



UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
FACULDADE DE ODONTOLOGIA



MARIA CECÍLIA MONTEIRO MARQUES MAGALHÃES

**CAPACIDADE DIAGNÓSTICA DE MARCADORES SALIVARES
NA SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO –
REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

UBERLÂNDIA

2017

MARIA CECÍLIA MONTEIRO MARQUES MAGALHÃES

**CAPACIDADE DIAGNÓSTICA DE MARCADORES SALIVARES
NA SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO –
REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA**

Trabalho de conclusão de curso apresentado à
Faculdade de Odontologia da UFU, como
requisito parcial para obtenção do título de
Graduado em Odontologia

Orientador: Prof. Dr. Paulo César Simamoto
Júnior
Co-orientadora: Ms. Thays Crosara Abrahão
Cunha

UBERLÂNDIA

2017

FOLHA DE APROVAÇÃO



SERVIÇO PÚBLICO FEDERAL
MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA
GRADUAÇÃO EM ODONTOLOGIA
TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO

ATA DA COMISSÃO JULGADORA DA DEFESA DE TRABALHO DE CONCLUSÃO DE CURSO DO (A) DISCENTE **Maria Cecília Monteiro Marques** DA FACULDADE DE ODONTOLOGIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE UBERLÂNDIA.

No dia quatro de julho de 2017, reuniu-se a Comissão Julgadora aprovada pelo Colegiado de Graduação da Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, para o julgamento do Trabalho de Conclusão de Curso apresentado pelo (a) aluno (a) **Maria Cecília Monteiro Marques**, COM O TÍTULO: "CAPACIDADE DIAGNÓSTICA DE MARCADORES SALIVARES NA SÍNDROME DA APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO - REVISÃO SISTEMÁTICA DE LITERATURA". O julgamento do trabalho foi realizado em sessão pública compreendendo a exposição, seguida de arguição pelos examinadores. Encerrada a arguição, cada examinador, em sessão secreta, exarou o seu parecer. A Comissão Julgadora, após análise do Trabalho, verificou que o mesmo encontra-se em condições de ser incorporado ao banco de Trabalhos de Conclusão de Curso desta Faculdade. O competente diploma será expedido após cumprimento dos demais requisitos, conforme as normas da Graduação, legislação e regulamentação da UFU. Nada mais havendo a tratar foram encerrados os trabalhos e lavrada a presente ata, que após lida e achada conforme, foi assinada pela Banca Examinadora.

Uberlândia, 04 de julho de 2017

Prof. Dr. Paulo César Simamoto Júnior
Universidade Federal de Uberlândia – UFU

Prof. Dr. Roberto Bernardino Júnior
Universidade Federal de Uberlândia – UFU

Profa. Dra. Luciana Arantes Porto Carvalho
Universidade Federal de Uberlândia – UFU

Thays Crosara Abrahão Cunha
Aluna de Doutorado – PPGO/UFU

Aprovado/Reprovado

Aprovado/Reprovado

Aprovado/Reprovado

Aprovado/Reprovado

AGRADECIMENTOS

Ao meu Deus por conduzir a minha vida segundo a sua vontade, por me proteger e amparar.

À Faculdade de Odontologia da Universidade Federal de Uberlândia, na qual pude crescer em conhecimento. Obrigada a cada mestre que passou pela minha jornada acadêmica, em especial aos professores, Prof. Dr. Paulo César Simamoto e Prof. Dr. Robinson Sabino, que transmitiram a mim seus conhecimentos, obrigada pelas orientações dadas durante a construção dessa pesquisa.

À minha família que sempre esteve ao meu lado incentivando, tendo compreensão, e torcendo para que tudo desse certo. Ao meu namorado Lucas Lasmar, sou grata pela sua vida, obrigada pela paciência e o respeito a mim concedidos durante o desenvolvimento desse trabalho.

As minhas parceiras de pesquisa, Thays Crosara Abrahão Cunha e Ana Júlia Lopes, que sempre me incentivaram, partilhando comigo suas experiências acadêmicas. Aos meus colegas de turma que por muitas vezes me ajudaram. Agradeço pela vida de uma grande amiga conquistada, Livia Bonjardim Lima, obrigada por tudo, por compartilhar um pouco de todo seu conhecimento na área de pesquisa, pelos conselhos dados e pela paciência.

Obrigada a todos que me incentivaram e me apoiaram durante esse período de construção da pesquisa. Vocês foram minhas fontes de inspiração e motivação.

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS	5
LISTA DE FIGURAS	6
LISTA DE TABELAS	7
LISTA DE GRÁFICOS	8
ANEXOS	9
RESUMO	10
<i>ABSTRACT</i>	10
1 INTRODUÇÃO	12
2 OBJETIVO	13
3 MATERIAIS E MÉTODOS	13
3.1 Critério de elegibilidade	14
3.2 Estratégia de busca	14
3.3 Critérios de inclusão	15
3.4 Critérios de exclusão	16
3.5 Seleção dos estudos	16
3.6 Extração de dados	16
3.7 Avaliação da qualidade	17
4 RESULTADOS	17
4.1 Seleção dos estudos	17
4.2 Avaliação da qualidade	21
5 DISCUSSÃO	24
6 CONCLUSÃO	26
REFERÊNCIAS	28
APÊNDICE A - <i>Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies</i>	32
ANEXO B - Artigos excluídos e suas razões	36

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

PSG: Polissonografia

EEG: Eletroencefalograma

EOG: Eletrooculograma

EMG: Eletromiografia

ECG: Eletrocardiograma

IAH: Índice de apneia e hipopneia

SAOS: Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono

CPOD: Total de dentes cariados, perdidos e obturados

PICO: P = problema paciente/população, do inglês patient/population; I = intervenção, do inglês intervention; C = comparação, do inglês comparator/control; O = resultados, do inglês outcome.

PRISMA: Principais itens para relatar revisões sistemáticas e meta-análises, do inglês Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses

PROSPERO: Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas em Andamento, do inglês International Prospective Register of Systematic Reviews

MeSH terms: Títulos de assunto médico, do inglês Medical Subject Headings Meta-Analysis

Entry terms: Termos sinônimos remissivos

QUADAS: Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies

AT: Adenotonsilectomia

α : Alfa

n-AA: α -amilase noturna

m-AA: α -amilase diurna

r-AA: razão entre n-AA/m-AA

SVM: Máquina Suporte de Vetor

RBF: Função Radial de Base Neural

TBARS: Substância reagente ao ácido Tiobarbitúrico

CVD: Doença Cardiovascular

CPAP: Pressão Positiva Contínua nas Vias Aéreas Superiores

COX-2 (PTGS2): Ciclo-oxigenase-2 (prostaglandina-endoperoxidase sintase)

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Fluxograma do processo de pesquisa e resultados (página 19)

Figura 2: Apresentação dos resultados sugerida pelo QUADAS-2 (página 21)

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Características gerais dos artigos incluídos (página 20)

LISTA DE GRÁFICOS

Gráfico 1: Risco de viés entre os estudos incluídos (página 22)

Gráfico 2: Aplicabilidade entre os estudos incluídos (página 22)

APÊNDICES

Apêndice A: Ficha QUADAS -2 (página 32)

Apêndice B: Estudos excluídos e suas razões (página 36)

RESUMO

Objetivo – Avaliar o valor diagnóstico dos marcadores salivares na SAOS em comparação com a polissonografia de noite completa realizada em laboratório de sono. **Material e métodos** – Esta revisão foi conduzida seguindo as orientações do PRISMA e registrada no PROSPERO sob o número de registro CRD42016037278. As bases de dados, PUBMED, EMBASE, MEDLINE, LILACS, BBO-ODO, COCHRANE e GOOGLE SCHOLAR, possibilitaram um levantamento de 232 relatos. Foram pesquisados artigos até 21 de março de 2016 sem restrições quanto ao ano de publicação e teve como objetivo responder a pergunta em formato PICO: “Há algum biomarcador salivar que permita o diagnóstico precoce da SAOS?”. O QUADAS foi a ferramenta utilizada para avaliar a qualidade metodológica dos estudos e calcular o risco de viés. **Resultados** – 15 estudos foram incluídos para análise detalhada, preenchimento da ficha QUADAS e extração de biomarcadores salivares preditores diagnósticos para SAOS. Dos estudos avaliados, 5 tiveram 100% da ficha QUADAS preenchida; 4 preencheram 85,71%; e 6 estudos 71,42%. Dos 15 estudos avaliados, 13 não reportaram sensibilidade e especificidade, sendo impossível avaliar com propriedade a real capacidade diagnóstica de qualquer teste diagnóstico alternativo. **Conclusão** – A presente revisão sistemática identificou possíveis biomarcadores salivares para SAOS, como a α -amilase e a proteína AHSG. Entretanto a variabilidade dos biomarcadores avaliados, a diversidade entre as amostras estudadas, o pequeno tamanho das amostras, a diferença na definição de classificação para a SAOS, bem como a ausência de estudos que validem estes achados, dificultam o seu delineamento de uso para prática clínica.

Palavras-chave: saliva; biomarcadores salivares, Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono, e polissonografia

ABSTRACT

Objective – Evaluate the value of the salivary markers in the OSAS in comparison to the complete night polysomnography performed at the sleep laboratory. **Material and methods** – This review was carried out according to PRISMA guidelines and registered into PROSPERO under the registry number CRD42016037278. The data bases, PUBMED, EMBASE, MEDLINE, LILACS, BBO-ODO, COCHRANE and GOOGLE SCHOLAR made it possible to raise 232 reports. Articles until 21st March 2016 were researched irrestrictively to the publishing year and aimed at answering the PICO format question: “Is there any salivary biomarker that allows the early OSAS diagnosis?” QUADAS was the employed tool to assess the methodological quality of the studies and to calculate the risk of bias. **Results** – 15 studies were included for a detailed analysis, filling in the QUADAS form and for the extraction of salivary biomarkers diagnosis predictors for OSAS. Among the evaluated studies, 5 had 100% of the QUADAS forms filled in; 4 filled in 85,71%; and 6 studies 71,42%. Out of the 15 evaluated studies, 13 did not report sensitivity or specificity, making it impossible to fully assess the real diagnostic capacity of any alternative diagnostic test. **Conclusion** – The present systematic review identified possible salivary biomarkers for OSA, such as α -amylase and AHSB protein. However, the variability of the biomarkers evaluated the diversity among the samples studied, the small sample size, the difference in the definition of the classification for OSAS, as well as the absence of studies that validate these findings, make it difficult to delineate their use for clinical practice.

Key-words: saliva, salivary biomarkers, Obstructive Sleep Apnea Syndrome and polysomnography

1 INTRODUÇÃO

A Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) é um distúrbio respiratório relacionado ao sono, que acomete indivíduos de todas as idades, desde neonatos até idosos (Lumeng JC et al., 2008; Jean-Louis G et al., 2009). É caracterizada por episódios recorrentes de obstrução total (apneia) ou parcial (hipopneia) da via aérea superior (VAS), simultaneamente ao esforço respiratório durante o sono levando a hipóxia intermitente e despertares (Udwadia et al., 2004; AASM 1999). Trata-se de uma doença crônica, progressiva e incapacitante, apresentando uma alta taxa de mortalidade e morbidade cardiovascular (Yamashiro & Kryger, 1994; Alli SS et al., 2014; Young et al., 2008) sendo portanto considerada um problema de saúde pública (Lavie et al., 2005).

A Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono descreve que o diagnóstico da SAOS envolve questionários específicos, história clínica, exame físico, polissonografia (PSG) clássica (AASM, 2005) e poligrafia ambulatorial (AASM, 2014). A PSG representa o padrão ouro de diagnóstico para SAOS (Marcus CI et al., 2012). O uso de PSG completa, de noite inteira em laboratório especializado, com acompanhamento de profissionais treinados, permite avaliar o registro do eletroencefalograma (EEG), eletrooculograma (EOG), eletromiografia (EMG) não invasiva do mento e dos membros inferiores, das medidas do fluxo oronasal, do movimento torácio-abdominal, do eletrocardiograma (ECG), da oximetria de pulso e da posição corporal. Com os resultados desses registros, pode-se calcular o Índice de Apneia e Hipopneia por hora de sono (IAH), a dessaturação da oxi-hemoglobina, as porcentagens dos estágios do sono, a eficiência e a fragmentação do sono, que podem ser atribuídas aos eventos respiratórios.

A gravidade da SAOS é baseada em índices polissonográficos, pela intensidade dos seus sintomas, pelo seu impacto nas funções sociais e profissionais, considerando o gênero, a idade e a profissão, e pela presença de doenças cardiovasculares (AASM, 1999). Devido ao alto custo para realização do seu diagnóstico polissonográfico, a construção de plataformas de diagnóstico de baixo custo, terão grande relevância para sociedade. Levando o diagnóstico para uma parcela mais significativa da população com o objetivo de propiciar o tratamento precoce e evitar as complicações cardiovasculares advindas da SAOS.

Nos últimos anos, a utilização da saliva como fluido de diagnóstico para algumas doenças, e a avaliação da efetividade do tratamento, têm sido empregada como possibilidade de exame complementar. A simplicidade da coleta, o custo reduzido, a facilidade de estoque e transporte, a possibilidade de coleta sem dor e com menor risco de contaminação,

demonstram que esta é uma técnica promissora para a rotina clínica e odontológica, inclusive no âmbito do Sistema Único de Saúde (SUS). Devido às características de sua coleta, este procedimento permite análises rápidas, por tempos prolongados, e com extresse bastante reduzido. Os diagnósticos salivares são atualmente uma ciência sofisticada que pode ser usada para um grande número de diagnósticos moleculares, agora reconhecidos com papel central em áreas básicas, biomédicas, translacionais e clínicas. (Malamud & Chavez, 2011).

Tanto o cortisol quanto a amilase salivar são biomarcadores promissores para SAOS (Park et al., 2013; Park et al., 2014). No entanto, ainda apresentam fatores limitantes como alto custo para aquisição dos kits de dosagens, o fato destes hormônios serem liberados obedecendo um ritmo circadiano além dos níveis glicêmicos que podem interferir nos resultados.

Ainda não está bem estabelecido qual o impacto da Apneia Obstrutiva do Sono na saúde bucal de seus portadores. De acordo com a literatura recente, a periodontite está frequentemente associada ao aumento do número de bactérias na placa dental (Nizam et al., 2015), o ronco apresenta uma correlação com o índice CPOD (total de dentes cariados, perdidos e obturados) sendo que o mesmo (CPOD) não está associado à gravidade da doença (Acar et al., 2015). Pouco se sabe também sobre a função das glândulas salivares nos apneicos. Apesar de apresentarem queixa frequente de xerostomia (sensação de boca seca), não evidenciamos na literatura estudos que avaliassem seu fluxo basal e estimulado.

2 OBJETIVO

O objetivo desta revisão sistemática foi avaliar o valor diagnóstico dos marcadores salivares na SAOS em comparação com a polissonografia de noite completa realizada em laboratório de sono. A pergunta clínica em formato “PICO” em nosso estudo foi: “Há algum tipo de biomarcador salivar que permita o diagnóstico precoce da SAOS?”.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

Esta revisão foi aderida ao *checklist* PRISMA, metodologia de revisão sistemática, que estabelece diretrizes e passos para que ela seja realizada, enfatizando ensaios clínicos randomizados, mas que pode ser usada como base para relatos de revisões sistemáticas de outros tipos de pesquisa (Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, Mulrow C, Gotzsche P, Ioannidis

JPA et al., 2009). Registrada no PROSPERO (Registro Prospectivo Internacional de Revisões Sistemáticas em Andamento) (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>), com o seguinte número de registro: CRD 42016037278.

3.1 Critério de elegibilidade

Esta revisão incluiu estudos que avaliaram a eficácia de biomarcadores salivares para prever a presença da Síndrome da Apneia Obstrutiva do Sono. O diagnóstico da SAOS deve ter sido feito através de polissonografia de noite completa realizada em laboratório de sono, acompanhado de coleta salivar para dosagem de algum tipo de biomarcador com o objetivo de diagnosticar a SAOS. Os estudos analisados incluíram um teste de índice para prever a presença ou ausência de SAOS em comparação com o padrão de referência de diagnóstico (PSG). Foi considerado portador de SAOS os adultos que apresentaram IAH (Índice de Apneia e Hipopneia) superior a 5 eventos por hora de sono e as crianças que apresentaram IAH superior a 1 evento por hora de sono.

3.2 Estratégia de busca

A busca de dados foi feita de maneira individualizada e detalhada, desenvolvida nas seguintes bases de dados: *COCHRANE*, *EMBASE*, *MEDLINE*, *PubMed*, *Lilacs* e a literatura cinza foi acessada através do *Google Scholar*. A estratégia de pesquisa incluiu termos “MESH” (títulos de assunto médico, do inglês *Medical Subjects Headings*). Não foi feita restrição quanto a data de publicação. A busca manual também foi realizada para adicionar outros artigos que não foram rastreados na busca eletrônica.

Os MeSH termos utilizados “*saliva*”, “*sleep apnea, obstructive*”, “*obstructive airway disease*”, “*apnea*”, “*obstructive apnea hypopnea index*” e seus “Entry”, termos relacionados foram utilizados em diferentes combinações usando os operadores booleanos “AND” e “OR” para a pesquisa (Quadro 1).

DATABASE	DATA	SEARCH
EMBASE	MARCH 21, 2016	(‘saliva’/exp OR ‘saliva’) AND (‘sleep apnea’ or ‘obstructive apnea’ OR ‘obstructive airway disease’ OR ‘obstructive apnea hypopnea index’ OR ‘obstructive apnea index’ OR ‘apnea’)
PUBMED	MARCH 12, 2016	("saliva"[MeSH Terms] OR Salivary) AND ((((((“Sleep Apnea, Obstructive”[Mesh]) OR (obstructive sleep AND (apnoea OR apnea)) OR (sleep AND (breathing disorder* OR respiratory disorder*)))))))
MEDLINE	MARCH 12, 2016	(tw:(saliva)) AND (tw:(apnea))
LILACS		
BBO – ODONTOLOGIA		
GOOGLE SCHOLAR		
COCHRANE		

Quadro 1. MeSH termos utilizados

Fonte: Autoria própria

A busca manual foi feita por um dos pesquisadores (MCMM) a partir das referências dos artigos pré-selecionados. Dois revisores (MCMM e TCAC) executaram de maneira independente a leitura dos títulos e resumos; e no caso de divergência, os dois revisores compararam e entraram em um consenso definitivo sobre a inclusão dos artigos.

O PICO (P = problema paciente/população; I = intervenção; C = comparação; O = desfecho) usado para orientar o desenvolvimento desta revisão e a busca na literatura foi:

P: Pacientes com diagnóstico de SAOS;

I: Coleta de saliva durante a polissonografia;

C: Apneicos x Saudáveis;

O: Presença de biomarcador salivar para diagnóstico da SAOS.

3.3 Critérios de inclusão

- Estudos que diferenciavam pacientes apneicos de indivíduos controle;
- Polissonografia de noite completa em laboratório de sono (padrão ouro);
- Biomarcadores salivares;
- Sem restrição de idioma, idade, gênero e ano de publicação;

- e) Estudos prospectivos e retrospectivos;

3.4 Critérios de exclusão

- a) Estudos do tipo revisão;
- b) Cartas;
- c) Resumo de conferência;
- d) Polissonografia diurna e/ou divergente do tipo I (padrão ouro);
- e) Pacientes com deformidades craniofaciais, síndrome genéticas ou doenças neuromusculares.

3.5 Seleção dos estudos

Os títulos e resumos dos artigos selecionados por esta pesquisa foram selecionados de maneira independente pelos revisores, obedecendo os critérios de inclusão estabelecidos. Artigos que não tiveram a sua inclusão coincidente, uma discussão foi feita entre os revisores para se chegar a uma resolução, caso a dúvida persistisse, a inclusão foi definida por um terceiro revisor (TCM). As versões completas dos artigos selecionados foram obtidas para leitura. Caso o título e o resumo não forneceram informações suficientes sobre os critérios de inclusão, o texto completo foi obtido e lido para que uma decisão pudesse ser tomada. Para os textos completos incluídos na análise quantitativa, a extração de dados foi realizada de maneira independente pelos dois revisores.

3.6 Extração de dados

A extração dos dados foi realizada de forma independente por dois revisores (MCMM e TCAC). Os seguintes itens foram extraídos:

- autor e ano de publicação;
- título;
- periódico de publicação;
- desenho de estudo;
- número de participantes na pesquisa;
- tipo de biomarcador analisado;
- método de análise do biomarcador;

- resultados obtidos;
- conclusão após a análise do biomarcador estudado.

3.7 Avaliação da qualidade

A avaliação da qualidade metodológica dos estudos que avaliam a predição diagnóstica confrontando com o padrão ouro de diagnóstico, foi conduzida de acordo com o *Guideline* recomendado pela *Cochrane DTA working group* (<http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews>) - ferramenta QUADAS-2 (*Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*) (**Apêndice A**).

A ferramenta QUADAS, têm sido amplamente utilizada em revisões sistemáticas de previsão diagnóstica para avaliação cuidadosa da qualidade dos estudos de ensaio clínico de diagnóstico, avaliando o risco de viés e o conceito com relação à sua aplicabilidade. O questionário é composto por quatro domínios chave que discutem: o viés associado a seleção dos pacientes; o exame que está sendo testado ao padrão de referência do preditor diagnóstico; o fluxo dos pacientes durante o estudo; e o momento da realização do teste que está sendo avaliado com relação ao padrão de referência (Moher D et al., 2010).

O risco de viés é julgado como “baixo”, “alto” ou “incerto”. Se todas as perguntas de cada domínio a resposta for positiva, então, o risco de viés é “baixo”; se qualquer outra questão tiver “não” como resposta, é um indicativo para viés (Higgins JPT et al., 2011). Nesta investigação, a ficha QUADAS foi preenchida de forma independente em duplicata por dois autores (MCMM e TCAC).

4 RESULTADOS

4.1 Seleção dos estudos

A pesquisa identificou 232 artigos através da base de dados e busca manual de referências (54 – *PubMed*; 2 – *Lilacs*; 58 – *MEDLINE* ; 91 – *EMBASE*; 1- *BBO-ODO*; 7- *COCHRANE*; e 19 – *Google Scholar*). Os artigos duplicados foram eliminados obtendo assim 134 estudos (**Apêndice B**). Após a exclusão de artigos irrelevantes baseados na leitura dos títulos e resumos, 40 estudos foram selecionados para a leitura em texto completo. 94 artigos foram excluídos nesta fase (27 não utilizaram biomarcador salivar; 40 não avaliaram SAOS; 9 eram revisão de literatura; 6 estavam relacionados a portadores de alguma alteração genética;

5 relatos de caso; e 7 estudos não utilizaram PSG padrão ouro). Dos 40 estudos pré-selecionados, após a leitura completa (Figura 1), 25 foram excluídos por se tratar de assuntos irrelevantes à pesquisa, ficando então 15 estudos para análise detalhada, preenchimento de ficha QUADAS e extração de biomarcadores salivares preditores diagnósticos para SAOS (Tabela 1). Após esta etapa foram excluídos também os estudos que não reportaram sensibilidade e especificidade. Sendo assim, apenas os dados extraídos de 2 artigos foram considerados como possíveis preditores de diagnóstico para SAOS.

Os biomarcadores salivares avaliados foram: cortisol; α -amilase; testosterona; marcadores de estresse oxidativo; marcadores genéticos; proteínas e peptídeos. Entretanto, diferentes biomarcadores, metodologias de análises e valores do ponto de corte foram utilizados, o que inviabilizou a realização da meta-análise.

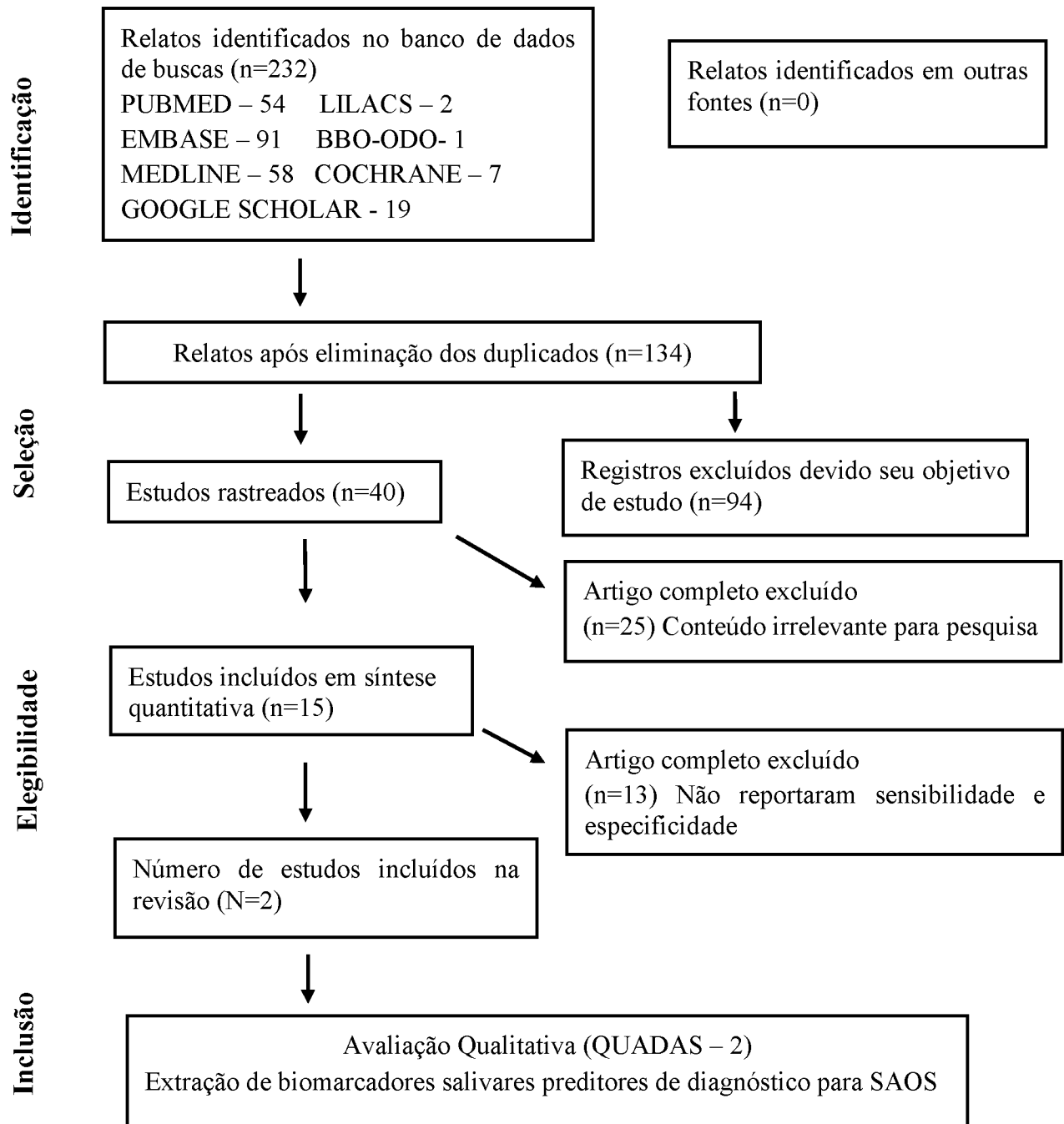


Figura 1. Fluxograma do processo de pesquisa e resultados

Fonte: Adaptado de QUADAS (2011).

Tabela 1. Características gerais dos artigos incluídos

Autor, ano	Nº de pacientes	Idade	IAH	Biomarcador analisado	Conclusão principal
Jeong JH et al., 2014	80	3-11 anos	IAH ≥ 1	cortisol	níveis de cortisol normalizados após AT
Park CS et al., 2014	26	6 (3-16) anos	IAH ≥ 1	α -amilase	correlação α -amilase com SAOS
Nizam N et al., 2015	50	21-64 anos	controle: IAH < 5 leve/moderado: IAH 5 a 30 grave: ≥ 30	metaloproteinase	ausência de relação fisiopatológica da SAOS com estado periodontal
Dadoun F et al., 2007	39	45.3 $\pm$ 3.4 (média)	IAH ≥ 20	cortisol	não há correlação do cortisol de homens obesos com SAOS
Thimngan MS et al., 2015	22	49 $\pm$ 12.2 (média)	IAH ≥ 30	COX-2 (PTGS2)	viabilidade do uso da saliva no diagnóstico da SAOS
Ghiciuc CM et al., 2015	14	40-60 anos	IAH ≥ 30	cortisol e testosterona	hipocortisolismo ao acordar; e baixa concentração de testosterona ao dormir
Nizam N et al., 2015	52	21-64 anos	IAH ≥ 30	interleucina-6	níveis de IL-6 nos pacientes com SAOS foram maiores do que controle
Celec P et al., 2012	89	56 anos (média)	IAH ≥ 30	estresse oxidativo	TBARS aumentado em pacientes com SAOS
Chereches-Panta et al., 2007	13	36 semanas	IAH ≤ 20 s	teofilina	forte correlação da teofilina com o diagnóstico precoce da SAOS
Zheng H et al., 2014	não descrito	59 anos (média)	não descrito	peptidona	peptidona pode contribuir no diagnóstico precoce da SAOS e CVD
Patacchioli FR et al., 2014	27	5 anos (média)	IAH > 5	cortisol e α -amilase	SAOS está associada na desregulação do eixo HPA em crianças
Raff H et al., 2011	18	18-90	não descrito	cortisol	diminuição do cortisol através do uso do CPAP
Nizam N et al., 2012	52	21-64 anos	5 > IAH ≥ 30	interleucinas	SAOS pode ocasionar o aumento nas concentrações de IL-6 e IL-33
Tóthová L et al., 2014	44	59 anos (média)	IAH > 30	estresse oxidativo	não houve mudança no estado salivar do antioxidante após uso do CPAP
Vlkova B et al., 2013	44	59 anos (média)	IAH ≥ 30	testosterona	hormônios sexuais não foram afetados pelo CPAP

Fonte: Autoria Própria.

4.2 Avaliação da qualidade

De acordo com o QUADAS-2, a avaliação da qualidade do estudo é composta por duas categorias: risco de viés e conceito de aplicabilidade, e são descritos como de baixo a alto risco. Em 5 estudos analisados (Figura 2), tanto o viés quanto o conceito de aplicabilidade, foram avaliados como sendo de baixo risco. Em um estudo apenas avaliando os níveis de teofilina na saliva de crianças portadoras de SAOS, tanto o risco de viés, quanto os conceitos de aplicabilidade foram altos. Todos os outros estudos mostraram uma combinação de alto, médio e baixo risco para viés e aplicabilidade. Dos estudos avaliados, 5 tiveram 100% da ficha QUADAS preenchida; 4 preencheram 85,71%; e 6 estudos preencheram 71,42 % (Gráficos 1 e 2).

?

Study	RISK OF BIAS				APPLICABILITY CONCERNS		
	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD	FLOW AND TIMING	PATIENT SELECTION	INDEX TEST	REFERENCE STANDARD
PARKER (19)	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
PARKER (32)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
NIZAM (40)	😊	??	?	😊	😞	😞	😞
DADOUN (43)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
MATTHEW (49)	😞	?	😊	?	😊	😊	😊
CHICIUC (59)	?	😊	😊	😊	😊	😊	😊
NIZAM (66)	??	😊	?	😊	😞	😞	😞
CELEC (84)	??	😊	😊	?	😞	😞	😊
PANTALONI (94)	😞	😞	😞	😞	😞	😞	😞
ZENG (106)	?	😊	?	😊	😊	😊	😊
GOZALDI (107)	😊	😊	😊	😊	😊	😊	😊
RAFFERTY (108)	😊	😊	😞	😊	😞	😞	😞
NIZAM (109)	😞	😊	??	😊	😞	😞	??
CELEC (110)	??	😊	😊	😞	😞	😞	😊
CELEC (113)	??	😊	😊	😞	😞	😞	😊

😊 Low Risk 😞 High Risk ?? Unclear Risk ? Incomplete Data ? Incomplete Data ? Incomplete Data ? Incomplete Data ? Incomplete Data

?

Figura 2. Apresentação sugerida para resultados QUADAS-2.

Fonte: QUADAS (2011).

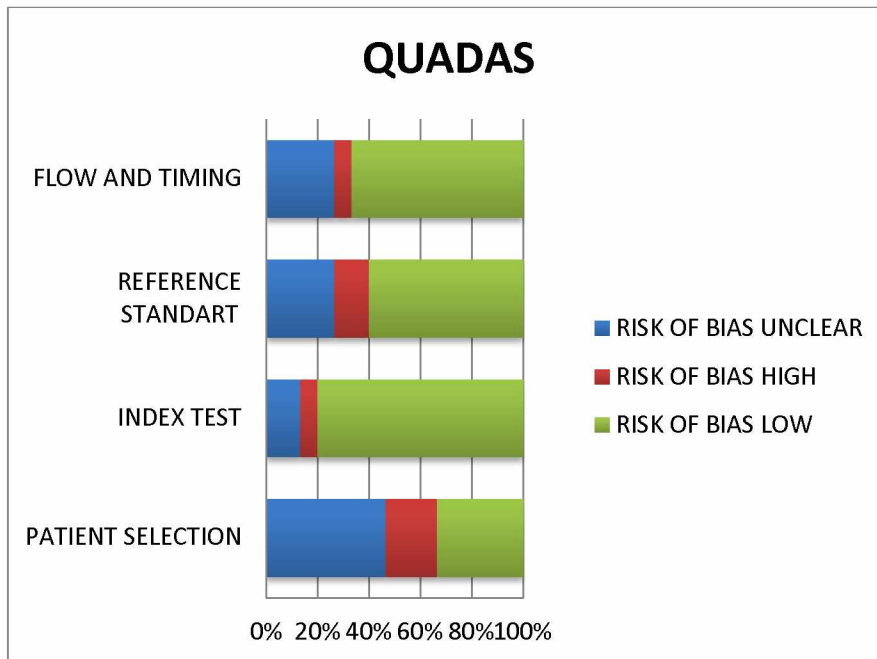


Gráfico 1. Risco de viés entre os estudos incluídos

Fonte: QUADAS (2011)

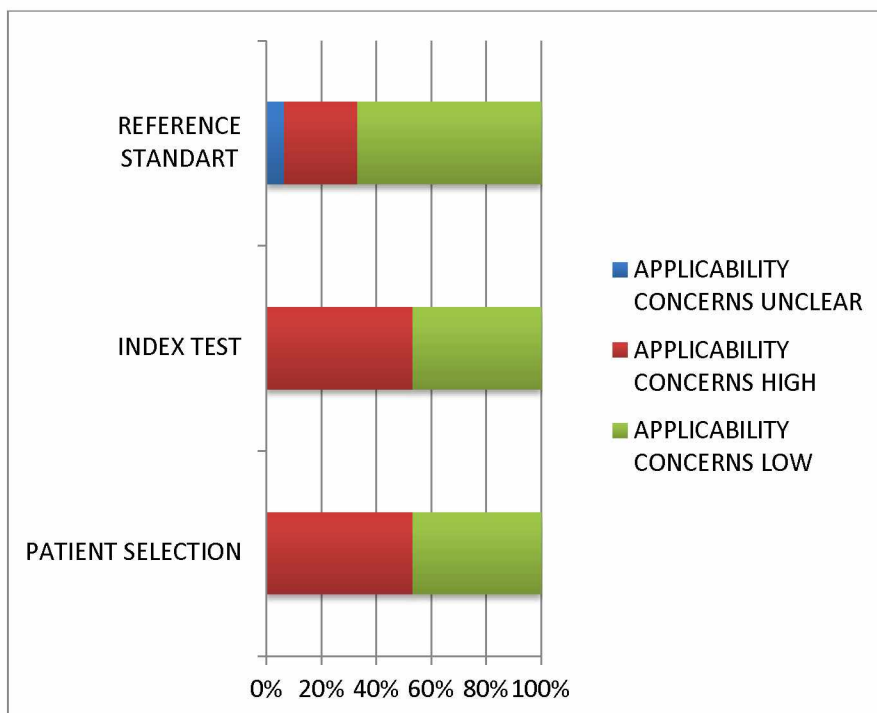


Gráfico 2. Aplicabilidade dos estudos incluídos

Fonte: QUADAS (2011)

Dos 15 estudos avaliados, 3 não conseguiram classificar corretamente o indivíduo como portador ou não de SAOS através da análise do biomarcador estudado, e 13 não reportaram sensibilidade e especificidade. Sem estes valores é impossível avaliar com

propriedade a real capacidade diagnóstica de qualquer teste diagnóstico alternativo (Macaskill et al., 2010). Este fator se tornou uma limitação desta revisão, uma vez que a conclusão poderia ter sido afetada se os dados obtidos nestes estudos excluídos pudessem ter sido compilados.

No artigo que discorreu sobre a relação dos níveis da α -amilase em pacientes pediátricos diagnosticados com SAOS e que apresentavam hipertrofia de amígdala e adenóide (Park CS et al., 2014) um total de 67 crianças Koreanas foram avaliadas, sendo 41 apneicas e 26 controles, média de 6 anos de idade (3-16), com alta qualidade metodológica. O biomarcador avaliado foi a α -amilase e sua atividade foi medida através do kit de dosagem *Salimetric*. Foram registrados os níveis durante a noite (n-AA) e pela manhã (m-AA), logo após a polissonografia. Uma curva ROC foi construída para determinar a sensibilidade e especificidade. Embora a razão da α -amilase (r-AA) tenha sido significativamente maior no grupo SAOS do que no grupo controle, podendo portanto ser considerada preditora para SAOS, a área abaixo da curva não foi superior a 0,7. Já a área baixo da curva tanto na subtração da α -amilase (s-AA) quanto na razão da alfa-amilase (r-AA) para predizer SAOS grave foram 0,8 e 0,81 respectivamente.

Um total de 38 adultos chineses avaliados no artigo sobre o diagnóstico de doenças cardiovasculares através de biomarcadores salivares em pacientes com SAOS (Zheng H et al., 2014), sendo 19 cardiopatas e 19 controles, média 42 a 79 anos de idade, proteínas e peptídeos provenientes da saliva foram avaliados. O estudo foi classificado como de baixo risco de viés, entretanto, tanto o método de seleção dos pacientes, quanto o critério para avaliar a severidade da SAOS não foram descritos pelos autores. O objetivo foi observar a expressão diferenciada de proteínas e peptídeos em pacientes apneicos com doenças cardiovasculares comparando com controles para identificar biomarcadores específicos, facilitando assim o seu diagnóstico. Foram detectados 92 picos entre 1000 e 7000 Da, destes 39 foram estatisticamente significantes e 11 com a média da área da massa > 300. Dentre os 11, 5 mostraram uma regulação aumentada no grupo com alterações cardiovasculares, e os outros 6 tiveram uma baixa regulação nos indivíduos cardiopatas. As diferenças mais significativas foram exibidas pelo 3038.6 e 2164.3 Da, ambos apresentaram uma expressão reduzida no grupo cardiopata.

Os peptídeos que apresentaram diferenças estatisticamente significantes foram utilizados para estabelecer modelos discriminatórios, utilizando 4 diferentes algoritmos, sendo que os modelos baseados no SVM e RBF apresentaram melhores performances com 92,31% de sensibilidade e 70% de especificidade. Foram observados também, uma expressão

diferenciada de outros 4 dos 11 peptídeos previamente identificados. Sendo que destes, o 1447.0 Da, precursor da alpha-2-HS-glicoproteína (AHSg) foi o de maior expressão. Os autores observaram que os níveis de AHSg estavam diminuídos no grupo apneico cardiopata, em comparação ao controle.

5 DISCUSSÃO

Esta revisão sistemática avaliou o nível de evidência da capacidade diagnóstica de biomarcadores salivares para o diagnóstico da SAOS. O atual padrão ouro de diagnóstico, a polissonografia de noite completa em laboratório de sono, apresenta uma série de limitações: potencialmente estressante, requer o sono fora do local habitual do indivíduo, pode simplesmente não estar disponível para realização, e ainda, apresenta um alto custo (Brockmann PE et al., 2013). Sendo assim, o desenvolvimento de um método simples, barato e realizável possibilitará um *screening* em larga escala para a população de risco, e viabilizará a identificação de indivíduos doentes ou com ausência da doença (Gozal D et al., 2012). Este fator revolucionará a saúde pública, uma vez que a SAOS é altamente prevalente, provoca um grande impacto tanto na saúde física quanto na qualidade de vida de seus portadores, mas principalmente, pelo fato de atualmente, estar sub-diagnosticada em nossa população.

Antes de analisar nossos resultados é importante mencionar que dos dois artigos incluídos, as populações analisadas foram distintas. No artigo que estudou pacientes portadores de doenças cardiovasculares (Zheng H et al., 2014), não foi descrito o critério de IAH utilizado para se avaliar a presença ou ausência de SAOS. Enquanto que no estudo que avaliou pacientes pediátricos diagnosticados com SAOS (Park CS et al., 2014), através da PSG de noite completa, e que apresentavam $IAH > 1$, tendo como critério de exclusão a presença de alterações cardiovasculares.

Alguns estudos que avaliaram biomarcadores salivares para SAOS e que relataram sucesso, foram excluídos por não relatarem sensibilidade e especificidade. A sensibilidade de um método reflete o quanto este é eficaz em identificar corretamente, dentre todos os indivíduos avaliados, aqueles que realmente apresentam SAOS (Macaskill et al., 2010). Já a especificidade reflete o quanto ele é eficaz em identificar corretamente os indivíduos que não apresentam SAOS (Macaskill et al., 2010). Assim biomarcadores que apresentam baixa sensibilidade são aqueles mais propensos a fornecer resultados chamados de falso negativos (quando se deixa de detectar pessoas que são realmente apneicas), e métodos que apresentam baixa especificidade são mais propensos a dar resultados falso-positivos (detectando como

apneicas pessoas que não apresentam SAOS). A relação entre sensibilidade e especificidade auxilia na definição se o biomarcador poderá ou não ser utilizado na prática clínica.

No estudo que avaliou pacientes pediátricos (Park CS et al., 2014), as crianças foram alocadas em 3 grupos: 26 - controles; 26 - SAOS leve e moderada (IAH entre 1 e 10) e 15 - SAOS grave (IAH ≥ 10). Como dissemos anteriormente a r-AA não pode ser considerada preditor diagnóstico da SAOS quando comparada ao grupo controle, pelos dados apresentados na sua sensibilidade e especificidade. Entretanto, quando subdividiram os grupos em SAOS grave e SAOS moderada e leve, conseguiram um preditor diagnóstico de SAOS. Segundo apresentado no artigo, os níveis de α -amilase a noite apresentaram uma predisposição a diminuir e pela manhã tendem a aumentar no sub-grupo de SAOS grave. Explicando assim o porque de tanto a razão quanto a subtração da α -amilase serem maiores no sub-grupo de SAOS grave, quando comparados ao sub-grupo de SAOS leve a moderada e ao grupo saudável. Sugerindo portanto que a razão dos níveis de α -amilase podem ser mais consistentes do que os níveis deste biomarcador pela manhã ou a noite para cada indivíduo. O nível de pico da amilase salivar foi reduzido à medida que a gravidade da SAOS aumentou. Ainda segundo os autores, com base nos resultados obtidos, quando a avaliação através da PSG para diagnóstico da SAOS não for viável, os níveis de subtração e de razão da α -amilase em combinação com a avaliação clínica, ou mesmo sozinha, pode ajudar mais na predição da severidade da SAOS do que simplesmente a análise clínica ou queixas do paciente. Sendo assim, os níveis de α -amilase salivar podem sim auxiliar os clínicos a identificar as crianças de alto risco para a doença.

Já os resultados obtidos no artigo que avaliou pacientes adultos (Zheng H et al., 2014), tiveram duas implicações importantes. Primeiramente eles identificaram um grupo de propteínas e peptídeos baseados em 11 biomarcadores salivares, sendo que dois deles apresentaram diferenças estatisticamente significantes e apresentaram um alto valor preditivo para doença cardiovascular, desenvolvendo assim um painel de testes para diferenciar indivíduos apneicos cardiopatas de controles. Além disto, os dados oferecidos por eles oferecem uma forte evidência de uma ligação patofisiológica entre a SAOS e os distúrbios cardiovasculares.

Sabe-se que a AHSG é uma proteína de fase aguda e que seus níveis estão diminuídos em situações inflamatórias. Várias evidências apontam para associação com alterações cardiovasculares (Mori K et al., 2012). Os níveis reduzidos desta proteína também são observados em pacientes com SAOS e estão associados também com a severidade da doença (Barcelo A et al., 2012). Entretanto, a exata relação da AHSG com a SAOS e com as

doenças cardiovasculares permanecem incertas. Os baixos níveis desta proteína nos fluidos corporais pode ser consequência de uma inflamação crônica que ocorre tanto na SAOS quanto na cardiopatia (Zeng H et al., 2014), sendo assim, podemos dizer que os níveis de AHSG na saliva podem ser um preditor diagnóstico promissor para a SAOS nos pacientes cardiopatas, entretanto, este estudo precisa ser validado em uma amostra mais expressiva de indivíduos, para que a predição possa ser utilizada na prática clínica.

6 CONCLUSÃO

Considerando a alta prevalência e graves consequências do não tratamento da SAOS, é urgente a necessidade de um teste diagnóstico barato, simples e de fácil acesso na prática clínica. A presente revisão sistemática identificou possíveis biomarcadores salivares para SAOS, como a α -amilase e a proteína AHSG. Entretanto a variabilidade dos biomarcadores avaliados, a diversidade entre as amostras estudadas, o pequeno tamanho das amostras, a diferença na definição de classificação para a SAOS, bem como a ausência de estudos que validem estes achados, dificultam o seu delineamento de uso para prática clínica. O desenvolvimento e a validação de biomarcadores salivares economicamente aceitáveis, podem melhorar o diagnóstico e o acesso ao tratamento de indivíduos com suspeita de Síndrome da Apnéia Obstrutiva do Sono.

7 PONTOS PRÁTICOS

- a) A α -amilase é um potencial biomarcador salivar para diagnóstico da SAOS, entretanto estes achados precisam ser validados em populações maiores e em adultos.
- b) O tamanho da amostra foi, em sua maioria, pequeno.
- c) Muitos estudos excluídos por não relataram sensibilidade e especificidade em seus resultados – colocando em dúvida os achados apresentados na conclusão.

8 AGENDA DE PESQUISA

Estudos futuros avaliando a predição diagnóstica da SAOS através de biomarcadores salivares devem se ater a:

- a) Desenvolver biomarcadores salivares de fácil dosagem e interpretação;
- b) Aumentar o tamanho da amostra para obter estimativas precisas de acurácia de biomarcador avaliado;
- c) Melhorar a qualidade metodológica dos estudos de validação dos biomarcadores;
- d) Estimar a relação de custo/eficácia dos biomarcadores de diagnóstico propostos;
- e) Validar os biomarcadores já identificados como possíveis preditores de diagnóstico para SAOS.

REFERÊNCIAS

AASM – American Academy of Sleep Medicine. Sleep-related breathing disorders in adults: recommendations for syndrome definition and measurement techniques in clinical research. The report of na American Academy of Sleep Medicine Task Force. *Sleep*. 1999; 22 (5): 667-89.

AASM – American Academy of Sleep Medicine. The International Classification of Sleep Disorders, 2nd ed.: diagnostic and coding manual. Westchester, IL: **American Academy of Sleep Medicine; 2005.**

AASM – American Academy of Sleep Medicine. ICSD-3 – International classification of sleep disorders. 3ed ed. Westchester: **American Academy of Sleep Medicine; 2014.**

ACAR M, Turkcan I, Ozdas T, Bal C, Cingi C. Obstructive sleep apnoea syndrome does not negatively affect oral and dental health. **J Laryngol Otol**. 2015 Jan; 129(1): 68-71.

ALI SS, Oni ET, Warraich HJ, Blaha MJ, Blumenthal RS, Karim A et al., 2014. Systematic review on noninvasive assessment of subclinical cardiovascular disease in obstructive sleep apnea: new kid on the block! **Sleep Med Rev**. 2014 Oct;18(5):379-91.

BARCELO A. et al. Reduced plasma fetuin-A levels in patients with obstructive sleep apnoea. **The European respiratory journal** 40, 1046-1048, doi: 10.1183/09031936.00011912 (2012).

BROCKMANN PE, Shaefer C, Poets A, Poets CF, Urschitz MS. Diagnosis of obstructive sleep apnea in children: a systematic review. **Sleep Med Rev** 2013;17:331-40.

DEEKS JJ, Bossuyt P, Gatsonis C, eda. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0. The Cochrane Collaboration, 2010. Available from: <http://srdta.cochrane.org/>.

GOZAL D. Serum, urine, and breath-related biomarkers in the diagnosis of obstructive sleep apnea in children: is it for real? **Curr Opin Pulm Med** 2012;18:561-7.

HIGGINS JP, Altman DG, Gotzsche PC, Juni P, Moher D, Oxman AD, et al. The Cochrane Collaboration's tool for assessing risk of bias in randomized trials. **BMJ**. [Forthcoming].

JEAN-LOUIS G, Zizi F, Brown D, Ogedegbe G, Borer J, McFarlane S Obstructive sleep apnea and cardiovascular disease: evidence and underlying mechanisms. **Minerva Pneumol** 2009;48:277-93.

LAVIE P, Lavie L, Herer P. All-cause mortality in males with sleep apnoea syndrome: declining mortality rates with age. **Eur Respir J**. 2005;25(3):514-20.

LUMENG JC, Chervin RD. Epidemiology of pediatric obstructive sleep apnea. **Proc Am Thorac Soc** 2008;5:242-52.

MACASKILL P, Gatsonis C, Deeks JJ, Harbord R, Takwoingi Y. Chapter 10: Analysing and presenting results. In: Deeks JJ, Bossuyt PM, Gatsonis C, eds. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Diagnostic Test Accuracy Version 1.0.0. The Cochrane Collaboration. 2010. Accessed at <http://srdta.cochrane.org/handbook-dta-reviews> on 5 September 2011.

MALAMUD D, Rodriguez-Chavez IR (2011) Saliva as a Diagnostic Fluid. **Dent Clin North Am** 55: 159-178.

MARCUS CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J et al., American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. **Pediatrics**. 2012 Sep; 130(3):e714-55.

MOHER D, Schulz KF, Simera I, Altman DG. Guidance for developers of health research reporting guidelines. **PLoS Med**. 2010;7:e1000217. [PMID: 20169112].

MORI K, Emoto M & Inaba, M. Fetuin-A and the cardiovascular system. **Advances in clinical chemistry** 56, 175-195 (2012).

NIZAM N, Basoglu OK, Tasbakan MS, Holthofer A, Tervahartiala T, Sorsa T, et al., Do salivary and serum collagenases have a role in na association between obstructive sleep apnea syndrome and periodontal disease? A preliminary case-control study. **Arch Oral Biol**. 2015 Jan;60(1):134-43

PARK CS, Guilleminault C, Park HJ, Cho JH, Lee HK, Son HL et al., Correlation of salivary alpha amylase level and adenotonsillar hypertrophy with sleep disordered breathing in pediatric subjects. **J Clin Sleep Med**. 2014 May 15;10(5):559-66.

PARK CS, Son H, Hong H. Association between the activity of salivary alpha-amylase and the severity of pediatric sleep disordered breathing (SDB). **Sleep Medicine** 2013.

UDWADIA ZF, Doshi AV, Lonkar SG, Singh CI. Prevalence of Sleep-disordered Breathing and Sleep Apnea in Middle-aged Urban Indian Men. **Am J Respir Crit Care Med**. 2004 Jan 15;169(2):168-73.

YAMASHIRO Y, Kryger MH. Why should sleep apnea be diagnosed and treated? **Clin Pulm Med** 1994; 1:250-259.

YOUNG T, et al. Sleep disordered breathing and mortality: eighteen-year followup of the Winsconsin Sleep Cohort. **Sleep** 2008; 31(8): 1071-8.

ZHENG H, Li R, Zhang J, Zhou S, Ma Q, Zhou Y et al., Salivary biomarkers indicate obstructive sleep apnea patients with cardiovascular diseases. **Sci Rep**. 2014 Nov 14;4:7046.

APÊNDICE A - *Quality Assessment of Diagnostic Accuracy Studies*

Phase 1: State the review question

<i>Patients (setting, intended use of index test, presentation, prior testing);</i>
<i>Index test (s)</i>
<i>Reference standard and target condition</i>

Phase 2: Draw a flow diagram for the primary study

Phase 3: Risk of bias applicability judgments

QUADAS-2: is structured so that 4 key domains are rated in terms of the risk of bias and the concern regarding applicability to the research question (as defined above). Each key domain has a set of signaling questions to help reach the judgments regarding bias and applicability.

DOMAIN 1: PATIENT SELECTION**A. Risk of Bias**

Describe methods of patient selection:

- | | |
|--|----------------|
| - Was a consecutive or random sample of patients enrolled? | Yes/No/Unclear |
| - Was a case-control design avoided? | Yes/No/Unclear |
| - Did the study avoid inappropriate exclusions? | Yes/No/Unclear |

Could the selection of patients have introduced bias?

Risk: LOW/HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Describe included patients (prior testing, presentation, intended use of index test and setting:

Is there concern that the included patients do not match the review question?

DOMAIN 2: INDEX TEST (S)

If more than one index test was used, please complete for each test.

A. Risk of Bias

Describe the index test and how it was conducted and interpreted:

-were the index test results interpreted without knowledge of the results of the reference standard?
YES/NO/UNCLEAR

-if a threshold was used, was it pre-specified?
YES/NO/UNCLEAR

-Could the conduct or interpretation of the index test have introduced bias?
LOW/HIGH/UNCLEAR

B. Concerns regarding applicability

Is there concern that the index test, its conduct, or interpretation differ from the review question?

DOMAIN 3: REFERENCE STANDARD**A.Risk of Bias**

Describe the reference standard and how it was conducted and interpreted:

- Is the reference standard likely to correctly classify the target condition?

Yes/No/Unclear

- Were the reference standard results interpreted without knowledge of the results of the index test?

Yes/No/Unclear

Could the reference standard, its conduct, or its interpretation have introduced bias?

LOW/HIGH/UNCLEAR

B.Concerns regarding applicability

Is there concern that the target condition as defined by the reference standard does not match the review question?

CONCERN: LOW/HIGH/UNCLEAR

DOMAIN 4: FLOW AND TIMING**A.Risk of Bias**

Describe any patients who did not receive the index test and/or reference standard or who were excluded from the 2x2 table (refer flow diagram):

Describe the time interval and any interventions between index test and reference standard:

-Was there an appropriate interval between index test Yes/No/Unclear

-Did all patients receive a reference standard? Yes/No/Unclear

-Did patients receive the same reference standard? Yes/No/Unclear

-Were all patients included in the analysis? Yes/No/Unclear

Could the patient flow have introduced bias? **RISK: LOW/HIGH/UNCLEAR**

REFERÊNCIA DO APÊNDICE A

WHITING PF, Rutjes AW, Westwood ME, Mallett S, Deeks JJ, Reitsma JB et al., QUADAS-2: a revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studie. **Ann Intern Med.** 2011 Oct 18;155(8):529-36.

APÊNDICE B - Artigos excluídos e suas razões

Autor/Ano	Razão da exclusão
Namyslowski G et al. 2005	3
Silva JM et al. 1997	2
Marinelli KA et al. 2001	4
Souza CS et al. 2008	4
Guimard A et al. 2014	4
Boesch RP et al. 2006	4
Thimgan M et al. 2010	5
Aoki R et al. 2015	4
Folha G et al. 2013	3
Park C et al. 2013	5
Greif R et al. 2010	3
Haba-Rubio J et al. 2015	5
De Luca et al. 2015	1
Canto Gde L et al. 2015	1
Hårdemark CA et al. 2010	3
Huang TW et al. 2010	4
Zevin S et al. 2003	3
Pacifici GM 2014	5
Roedig JJ et al. 2014	6
Vaughn PR et al. 1996	3
HalczyKowalik et al. 2015	4
Schmoller A et al. 2009	5
Kenny DJ et al. 1989	4
Khanna NN et al. 1982	4
Milnes AR 2012	4
De Luca Canto G et al.	1
Deng AC et al. 2004	3
Kraitrakul S et al. 2001	4
van Bever Y1 et al. 2009	2

Autor/Ano	Razão da exclusão
Ravesloot MJ et al.2011	3
Carneiro G et al. 2008	6
Hiss SG et al. 2001	3
Bauer J et al. 2009	4
Nagtegaal JE et al. 2000	4
Sato K et al. 2010	7
Motomura H. et al. 2000	2
Laohasiriwong et al2013	4
Kinsun H et al. 1978	4
Kripke DF et al. 2015	7
Kripke DF et al. 2010	6
Datarkar AN et al.2015	2
Yilmaz AD et al. 2006	2
Russell E et al. 2013	3
Ehre C et al. 2014	4
Kawai M et al. 2013	4
Fernandez M J et al.2014	4
Brand S et al. 2011	4
Barbara DW et al. 2012	7
Tomfohr LM et al. 2012	1
Schwilling D1 et al.2015	4
Khanna NN et al. 1984	2
Fidan V et al. 2013	4
Papaioannou I et al.2012	5
Cimino AL et al. 1995	4
Gleeson M et al. 2004	4
Maron JL1 et al. 2010	5

Autor/Ano	Razão da exclusão
Rada R et al. 2005	1
Mulla O et al. 2011	2
Adeghate E et al. 2012	4
Veitch D et al. 1989	2
Frost J et al. 2011	4
Al-Jewair TS, et al. 2015	1
Giddings CE et al2005	2
Adams AJ et al. 2008	2
Ghiciuc CM et al. 2013	4
Lam JC et al. 2008	3
Adam MP et al. 2007	2
Buczko P et al. 2015	1
Lee TC et al. 1996	5
de Wildt SN et al2001	5
Lam JC et al. 2008	1
Buczko P et al. 2005	1
Akpınar ME et al2012	5
Thompson SJ 1994	4
Usmani ZA et al 2012	7
Kirkness JP et al2005	5
Hiss SG et al. 2003	5
El-Sheikh M et al2007	4
Butler MP et al. 2015	3
Quinn SJ et al. 1996	3
Liu R et al. 2006	3
Demeter P et al. 2004	3
Thie NM et al. 2002	3
Hilditch CJ et al. 2008	4
Wildt SN et al. 2001	4
Khanna NN et al 1980	4
Toback JW et al. 1983	4
Balcerzak J et al. 2006	3

Razões de exclusão: (1) revisão sistemática (n = 9); (2) relato de caso (n = 14); (3) não avaliou biomarcador salivar (n = 27); (4) não avaliou SAOS (n = 40); (5) não realizou PSG (n = 7); (6) caso controle (n = 3); (7) pacientes síndrômicos e/ou com alguma deformidade craniofacial (n = 6)

REFERÊNCIAS DO APÊNDICE B

ADAM AJ, Patterson AR, Brady G, Whitfield PH. Resolution of obstructive sleep apnoea after resection of a pleomorphic salivary adenoma. **Br J Oral Maxillofac Surg**. 2008 Jan;46(1):53-4.

ADAM MP, Abramowsky CR, Brady NA, Coleman K, Todd NW. Rhabdomyomatous hamartomata of the pharyngeal region with bilateral microtia and aural atresia: a new association?. **Brith Defects Res A Clin Mol Teratol**. 2007 Mar;79(3):242-8.

ADEGHATE E. Orexins: tissue localization, functions, and its relation to insulin secretion and diabetes mellitus. **Vitam Horm**. 2012;89:111-33.

AKPINAR ME, Yigit O, Altundag A, Demirel GY, Kocak I. Salivary and serum myeloperoxidase in obstructive sleep apnea. **J Otolaryngol Head Neck Surg**. 2012 Jun 1;41(3):215-21.

AL-JEWAIR TS, Al-Jasser R, Almas K. Periodontitis and obstructive sleep apnea's bidirectional relationship: a systematic review and meta-analysis. **Sleep Breath**. 2015 Dec;19(4):1111-20.

BALCERZAK J, Górnicka B, Karchier E. What should we know about uvula doing uvulopalatoplasty. **Otolaryngol Pol**. 2006;60(6):879-82.

BARBARA DW, Hannon JD, Hartman WR. Intraoperative adrenal insufficiency in a patient with prader-willi syndrome. **J Clin Med Res**. 2012 Oct;4(5):346-8.

BAUER J, Teufel U, Maser-Gluth C, Doege C. Effects of budesonide inhalation on energy expenditure, somatic growth and salivary cortisol levels in preterm infants with chronic lung disease. **Horm Res** 2009;72(3):146-52.

BOESCH RP, Daines C, Willging JP, Kaul A, Cohen AP, Wood RE, Amin Rs. Advances in the diagnosis and management of chronic pulmonary aspiration in children. **Eur Respir J**. 2006 Oct;28(4):846-61.

BRAND S, Annen H, Holsboer-Trachsler E, Blaser A. Intensive two-day cognitive-behavioral intervention decreases cortisol secretion in soldiers suffering from specific phobia to wear protective mask. **J Psychiatr Res**. 2011 Oct;45(10):1337-45.

BUCZKO P, Zalewska A, Szarmach I. Saliva and oxidative stress in oral cavity and in some systemic disorders. **J Physiol Pharmacol**. 2015 Feb;66(1):3-9.

BUTLER MP, Smales C, Wu H, Hussain MV, Mohamed YA, Morimoto M, Shea AS. The Circadian System Contributes to Apnea Lengthening across the Night in Obstructive Sleep Apnea. **Sleep**. 2015 Nov 1;38(11):1793-801.

CANTO Gde L, Pachêco-Pereira C, Aydinov S, Major PW, Flores-Mir C, Gozal D. Biomarkers associated with obstructive sleep apnea: A scoping review. **Sleep Med Rev**. 2015 Oct;23:28-45.

CARNEIRO G, Togeiro SM, Hayashi LF, Ribeiro-Filho FF, Ribeiro AB, Tufik S, Zanella MT. Effect of continuous positive airway pressure therapy on hypothalamic-pituitary-adrenal axis function and 24-h blood pressure profile in obese men with obstructive sleep apnea syndrome. **Am J Physiol Endocrinol Metab**. 2008 Aug;295(2):E380-4.

CHEN W, Ye J, Han D, Yin G, Wang B, Zhang Y. Association of orexin genes polymorphisms with obstructive sleep apnea syndrome. **Am J Otolaryngol**. 2012 Jan-Feb;33(1):31-6.

CIMINO AL, Speciale R, Gallina S, Cimino M, Cimino G, De Feo G et al., Morphologic and ultrastructural changes of soft palate in patients who underwent palatopharyngoplasty. **Acta Otorhinolaryngol Ital**. 1995 Apr;15(2 Suppl 47):18-23.

DATARKAR NA, Deshpande A. Giant Parapharyngeal Space Pleomorphic Adenoma of the Deep Lobe of Parotid Presenting as Obstructive Sleep Apnoea: A Case Report & Review of the Diagnostic and Therapeutic Approaches. **J Maxillofac Oral Surg**. 2015 Sep;14(3):532-7.

DE LUCCA CANTO G, Pachêco-Pereira C, Aydinov S, Major PW, Flores-Mir C, Gozal D. Diagnostic capability of biological markers in assessment of obstructive sleep apnea: a systematic review and meta-analysis. **J Clin Sleep Med**. 2015 Jan 15;11(1):27-36.

DEMETER P, Pap A. The relationship between gastroesophageal reflux disease and obstructive sleep apnea. **J Gastroenterol**. 2004 Sep;39(9):815-20.

DENG AC, Meng XG, Yang H, Chan XM. Distribution and changes of NO and calcitonin gene-related peptide in pharyngeal tissues and plasma in obstructive sleep apnea and hypopnea syndrome. **Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi**. 2004 Oct;39(10):621-5.

EL-SHEIKH M, Buckhalt JA, Granger DA, Erath AS, Acebo C. The association between children's sleep disruption and salivary interleukin-6. **J Sleep Res**. 2007 Jun;16(2):188-97.

FERNANDEZ-MENDOZA J, Vgontzas NA, Calhoun SL, Vgontzas A, Tsaousoglou M, Gaines J et al., Insomnia symptoms, objective sleep duration and hypothalamic-pituitary-adrenal activity in children. **Eur J Clin Invest**. 2014 May;44(5):493-500.

FIDAN V, Alp HH, Kalkandelen S, Cingi C. Melatonin and cortisol rhythm in patients with extensive nasal polyposis. **Am J Otolaryngol**. 2013 Jan-Feb; 34(1):61-4.

FROST J, Okun S, Vaughan T, Heywood J, Wicks P. Patient-reported outcomes as a source of evidence in off-label prescribing: analysis of data from PatientsLikeMe. **J Med Internet Res**. 2011 Jan 21;13(1).

GHICIUC CM, Dima Cozma LC, Bercea RM, Lupusoru CE, Mihaescu T, Szalontay A et al., Restoring the salivary cortisol awakening response through nasal continuous positive airway pressure therapy in obstructive sleep apnea. **Chronobiol Int**. 2013 Oct;30(8):1024-31.

GIDDINGS CE, Bray D, Rimmer J, Williamson P. Pleomorphic adenoma and severe obstructive sleep apnea. **J Laryngol Otol**. 2005 Mar;119(3):226-9.

GLEESON M, Clancy RL, Cox AJ, Gulliver SA, Hall ST, Cooper DM. Mucosal immune responses to infections in infants with acute life threatening events classified as 'near-miss' sudden infant death syndrome. **FEMS Immunol Med Microbiol**. 2004 Sep 1;42(1):105-18.

GREIF R, Kleine-Brueggeney M, Theiler L. Awake tracheal intubation using the Sensascope™ in 13 patients with an anticipated difficult airway. **Anaesthesia**. 2010 Aug;65(8).

GUIMARD A, Prieur F, Zorgati H, Morin D, Lasne F, Collomp K. Acute apnea swimming: metabolic responses and performance. **J Strength Cond Res.** 2014 Apr;28(4):958-63.

HABA-RUBIO J, Marques-Vidal P, Tobback N, Andries D, Preisig M, Kuehner C et al., Bad sleep? Don't blame the moon! A population-based study. **Sleep Med.** 2015 Nov;16(11):1321-6.

HALCZY-KOWALIK L, Wiktor A, Rzewuska A, Kowalczyk R, Wysocki R, Posio V. Compensatory Mechanisms in Patients After a Partial or Total Glossectomy due to Oral Cancer. **Dysphagia.** 2015 Dec;30(6):738-50.

HÅRDEMARK CEDBORG AI, Bodén K, Witt Hedström H, Kuylenstierna R, Ekberg O, Eriksson LI, Sundman E. Breathing and swallowing in normal man--effects of changes in body position, bolus types, and respiratory drive. **Neurogastroenterol Motil.** 2010 Nov;22(11).

HILDITCH CJ, McEvoy RD, George KE, Thompson CC, Ryan MK, Rischmueller M, Catcheside PG. Upper airway surface tension but not upper airway collapsibility is elevated in primary Sjögren's syndrome. **Sleep.** 2008 Mar;31(3):367-74.

HISS SG, Treole K, Stuart A. Effects of age, gender, bolus volume, and trial on swallowing apnea duration and swallow/respiratory phase relationships of normal adults. **Dysphagia.** 2001 Spring;16(2):128-35.

HISS SG, Strauss M, Treole K, Stuart A, Boutilier S. Swallowing apnea as a function of airway closure. **Dysphagia.** 2003 Fall;18(4):293-300.

HUANG TW, Cheng PW, Chan YH, Wang CT, Fang KM, Young TH. Clinical and biomechanical analyses to select a suture material for uvulopalatopharyngeal surgery. **Otolaryngol Head Neck Surg.** 2010 Nov;143(5):655-61.

KAWAI M, Kirkness JP, Yamamura S, Imaizumi K, Yoshimine H, Oi K, Ayuse T. Increased phosphatidylcholine concentration in saliva reduces surface tension and improves airway patency in obstructive sleep apnoea. **J Oral Rehabil.** 2013 Oct;40(10):758-6.

KENNY DJ, Casas MJ, McPherson KA. Correlation of ultrasound imaging of oral swallow with ventilatory alterations in cerebral palsied and normal children: preliminary observations. **Dysphagia.** 1989;4(2):112-7.

KHANNA NN, Somani SM, Boyer A, Miller J, Chua C, Menke JÁ. Cross validation of serum to saliva relationships of caffeine, theophylline and total methylxanthines in neonates. **Dev Pharmacol Ther.** 1982;4(1-2):18-2.

KHANNA NN, Somani SM. Maternal coffee drinking and unusually high concentrations of caffeine in the newborn. **J Toxicol Clin Toxicol.** 1984;22(5):473-83.

KHANNA NN, Bada HS, Somani SM. Use of salivary concentrations in the prediction of serum caffeine and theophylline concentrations in premature infants. **J Pediatr.** 1980 Mar;96(3 Pt 1):494-9.

KINSUN H, Moulin MA, Venezia R, Laloum D, Bigot MC. Fast and accurate method for theophylline analysis in preterm babies using gas chromatography and nitrogen selective detector (NFID). **Clin Chim Acta.** 1978 Mar 15;84(3):315-20.

KIRKNESS JP, Madronio M, Stavrinou R, Wheatley JR, Amis TC. Surface tension of upper airway mucosal lining liquid in obstructive sleep apnea/hypopnea syndrome. **Sleep**. 2005 Apr;28(4):457-63.

KRAITRAKUL S, Sirithunyaporn S, Yimtae K. Distribution of minor salivary glands in the peritonsillar space. **J Med Assoc Thai**. 2001 Mar;84(3):371-8.

KRIPKE DF, Kline LE, Nievergelt CM, Murray SS, Shadan FF, Dawson A, Poceta JS et al., Genetic variants associated with sleep disorders. **Sleep Med**. 2015 Feb;16(2):217-24.

KRIPKE D.F., Shadan F.F., Dawson A., Cronin J.W., Jamil S.M., Grizas A.P. et al., Genotyping sleep disorders patients. **Psychiatry Investig**. 2010 Mar;7(1):36-42.

LAM JC, Kairaitis K, Verma M, Wheatley JR, Amis TC. Saliva production and surface tension: influences on patency of the passive upper airway. **J Physiol**. 2008 Nov 15;586(22):5537-47.

LAM JC, Kairaitis K, Verma M, Wheatley JR, Amis TC. Review article: Sleep and its relationship to gastro-oesophageal reflux. **Aliment Pharmacol Ther**. 2004 Dec;20 Suppl 9:39-46.

LAOHASIRIWONG S, Johnston N, Woodson BT. Extra-esophageal reflux, NOSE score, and sleep quality in an adult clinic population. **Laryngoscope**. 2013 Dec;123(12):3233-8.

LEE TC, Charles BG, Steer PA, Flenady VJ. Saliva as a valid alternative to serum in monitoring intravenous caffeine treatment for apnea of prematurity. **Ther Drug Monit**. 1996 Jun;18(3):288-93.

LIU R, Ji C. The observation of palatopharyngeal histopathologic characteristic on the patients with obstructive sleep apnea-hypopnea syndrome. **Lin Chuang Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi**. 2006 May;20(9):388-90.

MARINELLI KA, Burke GS, Dodd VL. A comparison of the safety of cupfeedings and bottlefeedings in premature infants whose mothers intend to breastfeed. **J Perinatol**. 2001 Sep;21(6):350-5.

MARON JL, Johnson KL, Rocke DM, Cohen MG, Liley AJ, Bianchi DW. Neonatal salivary analysis reveals global developmental gene expression changes in the premature infant. **Clin Chem**. 2010 Mar;56(3):409-16.

MILNES AR. Delivering supplemental oxygen during sedation via a saliva ejector. **Pediatr Dent**. 2002 Jul-Aug;24(4):340-2.

MOTOMURA H, Harada T, Muraoka M, Taniguchi T. Elongated uvula with a pleomorphic adenoma: a rare cause of obstructive sleep apnea syndrome. **Ann Plast Surg**. 2000 Jul;45(1):61-3.

MULLA O, Agada F, Dawson D, Sood S. Obstructive sleep apnoea and snoring - is examination necessary?. **Aust Fam Physician**. 2011 Nov;40(11):886-8.

NAGTEGAAL JE, Laurant MW, Kerkhof GA, Smits MG, van der Meer YG, Coenen AM. Effects of melatonin on the quality of life in patients with delayed sleep phase syndrome. **J Psychosom Res**. 2000 Jan;48(1):45-50.

NAMYSŁOWSKI G, Scierski W, Zembala-Nożyńska E, Nożyński J, Misiołek M. Histopathologic changes of the soft palate in snoring and obstructive sleep apnea syndrome patients. **Otolaryngol Pol.** 2005;59(1):13-9.

PACIFICI GM. Clinical pharmacology of theophylline in preterm infants: Effects, metabolism and pharmacokinetics. **Curr Pediatr Rev.** 2014;10(4):297-303.

PAPAIOANNOU I, Twigg GL, Kemp M, Roughton M, Hooper J, Morrell MJ, Polkey MI. Melatonin concentration as a marker of the circadian phase in patients with obstructive sleep apnoea. **Sleep Med.** 2012 Feb;13(2):167-71.

PARK CS, Guilleminault C, Hwang SH, Jeong JH, Park DS, Maeng JH. Correlation of salivary cortisol level with obstructive sleep apnea syndrome in pediatric subjects. **Sleep Med.** 2013 Oct;14(10):978-84.

QUINN SJ, Huang L, Ellis PD, Williams JE. The differentiation of snoring mechanisms using sound analysis. **Clin Otolaryngol Allied Sci.** 1996 Apr;21(2):119-23.

RADA R. Obstructive sleep apnea and head and neck neoplasms. **Otolaryngol Head Neck Surg.** 2005 May;132(5):794-9.

RAVESLOOT MJ, de Vries N. Drug-induced sleep endoscopy in adults with sleep-disordered breathing: Technique and the VOTE Classification system. **Laryngoscope.** 2011 Dec;121(12):2710-6.

ROEDIG JJ, Phillips BA, Morford LA, Van Sickels JE, Falcao-Alencar G, Fardo DW, Hartsfield JK Jr, Ding X, Kluemper GT. Comparison of BMI, AHI, and apolipoprotein

E ϵ 4 (APOE- ϵ 4) alleles among sleep apnea patients with different skeletal classifications. **J Clin Sleep Med**. 2014 Apr 15;10(4):397-402.

SATO K, Shirakawa T, Niikuni N, Sakata H, Asanuma S. Effects of oral care in Down syndrome children with obstructive sleep apnea. **J Oral Sci**. 2010 Mar;52(1):145-7.

SCHMOLLER A, Eberhardt F, Jauch-Chara K, Schweiger U, Zabel P, Peters A, Schultes B, Oltmanns KM. Continuous positive airway pressure therapy decreases evening cortisol concentrations in patients with severe obstructive sleep apnea. **Metabolism**. 2009 Jun;58(6):848-53.

SCHWILLING D, Vogeser M, Kirchhoff F, Schwaiblmair F, Boulesteix AL, Schulze A, Flemmer AW. Live music reduces stress levels in very low-birthweight infants. **Acta Paediatr**. 2015 Apr;104(4):360-7.

SILVA JM, Silva AA, Ferreira AH, Monteiro ME, Santiago RC, Passos AD. A case of human rabies in the urban area of Ribeirão Preto, SP, Brazil. **Rev Inst Med Trop Sao Paulo**. 1997 May-Jun;39(3):175-6.

SOUZA CS, Júnior JA, Melo PL. A novel system using the Forced Oscillations Technique for the biomechanical analysis of swallowing. **Technol Health Care**. 2008;16(5):331-41.

THIE NM, Kato T, Bader G, Montplaisir JY, Lavigne GJ. The significance of saliva during sleep and the relevance of oromotor movements. **Sleep Med Rev**. 2002 Jun;6(3):213-27.

THIMGAN MS, Toedebusch C, McLeland J, Duntley SP, Shaw PJ. cessive daytime sleepiness is associated with changes in salivary inflammatory genes transcripts. **Mediators Inflamm**. 2015;2015:539627.

THOMPSON SJ. Salivary theophylline concentrations in neonates. Ann Clin Biochem. 1994 May;31(Pt3):277-80. Vlková B, Mucska I, Hodosy J, Celec P. Short-term effects of continuous positive airway pressure on sex hormones in men and women with sleepapnoea syndrome. **Andrologia**. 2014 May;46(4):386-90.

TOBACK JW, Gal P, Erkan NV, Roop C, Robinson H. Usefulness of theophylline saliva levels in neonates. **Ther Drug Monit**. 1983 Jun;5(2):185-9.

TOMFOHR LM, Edwards KM, Dimsdale JE. Is obstructive sleep apnea associated with cortisol levels? A systematic review of the research evidence. **Sleep Med Rev**. 2012 Jun;16(3):243-9.

USMANI ZA, Hlavac M, Rischmueller M, Heraganahally SS, Hilditch CJ, Lester S, Catcheside PG, Antic NA, Chai-Coetzer CL, McEvoy RD. Sleep disordered breathing in patients with primary Sjögren's syndrome: a group controlled study. **Sleep Med**. 2012 Sep;13(8):1066-70.

VAN BEVER Y, Gischler SJ, Hoeve HL, Smit LS, Nauta J, Dooijes D. Obstructive apneas and severe dysphagia in a girl with Townes-Brocks syndrome and atypical feet involvement. **Eur J Med Genet**. 2009 Nov-Dec;52(6):426-9.

VAUGHN PR, Townsend SF, Thilo EH, McKenzie S, Moreland S, Denver KK. Comparison of continuous infusion of fentanyl to bolus dosing in neonates after surgery. **J Pediatr Surg**. 1996 Dec;31(12):1616-23.

VEITCH D, Rogers M, Blanshard J. Parapharyngeal mass presenting with sleep apnoea. **J Laryngol Otol**. 1989 Oct;103(10):961-3.

WILDT SN, Kerkvliet KT, Wezenberg MG, Ottink S, Hop WC, Vulto AG, van Den Anker JN. Saliva as alternative to plasma in therapeutic drug monitoring of caffeine in preterm infants. **Ther Drug Monit**. 2001 Jun;23(3):250-4.

WILDT SN, Kerkvliet KT, Wezenberg MG, Ottink S, Hop WC, Vulto AG, van Den Anker JN. Use of saliva in therapeutic drug monitoring of caffeine in preterm infants. **Ther Drug Monit**. 2001 Jun;23(3):250-4.

YILMAZ AD, Unlü E, Orbay H, Sensöz O. Giant pleomorphic adenoma of soft palate leading to obstruction of the nasopharyngeal port. **J Craniofac Surg**. 2006 Sep;17(5):1001-4.

ZEVIN S, Swed E, Cahan C. Clinical effects of locally delivered nicotine in obstructive sleep apnea syndrome. **Am J Ther**. 2003 May-Jun;10(3):170-5.