3 (anterior limit of the third cervical vertebra), creating a polygon that encompassed the pharyngeal area. Subsequently, the airway contained in this polygon was marked with a *seed point* tool, which automatically colored the area of interest. The software generated a 3D image of the UAW in which the numerical values for mCSA, expressed in mm², were obtained.

Statistical Analysis

The volumetric assessment was based on the analysis of two factors: (1) first treatment instituted (AT or RME); (2) analysis of the nasal cavity, nasopharynx, buccopharynx and hypopharynx. MANOVA two-way was initially used to evaluate the differences according to the first treatment (factor 1: T₁-T₀; T₂-T₁) (factor 2: areas). MANOVA Hotelling was used because there were only two groups (AT x RME). No interaction was observed between the factors ($p = 0.36$), only the first treatment instituted generated a significant impact on volumetric changes ($p = 0.002$) (Table 2). In the univariate analysis (ANOVA) a difference was found between treatments in both T₁-T₀ ($p = 0.03$) and T₂-T₁ ($p = 0.001$) (Table 3). For inter and intragroup comparative analysis (T₁-T₀; T₂-T₁), Shapiro-Wilk test was initially performed to verify the normal distribution of the variables. For variables that showed normal distribution, the *t* test was used; and

Wilcoxon test for variables with non-normal distribution. All tests were performed in Jamovi (version 1.6.15), with a significance level of $p < 0.05$ [25].

The evaluations of computational fluid dynamics at different times (T_1-T_0 ; T_2-T_1) in the two groups, Group AT^{1st} and Group RME^{1st}, were carried out qualitatively by observing the distribution and intensity of colors in the models. One trained and calibrated observers (GAA) carried out the blind and isolated evaluation of each model. The data observed in the CFD analysis were Statics Pressure and Airflow Velocity.

RESULTS

Eighty-nine participants were recruited from March 2016 to April 2019. Fifty patients were excluded because they did not meet the eligibility criteria, and seven did not agree to participate in the research. Thirty-two patients were randomly assigned to the study groups (15 individuals in Group AT^{1st} and 17 individuals in Group REM^{1st}). The trial ended after a pre-established sample size was reached, with an approximately 23% dropout rate which was mainly due to the resistance of some guardians to AT. Figure 1 shows a flowchart of the participants, with reasons for losses and exclusions before and after randomization.

Baseline data

Baseline characteristics were similar in both groups (Table I).

Numbers analyzed for each outcome, estimation, and precision, subgroup analyses

In the Group RME^{1st}, only 15 individuals underwent surgery in the second intervention period. One patient exceeded the time limit to surgery and another one patient had no surgery indicated (Figure 1).

When evaluating the effect of the first intervention period (T_1-T_0) on the 4 areas, we observed that both procedures (AT and RME) resulted in an increase in volume in Areas 1 and 2, although this difference was not statistically significant (Table IV and Figure 3A). In Area 3, only surgery showed a significant effect on volume gain ($p=0.012$) (Table IV); in Area 4, neither procedure had a significant effect on volume (Table IV and Figure 3A). The statistical analysis of the second intervention period (T_2-T_1)

demonstrated that the expansion carried out after surgery did not generate benefits in any of the 4 areas evaluated (Figure 3B). While AT performed after expansion demonstrated volumetric gain in Areas 1, 2 and 3 (Table V and Figure 3B), but not in Area 4.

For CFD analysis, 98 models were qualitatively evaluated by the same examiner. This analysis consisted of evaluating the color distribution of the models at the three moments of the study (T_0 , T_1 and T_2). The variables analyzed were Static Pressure and Velocity. When evaluating the initial time interval (T_1-T_0) in Group AT^{1st} and RME^{1st}, 73.33% and 58.82% of individuals showed a reduction in static pressure, respectively. In second intervention moment (T_2-T_1), 46.66% of individuals reduced their static pressure after expansion (Group AT^{1st}); and 73.33% reduced static pressure after surgery (Group RME^{1st}).

The minimum sectional area of the patients at the three study moments (T_0 , T_1 e T_2) was determined automatically by the software used in the analysis (Dolphin). This determination made it impossible to carry out a comparative analysis between the areas, as with each intervention carried out, the software demarcated a minimum sectional area different from the previous one.

DISCUSSION

Main findings in the context of the existing evidence and interpretation

The effects of adenotonsillectomy and rapid maxillary expansion on airway volume, fluid dynamics and minimum cross-sectional area were quantitatively different according to the therapeutic procedure performed in children with moderate to severe OSA. Our results demonstrated that AT provided volumetric gain in the nasal cavity, nasopharynx and buccopharynx, and this case, the effect was more significant when the surgery was performed primarily. In addition to providing a reduction in air flow speed in regions with greater constrictions. Therefore, our null hypothesis was rejected.

Given the anatomical complexity of the upper airways, the use of imaging exams allows an objective assessment of their contribution to the pathophysiology of OSA. Cone beam computed tomography (CBCT) allows for a more accessible 3D evaluation of the patient's UA, providing an image rich in details. Therefore, a variety of

software are emerging for different clinical purposes [26]. Regarding the segmentation of the airway, the programs may have manual and/or automatic segmentation. In our study, Mimics software was chosen because of its accuracy and the possibility of a detailed individualization of the UA. Additionally, the software has a simple interface that facilitates and allows quick segmentation of UA [27].

In this study, three criteria were established for sample selection. First, the distribution of the two groups was established at random. The second was to establish a sample that had a balanced craniofacial pattern, limiting the dentoskeletal alteration only to the transverse constriction of the maxilla (Table I). This criterion allowed for the evaluation of the effects of RME without the possibility of influencing other dentoskeletal deformities such as retrusion of the maxilla or mandible, which can reduce the volume of the nasopharynx and buccopharynx. The third involved establishing maxillary constriction through clinical evaluation of the hard palate morphology, the buccolingual maxillary posterior teeth inclination, and the presence of uni- or bilateral posterior crossbite instead of cephalometric measurements using posteroanterior radiographs [28-30].

As the main etiological agent of OSA in childhood is adenotonsillar hypertrophy [3], when analyzing the moments in which the interventions were carried out in the AT^{1st} and RME^{1st} groups (T₁-T₀ and T₂-T₁), we observed a superiority of AT in promoting volumetric increases in the areas investigated, mainly in the buccopharynx (Table IV). As already mentioned in previous studies [31-37]. Similarly, an increase in the nasopharynx (Area 2) was already expected due to the removal of adenoids in this sample, which had an average obstruction of 60% (Table I). This volumetric increase may have resulted from various factors such as safety margin in removing the anterior portion of the adenoids and even accommodation of the nasal mucosa due to an improvement in nasal airflow. The only area in which the volumetric increase promoted by AT and RME, at the times analyzed (T₁-T₀; T₂-T₁), was insignificant was in the hypopharynx (Tables IV and V). This was already expected because AT does not interfere with the anteroposterior and/or vertical positioning of the mandible and, therefore, tends not to promote changes in the volume of this region [32,38], according to our results (Tables IV and V; Figure 3).

The expectation was that RME would produce volumetric increases in the nasal cavity, nasopharynx, and buccopharynx, with direct reflexes even in the hypopharynx [39-41, 28-30, 18]. However, when evaluated as the first intervention in the RME^{1st}, the volumetric gain produced in the nasal cavity and nasopharynx regions were not significant. Surprisingly, in the second intervention moment of the AT^{1st}, the expansion did not provide a volumetric increase in any of the areas evaluated, in some cases, there was reduction in volume (Table V and Figure 3B). Our results contradict preliminary studies that evaluated the effects of RME in pediatric OSA [42,42]. According to a previous study [37, 40, 44] the gain obtained in the transverse dimension would allow better accommodation of the tongue in the lateral and anterior directions when expanding the maxilla. However, this expectation is plausible when associated with mandibular retrusion. As the craniofacial patterns of the sample in this study was normal, the maxillary constriction tended to project the tongue position slightly in the forward direction. Consequently, when expanding the maxilla, the space generated inside the palate would allow repositioning of the tongue, slightly reducing the volume of the buccopharynx.

Most of the studies that evaluate the effects of RME in the nasal cavity were restricted solely and exclusively to the skeletal analysis of the sample, ignoring the analysis of soft tissues. As demonstrated in our results, depending on the case, RME can reduce the volume of the UA (Figure 3). It is believed that this may occur due to the accommodation of soft tissues, which were previously compressed in a constricted region, but after expansion they gained space to accommodate.

The UA has a complex and irregular geometry that generates changes in airflow behavior, which varies between laminar, turbulent or transitional. The movement of airflow occurs through the existence of a pressure gradient and resistance. There are still controversies in the literature about how rapid maxillary expansion and adenotonsillectomy can influence the diameter of the upper airway and respiratory resistance in children with OSA. In order to evaluate the impact of the volumetric increase on the airflow characteristics in the UA of children with OSA treated with AT and RME and vice versa, the computational fluid dynamics methodology was chosen to evaluate

the variables of static pressure and flow velocity in the different times (T_0 , T_1 and T_2) in the groups studied.

Figures 4 and 5 show the airway anatomy and the distribution of velocity and internal pressure in the airway wall of three individuals from Group AT^{1st} and three individuals from Group RME^{1st}. When evaluating the images at the initial time of the study (T_0), we found that the majority of individuals had some anatomical narrowing in the overlapping region [45] and, in some individuals, this narrowing extended to the buccopharynx and hypopharynx region. In these locations, the colors seen in the models were more intense, ranging from light blue to red, indicating a greater airflow speed.

According to the Bernoulli effect, when there is laminar flow, the flow speed is inversely proportional to the pressure. However, this law does not apply to the analysis of airflow in the human airway, due to anatomical complexity. During inspiration, when the airflow passes through an area of constriction, due to the presence of adenoids and tonsils, for example, it stops being laminar and becomes turbulent, creating a region of high velocity, which will not necessarily present a reduction uniform pressure along the airway, as show in the images (Figures 4 and 5).

When evaluating the impact of the volumetric increase on fluid dynamics, we found that morphologically, the upper airways had an improvement in their anatomy. In the final analysis of treatments (T_2 - T_1) in both groups, we observed a more homogeneous variation in airflow velocity in most individuals. However, regions with higher speeds still persisted. This is due to the fact that OSA is a respiratory disorder resulting from an imbalance between structural/anatomical factors and neuromotor control [48]. Even removing the main etiological factor of pediatric OSA, other factors can contribute to narrowing of the UA, such as craniofacial bony morphology, reduced muscle tone, especially in the buccopharyngeal region, resulting in greater respiratory effort.

Limitations

The main limitations of the present study were the absence of a control group that contained participants without OSA symptoms; the limited number of patients who met all inclusion criteria; the high cost of the methodology used; the impossibility of

evaluating the minimum cross-sectional area, which, due to the automation of the software used, with each intervention carried out, a new minimum area was demarcated (see *Supplementary material*) for details; the fear of those responsible for AT morbidity and mortality risks, and the dependence of the medical team on AT. Another limitation was the child's position during CBCT does not reflect the child's actual position during sleep [49].

Generalizability

The generalization of these results should be limited to children with mixed dentition, grade III or IV tonsillar hypertrophy, and a normal anteroposterior maxillomandibular relationship. In addition, the results should not generalize to all types of expanders in adolescents and adults.

CONCLUSIONS

Our results revealed that adenotonsillectomy was superior to expansion in terms of volumetric gain, especially when performed initially. The buccopharynx region benefited most from the surgery. RME performed after surgery did not produce benefits in any of the areas evaluated. When evaluating the impact of the volumetric increase on fluid dynamics, we found that morphologically, the upper airways had an improvement in their anatomy. In the final analysis of treatments (T2-T1) in both groups, we observed a more homogeneous variation in airflow velocity in most individuals. However, regions with higher speeds still persisted.

Conflict of interest

The authors do not have any conflict of interest.

Acknowledgments

We would like to express our gratitude to the team at the Laboratory of Physiology, Hospital for Rehabilitation of Craniofacial Anomalies, University of São Paulo, Bauru, São Paulo; and to the Fluids Laboratory of the Mechanical Engineering Department at the Federal University of Uberlandia, under the supervision of Prof. Dr. Aristeu da Silva Neto.

REFERENCE

1. Arens R, Sin S, McDonough JM, et al. Changes in upper airway size during tidal breathing in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005;171(11):1298-1304. DOI: [10.1164/rccm.200411-1597OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200411-1597OC).
2. Young T, Evans L, Finn L, Palta M. Estimation of the clinically diagnosed proportion of sleep apnea syndrome in middle-aged men and women. *Sleep*. 1997;20(9):705-6. DOI: [10.1093/sleep/20.9.705](https://doi.org/10.1093/sleep/20.9.705).
3. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):e714-55. DOI: [10.1542/peds.2012-1672](https://doi.org/10.1542/peds.2012-1672).
4. Lumeng JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. *Proc Am Thorac Soc*. 2008;5(2):242-52. DOI: [10.1513/pats.200708-135MG](https://doi.org/10.1513/pats.200708-135MG).
5. Potsic WP. Comparison of polysomnography and sonography for assising regularity of respiration during sleep of adenotonsillar hypertrophy. *Laryngoscope*. 1987;97(12):1430-7. DOI: [10.1288/00005537-198712000-00010](https://doi.org/10.1288/00005537-198712000-00010).
6. Jain A, Sahni JK. Polysomnographic studies in children undergoing adenoidectomy and/or tonsillectomy. *J Laryngol Otol*. 2002;116(9):711-5. DOI: [10.1258/002221502760238019](https://doi.org/10.1258/002221502760238019).
7. Kholer M, Lushington K, Couper R, Martin J, Heuvel C, Pamula Y, et al. Obesity and risk of sleep related upper airway obstruction in caucasian children. *Journal of Clinical Sleep Medicine*. 2008;4(2):130-6. PMCID: [PMC2335392](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/PMC2335392/).
8. Shintani T, Asakura K, Kataura A. The effect of adenotonsillectomy in children with OSA. *International Journal of Pediatric Otorhinolaryngology*. 1998;44(1):51-8. DOI: [10.1016/s0165-5876\(98\)00047-0](https://doi.org/10.1016/s0165-5876(98)00047-0).
9. Ryan CM, Bradley TD. Pathogenesis of Obstructive Sleep Apnea. *J Appl Physiol*. 1985;99(6):2440-50. DOI: [10.1152/japplphysiol.00772.2005](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00772.2005).

10. Enciso R, Nguyen M, Shigeta, et al. Comparison of cone-beam CT parameters and sleep questionnaires in sleep apnea patients and control subjects. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2010;109(2):285-93. DOI: [10.1016/j.tripleo.2009.09.033](https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.09.033).
11. Hora F, Napolis LM, Daltro C, et al. Clinical, anthropometric and upper airway anatomic characteristics of obese patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Respiration.* 2007;74(5):517-24. DOI: [10.1159/000097790](https://doi.org/10.1159/000097790).
12. Garrett BJ, Caruso JM, Rungcharassaeng K, Farrage JR, Kim JS, Taylor GD. Skeletal effects to the maxilla after rapid maxillary expansion assessed with cone-beam computed tomography. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2008;134(1):8-9. DOI: [10.1016/j.ajodo.2008.06.004](https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2008.06.004).
13. Tso HH, Lee JS, Huang JC, Maki K, Hatcher D, Miller A. Evaluation of the human airway using cone-beam computerized tomography. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod.* 2009;108(5):768-76. DOI: [10.1016/j.tripleo.2009.05.026](https://doi.org/10.1016/j.tripleo.2009.05.026).
14. Schulz KF, Altman DG, Moher D, for the CONSORT Group. CONSORT 2010 Statement: updated guidelines for reporting parallel group randomized trials. *BMJ* 2010;340:c332. DOI: [10.1136/bmj.c332](https://doi.org/10.1136/bmj.c332)
15. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoid. *Pediatric Clin North Am.* 1989;36(6):1551-1569. DOI: [10.1016/s0031-3955\(16\)36806-7](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36806-7).
16. Iber C, Ancoli-Israel S, Cheeson A, Quan SF for the American Academy of Sleep Medicine. *The AASM Manual for Scoring of Sleep-Associated Events: Rules, Terminology, and Technical Specifications.* Wetchester. IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007.
17. Faul F, Erdfelder E, Lang AG, Buchner A. G*Power 3: A flexible statistical power analysis program for the social, behavioral, and biomedical sciences. *Behav Res Methods.* 2007;39(2):175-191. DOI: [10.3758/bf03193146](https://doi.org/10.3758/bf03193146).

18. El H, Palomo JM. Three-dimensional evaluation of upper airway following rapid maxillary expansion: a CBCT study. *Angle Orthod.* 2014;84(2):265-273. DOI: [10.2319/012313-71.1](https://doi.org/10.2319/012313-71.1).
19. Garcia GJ, Tewksbury EW, Wong BA, Kimbell JS. Interindividual variability in nasal filtration as a function of nasal cavity geometry. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2009;22(2):139–155. DOI: [10.1089/jamp.2008.0713](https://doi.org/10.1089/jamp.2008.0713).
20. Lin EL, Bock JM, Zdanski CJ, Kimbell JS, Garcia GJM. Relationship between degree of obstruction and airflow limitation in subglottic stenosis. *Laryngoscope.* 2018;128(7):1551–1557. DOI: [10.1002/lary.27006](https://doi.org/10.1002/lary.27006).
21. Kimbell JS, Basu S, Garcia GJM, et al. Upper airway reconstruction using long-range optical coherence tomography: Effects of airway curvature on airflow resistance. *Lasers Surg Med.* 2019;51(2): 150–160. DOI: [10.1002/lsm.23005](https://doi.org/10.1002/lsm.23005).
22. Frank-Ito DO, Wofford M, Schroeter JD, Kimbell JS. Influence of Mesh Density on Airflow and Particle Deposition in Sinonasal Airway Modeling. *J Aerosol Med Pulm Drug Deliv.* 2016;29(1): 46–56. DOI: [10.1089/jamp.2014.1188](https://doi.org/10.1089/jamp.2014.1188).
23. Borojeni AAT, Garcia GJM, Moghaddam MG, et al. Normative ranges of nasal airflow variables in healthy adults. *Int J Comput Assist Radiol Surg.* 2020;15(1):87–98. DOI: [10.1007/s11548-019-02023-y](https://doi.org/10.1007/s11548-019-02023-y).
24. Iwasaki T, Sato H, Suga H, Takemoto Y, Inada E, Saitoh I et al. Influence of pharyngeal airway respiration pressure on Class II mandibular retrusion in children: A computational fluid dynamics study of inspiration and expiration. *Orthod Craniofac Res.* 2017;20(2):95-101. DOI: [10.1111/ocr.12145](https://doi.org/10.1111/ocr.12145).
25. The Jamovi Project. Jamovi (version 1.6.15 solid) [Computer Software]. <http://www.jamovi.org>; 2019.
26. Choi JH, Kim EJ, Choi J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: a child is not just a small adult. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010;119(10):656-661. DOI: [10.1177/000348941011901002](https://doi.org/10.1177/000348941011901002).

27. Sinha D, Guilleminault C. Sleep disordered breathing in children. *Indian J Med Res.* 2010;131:311-320. DOI: [10.1007/s12098-015-1857-5](https://doi.org/10.1007/s12098-015-1857-5).
28. Pirelli P, Saponara M, Guilleminault C. Rapid maxillary expansion in children with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep.* 2004;27(4):761-766. DOI: [10.1093/sleep/27.4.761](https://doi.org/10.1093/sleep/27.4.761).
29. Pirelli P, Saponara M, Attanasio G. Obstructive Sleep Apnoea Syndrome (OSAS) and rhino-tubaric disfunction in children: therapeutic effects of RME therapy. *Prog Orthod.* 2005;6(1):48-61. DOI: [10.1016/j.sleep.2005.04.012](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2005.04.012).
30. Pirelli P, Saponara M, De Rosa C, Fanucci E. Orthodontics and obstructive sleep apnea in children. *Med Clin N Am.* 2010;94(3):517-529. DOI: [10.1016/j.mcna.2010.02.004](https://doi.org/10.1016/j.mcna.2010.02.004).
31. Pomerantz J. Management of persistent obstructive sleep apnea after adenotonsillectomy. *Pediatr Ann.* 2016;45(5):e.180-183. DOI: [10.3928/00904481-20160329-01](https://doi.org/10.3928/00904481-20160329-01).
32. Brietzke SE, Gallagher D. The effectiveness of tonsillectomy and adenoidectomy in the treatment of pediatric obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome: a meta-analysis. *Otolaryngol Head Neck Surg.* 2006;134(6):979-984. DOI: [10.1016/j.otohns.2006.02.033](https://doi.org/10.1016/j.otohns.2006.02.033).
33. Sánchez-Súcar AM, Sánchez-Súcar FB, Almerich-Silla JM et al. Effect of rapid maxillary expansion on sleep apnea-hypopnea syndrome in growing patients. a meta-analysis. *J Clin Exp Dent.* 2019;11(8):e759-e767. DOI: [10.4317/jced.55974](https://doi.org/10.4317/jced.55974).
34. Song SA, Tolisano AM, Cable BB, Camacho M. Neurocognitive outcomes after pediatric adenotonsillectomy for obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2016;83:205-210. DOI: [10.1016/j.ijporl.2016.02.011](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2016.02.011).
35. Katyal V, Pamula Y, Daynes CN et al. Craniofacial and upper airway morphology in pediatric sleep-disordered breathing and changes in quality of life with rapid maxillary expansion. *Am J Orthod Dentofac Orthop.* 2013;144(6):860-871. DOI: [10.1016/j.ajodo.2013.08.015](https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2013.08.015).

36. Villa MP, Rizzoli A, Rabasco J et al. Rapid maxillary expansion outcomes in the treatment of obstructive sleep apnea in children. *Sleep Med.* 2015;16(6):709-716. DOI: [10.1016/j.sleep.2014.11.019](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2014.11.019).
37. Ribeiro ANC, de Paiva JB, Rino-Neto J, Illipronti-Filho E, Trivino T, Fantini SM. Upper airway expansion after rapid maxillary expansion evaluated with cone beam computed tomography. *Angle Orthod.* 2012;82(3):458-463. DOI: [10.2319/030411-157.1](https://doi.org/10.2319/030411-157.1).
38. Sauer C, Schlüter B, Hinz R, Gesch D. Childhood obstructive sleep apnea syndrome: an interdisciplinary approach. *J Orofac Orthop.* 2012;73(5):342-358. DOI: [10.1007/s00056-012-0096-x](https://doi.org/10.1007/s00056-012-0096-x).
39. Buck LM, Dalci O, Darendeliler MA, Papageorgiou SN, Papadopoulou AK. Volumetric upper airway changes after rapid maxillary expansion: a systematic review and meta-analysis. *Eur J Orthod.* 2017;39(5):463-473. DOI: [10.1093/ejo/cjw048](https://doi.org/10.1093/ejo/cjw048).
40. Machado-Júnior Jr AJ, Zancanella E, Crespo AN. Rapid maxillary expansion and obstructive sleep apnea: a review and meta-analysis. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2016;21(4):e465-e469. DOI: [10.4317/medoral.21073](https://doi.org/10.4317/medoral.21073).
41. Niu X, DiCarlo G, Cornelis MA, Cattaneo PM. Three-dimensional analyses of short- and long-term effects of rapid maxillary expansion on nasal cavity and upper airway: a systematic review and meta-analysis. *Orthod Craniofac Res.* 2020;23(3):250-276. DOI: [10.1111/ocr.12378](https://doi.org/10.1111/ocr.12378).
42. Caprioglio A, Meneghel M, Fastuca R, Zecca PA, Nucera R, Nosetti L. Rapid maxillary expansion in growing patients: correspondence between 3-dimensional airway changes and polysomnography. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2014;78(1):23e7. DOI: [10.1016/j.ijporl.2013.10.011](https://doi.org/10.1016/j.ijporl.2013.10.011).
43. Iwasaki T, Saitoh I, Takemoto Y, Inada E, Kakuno E, Kanomi R, et al. Tongue posture improvement and pharyngeal airway enlargement as secondary effects of rapid maxillary expansion: a cone-beam computed tomography study. *Am J Ortho Dentofacial Orthop.* 2013;143(2):235-45. DOI: [10.1016/j.ajodo.2012.09.014](https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2012.09.014).

44. Huynh NT, Desplats E, Almeida FR. Orthodontics treatments for managing obstructive sleep apnea syndrome in children: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2016;25:84-94. DOI: [10.1016/j.smrv.2015.02.002](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.02.002).
45. Fregosi RF, Quan SF, Kaemingk KL, Morgan WJ, Goodwin JL, Cabrera R, Gmitro A. Sleep-disordered breathing, pharyngeal size and soft tissue anatomy in children. *J Appl Physiol.* 95(5): 2030-8. DOI: [10.1152/japplphysiol.00293.2003](https://doi.org/10.1152/japplphysiol.00293.2003).
46. Arens R, Marcus CL. Pathophysiology of upper airway obstruction: a developmental perspective. *Sleep.* 2004;27(5):997–1019. DOI: [10.1093/sleep/27.5.997](https://doi.org/10.1093/sleep/27.5.997).
47. Marcus CL, Katz ES, Lutz J, Black CA, Galster P, Carson KA. Upper airway dynamic responses in children with the obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatr Res.* 2005;57(1):99–107. DOI: [10.1203/01/PDR.0000147565.74947.14](https://doi.org/10.1203/01/PDR.0000147565.74947.14).
48. Hartfield PJ, Janczy J, Sharma A et al. Anatomical determinants of upper airway collapsibility in obstructive sleep apnea: A systematic review and meta-analysis. *Sleep Medicine Reviews.* 2023;68:101741. DOI: [10.1016/j.smrv.2022.101741](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2022.101741).
49. Behrents RG, Shelgikar AV, Conley RS et al. Obstructive sleep apnea and orthodontics: An American Association of Orthodontists White Paper. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2019;156(1):13-28.e1. DOI: [10.1016/j.ajodo.2019.04.009](https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2019.04.009).

FIGURES

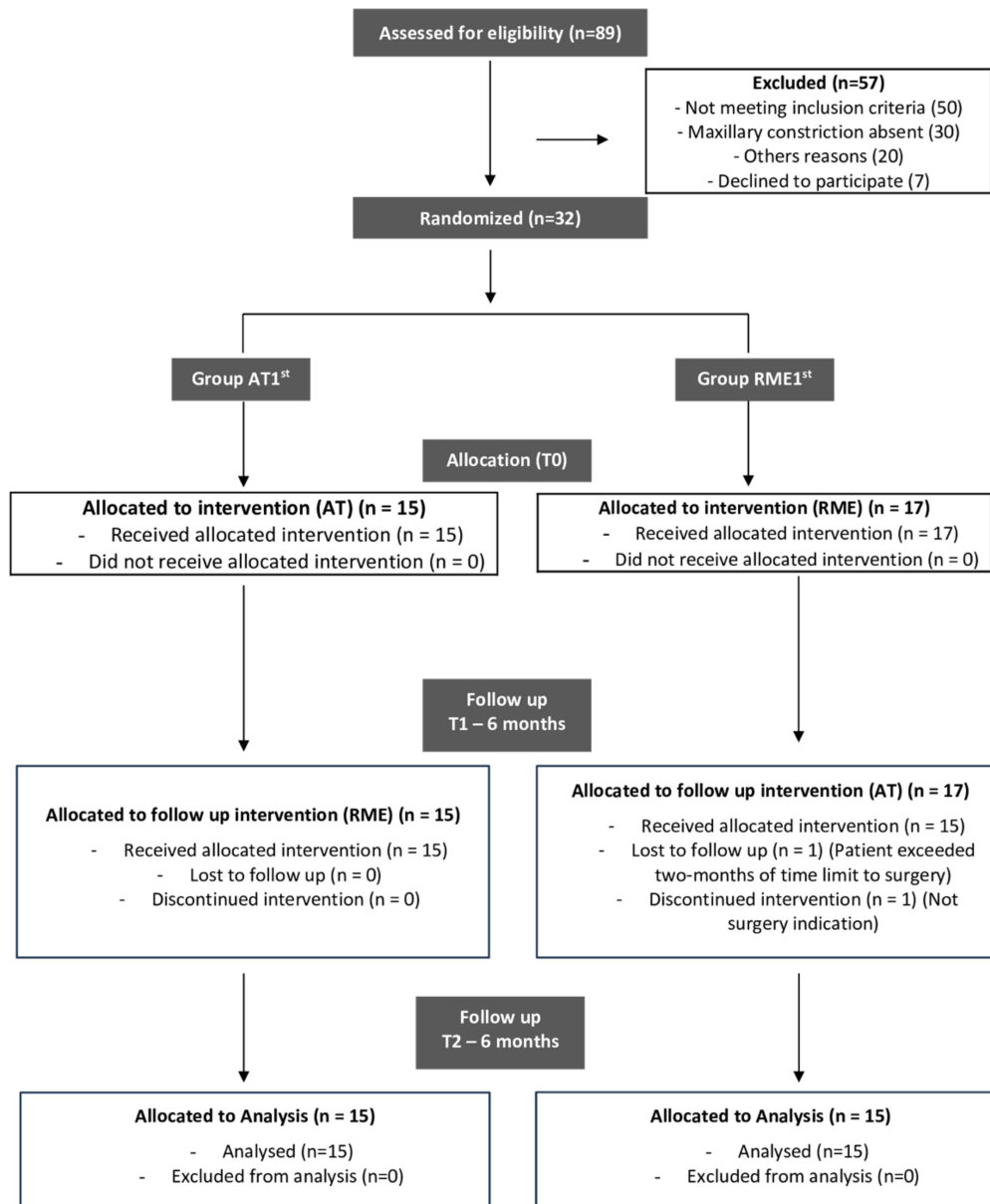


Figure 1. Consolidated Standards of Reporting Trials diagram showing patient flow during the trial.

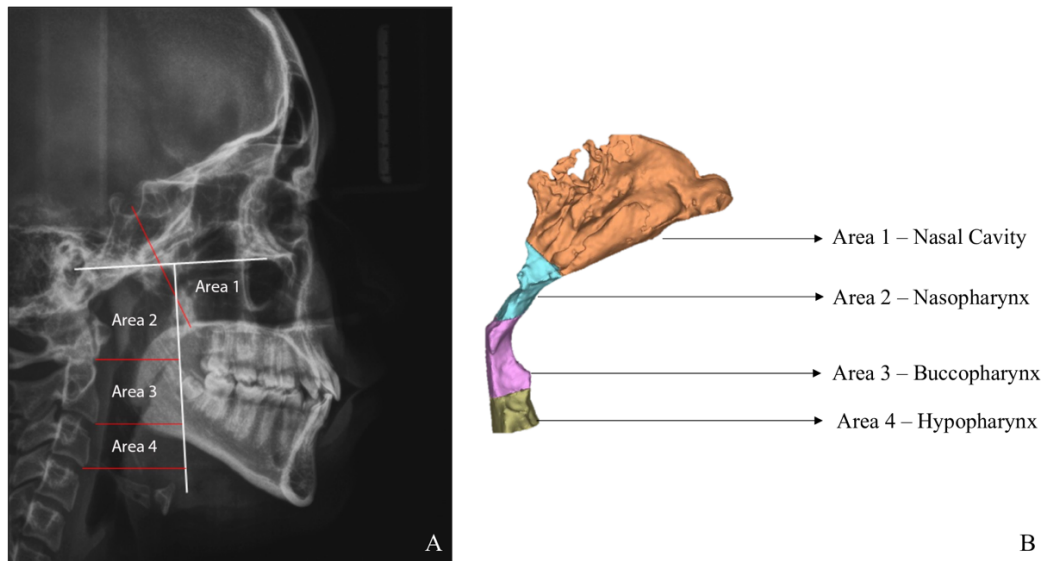


Figure 2. Studied regions of the upper airway: (A) Delimitation of the evaluated areas; (B) Reconstruction and segmentation of the airway model.

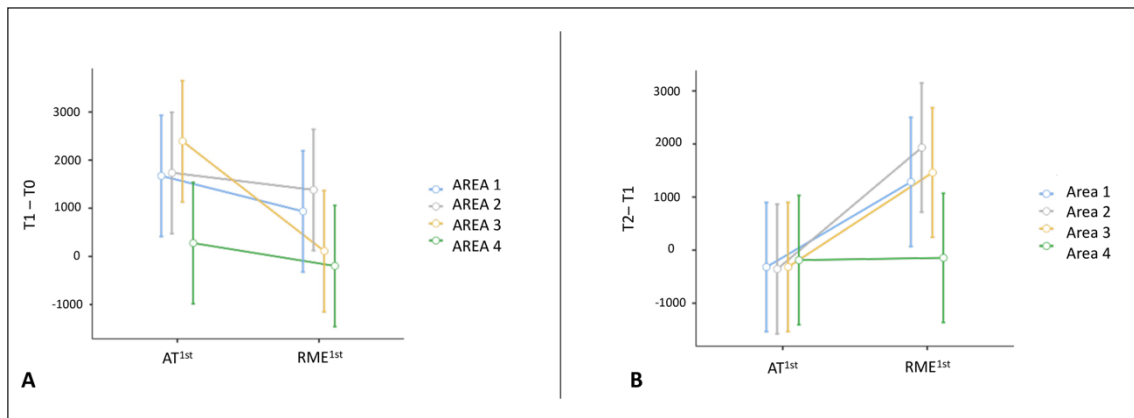


Figure 3: Volume assessment per intervention period. (A) First intervention; (B) Second intervention.

AT^{1st} – adenotonsillectomy *versus* rapid maxillary expansion; RME^{1st} – rapid maxillary expansion *versus* adenotonsillectomy.

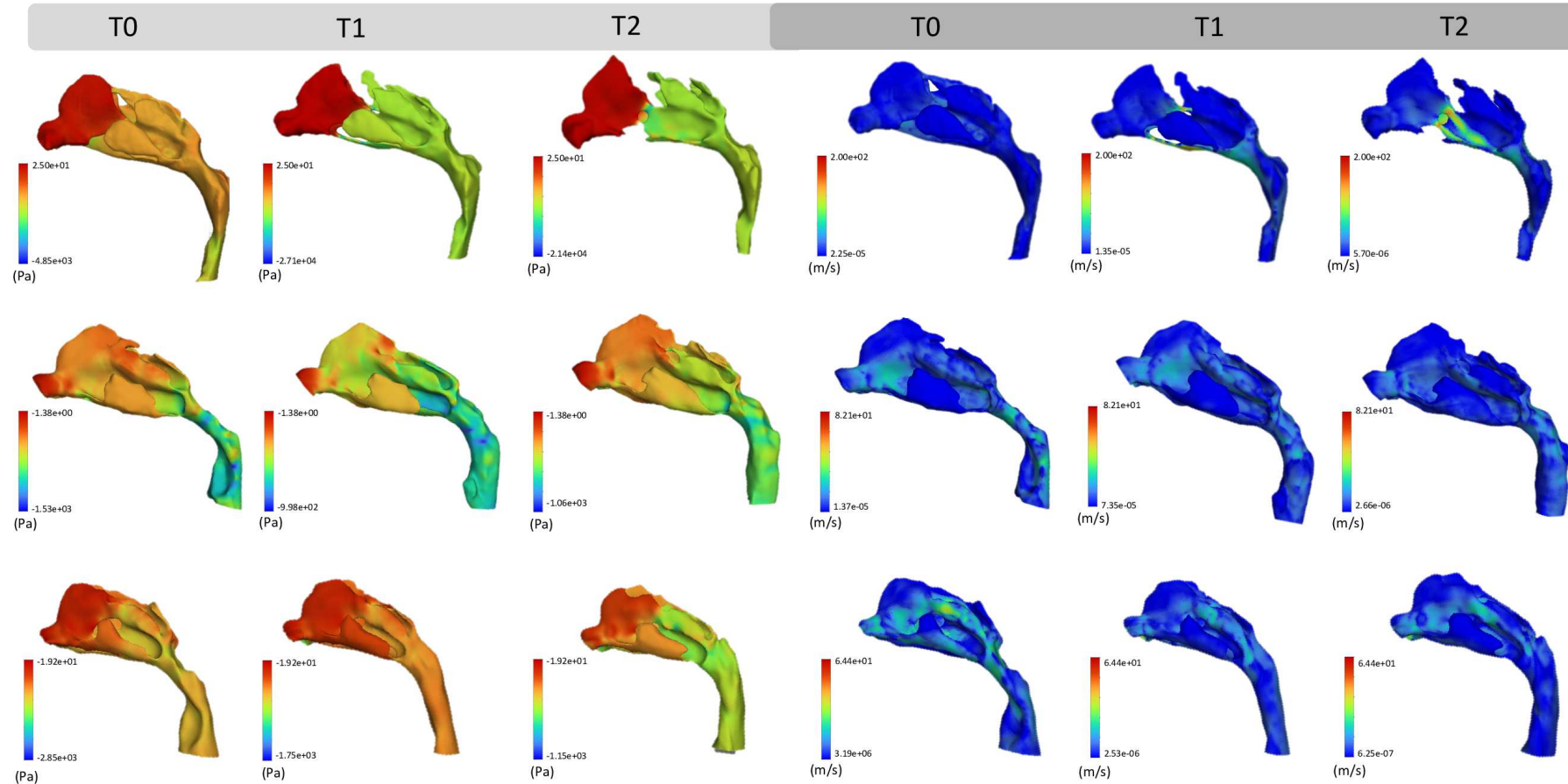


Figure 4. CFD analysis of 3 patients from the AT^{1st} (T₀, T₁ and T₂): contour graph of pressure (Pa) on the upper airway (left), and inspiratory flow velocity (m/s) (right). Regions with higher flow speeds had more intense colors ranging from light blue to red (right). Given the characteristic of turbulent flow, regions with higher velocities did not necessarily present a uniform reduction in pressure along the route (left).

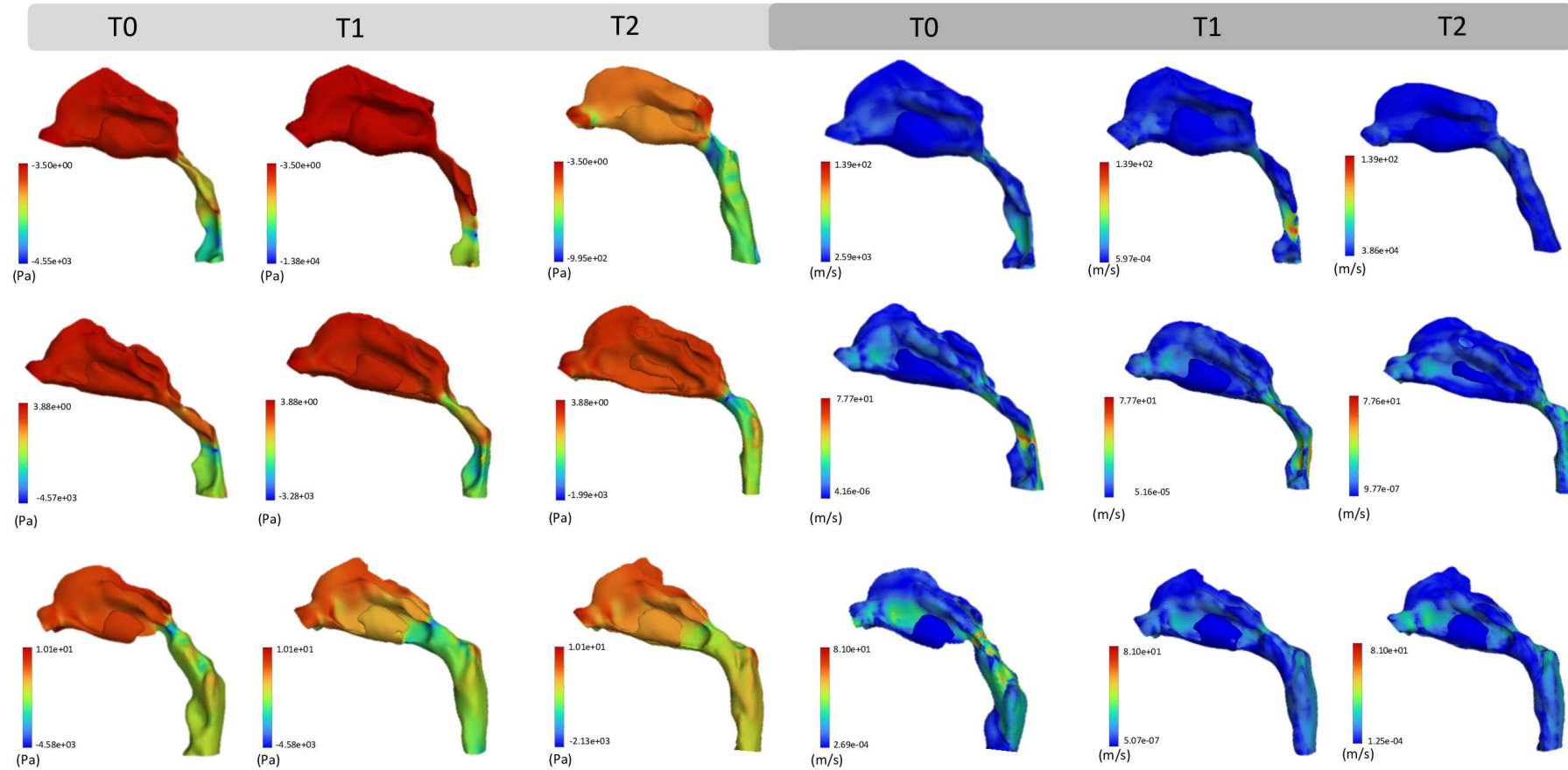


Figure 5. CFD analysis of 3 patients from the RME^{1st} (T₀, T₁ and T₂): contour graph of pressure (Pa) on the upper airway (left), and inspiratory flow velocity (m/s) (right). Regions with higher flow speeds had more intense colors ranging from light blue to red (right). Given the characteristic of turbulent flow, regions with higher velocities did not necessarily present a uniform reduction in pressure along the route (left).

TABLES

Table I. Baseline characteristics of both groups.

Variable	Group AT ^{1st} (AT-RME) (n=15)		Group RME ^{1st} (RME-AT) (n=17)		
	Quantity	Percentage	Quantity	Percentage	
Sex					
Male	8	53.33	7	41.18	
Female	7	46.67	10	58.82	
Angle	Class I – 10	66.66	Class I – 10	58.82	
Classification	Class II – 5	33.33	Class II – 6	35.29	
(participants)			Class III - 1	5.88	
Tonsil Severity:					
Grade III	11	73.33	9	60	
Grade IV	4	26.66	6	40	
Variable	Mean	SD	Mean	SD	<i>P</i>
Initial Age	8y.9m.	2y.3m.	8y.10m.	1y.11m.	0.933 ^a
Weight	27.4	7.39	26.8	5.59	0.886 ^a
Initial Cephalometric Measures					
SNA	80.33	3.74	79.05	3.71	0.340 ^a
SNB	76.55	2.98	75.81	4.09	0.219 ^a
ANB	3.78	1.38	3.97	1.89	0.762 ^a
Wits	0.91	2.77	0.33	4.22	0.670 ^a
Adenoid Obstruction (%)	58	20.07	63	18.88	0.441 ^a
Area 1 T ₀	10933.73	2366.08	12081.29	4881.25	0.671 ^a
Area 2 T ₀	3529.73	1616.12	3286.79	1537.33	0.561 ^a
Area 3 T ₀	3048.25	1130.74	3371.85	1673.01	0.430 ^a
Area 4 T ₀	2718.97	1233.97	2977.49	959.57	0.406 ^a

* Significant at $P < .05$; ^a Paired samples t-test; SD, standard deviation; AHI, apnea-hypopnea index; AT, adenotonsillectomy; RME, rapid maxillary expansion; SD, standard deviation.

Table II. Multivariate Tests - MANOVA de Hotelling

		valor	F	gl1	gl2	P
AREA	Traço de Hotelling	0.1073	1.97	6	220	0.072
1st Treatment	Traço de Hotelling	0.1152	6.39	2	111	0.002*
AREA vs 1st Treatment	Traço de Hotelling	0.0598	1.10	6	220	0.366

*Significant at $p < 0.05$

Table III: Univariate analysis – ANOVA (T_1-T_0 ; T_2-T_1)

	Dependent variable	Sum of squares	gl	Medium square	F	p
AREA	T1-T0	4.15e+7	3	1.38e+7	2.288	0.082
	T2-T1	1.52e+7	3	5.07e+6	0.895	0.446
1st Treatment	T1-T0	2.78e+7	1	2.78e+7	4.586	0.034*
	T2-T1	6.12e+7	1	6.12e+7	10.802	0.001*

*Significant at $p < 0.05$

Table IV: Post Hoc – Area vs 1st treatment (T_1-T_0)

Comparasion								
AREA	1st treatment	AREA	1st treatment	Mean difference	Standard error	gl	t	p
Area 1	AT	- Area 1	RME	736.9	898	112	0.8203	0.414
Area 2	AT	- Area 2	RME	354.9	898	112	0.3950	0.694
Area 3	AT	- Area 3	RME	2281.3	898	112	2.5394	0.012*
Area 4	AT	- Area 4	RME	474.7	898		0.5284	0.598

*Significant at $p < 0.05$; AT, adenotonsillectomy; RME, rapid maxillary expansion

Table V: Post Hoc – Area * 2st Treatment (T₂ – T₁)

Comparasion									
AREA	2st treatment		AREA	2st treatment	Mean difference	Standard error	gl	t	p
							112	-1.84387	0.068
Area 1	AT	-	Area 1	RME	-1603.22	869	112	-2.63320	0.010*
Area 2	AT	-	Area 2	RME	-2289.54	869	112	-2.04683	0.043*
Area 3	AT	-	Area 3	RME	-1779.70	869	112	-0.04925	0.961
Area 4	AT	-	Area 4	RME	-42.83	869			

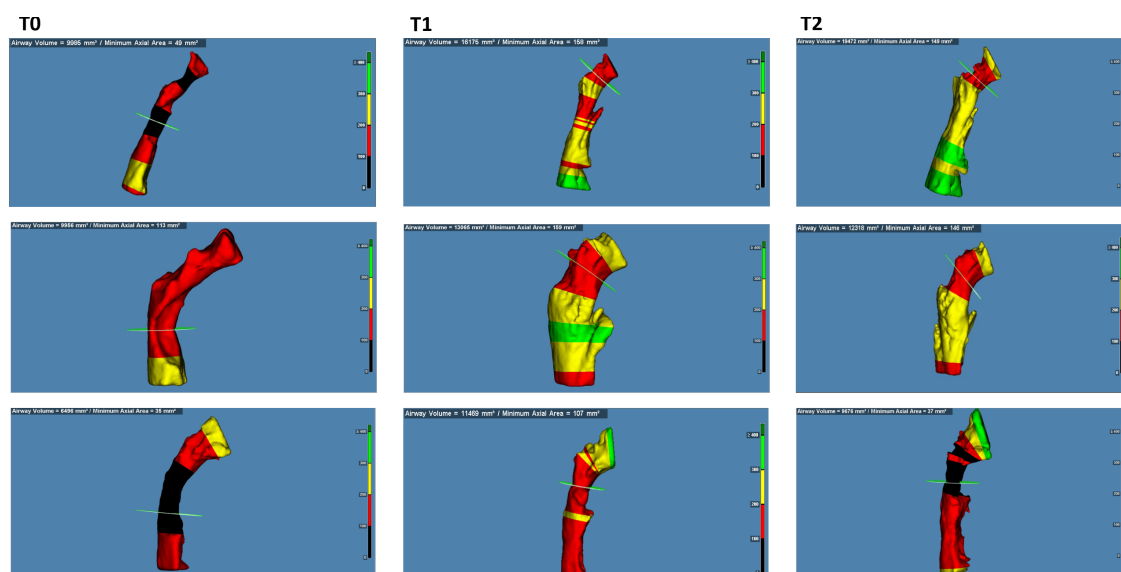
*Significant at $p < 0.05$; AT, adenotonsillectomy; RME, rapid maxillary expansion

APPENDIX - Supplementary material

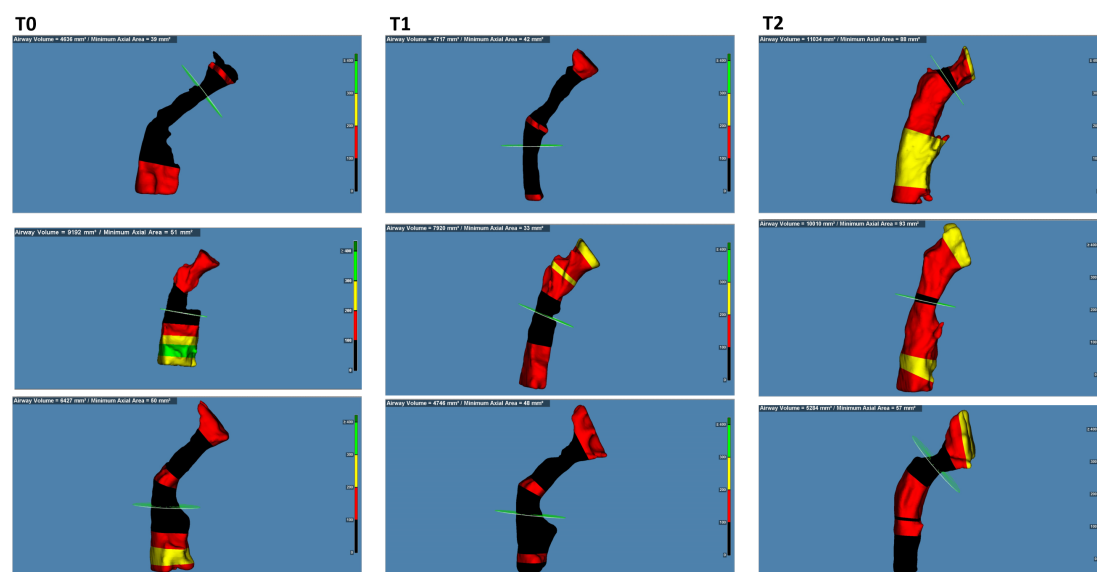
Description of flow rate based on L/min estimated by the allometric scale of the thirty-two participants.

Subject ID	Gender	Weight (kg)	Estimated resting minute volume ($\dot{V}_E$, L/min)
Subject 1	M	32.4	6.28
Subject 2	F	15.0	4.49
Subject 3	F	23.6	5.19
Subject 4	M	36.6	6.62
Subject 5	F	37.3	6.01
Subject 6	M	38	6.73
Subject 7	F	31.7	5.71
Subject 8	M	21.3	5.22
Subject 9	F	16.3	4.61
Subject 10	F	30.2	5.62
Subject 11	M	23.0	5.4
Subject 12	F	30.5	5.64
Subject 13	F	21.4	5.03
Subject 14	M	23.5	5.45
Subject 15	F	29.9	5.60
Subject 16	M	32.0	6.24
Subject 17	F	34.0	5.84
Subject 18	F	28.8	5.53
Subject 19	M	22.8	5.38
Subject 20	F	21.7	5.05
Subject 21	M	22.7	5.37
Subject 22	F	31.5	5.7
Subject 23	M	24.0	5.50
Subject 24	F	33.6	5.81
Subject 25	F	24.3	5.24
Subject 26	M	37.0	6.66
Subject 27	M	25.0	5.6
Subject 28	F	29.0	5.55
Subject 29	M	20.0	5.08
Subject 30	M	18.0	4.85
Subject 31	M	21.0	5.19
Subject 32	F	29.4	5.57

$\dot{V}_E$: flow rates (L/min); M: masculine; F: female.



Analysis of the minimum area carried out in the Dolphin software of three patients randomly select in the AT^{1st} Group (T₀, T₁ and T₂).



Analysis of the minimum area carried out in the Dolphin software of three patients randomly select in the RME^{1st} Group (T₀, T₁ and T₂).

Capítulos

3.3 CAPÍTULO 3

Comparative analysis of craniofacial characteristics of apneic children with and without maxillary constriction

Artigo a ser submetido para publicação no periódico **Journal of Dental Sciences**.

Comparative analysis of craniofacial characteristics of apneic children with and without maxillary constriction

Maria Cecília Monteiro Marques Magalhães^a; Amanda Monise Dias Silva^b; Sara Saramago Gobi^c; Carlos Flores-Mir^d; Ki Beom Kim^e; Guilherme de Araújo Almeida^f.

^a Post-Graduate Student, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

^b Post-Graduate Student, Department of Preventive and Restorative Dentistry, São Paulo State University, Araçatuba, Brazil.

^c Post-Graduate Student, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

^d Professor and the head, Division of Orthodontics, Department of Dentistry, Faculty of Medicine and Dentistry, University of Alberta, Edmonton, Canada.

^e Professor and Chairman, Department of Orthodontics, Center for Advanced Dental School (CADE), Saint Louis University, Saint Louis, Mo.

^f Professor, Department of Pediatric Dentistry and Orthodontics, Federal University of Uberlândia, Uberlândia, Brazil.

Corresponding Author:

Guilherme de Araújo Almeida

E-mail: guilhermealmeida@ufu.br

Federal University of Uberlândia

School of Dentistry

Rua Professor Mario Porto, 225

Uberlândia – Minas Gerais – Brazil, Zip Code: 38400-13

Comparative analysis of craniofacial characteristics of apneic children with and without maxillary constriction

ABSTRACT

Study Objectives: The aim was compare the dentoskeletal characteristics of two groups of children with obstructive sleep apnea, presenting or not maxillary constriction.

Method: Fifty-nine children diagnosed with obstructive sleep apnea were divided into two groups, Group A (n=32) and Group B (n= 27), with a meanage of 8.2 and 7.4 years, respectively. Eligibility criteria included patients of both sexes with: (a) aged between 5 and 12 years old; (b) clinical symptoms of breathing disorder, such as snoring and mouth breathing; (c) palatine tonsil hypertrophy grade III or IV; (d) adenoid hypertrophy assessed using flexible nasoendoscopy. The exclusion criteria were as follow: underweight or obese; genetic syndrome, craniofacial anomalies and systemicdiseases. Lateral cephalometric radiographs and dental arch impression were obtained and measured. Comparisons of measurements of dental arch impression and cephalometric were performed using test t and Wilcoxon test. **Results:** In the cephalometric analysis, static differences were found in FMA and IMPA. In the dental analysis, the only measurement that showed a significant difference was the intermolar distance. **Conclusion:** Given the results presented in this study, it was not possible to findthe existence of dentoskeletal alterations that explain the presence and absence ofmaxillary constriction in children with obstructive sleep apnea.

Keywords: Obstructive Sleep Apnea, Cephalometry, Children

INTRODUCTION

Obstructive sleep apnea (OSA) is a sleep-related breathing disorder characterized by recurrent episodes of partial (hypopnea) or total (apnea) obstruction in the upper airways [1]. The prevalence of OSA in the pediatric population ranges from 1 to 5% [2]. Adenotonsillar hypertrophy is considered the main etiological factor of pediatric OSA [2,3]. The main symptoms found in this population are hyperactivity, irritability, neurocognitive deficit and low school performance [2,3]. Therefore, early diagnosis and treatment of pediatric OSA are essential. The diagnostic gold standard for OSA is nocturnal polysomnography (PSG) [4]. In children, in addition to polysomnographic findings, some malocclusions and specific craniofacial characteristics may be associated with pediatric OSA [5].

Galeotti *et al* [6] demonstrated in their study a high prevalence of malocclusions in children with OSA when compared to healthy children. Another study observed in children with OSA a significant increase in overjet, reduced overbite, narrow upper arch and shorter lower dental arches [7]. Recently, a systematic review aimed to analyze whether sleep-disordered breathing (SDB) was associated with malocclusion in children/adolescents compared to a control group. However, no specific conclusions were drawn [8].

In addition to malocclusion, previous studies have evaluated the relationship of pediatric OSA and specific craniofacial growth patterns. Some suggest that children with OSA present increased facial height, jaw retrognathia, lip incompetence and increased overjet, when compared to control group [9,10]. Katyal and collaborators [10] found an increase in the ANB angle and a reduction in the sagittal width of the upper airways in children with OSA. The presence of these craniofacial characteristics has been raised as a possible cause or consequence of airway obstruction in the development of childhood OSA. However, given the limited number of cephalometric variables included in the analyses, both reviews reinforced the need for more evidence to confirm the relationship between pediatric OSA and specific craniofacial growth patterns.

Fagundes *et al* [12] carried out a systematic review to investigate the possible relationship between pediatric OSA, diagnosed by PSG, and craniofacial morphology.

The authors concluded that some specific craniofacial characteristics were more present in the group of children with OSA, such as mandibular retrognathia, intercanine deficiency and long facial profile. However, due to the low quality of evidence from the studies included in the review, the association between craniofacial morphology in cases of pediatric OSA should not be supported.

Therefore, this study aims to compare the dentoskeletal characteristics of two groups of children with obstructive sleep apnea, which differ in relation to the presence or absence of maxillary constriction. The null hypothesis of the study there is no difference between the dento-skeletal characteristics between children with OSA with or without the presence of crossbite.

MATERIALS

Study design, Participants and Eligibility criteria

This study was ethically analyzed before trial commencement by the Research Ethics Committee of the Federal University of Uberlândia, and was approved under protocol number 58609816.000.5152. Recruitment of patients occurred in the Otorhinolaryngology Outpatient Clinic of the Federal University of Uberlandia, from March 2016 to April 2019.

Eligibility criteria included patients of both sexes with: (a) aged between 5 and 12 years old; (b) clinical symptoms of breathing disorder, such as snoring and mouth breathing; (c) palatine tonsil hypertrophy grade III or IV, classified using mouth examination according to the grading criteria of Broskty [13]; (d) adenoid hypertrophy assessed using flexible nasoendoscopy. The exclusion criteria were as follow: underweight or obese (based on the Body Mass Index WHO percentiles between 25 and 75); genetic syndrome, craniofacial anomalies and systemic diseases. Patients who met the eligibility criteria during recruitment were invited to participate in the study. They were divided two groups of 32 (Group A: with maxillary constriction) and 27 (Group B: without maxillary constriction). Consent forms were signed by the parents and legal guardians of the patients.

Cephalometry analysis

All of the lateral cephalometric radiographs were taken in a standardized manner. The Dolphin Imaging software was used to plot the 11 variables (Figure 1). All cephalometric measurements were traced and measured by a single examiner (G.A.A.). Within a 30-day interval, 20% of the measurements were remade for error testing.

The cephalometric measurements used were.

1. Sagittal analysis: SNA (degrees), SNB (degrees), ANB (degrees); WITTS (mm)
2. Craniofacial growth tendency analysis: FMA (degrees), SNGoGn (degrees);
3. Dental analysis: IMPA (degrees), 1.NA (degrees); 1-NA (mm); 1.NB (degrees); 1-NB (mm).

Study casts models

Alginate dental impressions were used to fabricate a set of study models. Impressions were poured within 30 minutes of being taken using orthodontic stone. The linear measurements were recorded separately from the upper and lower study models using a digital caliper (Pittsburg 6'', model 47257), accurate to 0.001mm.

Nine dental arch dimension measurements were recorded by one examiner (M.C.M.M.), including the following: maxillary and mandibular intercanine widths, intermolar width, dental arch length, dental arch perimeter, and overjet. To reduce the effect of accidental errors and improve reliability, the mean of 3 consecutive measurements, which were accepted only if they differed by less than 0.5mm, was used for the calculations. The correlation coefficient (r) between the 3 measurements was greater than 0.96 for all variables.

The definition of each measurement, described by Moyers *et al.* [14], 1966, is as follows:

1. Maxillary and mandibular intercanine width: the distance (mm) between the most cervical lingual portion of the maxillary and mandibular right and left deciduous canine. The landmarks were placed at the gingival margin of the teeth on the assumption that the measurement is not affected by attrition or malposition of the teeth.

2. Maxillary and mandibular intermolar width: the distance (mm) between the central fossae of the right and left deciduous second molars in both arches.
3. Maxillary and mandibular dental arch length: the distance (mm) between the central incisors' midpoints and the tangent line to the distal surface of the right and left deciduous second molars in both arches. The dental arch length denotes the sagittal dimension from the most anterior reference point to the posterior surface.
4. Maxillary and mandibular dental arch perimeters: the contour of the dental arch (mm) measured from the distal surface of the left deciduous second molar to the distal surface of the right deciduous second molar passing over central fossae of the deciduous molars, the tip of the deciduous canine, and the incisal edge of the incisors. The dental arch perimeter denotes the shape of the dental arch.
5. Overjet: extent of horizontal (anterior-posterior) overlap of the maxillary central incisors over the mandibular central incisors.

To determine errors in the dental arch measurements, 20% selected dental casts were remeasured by the same examiner at least 1 month later. The random errors were calculated using Dahlberg's formula [15], and the systematic errors (bias) were assessed using the paired *t* test at $p < 0.05$.

Statistical analysis

The data were analyzed using Jamovi (version 2.5) [16]. The Shapiro-Wilk test was used to verify normal distribution and the Leven test to verify homogeneity of variance of each variable. The systematic errors in the measurements did not exceed 0.02mm and were thus considered to be of no further importance. The random errors ranged between 0.03 and 0.05mm for the linear measurements. There were no statistically significant difference among the 3 measurements. The significance level was set at 5%. Comparisons between groups were performed using *t*-test and Wilcoxon.

RESULTS

Participant Characteristics

Eighty-nine participants were recruited from March 2016 to April 2019. Thirty patients were excluded because they did not meet the eligibility criteria. Fifty-nine

children were divided into two groups (32 individuals in Group A, and 27 individuals in Group B). Baseline characteristics were similar in both groups (Table I).

Cephalometric analysis

T test was adopted to comparatively analyze the two groups. Among the analyzes of the maxillomandibular relationship and the growth trend, no statistical difference was found. It was observed that the FMA and IMPA tracings showed a statistical difference between the groups evaluated (Table II).

Dental model analysis

The mean and standard deviation of the nine measurements on plaster models, from both groups, are in Table 3. *t* test was used to compare the two groups (Group A x Group B). Two of the nine measures showed differences between groups. Statistically significant differences ($p < 0.05$) were observed between the groups in relation to Maxillary Intermolar width (Group A: 44.47mm; Group B: 48.78mm); and Jaw intermolar width (Group A: 41.27mm; Group B: 45.11mm) (Tables 3 and 4).

DISCUSSION

Both groups evaluated in this present study presented a balanced craniofacial growth pattern, justified by the craniofacial analyzes carried out (Table 2). However, even with similarity in the degree of adenotonsillar hypertrophy (Table 1) and diagnosis of OSA, the main difference between the groups was the presence and absence of maxillary constriction. Regarding the craniofacial assessment, we verified the existence of a significant difference only in the FMA and IMPA measurements; demonstrating that OSA does not manifest itself only in the presence of craniofacial changes. In the dental evaluation, the intermolar distance showed a significant difference between the groups. Null hypothesis was accepted.

Given the lack of scientific evidence proving a direct correlation between craniofacial morphology and the collapsibility of the airways during sleep, numerous studies began to investigate this correlation. In our results, when comparing the

craniofacial characteristics of both groups, we observed that 19 patients presented an increased FMA angle, 5 in Group A and 14 in Group B, indicating a greater tendency for vertical growth. This tendency can be attributed to airway obstruction due to adenotonsillar hypertrophy, as mentioned in previous studies [17-20]. However, vertical craniofacial growth can also be influenced by other factors, such as genetics, environmental factors and oral habits, which were not evaluated in the study. As suggested by Fagundes *et al* [12], to better understand this possible interaction between vertical growth direction and OSA, the causal relationship of this association should be explored in a longitudinal analysis.

It was expected that the behavior of the SNGoGn angle followed that of the FMA. However, this is not a rule. It is possible that compensation occurred with a greater deflection of the anterior base of the skull, preventing a quantitative reading of the SNGoGn greater than the adopted average or even some expression of vertical growth restricted to the middle third of the face.

In the orthodontic literature, it is well established that SNB and ANB are reliable indicators of the anteroposterior position of the maxilla and mandible in relation to the skull base [21]. SNB and ANB appear to demonstrate that mandibular retroposition or rectognathia may be associated with OSA in children. According to some studies [22], children with OSA have $SNB = 75.8 \pm 4.3$ degrees. In our study, the average for SNB was 76.5 degrees (Group A) and 71 degrees (Group B).

Regarding dental evaluation, the statistical difference found in the intermolar distance (Table 4) and IMPA (Table 2) was expected, due to the presence of a group with maxillary constriction. Individuals with maxillary constriction have an increased IMPA angle. This occurs because the lower incisors tend to lean forward to compensate for crowding and narrowing of the jaw. Increasing IMPA may be an adaptation to try to create a more stable and functional alignment of the lower teeth in relation to the jaw.

Limitations

The main limitations of the present study were the absence of a control group that contained participants without OSA symptoms; lack of assessment of other factors

associated with the trend of vertical craniofacial growth, such as genetic factors, environments and oral habits.

CONCLUSION

Given the results presented in this study, it was not possible to find the existence of dentoskeletal alterations that explain the presence and absence of maxillary constriction in children with obstructive sleep apnea.

FIGURES

Measurements	Definitions
Sagittal analysis	
SNA	The angle created between sella, nasion, and A point
SNB	The angle created between sella, nasion, and B point
ANB	Difference of SNA and SNB angles
WITTS	Vertical distance between two anatomical points, A and B
Vertical analysis	
FMA	The angle formed between the mandibular plane (GoMe) and Frankfurt plane (PoOr)
SNGoGn	The angle formed between the SN line and the GoGn line
Dental analysis	
IMPA	The angle between the mandibular plane and the long axis of the lower central incisor
1.NA	The angle formed by the junction of the NA line passing through the long axis of the upper central incisors
1-NA	The linear distance between the NA line and the anterior face of the upper central incisor
1.NB	The angle formed by the junction of the NB line passing through the long axis of the lower central incisors
1-NB	The linear distance between the NA line and the anterior face of the upper central incisor

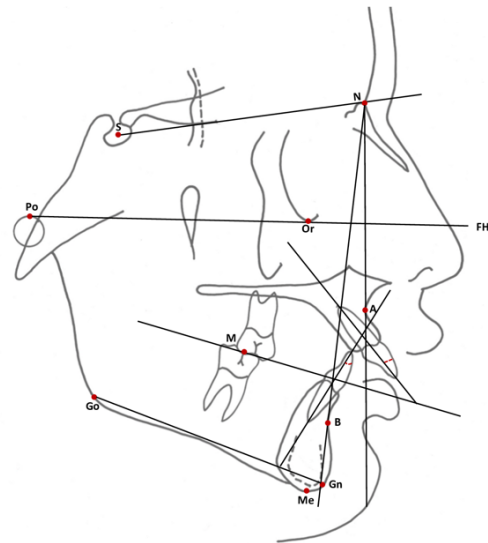


Figure 1. Cephalometric point: S, Sella; N, Nasion; A, point A; B, point B; Gn, Gnathion; Me, Menton; Go, Gonion; Po, Porion; Or, Orbitale; M, posterior contact point of the first molars. Cephalometric analysis: FH, Frankfort Horizontal Plane.

TABLES

Table 1. Baseline characteristics of both groups.

		Group A (n=32)		Group B (n=27)		
Variable	Quantity	Percentage	Quantity	Percentage		
Sex						
Male	15	47.88	12	44.44		
Female	17	53.12	15	55.56		
Angle						
Classification	Class I – 20	62.51	Class I – 17	62.96		
(participants)	Class II – 11	34.37	Class II – 10	37.03		
	Class III - 1	3.12				
Tonsil						
Severity:						
Grade III	20	62.5%	25	92.59		
Grade IV	12	37.5%	2	7.4		
Variable	Mean	SD	<i>p</i>	Mean	SD	<i>p</i>
Initial Age	8y.2m.	2y.1 m	0.05	7y.4m	2y.4m	0.006*

* Significant at $P < .05$; SD, standard deviation;

Table 2. t-test of the cephalometric analysis

		<i>p</i>	Mean difference	95% Confidence Interval	
				Lower	Upper
SNA (degree)	test t	0.277	-1.230	-3.507	1.048
SNB (degree)	test t	0.104	-1.533	-3.406	0.339
ANB (degree)	test t	0.582	0.285	-0.767	1.337
Witts (mm)	test t	0.415	0.581	-0.861	2.024
SNGoGn (degree)	test t	0.566	-0.704	-1321	1787
FMA (degree)	Wilcoxon	0.005*	-3.950	-6.900	-1.600
U1.Na (degree)	test t	0.431	-1.467	-5.239	2.306
U1-Na (mm)	test t	0.716	0.419	-1.918	2.755
IMPA (degree)	Wilcoxon	0.062*	4.075	-0.350	9.200
L1.NB (mm)	test t	0.262	2.385	-1.895	6.665
L1-NB (mm)	test t	0.394	0.770	-1.057	2.598

*Significant at $p < 0.05$.

Table 3. Dental arch measurements

<i>Measurement (mm)</i>	Group A (N = 32)		Group B (N = 21)	
	<i>Mean</i>	<i>SD</i>	<i>Mean</i>	<i>SD</i>
Maxillary intercanine width	31.43	3.797	32.32	2.379
Maxillary second molar width	44.47	3.631	48.78	4.185
Maxillary dental arch length	27.43	2.616	27.85	2.116
Maxillary dental arch perimeter	78.08	5.714	78.66	4.165
Jaw intercanine width	24.97	2.379	24.97	2.195
Jaw second molar width	41.27	2.223	45.11	3.413
Jaw dental arch length	22.91	2.452	24.18	2.923
Jaw dental arch perimeter	69.46	4.365	69.32	3.195
Overjet	3.46	1.982	2.55	0.658

SD, standard deviation. All means showed equal variance and normal distribution, except Overjet measurement ($p=0.042$)

Table 4. t-test of the dental arch measurement

Group A (n=32)	Group B (n=21)		<i>p</i>
Maxillary intercanine width	Maxillary intercanine width	test t	0.378
Maxillary second molar width	Maxillary second molar width	test t	0.004*
Maxillary dental arch length	Maxillary dental arch length	test t	0.549
Maxillary dental arch perimeter	Maxillary dental arch perimeter	test t	0.706
Jaw intercanine width	Jaw intercanine width	test t	0.997
Jaw second molar width	Jaw second molar width	test t	<.001*
Jaw dental arch length	Jaw dental arch length	test t	0.160
Jaw dental arch perimeter	Jaw dental arch perimeter	test t	0.914
Overjet	Overjet	Wilcoxon	0.067

*Significant at $p<0.05$

REFERENCES

1. Maspero C, Giannini L, Galbiati G, Rosso G, Farronato G. Obstructive sleep apnea syndrome: a literature review. *Minerva Stomatol.* 2015;64(2):97-109. [PMID: 25747430.](#)
2. Choi JH, Kim EJ, Choi J, et al. Obstructive sleep apnea syndrome: a child is not just a small adult. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2010;119(10):656-61. DOI: [10.1177/000348941011901002.](#)
3. Alsubie HS, BaHammam AS. Obstructive Sleep Apnoea: Children are not little Adults. *Paediatr Respir Rev.* 2017;21:72-79. DOI: [10.1016/j.prrv.2016.02.003.](#)
4. Ehsan Z, Ishman SL. Pediatric Obstructive Sleep Apnea. *Otolaryngol Clin North Am.* 2016;49(6):1449-1464. DOI: [10.1016/j.otc.2016.07.001.](#)
5. Behrents RG, Shelgikar AV, Conley RS, et al. Obstructive sleep apnea and orthodontics: An American Association of Orthodontists White Paper. *Am J Orthod Dentofacial Orthop.* 2019;156(1):13-28.e1. DOI: [10.1016/j.ajodo.2019.04.009.](#)
6. Galeotti A, Festa P, Viarani V, et al. Prevalence of malocclusion in children with obstructive sleep apnea. *Orthod Craniofac Res.* 2018;21(4):242-247. DOI: [10.1111/ocr.12242.](#)
7. Pirilä-Parkkinen K, Pirttiniemi P, Nieminen P, Tolonen U, Pelttari U, Löppönen H. Dental arch morphology in children with sleep-disordered breathing. *Eur J Orthod.* 2009;31(2):160-7. DOI: [10.1093/ejo/cjn061.](#)
8. Hansen C, Markström A, Sonnesen L. Sleep-disordered breathing and malocclusion in children and adolescents-a systematic review. *J Oral Rehabil.* 2022;49(3):353-361. DOI: [10.1111/joor.13282.](#)
9. Flores-Mir C, Korayem M, Heo G, Witmans M, Major MP, Major PW. Craniofacial morphological characteristics in children with obstructive sleep apnea syndrome: a systematic review and meta-analysis. *J Am Dent Assoc.* 2013;144(3):269-77. DOI: [10.14219/jada.archive.2013.0113.](#)

10. Sutherland K, Weichard AJ, Davey MJ, Horne RS, Cistulli PA, Nixon GM. Craniofacial photography and association with sleep-disordered breathing severity in children. *Sleep Breath*. 2020;24(3):1173-1179. DOI: [10.1007/s11325-019-01928-x](https://doi.org/10.1007/s11325-019-01928-x).
11. Katyal V, Pamula Y, Martin AJ, Daynes CN, Kennedy JD, Sampson WJ. Craniofacial and upper airway morphology in pediatric sleep-disordered breathing: Systematic review and meta-analysis. *Am J Orthod Dentofacial Orthop*. 2013;143(1):20-30.e3. DOI: [10.1016/j.ajodo.2012.08.021](https://doi.org/10.1016/j.ajodo.2012.08.021).
12. Fagundes NCF, Gianoni-Capenakas S, Heo G, Flores-Mir C. Craniofacial features in children with obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Sleep Med*. 2022;18(7):1865-1875. DOI: [10.5664/jcsm.9904](https://doi.org/10.5664/jcsm.9904).
13. Brodsky L. Modern assessment of tonsils and adenoids. *Pediatr Clin North Am*. 1989;36(6):1551-69. DOI: [10.1016/s0031-3955\(16\)36806-7](https://doi.org/10.1016/s0031-3955(16)36806-7).
14. Moyers RE, Van der Linden FPGM, Riolo ML. Standards of human occlusal development. Monograph No. 5 1976. Craniofacial growth series, center for human growth and development, University of Michigan, Ann Arbor.
15. Houston WJ. The analysis of errors in orthodontic measurements. *Am J Orthod*. 1983;83(5):382-90. DOI: [10.1016/0002-9416\(83\)90322-6](https://doi.org/10.1016/0002-9416(83)90322-6).
16. The jamovi project (2024). Jamovi (version 2.5) [Computer Software]. Retrieved from <http://www.jamovi.org>.
17. Baddam P, Biancardi V, Roth DM, et al. Neural crest-specific deletion of *Bmp7* leads to midfacial hypoplasia, nasal airway obstruction, and disordered breathing modelling Obstructive Sleep Apnea. *Dis Model Mech*. 2021;14(2):dmm047738. DOI: [10.1242/dmm.047738](https://doi.org/10.1242/dmm.047738).
18. Lee RW, Petocz P, Prvan T, Chan AS, Grunstein RR, Cistulli PA. Prediction of obstructive sleep apnea with craniofacial photographic analysis. *Sleep*. 2009;32(1):46-52. PMID: [19189778](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19189778/).

19. Behlfelt K, Linder-Aronson S, McWilliam J, Neander P, Laage-Hellman J. Cranio-facial morphology in children with and without enlarged tonsils. *Eur J Orthod*. 1990;12(3):233-43. DOI: [10.1093/ejo/12.3.233](https://doi.org/10.1093/ejo/12.3.233).
20. Macari AT, Bitar MA, Ghafari JG. New insights on age-related association between nasopharyngeal airway clearance and facial morphology. *Orthod Craniofac Res*. 2012;15(3):188-97. DOI: [10.1111/j.1601-6343.2012.01540.x](https://doi.org/10.1111/j.1601-6343.2012.01540.x).
21. Jacobson A. The "Wits" appraisal of jaw disharmony. *Am J Orthod*. 1975;67(2):125-38. DOI: [10.1016/0002-9416\(75\)90065-2](https://doi.org/10.1016/0002-9416(75)90065-2).
22. Deng J, Gao X. A case--control study of craniofacial features of children with obstructed sleep apnea. *Sleep Breath*. 2012;16(4):1219-27. DOI: [10.1007/s11325-011-0636-4](https://doi.org/10.1007/s11325-011-0636-4).

REFERÊNCIAS

Aboussouan LS, Mireles-Cabodevila E. Sleep-disordered breathing in neuromuscular disease: diagnostic and therapeutic challenges. **Chest**. 2017;152(4):880–892. DOI: [10.1016/j.chest.2017.03.023](https://doi.org/10.1016/j.chest.2017.03.023)

Alonso-Álvarez ML, Terán-Santos J, Ordax Carbajo E, Cordero- Guevara JA, Navazo-Egüia AI, et al. Reliability of home respiratory polygraphy for the diagnosis of sleep apnea in children. **Chest**. 2015;147(4):1020–1028. DOI: [10.1378/chest.14-1959](https://doi.org/10.1378/chest.14-1959)

Alsubie HS, BaHammam AS. Obstructive sleep apnea: children are not little adults. **Paediatr Respir Rev**. 2017;21:72-79. DOI: [10.1016/j.prrv.2016.02.003](https://doi.org/10.1016/j.prrv.2016.02.003)

American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. 3rd ed. American Academy of Sleep Medicine, Darien (2014). DOI: [10.1378/chest.14-0970](https://doi.org/10.1378/chest.14-0970)

Amin RS, Kimball TR, Kalra M, Jeffries JL, Carroll JL, Bean JA, Witt SA, Glascock BJ, Daniels SR. Left ventricular function in children with sleep-disordered breathing. **Am J Cardiol**. 2005;95(6):801– 4. DOI: [10.1016/j.amjcard.2004.11.044](https://doi.org/10.1016/j.amjcard.2004.11.044)

Andre RF, Vuyk HD, Ahmed A, Graamans K, Nolst Trenite GJ. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. A systematic review of the highest level of evidence. **Clin Otolaryngol**. 2009;34(6):518–25. DOI: [10.1111/j.1749-4486.2009.02042.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.02042.x)

Austin CE, Foreman JC. Acoustic rhinometry compared with posterior rhinomanometry in the measurement of histamine and bradykinin-induced changes in nasal airway patency. **British Journal of Clinical Pharmacology**. 1994;37(1):33-7. DOI: [10.1111/j.1365-2125.1994.tb04235.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2125.1994.tb04235.x)

Banabilh SM, Suzina AH, Mohamad H, Dinsuhaimi S, Samsudin AR, Singh GD.

Assessment of 3-D nasal airway morphology in Southeast Asian adults with obstructive sleep apnea using acoustic rhinometry. **Clinical Oral Investigations**. 2010;14(5), 491-8. DOI: [10.1007/s00784-009-0342-9](https://doi.org/10.1007/s00784-009-0342-9)

Barnes ML, White PS, Gardiner Q. Re: correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. **Clin Otolaryngol**. 2010;35(2):152–3. DOI: [10.1111/j.1749-4486.2010.02110.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2010.02110.x)

Beebe DW, 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):1–16. DOI: [10.1046/j.1365-2869.2002.00289.x](https://doi.org/10.1046/j.1365-2869.2002.00289.x)

Benjafield AV, Ayas NT, Eastwood PR, Heinzer R, M Ip MS, Morrel MJ et al. Estimation of the global prevalence and burden of obstructive sleep apnea: a literature-based analysis. **Lancet Respir Med**. 2019;7(8):687-698. DOI: [10.1016/S2213-2600\(19\)30198-5](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(19)30198-5)

Berry RB, Budhiraja R, Gottlieb DJ, Gozal D, Iber C, Kapur VK, et al. Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Deliberations of the Sleep Apnea Definitions Task Force of the American Academy of Sleep Medicine. **J Clin Sleep Med**. 2012;8(5):597– 619. DOI: [10.5664/jcsm.2172](https://doi.org/10.5664/jcsm.2172)

Bhattacharjee R, Kheirandish-Gozal L, Pillar G, Gozal D. Cardiovascular complications of obstructive sleep apnea syndrome: evidence from children. **Prog Cardiovasc Dis**. 2009;51(5):416–33. DOI: [10.1016/j.pcad.2008.03.002](https://doi.org/10.1016/j.pcad.2008.03.002)

Bonsignore, MR, Marrone O, Fanfulla F. Sleep apnea, sleepiness, and driving risk. **Sleep Med Clin**. 2019;14(4), 431–439. DOI: [10.1016/j.jsmc.2019.08.001](https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2019.08.001)

Bonuck KA, Freeman K, Henderson J. Growth and growth biomarker changes after adenotonsillectomy: systematic review and meta-analysis. **Arch Dis Child.** 2009;94(2):83–91. DOI: [10.1136/adc.2008.141192](https://doi.org/10.1136/adc.2008.141192)

Bucks RS, Olaithe M, Eastwood P. Neurocognitive function in obstructive sleep apnoea: a meta-review. **Respirology.** 2013;18(1):61–70. DOI: [10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x](https://doi.org/10.1111/j.1440-1843.2012.02255.x)

Capdevila OS, Kheirandish-Gozal L, Dayyat E, Gozal D. Pediatric obstructive sleep apnea: complications, management, and long-term outcomes. **Proc Am Thorac Soc.** 2008;5(2):274–82. DOI: [10.1513/pats.200708-138MG](https://doi.org/10.1513/pats.200708-138MG)

Carberry JC, Jordan AS, White DP, Wellman A, Eckert DJ. Upper airway collapsibility (Pcrit) and pharyngeal dilator muscle activity are sleep stage dependent. **Sleep.** 2016;39(3):511–21. DOI: [10.5665/sleep.5516](https://doi.org/10.5665/sleep.5516)

Chang SJ, Chae KY. Obstructive sleep apnea syndrome in children: epidemiology, pathophysiology, diagnosis and sequelae. **Korean J Pediatr.** 2010;53(10):863–71. DOI: [10.3354/kjp.2010.53.10.863](https://doi.org/10.3354/kjp.2010.53.10.863)

Chi L, Comyn FL, Keenan BT, Cater J, Maislin G, Pack AI. Heritability of craniofacial structures in normal subjects and patients with sleep apnea. **Sleep.** 2014;37(10):1689–98. DOI: [10.5665/sleep.4082](https://doi.org/10.5665/sleep.4082)

Chouly F, Hirtum AV, Lagrée PY, Pelorson X, Payan Y. Modelling the human pharyngeal airway: validation of numerical simulations using in vitro experiments. **Med Biol Eng Comput.** 2009;47(1):49–58. DOI: [10.1007/s11517-008-0412-1](https://doi.org/10.1007/s11517-008-0412-1)

Deegan PC, McNicholas WT. Pathophysiology of obstructive sleep apnoea. **The European Respiratory Journal.** 1995;8(7):1161–1178. DOI: [10.1007/s00106-019-0720-9](https://doi.org/10.1007/s00106-019-0720-9)

Djukic T, Saveljic I, Pelosi G, Parodi O, Filipovic N. Numerical simulation of stent deployment within patient-specific artery and its validation against clinical data. **Comput. Methods Programs Biomed.** 2019;175:121–127. DOI: [10.1016/j.cmpb.2019.04.005](https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2019.04.005)

Dotan R, Mitchell C, Cohen R, Klentrou P, Gabriel D, Flak B. Child-adult differences in muscle activation - a review. **Pediatr Exerc Sci.** 2012;24(1):2-21. DOI: [10.1123/pes.24.1.2](https://doi.org/10.1123/pes.24.1.2)

Eccles R, Doddi NM, Leong S. Correlation between subjective and objective evaluation of the nasal airway. **Clin Otolaryngol.** 2010;35(2):149. DOI: [10.1111/j.1749-4486.2009.02042.x](https://doi.org/10.1111/j.1749-4486.2009.02042.x)

Farré R, Montserrat JM, Navajas D. Assessment of upper airway mechanics during sleep. **Respir Physiol Neurobiol.** 2008;163 (1–3):74–81. DOI: [10.1016/j.resp.2008.06.017](https://doi.org/10.1016/j.resp.2008.06.017)

Garcia GJM, Hariri BM, Patel RG, Rhee JS. The relationship between nasal resistance to airflow and the airspace minimal cross-sectional area. **J Biomech.** 2016;49(9):1670- 1678. DOI: [10.1016/j.biomech.2016.03.051](https://doi.org/10.1016/j.biomech.2016.03.051)

Goh DY, Galster P, Marcus CL. Sleep architecture and respiratory disturbances in children with obstructive sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med.** 2000;162(2 Pt 1):682–6. DOI: [10.1164/ajrccm.162.2.9908058](https://doi.org/10.1164/ajrccm.162.2.9908058)

Grymer LF, Illum P, Hilberg O. Septoplasty and compensatory inferior turbinate hypertrophy: a randomized study evaluated by acoustic rhinometry. **J Laryngol Otol.** 1993;107:413–417. DOI: [10.1017/s0022215100123308](https://doi.org/10.1017/s0022215100123308)

Grymer LF. Reduction rhinoplasty and nasal patency: change in the cross-sectional area of the nose evaluated by acoustic rhinometry. **Laryngoscope.** 1995;105(4 Pt 1): 429–31. DOI: [10.1288/00005537-199504000-00017](https://doi.org/10.1288/00005537-199504000-00017)

Guilleminault C, Tilkian A, Dement WC. The sleep apnea syndromes. **Annual Review of Medicine**. 1976;27:465–484. DOI: [10.1146/annurev.me.27.020176.002341](https://doi.org/10.1146/annurev.me.27.020176.002341)

Hilberg O, Jackson AC, Swift DL, Pedersen OF. Acoustic rhinometry: evaluation of nasal cavity geometry by acoustic reflection. **J Appl Physiol**. 1985;66:295–303. DOI: [10.1152/jappl.1989.66.1.295](https://doi.org/10.1152/jappl.1989.66.1.295)

Kaditis A, Kheirandish-Gozal L, Gozal D. Pediatric OSAS: oximetry can provide answers when polysomnography is not available. **Sleep Med Rev**. 2016;27:96–105. DOI: [10.1016/j.smrv.2015.05.008](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2015.05.008)

Kaditis AG, Alonso Alvarez ML, Boudewyns A, Alexopoulos EI, Ersu R, Joosten K, et al. Obstructive sleep disordered breathing in 2- to 18-year-old children: diagnosis and management. **Eur Respir J**. 2016;47(1):69–94. DOI: [10.1183/13993003.00385-2015](https://doi.org/10.1183/13993003.00385-2015)

Kamal M, Tamana SK, Smithson L, Ding L, Lau A, Chikuma J, et al. Phenotypes of sleep-disordered breathing symptoms to two years of age based on age of onset and duration of symptoms. **Sleep Med**. 2018;48:93–100. DOI: [10.1016/j.sleep.2018.04.008](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.04.008)

Katz ES, White DP. Genioglossus activity during sleep in normal control subjects and children with obstructive sleep apnea. **Am J Respir Crit Care Med**. 2004;170(5):553–60. DOI: [10.1164/rccm.200403-262OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200403-262OC)

Launder BE, Spalding DB. The numerical computation of turbulent flows. **Computer Methods in Applied Mechanics and Engineering**. 1974;269-289. DOI: [10.1016/0045-7825\(74\)90029-2](https://doi.org/10.1016/0045-7825(74)90029-2)

Li Z, Celestin J, Lockey RF. Pediatric sleep apnea syndrome: an update. **J Allergy Clin Immunol Pract**. 2016;4(5):852–61. DOI: [10.1016/j.jaip.2016.02.022](https://doi.org/10.1016/j.jaip.2016.02.022)

Liu Y, Su C, Liu R, Lei G, Zhang W, Yang T, et al. NREM-AHI greater than REM- AHI versus REM-AHI greater than NREM-AHI in patients with obstructive sleep apnea: clinical and polysomnographic features. **Sleep Breath.** 2011;15(3):463-70. DOI: [10.1007/s11325-010-0358-z](https://doi.org/10.1007/s11325-010-0358-z)

Marcus CL, Lutz J, Carroll JL, Bamford O. Arousal and ventilatory responses during sleep in children with obstructive sleep apnea. **J Appl Physiol.** 1998;84(6):1926-36. DOI: [10.1152/jappl.1998.84.6.1926](https://doi.org/10.1152/jappl.1998.84.6.1926)

Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. **Pediatrics.** 2012;130(3):e714-55. DOI: [10.1542/peds.2012-1672](https://doi.org/10.1542/peds.2012-1672)

Melendres MC, Lutz JM, Rubin ED, Marcus CL. Daytime sleepiness and hyperactivity in children with suspected sleep- disordered breathing. **Pediatrics.** 2004;114(3):768–75. DOI: [10.1542/peds.2004-0730](https://doi.org/10.1542/peds.2004-0730)

Mezzanotte WS, Tangel DJ & White DP. Influence of sleep onset on upper-airway muscle activity in apnea patients versus normal controls. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.** 1996;153(6 Pt 1):1880-7. DOI: [10.1164/ajrccm.153.8665050](https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.8665050)

Mitchell RB, Pereira KD, Friedman NR. Sleep-disordered breathing in children: survey of current practice. **Laryngoscope.** 2006;116(6):956-8. DOI: [10.1097/01.MLG.0000216413.22408.FD](https://doi.org/10.1097/01.MLG.0000216413.22408.FD)

McNicholas WT, Bonsignore MR, Management Committee of ECAB. Sleep apnoea as an independent risk factor for cardiovascular disease: Current evidence, basic mechanisms and research priorities. **The European Respiratory Journal.** 2007;29(1)156–178. DOI: [10.1183/09031936.00027406](https://doi.org/10.1183/09031936.00027406)

McNicholas WT. Diagnosis of obstructive sleep apnea in adults. **Proceedings of the American Thoracic Society**. (2008a);5(2):154–160. DOI: [10.1513/pats.200708-118MG](https://doi.org/10.1513/pats.200708-118MG)

McNicholas WT. Obstructive sleep apnoea and comorbidity - an overview of the association and impact of continuous positive airway pressure therapy. **Expert Review of Respiratory Medicine**. 2019;13(3):251–261. DOI: [10.1080/17476348.2019.1575204](https://doi.org/10.1080/17476348.2019.1575204)

Naito K, Miyata S, Saito S, Sakurai K, Takeuchi K. Comparison of perceptual nasal obstruction with rhinomanometric and acoustic rhinometric assessment. **Eur Arch Otorhinolaryngol**. 2001;258(10):505–8. DOI: [10.1007/s004050100360](https://doi.org/10.1007/s004050100360)

Neelapu BC, Kharbanda OP, Sardana HK, Balachandran R, Sardana V, Kapoor P, et al. Craniofacial and upper airway morphology in adult obstructive sleep apnea patients: A systematic review and meta-analysis of cephalometric studies. **Sleep Medicine Reviews**. 2017;31:79–90. DOI: [10.1016/j.smrv.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2016.01.007)

Numminen J, Ahtinen 3rd M, Huhtala H, Laranne J, Rautiainen M. Correlation between rhinometric measurement methods in healthy young adults. **Am J Rhinol**. 2002;16(4):203–8. [PMID: 12222945](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12222945/)

Raimondi F, Migliaro F, De Luca D, Yousef N, Fanjul JR. Clinical data are essential to validate lung ultrasound. **Chest**. 2016;149(6):1575. DOI: [10.1016/j.chest.2016.02.685](https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.02.685)

Redline S, Storfer-Isser A, Rosen CL, Johnson NL, Kirchner HL, Emancipator J, et al. Association between metabolic syndrome and sleep-disordered breathing in adolescents. **Am J Respir Crit Care Med**. 2007;176(4):401–408. DOI: [10.1164/rccm.200703-375OC](https://doi.org/10.1164/rccm.200703-375OC)

Roithmann R, Cole P, Chapnik J, Barreto SM, Szalai JP, Zamel N. Acoustic rhinometry, rhinomanometry, and the sensation of nasal patency: a correlative study. **J Otolaryngol**. 1994;23(6):454–8. [PMID: 7897780](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/7897780/)

Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. **J Comp Neurol**. 2005;493(1):92–8. DOI: [10.1002/cne.20770](https://doi.org/10.1002/cne.20770)

Scadding GK, Darby YC, Austin CE. Acoustic rhinometry compared with anterior rhinomanometry in the assessment of the response to nasal allergen challenge. **Clin Otolaryngol Allied Sci**. 1994;19(5):451–454. DOI: [10.1111/j.1365-2273.1994.tb01267.x](https://doi.org/10.1111/j.1365-2273.1994.tb01267.x)

Spruyt K, Gozal D. REM and NREM sleep-state distribution of respiratory events in habitually snoring school-aged community children. **Sleep Med**. 2012;13(2):178–84. DOI: [10.1016/j.sleep.2011.10.025](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.10.025)

Strecker RE, Morairty S, Thakkar MM, et al. Adenosinergic modulation of basal forebrain and preoptic/anterior hypo- thalamic neuronal activity in the control of behavioral state. **Behav Brain Res**. 2000;115(2):183–204. DOI: [10.1016/s0166-4328\(00\)00258-8](https://doi.org/10.1016/s0166-4328(00)00258-8)

Tai CF, Ho KY, Hasegawa M. Evaluating the sensation of nasal obstruction with acoustic rhinometry and rhinomanometry. **Kaohsiung J Med Sci**. 1998;14(9):548–53. PMID: [9796198](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9796198/)

Tononi G, Cirelli C. Sleep function and synaptic homeostasis. **Sleep Med Rev**. 2006; 10(1):49–62. DOI: [10.1016/j.smrv.2005.05.002](https://doi.org/10.1016/j.smrv.2005.05.002)

Torretta S, Rosazza C, Pace ME, Iofrida E, Marchisio P. Impact of adenotonsillectomy on pediatric quality of life: review of the literature. **Ital J Pediatr**. 2017;43(1):107. DOI: [10.1186/s13052-017-0424-2](https://doi.org/10.1186/s13052-017-0424-2)

Tu J, Yeoh GH, Liu C. Computational Fluid Dynamics: a practical approach, 1^a ed. **Oxford: Butterworth-Heinemann**, 2008, 459 p.

Versteeg HK, Malalasekera W. An introduction to computational fluid dynamics: the finite volume method, **2^a ed. New York: Prentice Hall**, 2007. 503 p.

Villa MP, Brunetti L, Bruni O, Cirignotta F, Cozza P, Donzelli G, et al. Guidelines for the diagnosis of childhood obstructive sleep apnea syndrome. **Minerva Pediatr.** 2004;56(3):239–53. PMID: [15252374](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15252374/)

Vlahandonis A, Yiallourou SR, Sands SA, Nixon GM, Davey MJ, Walter LM, Horne RS. Long-term changes in heart rate variability in elementary school-aged children with sleep-disordered breathing. **Sleep Med.** 2014;15(1):76–82. DOI: [10.1016/j.sleep.2013.06.023](https://doi.org/10.1016/j.sleep.2013.06.023)

Wandalsen GF, Mendes AI, Sole D. Correlation between nasal resistance and different acoustic rhinometry parameters in children and adolescents with and without allergic rhinitis. **Braz J Otorhinolaryngol.** 2012;78(6):81–6. DOI: [10.5935/1808-8694.20120038](https://doi.org/10.5935/1808-8694.20120038)

Yeghiazarians Y, Jneid H, Tietjens JR, Redline S, Brown DL, El-Sherif N et al. Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: A scientific statement from the American Heart Association. **Circulation.** 2021;144(3):e56-e67. DOI: [10.1161/CIR.0000000000000988](https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000988)

Yeom SH, Na JS, Jung HD, Cho HJ, Choi YJ, Lee JS. Computational analysis of airflow dynamics for predicting collapsible sites in the upper airways: machine learning approach. **J. Appl. Physiol** 1985. 2019;127(4):959–973. DOI: [10.1152/jappliedphysiol.01033.2018](https://doi.org/10.1152/jappliedphysiol.01033.2018)

Yepes-Nuñez JJ, Bartra J, Munoz-Cano R, Sanchez-Lopez J, Serrano C, Mullol J, et al. Assessment of nasal obstruction: correlation between subjective and objective techniques. **Allergol Immunopathol (Madr).** 2013;41(6):397–401. DOI: [10.1016/j.aller.2012.05.010](https://doi.org/10.1016/j.aller.2012.05.010)

Yu JL & Rosen I. Utility of the modified Mallampati grade and Friedman tongue position in the assessment of obstructive sleep apnea. **Journal of Clinical Sleep Medicine.**

2020;16(2)303-308. DOI: [10.5664/jcsm.8188](https://doi.org/10.5664/jcsm.8188)

ANEXOS:

Parecer do Comitê de Ética



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Impacto da Expansão Rápida da Maxila do tratamento de crianças portadoras de Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

Pesquisador: Paulo César Simamoto Júnior

Área Temática:

Versão: 2

CAAE: 58609816.3.0000.5152

Instituição Proponente: Universidade Federal de Uberlândia/ UFU/ MG

Patrocinador Principal: FUNDACAO DE AMPARO A PESQUISA DO ESTADO DE MINAS GERAIS

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.794.892

Apresentação do Projeto:

O projeto em análise avalia a expansão rápida da mandíbula como tratamento alternativo para a Síndrome de Apnéia Obstrutiva do sono em crianças. Trata-se aqui de analisar resposta ao parecer inicial.

Conforme apresenta o protocolo: A síndrome da apnéia obstrutiva do sono acomete cerca de 2% das crianças na fase pré-escolar e esta associada a diferentes comorbidades, algumas das quais tendo implicações na vida adulta. Apesar da adenotonsilectomia ser o padrão ouro de tratamento para crianças nesta faixa etária, ela não corrige alterações morfológicas, pode levar a complicações peri-operatórias, apresenta custo elevado e está pouco acessível no sistema público de saúde. OBJETIVO: Avaliar se a expansão rápida da maxila pode se apresentar como um tratamento alternativo à cirurgia, promovendo não só o reestabelecimento do padrão de sono normal como a saúde geral do indivíduo. MATERIAL E MÉTODO: Serão selecionadas 70 crianças, entre 5 e faltando 1 dia para completar 12 anos de idade, de ambos os gêneros. As mesmas devem apresentar maxila atresia, palato ogival ou retrognatia mandibular, índice de apnéia e hipopnéia (IAH) 1 evento/hora de sono e hipertrofia de amígdalas grau III ou IV.

Os pacientes serão randomizados em 2 grupos (tratado por adenotonsilectomia e tratado por

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

expansão rápida da maxila). Se após o tratamento o IAH persistir acima de 1 evento/h de sono, os pacientes serão cruzados para o outro tratamento proposto. As crianças preencherão questionários de sono e de qualidade de vida, farão espirometria, pletismografia e tomografia. Serão garantidos a todos os pacientes o tratamento odontológico para adequação do meio oral bem como o tratamento ortodôntico necessário após o procedimento da expansão das arcadas. A cirurgia para remoção das amígdalas também será garantida para todos os pacientes.

Objetivo da Pesquisa:

A proposição desse estudo é avaliar o efeito da expansão maxilar rápida e da adenotonsilectomia, no índice de apnéia e hipopnéia por hora de sono (IAH), na função pulmonar e nos parâmetros de qualidade de vida e cognitivos em crianças portadoras de apnéia do sono.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Segundo os pesquisadores:

Riscos: A adenotonsilectomia é atualmente um padrão ouro de tratamento para a SAOS infantil e este tratamento servirá de base de comparação para a expansão rápida da maxila, tratamento que está sendo estudado. Como trata-se de uma cirurgia ela oferece riscos para o paciente, riscos esses inerentes a qualquer intervenção cirúrgica, lembrando que a não realização pode acarretar uma série de prejuízos à saúde geral desta criança. Apesar de existir o risco de identificação do participante, não será revelada a identidade da criança em publicações e apresentações recorrentes à pesquisa. Com relação a expansão rápida da maxila, existe o risco do aparelho se soltar, nesse caso, o responsável pela criança deverá entrar em contato com os pesquisadores para efetuar a recolagem. Além disso, caso não sejam adotadas corretas condições de higiene na cavidade bucal, podem ocorrer incômodos na gengiva decorrentes da inflamação. Essa situação será minimizada com condicionamento do meio bucal como, remoção de cáries, limpeza, aplicação tópica de flúor, bem como orientação de higienização dos dentes. Existe a possibilidade de eventuais dosagens excessivas de radiação aos pacientes submetidos às tomografias volumétricas. No entanto, o Hospital de Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Uberlândia, funciona conforme a liberação de Alvará de Funcionamento pela Vigilância Sanitária da cidade de Uberlândia, exatamente por seguir rigorosamente as normas de Radioproteção exigidas pela portaria nº453 da Secretaria da Vigilância Sanitária do país. Os pacientes portarão aventais de chumbo e todos os outros tipos de proteção disponíveis (protetor ocular e de pescoço para Tireóide, etc.) protegendo o restante do corpo que não é área de interesse do exame, ficando assim restritos a receber somente as dosagens mínimas necessariamente exigidas para se obter as

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 1.794.892

imagens tomográficas, o que não implica em riscos para a saúde dos mesmos.

Benefícios: As crianças incluídas neste projeto farão a adequação do meio bucal, recebendo todo o tratamento odontológico que se fizer necessário, como tratamento de cáries, limpezas, aplicação tópica de flúor, tratamento ortopédico mecânico (expansão rápida da maxila) e os casos diagnosticados com deficiência mandibular, desde que em idade apropriada, receberão o tratamento Ortodôntico/Ortopédico para o restabelecimento da relação maxilomandibular e da oclusão normal. Farão acompanhamento com a equipe de pneumologia do HCUFU e receberão todo o tratamento que se fizer necessário para o reestabelecimento geral da saúde. Sendo assim, entendemos que esta pesquisa abordará de forma multifatorial e multiprofissional todas as demandas destas crianças, oferecendo assim vários benefícios e entendemos como riscos apenas os inerentes à cirurgia para a remoção das amígdalas e adenoides.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Os autores justificaram todas as pendências anteriores adequadamente.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Apresentados de forma adequada.

Recomendações:

Não há.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

As pendências apontadas no parecer consubstanciado número 1.729.309, de 12 de Setembro de 2016, foram atendidas.

De acordo com as atribuições definidas na Resolução CNS 466/12, o CEP manifesta-se pela aprovação do protocolo de pesquisa proposto.

O protocolo não apresenta problemas de ética nas condutas de pesquisa com seres humanos, nos limites da redação e da metodologia apresentadas.

Considerações Finais a critério do CEP:

Data para entrega de Relatório Parcial ao CEP/UFU: Janeiro de 2018.

Data para entrega de Relatório Final ao CEP/UFU: Janeiro de 2019.

OBS.: O CEP/UFU LEMBRA QUE QUALQUER MUDANÇA NO PROTOCOLO DEVE SER INFORMADA

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br

IMEDIATAMENTE AO CEP PARA FINS DE ANÁLISE E APROVAÇÃO DA MESMA.

O CEP/UFU lembra que:

- a- segundo a Resolução 466/12, o pesquisador deverá arquivar por 5 anos o relatório da pesquisa e os Termos de Consentimento Livre e Esclarecido, assinados pelo sujeito de pesquisa.
- b- poderá, por escolha aleatória, visitar o pesquisador para conferência do relatório e documentação pertinente ao projeto.
- c- a aprovação do protocolo de pesquisa pelo CEP/UFU dá-se em decorrência do atendimento a Resolução CNS 466/12, não implicando na qualidade científica do mesmo.

Orientações ao pesquisador :

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 466/12) e deve receber uma via original do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, na íntegra, por ele assinado.
- O pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res. CNS 466/12), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa que requeiram ação imediata.
- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS 466/12). É papel de o pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprobatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res.251/97, item III.2.e).

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica	
Bairro: Santa Mônica	CEP: 38.408-144
UF: MG	Município: UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131	Fax: (34)3239-4335
	E-mail: cep@propp.ufu.br

Continuação do Parecer: 1.794.892

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_748302.pdf	28/09/2016 17:33:24		Aceito
Outros	Parecer.docx	28/09/2016 17:33:05	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	28/09/2016 17:32:11	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.doc	28/09/2016 16:59:41	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Equipe.docx	11/08/2016 08:41:05	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Outros	curriculo.docx	10/08/2016 12:14:40	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	Coparticipante.docx	05/08/2016 09:46:18	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Folha de Rosto	folha.pdf	04/08/2016 21:12:39	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Outros	Disturbio.docx	04/08/2016 21:09:37	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Outros	Ficha.doc	04/08/2016 21:08:37	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Outros	questionario.docx	04/08/2016 21:08:13	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Declaração do Patrocinador	FAPEMIG.pdf	03/08/2016 15:08:08	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Outros	Protocolo.docx	03/08/2016 15:06:49	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito
Outros	Habitos.doc	29/06/2016 10:32:36	Paulo César Simamoto Júnior	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

UBERLANDIA, 24 de Outubro de 2016

Assinado por:
Sandra Terezinha de Farias Furtado
(Coordenador)

Endereço: Av. João Naves de Ávila 2121- Bloco "1A", sala 224 - Campus Sta. Mônica
Bairro: Santa Mônica **CEP:** 38.408-144
UF: MG **Município:** UBERLÂNDIA
Telefone: (34)3239-4131 **Fax:** (34)3239-4335 **E-mail:** cep@propp.ufu.br