

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

AVALIAÇÃO DO SONO EM PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA

CHRISTIANO PERIN

TESE DE DOUTORADO

Porto Alegre, 2011

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS PNEUMOLÓGICAS

AVALIAÇÃO DO SONO EM PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA

CHRISTIANO PERIN

Orientador: Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina: Ciências Pneumológicas, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Doutor.

Porto Alegre, 2011

P445a Perin, Christiano

Avaliação do sono em pacientes adultos com fibrose cística / Christiano Perin ; orient. Paulo de Tarso Roth Dalcin. – 2011.
125 f. : il. color.

Tese (doutorado) – Universidade Federal do Rio Grande do Sul. Faculdade de Medicina. Programa de Pós-Graduação em Ciências Pneumológicas. Porto Alegre, BR-RS, 2011.

1. Fibrose cística 2. Transtornos do sono 3. Transtornos respiratórios 4. Polissonografia I. Dalcin, Paulo de Tarso Roth II. Título.

NLM: WI 820

Catálogo Biblioteca FAMED/HCPA

“Se consegui ver mais longe, foi por apoiar-me
sobre ombros de gigantes”

Isaac Newton

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Paulo de Tarso Roth Dalcin** pela confiança em mim depositada, pela orientação efetiva e de qualidade e pelo modelo de pesquisador correto e tenaz.

À **Dra. Simone Chaves Fagondes**, exemplo de profissional competente e de pessoa correta. Em muito contribuiu na minha formação médica, acadêmica e pessoal. Especial agradecimento por despertar meu interesse na Medicina do Sono e continuar me ensinando e me estimulando a prosseguir na busca do conhecimento.

Ao **Prof. Dr. Sérgio Saldanha Menna Barreto**, pela experiência e conhecimentos transmitidos e pelo exemplo de inquietude intelectual e renovação permanentes diante do saber científico.

À **Fernanda Cano Casarotto**, que como acadêmica de medicina e bolsista do projeto, em muito contribuiu com sua jovialidade e energia para a execução desse trabalho.

A minha esposa **Carolina Meira Moser**, pelo companheirismo, cumplicidade e incentivo.

Aos meus pais, pelo amor incondicional e por sempre acharem que posso tudo.

Aos meus **amigos e familiares** cujas companhias nessa jornada que é a vida, em muito contribuíram, nas mais diversas formas, para a realização desse projeto.

Aos **pacientes com Fibrose Cística**, exemplos de alegria, coragem e luta pela vida.

ao Serviço de Pneumologia do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), pelo apoio estrutural para a realização deste estudo;

ao Fundo de Incentivo à Pesquisa e Eventos (FIPE) do HCPA e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS), pelo auxílio financeiro.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas	8
Lista de Tabelas	10
Lista de Figuras	11
RESUMO	12
ABSTRACT	14
1. INTRODUÇÃO	16
2. REVISÃO DA LITERATURA	18
2.1 Fibrose Cística	18
2.2 O Sono	35
2.3 O Sono na Fibrose Cística	44
3. JUSTIFICATIVA	48
4. OBJETIVOS	49
4.1 OBJETIVO GERAL	49
4.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS	49
5. PACIENTES E MÉTODOS	50
5.1 DELINEAMENTO	50
5.2 POPULAÇÃO	50
5.3 AMOSTRA	50
5.3.1 Cálculo do tamanho da amostra.....	50
5.3.2 Critérios de Inclusão	51
5.3.3 Critérios de Exclusão	51
5.3.4 Coleta de Dados	51
5.4 LOGÍSTICA	52
5.5 MEDIDAS E INSTRUMENTOS.....	52

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA	56
5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS	57
6 REFERÊNCIAS	58
ARTIGO CIENTÍFICO EM LÍNGUA PORTUGUESA - Achados Polissonográficos e Preditores de Dessaturação no Sono em Pacientes Adultos com Fibrose Cística	64
ARTIGO CIENTÍFICO EM LÍNGUA INGLESA - Polysomnographic Findings and Predictors of Sleep Desaturation in Adult Cystic Fibrosis Patients	89
7 CONSIDERAÇÕES FINAIS	113
7.1 Principais Achados do Estudo	113
7.2 Perspectivas Futuras	114
ANEXOS	
ANEXO 1 - Ficha de Coleta de Dados	115
ANEXO 2 - Escore Clínico de Shwachman-Kulczycki	116
ANEXO 3 - Escore Radiológico de Brasfield	117
ANEXO 4 - Escala de Sonolência de Epworth Versão em Português do Brasil	118
ANEXO 5 - Índice de Qualidade de Sono de Pittsburgh Versão Português do Brasil	119
ANEXO 6 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Maiores de 18 anos)	123
ANEXO 7 - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (Menores de 18 anos)	125

LISTA DE ABREVIATURAS

AASM = *American Academy of Sleep Medicine* - Academia Americana de Medicina do Sono

CFTR = *cystic fibrosis conductance transmembrane regulator* - regulador da condutância transmembrana da fibrose cística

CO₂ = dióxido de carbono

CRF = capacidade residual funcional

CVF = capacidade vital forçada

DP = diferença de potencial nasal

ECG = eletrocardiograma

EEG = eletroencefalograma

EMG = eletromiograma

EOG = eletrooculograma

ESE = Escala de Sonolência de Epworth

EtCO₂ = *end-tidal carbon dioxide concentration in the expired air* - dióxido de carbono exalado ao final da expiração

FC = fibrose cística

FR = frequência respiratória

GH = *growth hormone* - hormônio do crescimento

HCPA = Hospital de Clínicas de Porto Alegre

HP = hipertensão pulmonar

IAH = índice de apnéia-hipopnéia

IMC = índice de massa corporal

NREM = não-REM

PaCO₂ = pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

PLMS = *periodic limb movements of sleep* - movimentos periódicos dos membros no sono

PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar

PSG = polissonografia

PSQI = *Pittsburgh Sleep Quality Index* - Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh

REM = *rapid eye movement* - movimentos rápidos dos olhos

RPM = respirações por minuto

SAOS = síndrome da apnéia obstrutiva do sono

S-K = Shwachman–Kulczycki

SpO₂ = saturação periférica de oxigênio

TC6M = teste de caminhada de 6 minutos

TCAR = tomografia computadorizada de alta resolução

TSH = tireotrofina

TTS = tempo total de sono

V₁ = volume-minuto

VAC = volume de ar corrente

VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo

VRT = velocidade de regurgitação tricúspide

LISTA DE TABELAS

Tabelas da Revisão da Literatura

Tabela 1 – Critérios Diagnósticos de Fibrose Cística	26
Tabela 2 – Achados fenotípicos consistentes com o diagnóstico de fibrose cística	27

Tabelas do Artigo em Português

Tabela 1 - Comparação dos achados clínicos e polissonográficos entre os pacientes com FC e os controles	83
Tabela 2 - Comparação das características clínicas entre pacientes com FC dessaturadores e não dessaturadores no sono	85
Tabela 3 - Achados polissonográficos em pacientes com FC dessaturadores e não dessaturadores no sono	86
Tabela 4 - Coeficientes de correlação entre características clínicas e medidas de troca gasosa durante o sono nos pacientes com FC.....	87
Tabela 5 - Regressão de Poisson para variáveis associadas com dessaturação no sono...	88

Tabelas do Artigo em Inglês

Table 1 - Comparison of the clinical and sleep data between controls and CF patients..	106
Table 2 - Comparison of clinical characteristics between CF patients with and without sleep desaturation	108
Table 3 - Polysomnographic findings in CF patients with and without sleep desaturation	109
Table 4 - Correlation coefficients between clinical characteristics and gas exchange variables during sleep	111
Table 5 - Poisson regression analysis for variables associated with sleep desaturation...	112

LISTA DE FIGURAS

Figuras da Revisão da Literatura

- Figura 1** - Hipnograma de adulto jovem 39
- Figura 2** - Paciente sendo preparado para a realização do exame de polissonografia no Laboratório do Sono do HCPA, com eletrodos de superfície posicionados..... 42
- Figura 3** - Registro polissonográfico de uma “época” de 2 minutos. O paciente apresentou apnéia mista, caracterizada por cessação de fluxo aéreo (verde), seguida por período de dessaturação e microdespertar..... 43
- Figura 4** - Dessaturação durante o sono REM desacompanhada de eventos respiratórios (apnéias ou hipopnéias) em paciente com FC..... 46

Figuras do Artigo em Português

- Figura 1** = Relação entre a SpO₂ mínima no sono e a SpO₂ em vigília durante o repouso. A linha vertical representa o ponto de corte (SpO₂ em vigília = 94%) que melhor discrimina os pacientes que dessaturam (■) e os que não dessaturam durante o sono (▲)..... 82

Figuras do Artigo em Inglês

- Figure 1** = Relationship between the minimum sleep SpO₂ and awake SpO₂ at rest in sitting position. The vertical line represents the threshold (awake SpO₂ = 94%) that best separate patients who did desaturate (■) and who did not desaturate (▲)..... 106

RESUMO

Introdução: Pacientes com fibrose cística (FC) comumente apresentam pronunciadas alterações em vias aéreas inferiores, obstrução crônica de vias aéreas superiores, tosse noturna e uso de múltiplas medicações. Desta maneira, estão predispostos a apresentar diminuição da qualidade do sono e distúrbios respiratórios durante o sono. Embora a hipoxemia noturna seja considerada comum e sua identificação relevante no manejo da FC, atualmente ainda restam dúvidas sobre os preditores de dessaturação durante o sono nesta população. **Objetivos:** 1) Avaliar os distúrbios do sono em uma amostra de pacientes adultos com FC comparando-os com controles saudáveis e 2) Determinar os melhores preditores de dessaturação no sono em pacientes com FC e uma saturação periférica de oxigênio (SpO_2) em vigília 90%. **Métodos:** Estudo transversal, com coleta de dados prospectiva, onde foram avaliados pacientes adultos com FC estáveis clinicamente e controles saudáveis pareados por idade e sexo. Todos os indivíduos realizaram uma polissonografia de noite inteira e preencheram a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) e o Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI). Os pacientes com FC realizaram função pulmonar, teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e ecocardiografia. Estes dados foram correlacionados com os achados polissonográficos. **Resultados:** Foram avaliados 51 pacientes com FC (idade média de $25,1 \pm 6,7$ anos e volume expiratório forçado no primeiro segundo - VEF_1 - médio de $57,7 \pm 24,7\%$ do previsto) e 25 controles saudáveis. Latências para o início do sono e para o sono REM, eficiência do sono e percentual de estágios do sono não diferiram significativamente entre os grupos. Contudo, pacientes com FC apresentaram maior índice de microdespertares durante o sono (12,1 vs. 8,9; $p=0,02$) e escores mais elevados na ESE (8,2 vs. 5,6; $p=0,002$) e no PSQI (6,0 vs. 2,7; $p<0,001$) em relação aos controles. O índice de apneia-hipopnéia (IAH) foi semelhante entre pacientes com FC e controles e apenas dois pacientes com FC (3,9%) apresentaram

critérios polissonográficos para apneia obstrutiva do sono. A dessaturação da oxihemoglobina durante o sono foi significativamente mais frequente nos pacientes com FC comparado aos controles (29,4% vs. 0%; $p < 0,001$). Os pacientes com FC que apresentaram dessaturação no sono tiveram valores mais baixos de SpO₂ em vigília e ao final do TC6M, pior função pulmonar e valores mais elevados de pressão sistólica de artéria pulmonar. Em um modelo de regressão logística, identificou-se a SpO₂ em vigília como o melhor preditor independente de dessaturação no sono nos pacientes com FC ($p < 0,001$). A SpO₂ em vigília $< 94\%$ apresentou uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para dessaturação no sono de, respectivamente, 93,3%, 100%, 100% e 97,3%. **Conclusões:** Pacientes adultos com FC apresentam diminuição subjetiva da qualidade do sono a despeito de uma arquitetura do sono pouco alterada. A dessaturação no sono é comum nos pacientes com FC a despeito de apresentarem uma SpO₂ em vigília preservada; não está associada a apneia obstrutiva do sono e pode ser predita acuradamente por uma SpO₂ em vigília $< 94\%$.

Palavras-chave: fibrose cística, dessaturação no sono, achados polissonográficos, hipoxemia no sono, preditores.

ABSTRACT

Introduction: Cystic fibrosis (CF) patients may be predisposed to poor sleep quality and sleep disordered breathing due to upper and lower airway abnormalities, chronic cough and use of multiple medications. Though nocturnal hypoxia is considered to be common and its identification relevant for the management of CF, nowadays questions remain about the predictors for sleep desaturation in this population. **Objectives:** To evaluate sleep parameters in a sample of adult CF patients comparing them with healthy controls and to determine the best predictors of sleep desaturation in CF patients with awake resting peripheral oxygen saturation (SpO₂) 90%. **Methods:** In a cross-sectional study, with data collected prospectively, clinically stable adult CF patients and age-matched healthy controls underwent an overnight polysomnography and answered the Epworth sleepiness scale (ESS) and the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI). CF patients had their pulmonary function, six-minute walk test (6MWT) and echocardiography assessed and correlated with polysomnographic findings. **Results:** Fifty-one CF patients (mean age 25.1 ± 6.7 years; mean FEV₁ 57.7 ± 24.7% of predicted) and 25 age-matched controls were assessed. CF patients and control subjects had similar sleep latencies, sleep efficiency and percentage of sleep stages. However, CF patients had a higher arousal index during sleep (12.1 vs. 8.9; p=0.02) and had higher ESS (8.2 vs. 5.6; p=0.002) and PSQI (6.0 vs. 2.7; p<0.001) scores than controls. The apnea-hypopnea index was similar in both groups and only two CF patients (3.9%) fulfilled criteria to obstructive sleep apnea. Sleep desaturation was significantly more common in CF patients (29.4% vs 0%; p<0.001). The CF patients who presented sleep desaturation had lower values of awake SpO₂ at rest and at the end of 6MWT, worse pulmonary function status and higher pulmonary arterial systolic pressure. In a logistic regression model, we observed that awake resting SpO₂ was the single best

variable associated with sleep desaturation in CF population ($p < 0.001$). The awake $SpO_2 < 94\%$ had a sensitivity, specificity, positive and negative predictive value to sleep desaturation of, respectively, 93.3%, 100%, 100% and 97.3%. **Conclusions:** CF patients had a worse subjective sleep quality despite small changes in sleep architecture in comparison with age-matched healthy controls. In nonhypoxic, adult CF patients, sleep desaturation is common, is not associated with obstructive sleep apnea and can be accurately predict by awake resting $SpO_2 < 94\%$.

Key Words: cystic fibrosis; sleep desaturation; polysomnography findings; sleep hypoxemia; predictors.

1. INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é a doença genética mais comum na população caucasiana. A FC é causada por mutações em um gene localizado no braço longo do cromossomo 7 levando à síntese defeituosa dos canais de cloreto nas células epiteliais. O movimento anormal dos íons cloreto resulta em redução da quantidade de água no muco, especialmente dos pulmões, acarretando espessamento das secreções e provocando obstrução brônquica, infecção, ativação da cascata inflamatória e por fim, destruição do parênquima pulmonar.¹

Devido aos avanços no diagnóstico e tratamento da FC, a sobrevida dos pacientes vem aumentando gradativamente ao longo dos anos sendo que a expectativa de vida atual gira em torno dos 40 anos de idade.² Assim, o que antes foi considerada uma doença exclusivamente pediátrica, agora se estabeleceu também como uma doença a ser diagnosticada e tratada pelo pneumologista de adultos.

Antigamente o sono era considerado um processo passivo, ocorrendo de maneira uniforme durante a noite. Atualmente, entretanto, o sono é considerado como um estado ativo e complexo, com importantes funções fisiológicas. O sono tem sido relacionado com efeitos sobre o crescimento somático, sistema imune, função cardiopulmonar, produção de hormônios e consolidação da memória e por isso tem recebido atenção progressivamente maior da comunidade científica nos últimos anos.³

Os pacientes com FC apresentam vários fatores que podem predispor-los a ter má qualidade do sono e distúrbios respiratórios durante o sono como tosse, efeitos adversos de medicamentos, obstrução das vias aéreas superior e inferior e prejuízo nas trocas gasosas.⁴

Tosse noturna, fragmentação do sono, redução da eficiência e da qualidade do sono e hipoxemia noturna têm sido documentados em pacientes com FC.⁴⁻⁹ Tem sido proposto que episódios repetidos de dessaturação durante o sono agiriam como um estímulo para o

desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP), uma complicação que é associada com um prognóstico ruim.¹⁰ Além disso, a hipoxemia noturna e o sono fragmentado nestes indivíduos têm sido associados com prejuízo neurocognitivo, sonolência excessiva diurna e piora na qualidade de vida.¹¹

Desta forma, os distúrbios do sono são importantes e precisam ser estudados nos pacientes com FC. Além disso, é fundamental podermos prever com confiabilidade quais são os pacientes predispostos a apresentar dessaturação durante o sono já que isso poderia influenciar o momento de início do tratamento visando corrigir a dessaturação noturna e com isso reduzir o impacto sobre o sistema cardiovascular e também melhorar os sintomas diurnos e a qualidade de vida desses pacientes.

2. REVISÃO DA LITERATURA

2.1 FIBROSE CÍSTICA

A Fibrose Cística (FC) é a doença genética mais comum na população caucasiana. Estima-se que 1 em cada 20-25 caucasianos sejam portadores do gene recessivo da FC e que aproximadamente 1 em cada 2500 nascidos vivos sejam afetados pela doença.¹ A FC é uma doença genética cujo padrão de hereditariedade é autossômico recessivo. É causada por mutações em um gene localizado no braço longo do cromossomo 7.¹ Esse gene é responsável pela codificação de uma proteína com 1480 aminoácidos denominada reguladora da condutância transmembrana da FC (*cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* – CFTR).^{1;12;13} Essa proteína se constitui em um canal de cloretos na membrana apical das células epiteliais exócrinas, regulando e participando do transporte de eletrólitos através das membranas celulares.¹⁴

A expressão clínica da doença é muito variada. Em geral, apresenta-se como um envolvimento multissistêmico, caracterizado por doença pulmonar progressiva, disfunção pancreática exócrina, doença hepática, problemas na motilidade intestinal, infertilidade masculina (azoospermia obstrutiva) e concentrações elevadas de eletrólitos no suor.¹⁵ O movimento anormal dos íons cloreto resulta em redução da quantidade de água no muco, especialmente dos pulmões, acarretando espessamento das secreções e provocando obstrução brônquica, infecção, ativação da cascata inflamatória e por fim, destruição do parênquima pulmonar.¹

A doença, descrita por Andersen¹⁶ em 1938 como “fibrose cística do pâncreas”, tinha até menos de setenta anos atrás um prognóstico quase que uniformemente fatal no primeiro ano de vida. Ao longo dos anos, o avanço no conhecimento sobre a fisiopatologia

e as formas de tratamento tornou cada vez maior a sobrevivência desses pacientes. Assim, o que antes foi considerada uma doença exclusivamente pediátrica, agora se estabeleceu também como uma doença do adulto. Dados do registro norte-americano mostram que a idade mediana de sobrevivência para os indivíduos com FC é, atualmente 37,4 anos, e que 45% das pessoas com FC têm mais que 18 anos.¹⁷

O aumento da longevidade na FC resultou em uma maior proporção de problemas médicos relacionados com a idade e com a progressão da doença, modificando as necessidades na assistência da saúde. Exigiu, sobretudo, que profissionais de diferentes especialidades na área de saúde do adulto se envolvessem no atendimento desses pacientes. Como a doença pulmonar é progressiva e constitui-se no principal determinante prognóstico da doença, cabe ao pneumologista de adultos importante papel no atendimento multidisciplinar a esses pacientes.⁹

Achados Clínicos

1) Achados no Período Pré-Natal

Em gestações definidas como de risco aumentado para FC, devido à história familiar positiva para a doença ou devido ao achado de triagem antenatal positiva no casal, o diagnóstico pré-natal da doença pode ser feito. Quando o genótipo dos pais é conhecido, o diagnóstico de FC pode ser confirmado ou excluído com elevado grau de acurácia pela análise direta de mutações realizada nas células fetais obtidas por amostragem das vilosidades coriônicas (realizada com 10 semanas de gestação) ou por cultura das células do líquido amniótico (realizada com 15 a 18 semanas de gestação). De qualquer forma, é imperativo que o teste de suor seja realizado no neonato em todos os casos.¹⁸

Em casais de alto risco que utilizam fertilização *in vitro*, a avaliação genética pode ser feita pelo exame de células obtidas por uma biópsia de clivagem realizada no segundo ou terceiro dia. Os embriões normais ou portadores são utilizados para estabelecer a

gestação. Este procedimento pode ser seguido do estudo das vilosidades coriônicas ou das células do líquido amniótico para a confirmação dos achados.¹⁸

Em gestações não conhecidas como de risco aumentado para FC, o diagnóstico, às vezes, é sugerido pelo exame ultrassonográfico pré-natal. A identificação de padrão intestinal hiperecoico é sugestiva de obstrução intestinal. Aproximadamente, 1 em 10 pacientes com este padrão terão FC. A variante benigna deste padrão se distingue pela resolução espontânea dos achados antes do terceiro trimestre de gestação. Quando o achado de obstrução intestinal sugere FC, os pais podem ser submetidos a estudo genético para confirmar o estado de portador das mutações. Se o estado de portador das mutações for confirmado em ambos os pais, o diagnóstico de FC pode ser confirmado pela análise direta das mutações nas células do líquido amniótico. A ultrassonografia pré-natal pode ainda identificar peritonite meconial secundária a perfuração do intestino delgado. Entretanto, só 7% destes casos estão associados à FC.^{18;19}

2) *Achados Clínicos no Período Neonatal*

Os indivíduos com FC apresentam o mecônio mais espesso e viscoso. Este mecônio anormal pode causar retardo na eliminação, íleo meconial ou síndrome do plugue meconial.^{18;19}

O íleo meconial ocorre em 6% a 20% dos neonatos com FC. A apresentação usual é de obstrução intestinal dentro de 48 horas do nascimento. A história pode revelar polidrâmnio, intestino fetal hiperecogênico e ausência de eliminação de mecônio, embora pequenas quantidades possam ser eliminadas. Ocorrem vômitos biliosos. Na inspeção e palpação, observam-se distensão abdominal, alças intestinais dilatadas e pode haver massa pélvica ou no quadrante inferior direito. O exame retal encontra apenas pequena quantidade de mecônio espesso ou tampão mucoso ressecado. O exame radiológico abdominal mostra, em um terço a metade dos casos, o achado clássico de alças de intestino

delgado dilatadas, usualmente sem níveis hidroaéreos, e padrão salpicado ou em vidro fosco na área do íleo terminal, indicando mistura de bolhas de ar e mecônio (denominado sinal de bolhas de sabão). Aproximadamente 50% dos casos são complicados por peritonite, volvo, atresia, necrose, perfuração ou formação de pseudocisto. O íleo meconial é também evidenciado em neonatos com outras condições não relacionadas à FC, incluindo anormalidades pancreáticas congênitas. Porém, entre neonatos a termo com íleo meconial, a FC é confirmada em 98% dos casos. Na FC, o íleo meconial está associado com a insuficiência pancreática e com mutações consideradas graves quanto ao fenótipo de insuficiência pancreática como a F508del e a G242X. A expressão do íleo meconial parece depender ainda da influência de genes não-CFTR. O íleo meconial pode ser detectado *in utero* pelo exame de ultrassom a partir do segundo semestre de gestação. O achado persistente de intestino fetal hiperecogênico ou de intestino fetal dilatado a partir de 20 semanas de gestação é sugestivo de íleo meconial e FC.^{18;19}

A síndrome do plugue meconial é uma entidade caracterizada pelo surgimento de sintomas obstrutivos intestinais após vários dias da passagem do mecônio. A obstrução ocorre no cólon causada por um plugue de mecônio. A distensão intestinal é moderada e, em geral, é resolvida com toque retal ou enema.^{18;19}

Neonatos com FC podem apresentar icterícia obstrutiva prolongada, presumivelmente secundária a obstrução dos ductos biliares extra-hepáticos pela bile espessa e consequente estase biliar intra-hepática. As características clínicas e laboratoriais podem simular atresia biliar. Os níveis elevados de bilirrubinas séricas podem persistir por até 6 meses. Aproximadamente 50% dos casos ocorrem em associação com íleo meconial ou retardo na eliminação do mecônio. Estes pacientes podem, ainda, apresentar hepatomegalia e esteatose hepática relacionada com a desnutrição protéico-calórica ou com a deficiência de ácidos graxos essenciais.^{18;19}

Os sintomas respiratórios podem surgir no primeiro mês de vida. As manifestações

incluem tosse, sibilância, tiragem e taquipneia. Podem ocorrer evidências radiológicas de hiperinsuflação. Atelectasias segmentares ou lobares envolvendo o lobo superior direito sugerem FC. Pode ocorrer síndrome de distrição respiratória grave associada com bronquiolite.^{18;19}

Outro achado clínico comum em neonatos com FC é a falha em recuperar o peso do nascimento nas primeiras duas semanas ou o inadequado ganho de peso a partir de 4 a 6 semanas de idade. Geralmente ocorre falha de crescimento, a despeito de uma ingestão calórica normal ou aumentada.^{18;19}

3) *Achados Clínicos na Infância*

Na infância, os achados que levam ao diagnóstico de FC usualmente são sintomas respiratórios ou esteatorreia, geralmente associados com algum grau de retardo no crescimento.^{18;19}

Em uma série australiana de 580 crianças diagnosticadas com FC, 37% delas apresentavam infecções respiratórias como achado principal da doença, sendo que na maioria delas no primeiro ano de vida. Em uma série norte-americana de crianças diagnosticadas com FC, 44,6% apresentava sintomas respiratórios como manifestação principal da doença. Os sintomas respiratórios mais frequentes são tosse e sibilância. O sintoma respiratório mais proeminente e persistente é a tosse. Ela pode ocorrer só durante as exacerbações infecciosas ou pode se tornar crônica. Pode se iniciar com uma infecção respiratória e, a partir de então, tornar-se persistente. As crianças menores raramente apresentam expectoração. A tosse pode ser paroxística e se associar a vômitos. As crianças maiores podem apresentar expectoração abundante que se torna purulenta com as exacerbações. Em lactentes, o diagnóstico é geralmente suspeitado após infecções respiratórias recorrentes ou persistentes. A sibilância está presente em até 50% dos casos em crianças menores que dois anos de idade. Com o crescimento, o achado de sibilância é

menos frequente.^{18;19}

Ao exame físico do tórax, pode haver, nos casos mais graves, tiragem e uso da musculatura acessória da respiração. O índice torácico (relação entre o diâmetro anteroposterior e transversal) pode estar aumentado, expressando hiperinflação pulmonar. A ausculta pulmonar pode ser normal em crianças com doença mais leve. O murmúrio vesicular pode estar reduzido por atelectasias segmentares ou lobares. Com a progressão da doença, podem ser identificados roncos, sibilos e estertores.^{18;19}

Ainda que as anormalidades radiológicas pulmonares não sejam diagnósticas de FC, algumas alterações podem contribuir para a suspeita da doença. As manifestações mais precoces de FC na radiografia do tórax consistem em nódulos centrolobulares justapleurais. Também são observados espessamento de paredes brônquicas e hiperinsuflação leve. As paredes brônquicas espessadas são geralmente observadas sob a forma de imagens anulares. A progressão da doença é caracterizada por aumento do diâmetro dos brônquios, aumento da espessura da parede brônquica, aumento do volume pulmonar e aumento do número e tamanho das opacidades nodulares periféricas. Surgem áreas de impactação mucoide e consolidações focais. Passam a ser evidenciadas bronquiectasias (identificadas como linhas paralelas ou como imagens anulares maiores do que a artéria pulmonar acompanhante) disseminadas ou predominando nos lobos superiores. Atelectasias lobares ou segmentares, em especial no lobo superior direito, são sugestivas de FC.^{18;20}

A tomografia computadorizada de alta resolução (TCAR) tornou-se o método diagnóstico de escolha para a detecção de bronquiectasias. Em pacientes com FC, a TCAR é particularmente útil na identificação do envolvimento precoce de vias aéreas periféricas sob a forma de pequenas opacidades nodulares no centro de lóbulos secundários (nódulos centrolobulares). Este padrão de árvore em brotamento corresponde a bronquíolos ramificados cujas paredes estão espessadas devido ao tecido fibroso e às células

inflamatórias e cujas luzes estão cheias de secreção. Outra característica de acometimento de pequenas vias aéreas na FC é o padrão de atenuação em mosaico com áreas de hipotenuação que mantêm usualmente uma distribuição lobular. A hipotenuação é secundária à hipoperfusão lobular ou ao aprisionamento de ar.²⁰

A identificação no exame bacteriológico do escarro ou do aspirado de orofaringe de variantes mucoides de *Pseudomonas aeruginosa* é indicativo para a suspeita clínica de FC na criança. A identificação de outras bactérias como a *Burkholderia cepacia* e o *Staphylococcus aureus* também sugere este diagnóstico.¹⁸

O achado de hipocratismo digital é muito frequente na FC após a idade de quatro anos. Sua presença em um paciente com sintomas respiratórios crônicos exige a realização do teste do suor.¹⁸

O trato respiratório superior é usualmente envolvido com secreção anormal das glândulas mucosas, hipertrofia e edema da mucosa. Pólipos nasais ocorrem frequentemente. Sua presença na infância é um indicativo da realização do teste do suor. A apresentação pode ocorrer na forma de sinusites recorrentes ou crônicas. O achado radiológico pode ser de opacificação homogênea dos seios paranasais (pansinusite).¹⁸

A presença de esteatorreia em crianças é altamente sugestiva de FC. As fezes são volumosas, gordurosas e mal cheirosas. A criança apresenta cólica abdominal, flatulência e não ganha peso apesar de manter o apetite. Nos casos mais graves, surge desnutrição, hipoalbuminemia, edema e deficiência das vitaminas lipossolúveis A (abaulamento das fontanela), D (raquitismo), E (anemia hemolítica) e K (distúrbio na coagulação sanguínea). O prolapso retal ocorre em 20% das crianças com FC não tratadas. Na infância precoce, 50% dos pacientes com FC apresentam insuficiência pancreática exócrina e esteatorreia.^{18;19}

O aumento na concentração de eletrólitos no suor pode resultar no gosto salgado da pele, na formação de cristais de sais na pele ou na alcalose metabólica hipoclorêmica

secundária à perda crônica de sal. A alcalose metabólica hipoclorêmica é comum em climas quentes.^{18;19}

4) *Achados Clínicos no Adulto*

Em aproximadamente 8% a 10% dos pacientes com FC, o diagnóstico da doença é feito durante a adolescência ou vida adulta. Muitos destes casos apresentam desde a infância história típica de sintomas respiratórios ou gastrointestinais de intensidade mais leves, geralmente associados a algum grau de deficiência de crescimento. Em alguns pacientes, entretanto, os sintomas respiratórios só surgem após a idade de 13 anos. Tosse crônica, expectoração, sibilância, pneumonias recorrentes, sinusopatia crônica e alterações radiológicas no tórax são achados clínicos frequentes.^{18;21}

Menos frequentemente, pode ocorrer envolvimento do fígado com doença hepática crônica ou cirrose, do pâncreas com pancreatite recorrente ou do intestino com intussuscepção e obstrução intestinal, na ausência de sintomas respiratórios.^{18;21}

Um achado característico dos pacientes masculinos é a azoospermia obstrutiva que está presente em 98% dos casos. Na maioria dos pacientes, a azoospermia ocorre em decorrência da ausência ou atresia dos vasos deferentes.^{18;21}

Diagnóstico

A **Tabela 1** apresenta os critérios diagnósticos de FC. A FC é diagnosticada pela presença de pelo menos um achado fenotípico (**Tabela 2**), história familiar de FC ou triagem neonatal positiva, acompanhada de evidência laboratorial de disfunção da CFTR (teste do suor positivo ou diferença do potencial nasal positivo) ou pela identificação de duas mutações conhecidas como causa de FC nos genes da CFTR.^{15;22}

Tabela 1 – Critérios Diagnósticos de Fibrose Cística

Achados de FC		Evidência laboratorial de disfunção da CFTR
≥ 1 achado fenotípico		Teste do suor positivo
ou		ou
Triagem neonatal positiva	mais	DP nasal positiva
ou		ou
História familiar positiva		2 mutações* na CFTR

FC = fibrose cística, CFTR = regulador da condutância transmembrana da fibrose cística,

DP = diferença de potencial nasal

* As mutações na CFTR devem ser conhecidas como causadoras de FC.

Adaptado de Rosenstein and Cutting¹³

Tabela 2 – Achados fenotípicos consistentes com o diagnóstico de fibrose cística

1. Doença sinuso-pulmonar crônica manifesta por:

- a) Colonização/infecção persistente com patógenos típicos de FC, incluindo *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenza* não-tipável, *Pseudomonas aeruginosa* mucóide e não-mucóide, e *Burkholderia cepacia*.
- b) Tosse e expectoração crônicas.
- c) Anormalidades persistentes no exame radiológico do tórax (bronquiectasias, atelectasias, infiltrados e hiperinsuflação).
- d) Obstrução das vias aéreas com sibilância e alçaponamento aéreo.
- e) Pólipos nasais, anormalidades radiográficas ou tomográficas dos seios paranasais.
- f) Baqueteamento digital.

2. Anormalidades gastrointestinais e nutricionais, incluindo:

- a) Intestinal: íleo meconial, síndrome da obstrução intestinal distal e prolapso retal.
- b) Pancreática: insuficiência pancreática e pancreatite recorrente.
- c) Hepática: doença hepática crônica manifesta por evidências clínicas ou histológicas de cirrose biliar focal ou cirrose multilobular.
- d) Nutricional: prejuízo de desenvolvimento (desnutrição proteico-calórica), hipoproteinemia e edema, complicações secundárias à deficiência de vitaminas lipossolúveis.

3. Síndromes perdedoras de sal: depleção aguda de sal e alcalose metabólica crônica.

4. Anormalidades urogenitais masculinas resultando em azoospermia obstrutiva (ausência congênita bilateral dos ductos deferentes).

Teste do suor

O teste do suor através da iontoforese quantitativa pela pilocarpina é o padrão-áureo para a confirmação do diagnóstico de FC.^{15;22;23} Os métodos de coleta são o procedimento de Gibson-Cooke e o sistema de coleta de suor Macroduct. Em ambos, o suor é estimulado pela iontoforese pela pilocarpina e coletado em papel filtro ou gaze (Gibson-Cooke) ou em tubo *microbore* (Macroduct). A amostra é, então, analisada para concentração de cloreto e sódio. O volume de suor mínimo aceitável é de 75 mg no procedimento de Gibson-Cooke e de 15 µl para o sistema Macroduct.^{15;22}

Outros métodos, como a medida de condutividade (medida não seletiva de íons) e a medida da osmolaridade, podem ser utilizados como teste de triagem. Nesse caso, valores alterados ou equívocos devem ser confirmados por um teste quantitativo do suor.^{15;22}

O teste do suor deve ser sempre interpretado em face do contexto clínico. O cloreto fornece a melhor discriminação diagnóstica. A medida do sódio é útil para controle de qualidade. Valores muito discordantes indicam problemas na coleta ou análise. Uma concentração de cloreto maior que 60 mmol/l é consistente com o diagnóstico de FC. Os valores de cloretos entre 40 e 60 mmol/l são considerados limítrofes, mas devem ser considerados como diagnóstico de FC até que se prove o contrário.^{15;22}

Todo o teste do suor deve ser realizado pelo menos duas vezes em cada paciente, preferentemente com intervalo de semanas entre eles. Todo o teste de suor positivo deve ser repetido ou confirmado por análise de mutações. O teste de suor com valor limítrofe deve ser repetido. Se o resultado continuar indeterminado, testes diagnósticos adicionais deverão ser realizados.¹⁵

Análise de Mutações

A identificação de mutações conhecidas como causa de FC em cada um dos genes da CFTR, frente a um contexto clínico ou história familiar compatível, estabelece o

diagnóstico de FC. Entretanto, o achado de uma ou de nenhuma mutação no gene da CFTR não exclui o diagnóstico de FC.²² Além disso, já foram relatados pacientes com FC não-clássica sem evidência de mutações nos genes da CFTR.²⁴⁻²⁶ Portanto, a existência de genótipos complexos, de fatores modificadores e de mutações atenuadoras exigem que o diagnóstico de FC seja feito com a contribuição dos achados clínicos.²⁷

A análise de mutações para confirmar o diagnóstico de FC tem alta especificidade, porém baixa sensibilidade.²² A baixa sensibilidade decorre da existência de um grande número de mutações conhecidas como causa de FC (mais de 1000) e do fato de que os painéis comerciais disponíveis para essa análise só estudam uma minoria dessas mutações.² Poucos centros de referência podem disponibilizar painéis com maior número de mutações ou realizar o sequenciamento genético para o diagnóstico dos casos mais atípicos.²⁸

Diferença no Potencial Nasal

As anormalidades do transporte iônico no epitélio respiratório na FC estão associadas com um padrão alterado na diferença de potencial nasal (DP). Especificamente, três características distinguem a FC: a) uma DP basal mais elevada; b) uma maior inibição da DP, após a perfusão nasal com amilorida; c) pouca ou nenhuma alteração na DP, após a perfusão do epitélio nasal com uma solução livre de Cl⁻ em conjunção com isoproterenol.²²

Uma DP nasal aumentada, em associação com quadro clínico ou história familiar positiva, fundamenta o diagnóstico de FC. Entretanto, a ausência de aumento na DP nasal não exclui o diagnóstico de FC, pois um resultado falso-negativo pode ocorrer na presença do epitélio inflamado. É recomendado que a DP nasal seja realizada pelo menos duas vezes em momentos diferentes.²² Entretanto, essa técnica só está disponível em centros altamente especializados e requer uma padronização rigorosa.^{2;28}

Exames Complementares

Na avaliação diagnóstica inicial, outros exames complementares são utilizados. Eles contribuem de forma secundária para o diagnóstico, para avaliar a gravidade da doença e para planejar abordagens terapêuticas específicas. Incluem a avaliação da função pancreática, avaliação funcional pulmonar, avaliação microbiológica do escarro, avaliação dos seios da face e avaliação geniturinária masculina (azoospermia obstrutiva).²³

O Paciente Adulto

Embora o diagnóstico de FC seja usualmente feito na infância (70% dos casos no primeiro ano de vida), a frequência do diagnóstico na vida adulta tem aumentado.²

Em geral, os pacientes diagnosticados na vida adulta possuem formas não clássicas de FC. Eles se apresentam com doença respiratória crônica, porém de menor gravidade, com menor frequência de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e com menor frequência de insuficiência pancreática do que os pacientes com FC diagnosticados na infância. Além disso, um outro fator que contribui para a dificuldade diagnóstica é que uma considerável parcela desses pacientes apresenta teste do suor normal ou limítrofe.²⁹⁻³¹

No Brasil, Lemos et al.³² descreveram 28 pacientes com diagnóstico de FC na vida adulta no estado da Bahia. A média de idade foi de 31,1 anos, 53,7% eram negros ou mulatos e 43% tinha *P. aeruginosa* na cultura do escarro. Reforçam a importância de investigar FC em pacientes adultos com infecção respiratória de repetição, sinusite e bronquiectasias. Paschoal et al.³³ descreveram 54 pacientes com diagnóstico de FC na vida adulta em Campinas (São Paulo). A média de idade foi de 41,8 anos, 85% tinha tosse produtiva crônica, 6% tinha diarreia ou fezes gordurosas, 48% tinha *P. aeruginosa* na cultura do escarro e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) foi de 52%.

A despeito dessas diferenças, os critérios diagnósticos para FC são os mesmos tanto para crianças como para adultos.²² Além da repetição do teste do suor, em geral o diagnóstico exige a realização de uma análise de mutações mais abrangente. A DP nasal pode ser útil, mas a dificuldade de padronização do teste é um fator limitante na prática clínica.²⁹ Na ausência de sintomas gastrointestinais, o diagnóstico diferencial deve incluir discinesia ciliar, deficiência de imunoglobulina G e síndrome de Young.⁶

Terminologia

Os pacientes com diagnóstico de FC podem ser classificados como portadores de doença típica (clássica) ou de doença atípica (não clássica).³⁴

Os pacientes diagnosticados como doença típica apresentam uma ou mais características fenotípicas associado a uma concentração de cloreto no suor maior que 60 mmol/l. Geralmente uma mutação conhecida como causadora de FC é identificada em cada gene CFTR. Pode haver suficiência ou insuficiência pancreática e a evolução da doença pode ser variável. Pode tanto ter um curso grave com rápida deterioração ou um curso mais leve com uma deterioração mais lenta. Abrange a maioria dos pacientes com FC. Aproximadamente 98% dos pacientes no registro americano preenchem esses requisitos. Essa definição inclui tanto pacientes com ou sem insuficiência pancreática.³⁴

Por outro lado, os pacientes portadores de doença não clássica ou de FC atípica possuem achado fenotípico em pelo menos um órgão ou sistema, porém o teste de cloreto no suor é normal (menor que 40 mmol/l) ou limítrofe (40-60 mmol/l). Nesses pacientes, a confirmação do diagnóstico requer esforço adicional para diagnóstico como pesquisa ampla de mutações ou medida do potencial nasal. Esta definição inclui tanto pacientes com envolvimento orgânico único ou múltiplo. A maioria desses pacientes apresenta suficiência pancreática exócrina e doença pulmonar leve. Quando as duas mutações são identificadas, pelo menos uma é classificada como “leve”.³⁴

Tratamento

A FC é uma doença complexa que exige uma abordagem holística para o seu tratamento. A utilização do modelo de abordagem multidisciplinar para tratar a doença se fundamenta na observação de que a formação de centros abrangentes de cuidados em FC está relacionada com o progressivo melhor prognóstico dos pacientes.^(8,20) Assim, as recomendações para os centros de adultos seguem o modelo multidisciplinar bem sucedido dos centros pediátricos.⁸ Apesar do grande avanço sobre o conhecimento da FC, o tratamento da doença é baseado no tratamento sintomático e na correção das disfunções orgânicas.^{1;35}

A FC é uma doença multissistêmica, mas o envolvimento pulmonar é a causa principal de morbidade e mortalidade.³⁶ Embora o curso da doença pulmonar seja invariavelmente de deterioração progressiva, a abordagem terapêutica adequada pode retardar a progressão da doença pulmonar.^{36;37} O regime terapêutico padrão para a doença pulmonar inclui: a) antibioticoterapia, b) higiene das vias aéreas e exercício, c) agentes mucolíticos, d) broncodilatadores, e) agentes anti-inflamatórios, f) suporte nutricional e g) suplementação de oxigênio.^{8;36;38}

Os pacientes com FC e fenótipo de insuficiência pancreática exócrina devem receber suplementação de enzimas pancreáticas nas refeições e lanches. Estes pacientes estão predispostos à má absorção das vitaminas lipossolúveis A, D, E e K. A suplementação dessas vitaminas é rotineiramente recomendada.⁸

Transição da equipe pediátrica para a equipe de adultos

O processo de transição dos cuidados de saúde entre equipes que lidam com diferentes faixas etárias é uma estratégia importante a ser desenvolvida em todos os centros de FC. Além da vantagem da abordagem mais direcionada a problemas clínicos específicos da idade, o programa de adulto deve priorizar a independência e autonomia do indivíduo.

Embora seja sugerido que a transição ocorra entre os 16 a 18 anos, deve haver flexibilidade, levando em consideração a maturidade e estado clínico do paciente.³⁹ Em geral, a transição requer estabilidade clínica da doença. Os pacientes com exacerbação grave, com doença terminal ou em lista de transplante não são candidatos à transição.⁸

Avanços e perspectivas

Recentemente, um estudo em pacientes com FC entre 2 a 18 anos de idade, sem colonização por *P. aeruginosa*, mostrou que a vacinação por uma vacina bivalente a partir do flagelo da *P. aeruginosa* foi eficiente em reduzir o risco de infecção por essa bactéria, podendo, assim, contribuir para a maior sobrevida desses pacientes.⁴⁰

O princípio da terapia gênica envolve a administração do RNA ou do DNA para as células epiteliais das vias aéreas a fim de compensar o defeito genético. As dificuldades técnicas incluem a necessidade de re-administrações contínuas devido ao *turnover* das células alvo. Além disso, a administração do material genético nas vias aéreas precisa vencer as defesas sistêmicas e locais pulmonares. A utilização de vetores virais para essa administração tem maior eficiência de transdução, porém, não se tem encontrado solução para evitar a resposta imunológica que surge com as re-administrações. A utilização de vetores não-virais está associada com uma resposta imunológica bem menos intensa, porém, possui uma eficiência menor de transdução. Além disso, a baixa expressão da CFTR e o curso episódico da doença pulmonar tornam difícil a utilização dos desfechos convencionais como medida de eficácia da terapêutica gênica. Dessa forma, a terapia gênica não se converteu ainda em realidade clínica a despeito de inúmeros ensaios clínicos.^{41,42} Uma perspectiva de tratamento consiste na terapêutica com células-tronco. Várias populações celulares derivadas da medula óssea adulta ou do cordão umbilical podem localizar uma variedade de órgãos e adquirir características fenotípicas e funcionais de células orgânicas específicas maduras. Isso permitiria corrigir o defeito genético através

da regeneração de células epiteliais respiratórias.⁴³Entretanto, o conhecimento das células-tronco pulmonares é muito escasso e a pesquisa está em fase muito inicial.^{41;42}

2.2 O SONO

Conforme uma simples definição comportamental, o sono é um estado funcional reversível e cíclico, com manifestações comportamentais caracterizadas por imobilidade relativa e menor resposta aos estímulos externos sendo em geral, mas não necessariamente, acompanhado por postura reclinada e olhos fechados.⁴⁴

O sono tem despertado grande interesse científico no último século com as descobertas de atividade elétrica cerebral, do sistema de despertar, do sistema circadiano e do sono de movimentos rápidos dos olhos (do inglês *rapid eye movements* - REM). Apesar destas descobertas, a atuação médica na área de Medicina do Sono tem se desenvolvido apenas nas últimas quatro décadas. A evolução neste campo da medicina exigiu pesquisas clínicas, estruturação e organização de serviços e mudanças na sociedade e nas políticas públicas que passaram a reconhecer o impacto dos distúrbios do sono na vida das pessoas. O conhecimento na área de Medicina do Sono ainda está em amplo crescimento e ganhando cada vez mais importância a medida que novos distúrbios são descobertos, novos tratamentos são disponibilizados e novas pesquisas nos ajudam a entender a complexidade do sono e de seus distúrbios.⁴⁴

2.1 Histórico

O sono é um estado comportamental complexo e um dos grandes mistérios da neurociência moderna.⁴⁴ Os primeiros registros de potenciais elétricos do córtex cerebral humano foram observados em 1929, por Hans Berger, e receberam o nome de eletroencefalograma (EEG). Em 1937, Loomis, Harvey e Hobart observaram, pela avaliação do EEG, que o sono era composto de uma série de estágios recorrentes, que aconteciam espontaneamente durante a noite, e que cada estágio possuía padrões eletroencefalográficos característicos que eram distintos daqueles observados durante a vigília. Desse modo, descreveram cinco fases distintas do sono, que foram designadas com

as letras A, B, C, D, e E, no sentido dos estágios mais superficiais para os mais profundos e que posteriormente comporiam o chamado sono não-REM (NREM).⁴⁵ A descoberta e caracterização do sono REM por Aserinski e Kleitman⁴⁶ em 1953, foi, sem dúvida, o grande marco da "era moderna" de investigação do sono como um fenômeno biológico. Consequentemente, ocorreu uma explosão de importantes descobertas sobre os processos básicos envolvidos na fisiologia e fisiopatologia do sono. A aplicação clínica dessas descobertas em pacientes com distúrbios de sono começou em meados de 1970 e estabeleceu uma nova e crescente especialidade médica: a "Medicina do Sono".

2.2 Estrutura do Sono Normal

Antigamente o sono era considerado um processo passivo, ocorrendo de maneira uniforme durante a noite. Atualmente, entretanto, o sono é considerado como um estado ativo e complexo, composto de vários estágios que se alternam e ciclam durante a noite.

O sono humano é dividido em sono NREM, que é formado pelos estágios 1, 2 e 3 e em sono REM, de acordo com os padrões bioelétricos observados durante o registro do EEG, do eletrooculograma (EOG) e do eletromiograma (EMG) da região submentoniana.⁴⁷

Os três estágios do sono NREM representam, progressivamente, a profundidade do sono. Ocorre uma diminuição da atividade do sistema nervoso autônomo simpático e um aumento do tônus parassimpático observado em diversos parâmetros fisiológicos como frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, débito cardíaco e tamanho da pupila permanecendo em uma condição mínima e estável, sem grandes variações. Ocorre a redução do tônus muscular e da atividade mental. O início do sono é associado com dissipação periférica de calor (vasodilatação), aumento da transpiração e redução da taxa metabólica basal. Os movimentos oculares são raros, exceto os movimentos oculares lentos do início do sono. Uma definição simplificada de sono NREM seria um estado de relativa inatividade do cérebro em um sistema muscular parcialmente ativo.³ Tem sido sugerido

que o resfriamento corporal e cerebral, induzidos durante o componente de ondas lentas do sono NREM em particular, oferece muitas adaptações benéficas como menor utilização de energia, redução do metabolismo cerebral, proteção do cérebro contra as altas temperaturas mantidas durante a vigília, facilitação de processos imunológicos e regulação do ciclo circadiano.⁴⁸

O sono REM (“sono dos sonhos”, “sono paradoxal” ou “sono ativo”) é definido pela intensa atividade do EEG, atonia muscular e movimentos rápidos dos olhos. A atividade muscular atinge os níveis mais baixos durante o sono REM, sendo a atonia muscular mais intensa nos músculos do pescoço, apesar de afetar todos os principais grupos musculares. Ocorrem eventos fásicos que são observados por um alto grau de ativação autonômica, incluindo frequências cardíaca e respiratória elevadas e irregulares e elevações da pressão arterial. O fluxo sanguíneo cerebral e o consumo de oxigênio atingem os valores mais altos, além de ocorrer aumento da temperatura cerebral. A atividade mental intensa do sono REM em humanos é associada aos sonhos, que são relatados por aproximadamente 80% dos indivíduos acordados desse estado do sono. Uma definição simplificada deste estado seria o cérebro ativado em um corpo paralisado.³

O sono REM se alterna com o NREM em intervalos que variam de 70 a 110 minutos. Cada sequência NREM-REM forma um ciclo de sono que se repete de 4 a 6 vezes por noite, dependendo do período total de sono. De maneira geral, em um adulto jovem normal, a evolução do sono se dá da seguinte forma: o indivíduo passa da vigília relaxada para o estágio 1 e, em seguida, para o estágio 2; gradualmente, ocorre o aprofundamento do sono, com o aparecimento do estágio 3 (sono de ondas lentas), depois de 30 a 45 minutos do começo do sono. O estágio 3 perdura por algum tempo e, a seguir, há superficialização para o estágio 2. Após cerca de 90 minutos do início do sono, surge o primeiro estágio REM, que é tipicamente curto (de 2 a 5 minutos) e que delimita o final do primeiro ciclo do sono. Tem início, então, o segundo ciclo, marcado pelo reaparecimento

do estágio 2 e subsequente recorrência dos estágios. Apesar da semelhança, os ciclos do sono apresentam algumas características específicas no decorrer da noite. Geralmente, o estágio 3 ocorre em grandes quantidades nos primeiros ciclos, diminuindo gradativamente, até a completa ausência no último terço da noite. Em contraste, observa-se um aumento progressivo do sono REM durante a noite, podendo atingir 30 a 45 minutos de duração nos últimos ciclos.³

Para demonstrar a distribuição e a proporção dos estágios do sono, utiliza-se o hipnograma, (**Figura 1**), ou seja, um gráfico desenhado com base no registro polissonográfico de uma noite de sono.

Uma noite de sono normal é frequentemente interrompida por movimentos corporais e pequenos despertares que não são, normalmente, lembrados no dia seguinte. Estes despertares geralmente ocupam menos de 5% do tempo total do sono. Durante uma noite de sono, num adulto jovem normal, observa-se a seguinte distribuição: o sono NREM ocupa entre 75 e 80% do tempo de sono sendo que o estágio 1 ocupa entre de 2 a 5%, o estágio 2 varia de 45 a 55%, o estágio 3 entre 15 a 20%, e o sono REM entre 20 e 25%. A distribuição dos estágios do sono pode ser modificada por fatores como, por exemplo, a idade, o ritmo circadiano, a temperatura corporal, o uso de medicamentos e alguns dos transtornos do sono.^{3;47}

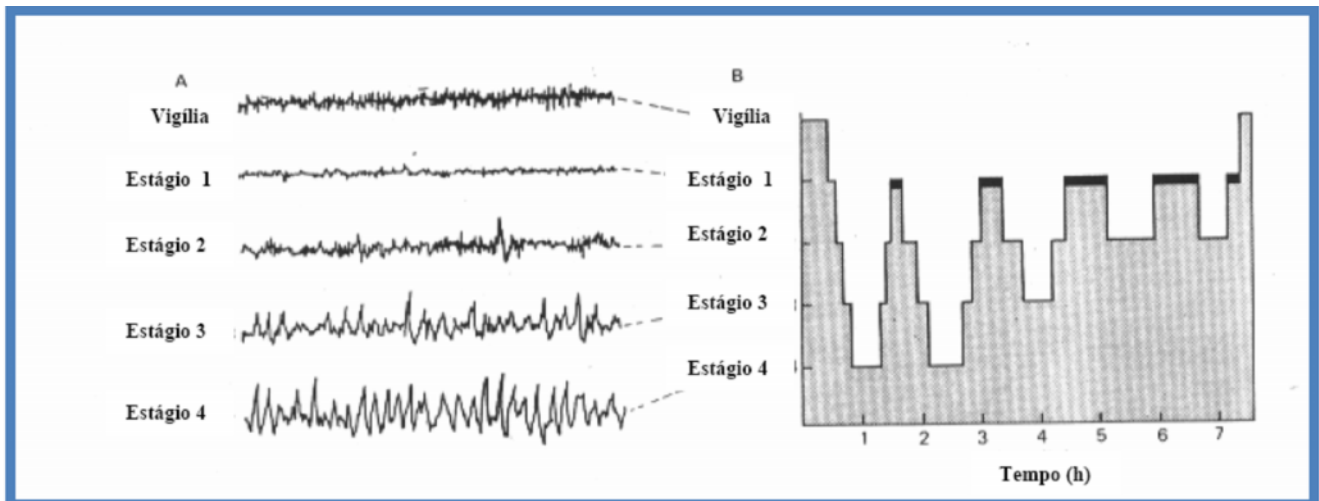


Figura 1. Hipnograma de adulto jovem. O Estágio 1 e o sono REM (*em preto*) estão representados no mesmo nível, devido a seus padrões de EEG serem muito semelhantes. Atualmente, os estágios 3 e 4 foram agrupados em estágio 3.

Fonte: Adaptado de Denis Kelly. In: Kandel ER, Schwartz JH. Principles of Neural Science. 2nd Ed (Hardcover); 1985.

2.3 Regulação do Sono

O sono é regulado primariamente por dois processos – circadiano e homeostático. O processo circadiano envolve um relógio interno de aproximadamente 24 horas, que está localizado no núcleo supraquiasmático do hipotálamo e tem como função regular o tempo de sono e consolidar o ciclo sono-vigília. A luz, a atividade física e a melatonina produzida pela glândula pineal são os principais agentes sincronizadores deste marcapasso circadiano. O processo homeostático depende da duração da vigília prévia e da qualidade e duração dos episódios de sono. Este mecanismo controla o acúmulo de sono devido e a sua recuperação, ou seja, aumenta a propensão ao sono quando ele está reduzido ou ausente e diminui a propensão em resposta ao excesso de sono.⁴⁹

O ritmo circadiano e o controle homeostático são os maiores determinantes do ciclo

sono-vigília. Embora o mais evidente ritmo circadiano em humanos seja o ciclo sono-vigília, outros parâmetros comportamentais e fisiológicos, como temperatura corporal, secreção de hormônios, função cardiopulmonar, desempenho cognitivo e humor, também exibem ritmicidade circadiana.⁵⁰

2.4 Funções Fisiológicas e Sono

Importantes funções fisiológicas estão relacionadas ao sono. A secreção do hormônio do crescimento (GH) e da prolactina é marcadamente aumentada durante o sono, enquanto a liberação do cortisol e da tireotrofina (TSH) está inibida. Dessa forma, despertares interrompendo o sono inibem a secreção noturna do GH e da prolactina e estão associados com concentrações aumentadas de cortisol e TSH. O eixo gonadotrófico também é influenciado pelo sono e, de forma recíproca, os esteroides gonadais afetam a qualidade do sono. Efeitos moduladores do sono não estão limitados aos hormônios do eixo hipotálamo-pituitária. Eles também são observados para os hormônios que controlam o metabolismo dos carboidratos, o apetite e o balanço hidroeletrolítico.⁵¹

Durante o sono, há uma flutuação dinâmica no ritmo cardíaco, pressão arterial sanguínea, fluxo arterial coronariano e ventilação. Isto se deve à ligação entre as estruturas centrais e a função cardiorrespiratória. A pressão sanguínea diminui durante o sono, principalmente durante o estágio 3 do sono NREM. O sono NREM é associado com relativa estabilidade autonômica e coordenação funcional entre a ventilação, contratilidade miocárdica e manutenção da pressão arterial. Ao contrário, durante o sono REM, variações na atividade simpática e parassimpática provocam acelerações e pausas no ritmo cardíaco. Enquanto essas perturbações na atividade do sistema autonômico são bem toleradas em indivíduos normais, aqueles com doença cardíaca podem apresentar risco durante o sono REM, com potencial para desencadear arritmias cardíacas e infarto do miocárdio. Quanto à

ventilação, é observado um padrão regular no sono NREM, enquanto que no sono REM, observa-se irregularidade tanto na amplitude quanto na frequência respiratória.⁵²

Até o presente momento, a função do sono ainda não está completamente esclarecida, mas, sabe-se que serve para restaurar os níveis normais de atividade e o “equilíbrio” normal entre as diferentes partes do sistema nervoso central, além de estar envolvido com a conservação do metabolismo energético, com a cognição, com a termorregulação, com a maturação neural e a saúde mental.⁵³

O sono de ondas lentas (estágio 3 do sono NREM) estaria associado à restauração da função somática geral (recuperação física), enquanto o sono REM seria responsável pela restauração da função mental ou psíquica (recuperação cognitiva e de memória).⁵⁴

Alguns estudos demonstraram que os processos de memorização e de raciocínio lógico podem estar comprometidos se houver privação de sono ou mesmo um sono de má qualidade, pois informações aprendidas são mais eficientemente memorizadas, após um período adequado de sono e é, possivelmente, durante o estágio de sono REM que são consolidadas a longo prazo, algumas informações memorizadas a curto prazo.⁵⁵

2.5 Polissonografia

As queixas com relação ao sono são muito comuns na prática médica diária. A avaliação adequada dos transtornos do sono pode, muitas vezes, necessitar de exames complementares, como a Polissonografia (PSG), que permite uma avaliação objetiva, tanto do sono normal quanto do alterado.

A PSG de noite inteira, realizada no laboratório do sono, é o método padrão-ouro para o diagnóstico de grande parte dos transtornos do sono. Permite o registro simultâneo de diversas variáveis fisiológicas durante o sono, tais como EEG, EOG, EMG do mento e membros, eletrocardiograma (ECG), fluxo aéreo (nasal e oral), esforço respiratório

(torácico e abdominal) e medidas dos gases sanguíneos (saturação de oxigênio; concentração de dióxido de carbono) (**Figura 2**). Podem estar disponíveis para registro outros parâmetros, tais como a posição corporal, medidas de pressão esofágica, ronco e derivações suplementares de EEG, entre outros. Estas variáveis fisiológicas são monitorizadas durante a noite com uma duração média de 6 a 8 horas, de acordo com a elaboração de um programa de registro, definido previamente e baseado nos dados clínicos do paciente e nos métodos de registro disponíveis no laboratório.⁵⁶

O estagiamento do sono é baseado no padrão de ondas cerebrais, na atividade muscular do mento e no EOG analisados a cada período de 20 segundos a 2 minutos, que são denominados "época". (**Figura 3**) O estagiamento, assim como a caracterização de todos os eventos (respiratórios, motores, cardíacos, etc.) que ocorrem durante o sono, segue normas internacionais,⁵⁷ possibilitando uma uniformização entre os diferentes centros.



Figura 2. Paciente sendo preparado para a realização do exame de polissonografia no Laboratório do Sono do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA), com eletrodos de superfície posicionados. Fonte: arquivo do autor.

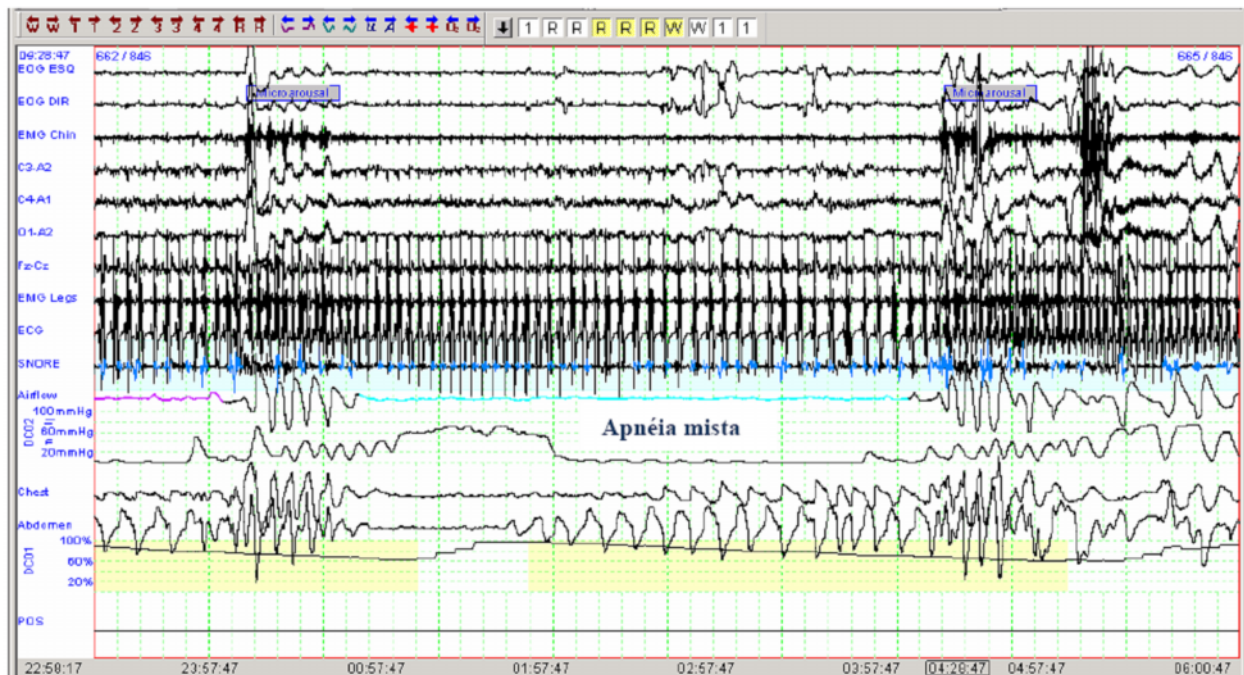


Figura 3. Registro polissonográfico de uma “época” de 2 minutos. O paciente apresenta apneia mista, caracterizada por cessação de fluxo aéreo (verde), seguida por período de dessaturação e microdespertar.

Fonte: arquivo do autor.

2.3 O SONO NA FIBROSE CÍSTICA

Os pacientes com FC apresentam vários fatores que podem predispor-los a ter má qualidade do sono e distúrbios respiratórios durante o sono como tosse, efeitos adversos de medicamentos, obstrução das vias aéreas superior e inferior, hipóxia e prejuízo nas trocas gasosas.⁴

Tosse noturna, fragmentação do sono, redução da eficiência e da qualidade do sono e hipoxemia noturna têm sido documentados em pacientes com FC.⁴⁻⁹ Tem sido proposto que repetido episódios de dessaturação durante o sono agiriam como um estímulo para o desenvolvimento de HP e insuficiência ventricular direita, uma complicação que é associada com um prognóstico ruim.¹⁰ Além disso, a hipoxemia noturna e o sono fragmentado nestes indivíduos têm sido associados com prejuízo neurocognitivo, sonolência excessiva diurna e piora na qualidade de vida.¹¹ Ademais, pequenos estudos não controlados e um recente ensaio clínico randomizado com uso de ventilação não invasiva em pacientes com FC e hipoxemia noturna mostraram resultados positivos em termos de melhora dos sintomas e da capacidade de exercício.⁵⁸⁻⁶⁰

Desta forma, os distúrbios do sono são importantes e precisam ser estudados nos pacientes com FC. Além disso, é fundamental podermos prever com confiabilidade quais são os pacientes predispostos a apresentar dessaturação durante o sono já que isso poderia influenciar o momento de início do tratamento visando corrigir a dessaturação noturna e com isso reduzir o impacto sobre o sistema cardiovascular e também melhorar os sintomas diurnos e a qualidade de vida desses pacientes.

Mecanismos de dessaturação no sono

Em indivíduos hígidos, normalmente ocorre durante o sono uma pequena redução na ventilação em torno de 10-15%, sendo mais pronunciada no sono REM em relação ao

sono NREM.^{61;62} A redução na ventilação ocorre devido a uma redução no *drive* respiratório durante o sono pela perda do estímulo respiratório voluntário da vigília associado a um aumento na resistência das vias áreas superiores durante o sono.⁶¹ Estudos têm demonstrado que a hipoventilação fisiológica durante o sono ocorre principalmente por uma significativa redução no volume de ar corrente (VAC) com consequente redução do volume-minuto (V_1).^{61;63} Como consequência, mesmo em indivíduos hígidos é normal ocorrer durante o sono uma pequena queda na saturação da oxihemoglobina e uma mínima elevação do dióxido de carbono (CO_2) que não têm qualquer implicação clínica. Contudo, as pequenas alterações observadas na ventilação e nas trocas gasosas que normalmente ocorrem durante o sono podem ser muito potencializadas na presença de uma pneumopatia subjacente resultando em significativa dessaturação da oxihemoglobina e hipercapnia, principalmente durante o sono REM (**Figura 4**).^{8;63;64} Outro fator potencialmente implicado na dessaturação noturna é a redução na capacidade residual funcional (CRF) observada durante o sono, ocasionando o fechamento precoce das vias aéreas em regiões pulmonares dependentes com consequente desequilíbrio na relação ventilação/perfusão.⁶⁵

Milross et al.⁵⁹ mediram a ventilação durante o sono de 13 pacientes com FC e documentação prévia de dessaturação noturna por meio de um pneumotacógrafo acoplado a uma máscara nasal. Em concordância com estudos prévios,^{63;64} observaram em relação à vigília uma queda expressiva do VAC (até 40% em alguns pacientes) que não foi compensada pelo aumento da frequência respiratória durante o sono, ocasionando significativa redução no volume-minuto durante o sono. Usando a mesma metodologia, Becker et al.⁶³ mediram a ventilação durante o sono de pacientes com diferentes causas para a dessaturação noturna (doença pulmonar obstrutiva crônica – DPOC, FC, doença neuromuscular e síndrome da hipoventilação-obesidade). Em média, observaram uma redução no volume-minuto de 21% no sono NREM e de 39% no sono REM em relação aos valores da vigília, independente da doença subjacente. Este decréscimo foi principalmente

devido a redução no VAC já que houve apenas pequenas mudanças na frequência respiratória. Em suma, embora não se possa excluir a possibilidade de que o desequilíbrio na relação ventilação/perfusão contribua para a dessaturação durante o sono, a hipoventilação tem sido mostrada como o principal fator levando à hipoxemia noturna nos pacientes com FC. Desta forma, o tratamento da hipoventilação noturna (por exemplo, com ventilação não invasiva) pode ser uma importante estratégia terapêutica nestes pacientes.

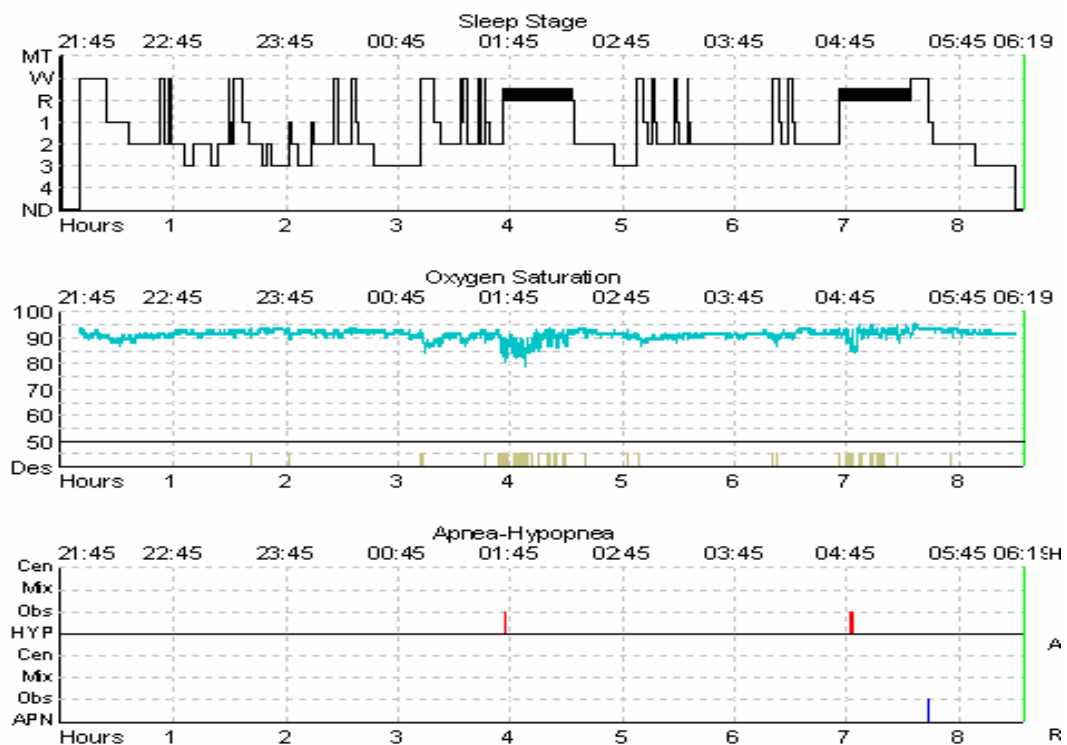


Figura 4. Dessaturação (linha azul) durante o sono REM desacompanhada de eventos respiratórios (apnéias ou hipopnéias) em paciente com FC. Fonte: arquivo do autor.

Preditores de dessaturação no sono

Atualmente, ainda restam dúvidas sobre os preditores de dessaturação durante o sono em pacientes adultos com FC. Parâmetros de função pulmonar, SpO₂ em vigília e escores clínicos de severidade da doença têm sido sugeridos como potenciais preditores.⁶⁶⁻

⁶⁸ Embora a hipoxemia noturna seja considerada comum e sua identificação relevante no manejo da FC, consensos ou diretrizes sobre o assunto não são disponíveis. Até o momento, estudos investigando preditores de dessaturação noturna têm apresentado uma série de limitações: amostras pequenas; não inclusão de adultos; limitados a pacientes com doença moderada a grave; não exclusão de pacientes com hipoxemia em vigília; não utilização de polissonografia como método para avaliar o sono impossibilitando a avaliação da arquitetura do sono e a adequada mensuração dos distúrbios respiratórios. Uma revisão recente⁴ concluiu que estudos adicionais são necessários em pacientes com FC e um amplo espectro de severidade da doença para permitir determinar melhor se exames e avaliações diurnas podem prever quando pacientes com FC apresentarão distúrbios respiratórios durante o sono.

3. JUSTIFICATIVA

Os pacientes com FC comumente apresentam pronunciadas alterações em vias aéreas inferiores, obstrução crônica de vias aéreas superiores, tosse noturna e uso de múltiplas medicações. Sendo assim, estão predispostos a apresentar diminuição da qualidade do sono e distúrbios respiratórios durante o sono. Contudo, estudos sobre o assunto são escassos na literatura e apresentam limitações metodológicas.^{5-7;11;66;67}

Dessa forma, o estudo do sono nos pacientes adultos com FC é ainda um campo em aberto, mas de grande importância clínica para esses pacientes visto que alterações durante o sono, como a dessaturação da oxihemoglobina, podem ter repercussão na qualidade de vida e na gênese de complicações como a hipertensão pulmonar.

Assim, este estudo justifica-se pela necessidade clínica de caracterizar, definir a prevalência e determinar preditores dos transtornos do sono em pacientes adultos com FC visando melhorar o seu manejo e prevenir possíveis complicações.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Estudar os transtornos do sono em pacientes com FC acompanhados em um programa para adultos.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Avaliar os achados polissonográficos dos pacientes adultos com FC e compará-los com controles saudáveis pareados por sexo e idade;
- Comparar os escores de qualidade do sono e de sonolência diurna dos pacientes com FC com os controles;
- Determinar a prevalência de dessaturação noturna nos pacientes com FC;
- Determinar preditores de dessaturação noturna nos pacientes com FC;
- Estabelecer associações entre a gravidade da dessaturação noturna nos pacientes com FC e a presença de HP.

5. PACIENTES E MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO

Estudo transversal, com coleta de dados de forma prospectiva.

5.2 POPULAÇÃO

Pacientes atendidos pela Equipe de Adolescentes e Adultos com FC do HCPA, que no período do estudo contava com 65 pacientes em acompanhamento. Dos 65 pacientes, 6 deles recusaram participar do estudo e 8 não preencheram critérios de inclusão/exclusão, sendo então a amostra constituída por 51 pacientes com FC.

O diagnóstico de FC foi baseado na presença de uma ou mais características fenotípicas mais a evidência laboratorial de anormalidade na produção da proteína reguladora da condutância transmembrana da FC (CFTR), documentada por concentrações elevadas de cloro no suor (teste do suor), ou evidências de mutações conhecidas como causa de FC em cada um dos genes da CFTR (genotipagem). Essas informações foram obtidas em registro de base de dados desenvolvido pela equipe multidisciplinar de FC.⁶⁹

O grupo controle foi constituído de pessoas hígdas recrutadas do corpo de funcionários do hospital, sem queixas relacionadas ao sono e sem história de uso de medicações, que foram pareadas por sexo e idade obedecendo a uma proporção de 1 controle para cada 2 casos.

5.3 AMOSTRA

5.3.1 Cálculo do tamanho da amostra

Considerando a dessaturação no sono como o principal fator em estudo, o cálculo do tamanho amostral foi baseado em estudo prévio⁶⁶ que avaliou a dessaturação noturna em pacientes com FC que apresentavam VEF₁ médio de 55,7% (semelhante ao do nosso

grupo de pacientes). Nesse estudo verificou-se que 38,5% dos pacientes apresentaram dessaturação durante o sono. Desse modo, para fins de detectar uma proporção de dessaturação noturna de $40 \pm 15\%$ com um intervalo de confiança de 95%, estimamos precisar de 50 pacientes.

Para fins de detectar diferenças de 0,85 desvios-padrões entre as médias dos parâmetros clínicos dos grupos de pacientes fibrocísticos com e sem dessaturação no sono, considerando uma prevalência de dessaturação no sono de 33%, um poder de 80% e um nível de significância de 5%, estimou-se uma amostra de 50 pacientes.

5.3.2 Critérios de Inclusão

- Idade 16 anos;
- Estabilidade clínica da doença definida por pelo menos 30 dias sem internação e sem modificação em seu tratamento de manutenção;
- Assinatura do termo de consentimento pós-informação

5.3.3 Critérios de Exclusão

- Doença cardíaca primária conhecida (Ex: cardiopatia congênita);
- Doença neurológica conhecida;
- Uso de drogas antiepilépticas ou sedativas;
- Uso de oxigênio domiciliar;
- SpO₂ em vigília em posição sentada <90%;
- Gravidez.

5.3.4 Coletas de Dados

A coleta de dados foi realizada por uma mesma pessoa (bolsista de iniciação científica), previamente treinada. Foi realizado o preenchimento de uma folha de coleta de dados padronizada (**Anexo 1**).

5.4 LOGÍSTICA

Este estudo foi realizado no HCPA, um hospital geral, ligado à UFRGS, atualmente com cerca de 750 leitos. Os pacientes e controles foram recrutados para a pesquisa entre junho de 2007 e dezembro de 2009.

Todos os pacientes com FC e os controles foram submetidos a uma avaliação clínica e nutricional e responderam a questionários relacionados à qualidade do sono e sonolência diurna antes da realização da polissonografia (PSG) de noite inteira. Além disso, cada paciente com FC realizou no dia subsequente a polissonografia, os seguintes exames, nesta ordem: espirometria, radiograma de tórax, ecocardiografia com Doppler a cores, teste de caminhada de 6 minutos (TC6M). Os exames foram interpretados sempre pelos mesmos profissionais e estes eram cegos à condição clínica e funcional dos pacientes.

5.5 MEDIDAS E INSTRUMENTOS

Escore Clínico

O escore utilizado para a avaliação clínica dos pacientes com FC foi o de Shwachman-Kulczycki⁷⁰ sendo sempre realizado no ambulatório por um membro graduado da equipe (Dalcin, PTR). Este sistema de avaliação clínica considera quatro diferentes características (atividade geral, exame físico, nutrição e achados radiológicos do tórax), sendo cada uma delas pontuadas em uma escala de 5 a 25 pontos (melhor desempenho, maior pontuação), sendo que um escore final de 100 pontos representaria o paciente em ótima condição clínica (**Anexo 2**).

Escore radiológico

O exame radiológico convencional do tórax nas incidências frontal e perfil foi

realizado em todos os pacientes com FC. A interpretação dos exames radiológicos foi realizada por membro graduado da pesquisa (Menna Barreto, SS), sem vínculo assistencial com os pacientes e cegado as suas condições clínicas. Foi utilizado o sistema de escore radiológico de Brasfield⁷¹. Foram assinaladas pontuações, conforme grau crescente de gravidade, para cada uma das seguintes características: alçapamento de ar (0 a 4), marcas lineares (0 a 4), lesões cístico-nodulares (0 a 4), lesões extensas do espaço aéreo (0, 3 ou 5) e gravidade geral (0 a 5). O escore total foi obtido através do cálculo: 25 - total de pontos assinalados nas cinco características examinadas, de modo que quanto menor o escore final, maior o comprometimento radiológico. (**Anexo 3**).

Espirometria

A espirometria foi realizada na Unidade de Fisiologia Pulmonar do Serviço de Pneumologia do HCPA com o paciente em posição sentada, utilizando um espirômetro digital (Jaeger-v4.31; Jaeger; Würzburg, Alemanha) dentro dos critérios de aceitabilidade técnica das Diretrizes para Testes de Função Pulmonar da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.⁷² Três sucessivas curvas expiratórias forçadas foram realizadas, antes e após uso de broncodilatador, sendo registrada a com valores maiores. Foram registrados os valores, após uso de broncodilatador, da capacidade vital forçada (CVF) em litros e em percentagem do previsto, do volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) em litros e em percentagem do previsto e da relação VEF₁/CVF em valor absoluto e em percentagem do previsto. Para expressar as variáveis funcionais pulmonares em percentagem do previsto para sexo, idade e altura foram utilizados nomogramas para tal fim.⁷³

Teste de caminhada de seis minutos

Todos os pacientes com FC foram submetidos a um teste de caminhada de 6 minutos (TC6M), realizado sempre pelo mesmo fisioterapeuta. A distância que o paciente

foi capaz de percorrer em 6 minutos foi determinada em um corredor com 30 metros de comprimento, seguindo um protocolo padronizado.⁷⁴ A saturação periférica de oxigênio (SpO₂) foi registrada no início e imediatamente ao final do TC6M, através de um oxímetro de pulso (NPB-40; Nellcor Puritan Bennett; Pleasanton; USA). Uma diferença 4% entre a SpO₂ inicial e final foi considerada como dessaturação significativa.

Ecocardiograma

Todos os pacientes com FC incluídos no estudo foram submetidos a um ecocardiograma transtorácico modo-M, bidimensional, com Doppler (ATL-HDI 5000; Philips; Bothell, WA). O estudo ecocardiográfico foi realizado a partir da padronização das janelas paraesternal, apical e subcostal com o paciente em repouso na posição semi-supina em decúbito lateral esquerdo, por um único observador cegado para o estado clínico do paciente. As medidas ecocardiográficas foram executadas de acordo com as recomendações da Sociedade Americana de Cardiologia.⁷⁵ A velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) foi avaliada pelo refluxo sanguíneo através da válvula tricúspide em cada contração do ventrículo direito, a partir do corte apical paraesternal das quatro câmaras sendo que um mínimo de cinco complexos sequenciais foi registrado. O pico da VRT foi usado para estimar o gradiente sistólico da pressão com o uso da equação modificada de Bernoulli [$4 \times (TRV)^2$]. A pressão do átrio direito foi estimada através do grau de colapsabilidade da veia cava inferior durante a inspiração, conforme previamente descrito.⁷⁶ O gradiente de regurgitação tricúspide e a pressão atrial direita foram somados para gerar a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). Se o gradiente de regurgitação tricúspide não pode ser obtido, a PSAP não foi relatada. O tempo de aceleração do fluxo sistólico do ventrículo direito-artéria pulmonar (TAS) foi calculado, a partir do traçado de fluxo anterógrado pulmonar, como o intervalo entre o início do fluxo na artéria pulmonar e a velocidade do pico de fluxo. A dimensão do ventrículo direito (DVD) foi medida no final

da diástole a partir dos traços do modo M.

Para fins de análise, a hipertensão pulmonar (HP) foi definida como uma PSAP > 35 mmHg, conforme definição de estudos anteriores.⁷⁷

Questionários de Sono

Todos os participantes (pacientes e controles) incluídos no estudo completaram o Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) e a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) antes da realização da polissonografia (**Anexos 4 e 5**). O PSQI é um questionário autoadministrado que mensura a qualidade do sono durante o último mês. Um escore global do PSQI >5 pontos indica que a pessoa apresenta um sono de má qualidade.⁷⁸ A ESE é um questionário autoadministrado, confiável e validado que mede a sonolência diurna em adultos. Indivíduos com um escore >10 pontos são considerados com sonolência excessiva.⁷⁹ Ambos os questionários foram validados e adaptados para a língua portuguesa do Brasil.^{80;81}

Polissonografia

Todos os pacientes com FC e controles realizaram uma PSG de noite inteira (Neurofax EEG 9100; Nihon-Kohden; Tokyo, Japan) no Laboratório do Sono do HCPA, que incluiu eletroencefalograma (2 canais frontais, 2 canais centrais e 2 occipitais), eletromiograma submentoniano e tibial anterior bilateral, eletrooculograma, fluxo aéreo através da cânula nasal e termistor oronasal, medida de esforço respiratório através de cintas torácica e abdominal, sensor de ronco, detector de posição e oximetria de pulso. O CO₂ exalado ao final da expiração (EtCO₂) foi também monitorado continuamente durante a noite por meio de um capnógrafo (Oxicap 4700, Ohmeda; Boulder, CO).

Os valores de SpO₂ e EtCO₂ em vigília foram estimados pelo cálculo da média destes valores, em situação de repouso e posição sentada, durante um período de 5 minutos antecedendo ao início da polissonografia. O escore dos estágios do sono, dos

microdespertares e dos eventos respiratórios durante o sono foi realizado de acordo com os critérios da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM).⁵⁷

Neste estudo, consideramos a dessaturação durante o sono significativa quando houvesse uma SpO₂ durante o sono <90% por 5 minutos com um nadir <85%, baseados em trabalhos prévios que estudaram dessaturação noturna em doença pulmonar obstrutiva crônica^{82;83} e na Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (ICSD-2) proposta pela AASM.⁸⁴

A hipoventilação durante o sono foi definida como uma elevação de pelo menos 10 mmHg no EtCO₂ durante o sono em comparação com os valores da vigília em posição supina, conforme recomendado pela AASM.⁵⁷

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados foram digitados em base de dados no programa Microsoft® Excel 2003, sendo processados e analisados com auxílio do programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 18.0.

As variáveis quantitativas com distribuição normal foram apresentadas como média \pm desvio padrão (DP), e as com distribuição assimétrica como mediana e intervalo interquartil. As variáveis categóricas foram expressas como percentual.

As diferenças entre as médias foram comparadas utilizando o teste *t* de Student para amostras independentes (distribuição normal) ou o teste U de Mann-Whitney (distribuição assimétrica). O teste de Qui-quadrado foi usado para comparar proporções.

O coeficiente de correlação linear de Pearson foi calculado para determinar a relação entre variáveis contínuas. Foi realizada a regressão de Poisson com análise robusta de variância, controlada para idade e sexo, utilizando as variáveis independentes associadas significativamente com dessaturação no sono para avaliar se parâmetros

clínicos, de exercício e ecocardiográficos poderiam predizer se os pacientes com FC iriam dessaturar ou não durante o sono. Foram incluídas na regressão de Poisson as variáveis relevantes e não colineares com significância ($p < 0,10$) na análise univariada.

A variável selecionada ou combinação de variáveis selecionadas na regressão de Poisson foi submetida à *curva receiver operating characteristic* (ROC) para determinar o ponto de corte que maximizava o valor preditivo. Então, sensibilidade, especificidade e valores preditivos foram calculados para diferentes pontos de corte da variável identificada (SpO_2 em vigília) para predizer dessaturação no sono.

Em todas as análises, um valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo e todos os testes utilizados foram bicaudais.

5.7 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

O projeto de pesquisa número 07-171, que contemplou a avaliação dos dados utilizados nesse estudo, foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre.

Todos os participantes deste estudo receberam informações detalhadas a respeito da pesquisa à qual foram submetidos e tiveram todas as suas dúvidas esclarecidas pela equipe envolvida. Foi obtido termo de consentimento pós-informação de todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos (**Anexo 6**) ou dos responsáveis nos pacientes com idade menor que 18 anos (**Anexo 7**).

Os pacientes foram certificados de que a qualquer momento poderiam modificar a sua decisão em participar da pesquisa, sem qualquer prejuízo ao tratamento na instituição, bem quanto à garantia da confidencialidade dos dados.

6. REFERÊNCIAS

- (1) Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361(9358):681-689.
- (2) Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125(1 Suppl):1S-39S.
- (3) Carskadon MA, Dement W. Normal human sleep: an overview. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2005: 13-23.
- (4) Milross MA, Piper AJ, Dobbin CJ et al. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. *Sleep Med Rev* 2004; 8(4):295-308.
- (5) Bradley S, Solin P, Wilson J et al. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116(3):647-654.
- (6) Jankelowitz L, Reid KJ, Wolfe L et al. Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency. *Chest* 2005; 127(5):1593-1599.
- (7) Milross MA, Piper AJ, Norman M et al. Subjective sleep quality in cystic fibrosis. *Sleep Med* 2002; 3(3):205-212.
- (8) Stokes DC, McBride JT, Wall MA et al. Sleep hypoxemia in young adults with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1980; 134(8):741-743.
- (9) Van der Giessen L, Loeve M, de JJ et al. Nocturnal cough in children with stable cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44(9):859-865.
- (10) Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z et al. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest* 1999; 115(5):1321-1328.
- (11) Dancey DR, Tullis ED, Heslegrave R et al. Sleep quality and daytime function in adults with cystic fibrosis and severe lung disease. *Eur Respir J* 2002; 19(3):504-510.
- (12) Ackerman MJ, Clapham DE. Ion channels--basic science and clinical disease. *N Engl J Med* 1997; 336(22):1575-1586.
- (13) Barasch J, al-Awqati Q. Defective acidification of the biosynthetic pathway in cystic fibrosis. *J Cell Sci* 1993; 17(Suppl):229-233.
- (14) Rowe SM, Miller S, Sorscher EJ. Cystic fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 352(19):1992-2001.
- (15) Rosenstein BJ. What is a cystic fibrosis diagnosis? *Clin Chest Med* 1998; 19(3):423-41.
- (16) Anderson DH. Cystic fibrosis of the pancreas and its relation to celiac disease: a clinical and pathological study. *Am J Dis Child* 1938; 56:344.

- (17) Cystic Fibrosis Foundation Patient Registry. 2008 Annual Data Report. Bethesda, Maryland: Cystic Fibrosis Foundation, 2009
- (18) Orenstein, Stern, Rosenstein. Cystic fibrosis. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000
- (19) Hodson ME, Geddes DM, Bush A. Cystic fibrosis. 3rd ed ed. London: Hodder Arnold, 2007
- (20) Müller NL. Radiologic diagnosis of diseases of the chest. Philadelphia: W.B. Saunders Co, 2001
- (21) Yankaskas JR, Knowles MR. Cystic fibrosis in adults. Philadelphia: Lippincott-Raven, 1999
- (22) Rosenstein BJ, Cutting GR. The diagnosis of cystic fibrosis: a consensus statement. Cystic Fibrosis Foundation Consensus Panel. *J Pediatr* 1998; 132(4):589-595.
- (23) Karczeski BA, Cutting GR. Diagnosis of cystic fibrosis, CFTR-related disease and screening. *Progress in Respiratory Research* 2006; 34:69-76.
- (24) Groman JD, Meyer ME, Wilmott RW et al. Variant cystic fibrosis phenotypes in the absence of CFTR mutations. *N Engl J Med* 2002; 347(6):401-407.
- (25) Groman JD, Karczeski B, Sheridan M et al. Phenotypic and genetic characterization of patients with features of "nonclassic" forms of cystic fibrosis. *J Pediatr* 2005; 146(5):675-680.
- (26) Mekus F, Ballmann M, Bronsveld I et al. Cystic-fibrosis-like disease unrelated to the cystic fibrosis transmembrane conductance regulator. *Hum Genet* 1998; 102(5):582-586.
- (27) Chmiel JF, Drumm ML, Konstan MW et al. Pitfall in the use of genotype analysis as the sole diagnostic criterion for cystic fibrosis. *Pediatrics* 1999; 103(4 Pt 1):823-826.
- (28) Bush A, Alton EFWF, Davies JC, Griesenbach U, Jaffe A, editors. Cystic fibrosis in the 21st century. London, UK: Karger, 2006.
- (29) Gilljam M, Ellis L, Corey M et al. Clinical manifestations of cystic fibrosis among patients with diagnosis in adulthood. *Chest* 2004; 126(4):1215-1224.
- (30) McWilliams TJ, Wilsher ML, Kolbe J. Cystic fibrosis diagnosed in adult patients. *N Z Med J* 2000; 113(1102):6-8.
- (31) Widerman E, Millner L, Sexauer W et al. Health status and sociodemographic characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. *Chest* 2000; 118(2):427-433.
- (32) Lemos ACM, Matos E, Franco R et al. Fibrose cística em adultos: aspectos clínicos e espirométricos. *J Bras Pneumol* 2004; 30(1):9-13.

- (33) Paschoal IA, de O, V, Bertuzzo CS et al. Cystic fibrosis in adults. *Lung* 2007; 185(2):81-87.
- (34) De BK, Wilschanski M, Castellani C et al. Cystic fibrosis: terminology and diagnostic algorithms. *Thorax* 2006; 61(7):627-635.
- (35) Ramsey BW. Management of pulmonary disease in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1996; 335(3):179-188.
- (36) Noone PG, Knowles MR. Standard therapy of cystic fibrosis lung disease. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. *Cystic fibrosis in adults*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 145-173.
- (37) Marshall BC, Samuelson WM. Basic therapies in cystic fibrosis. Does standard therapy work? *Clin Chest Med* 1998; 19(3):487-504.
- (38) Gibson RL, Burns JL, Ramsey BW. Pathophysiology and management of pulmonary infections in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168(8):918-951.
- (39) Yankaskas JR, Fernald GW. Adult social issues. In: Yankaskas JR, Knowles MR, editors. *Cystic fibrosis in adults*. Philadelphia: Lippincott-Raven Publishers, 1999: 465-476.
- (40) Doring G, Meisner C, Stern M. A double-blind randomized placebo-controlled phase III study of a *Pseudomonas aeruginosa* flagella vaccine in cystic fibrosis patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104(26):11020-11025.
- (41) Boyd AC. Gene and stem cell therapy. *Prog Respir Res* 2006; 34:221-229.
- (42) Sueblinvong V, Suratt BT, Weiss DJ. Novel therapies for the treatment of cystic fibrosis: new developments in gene and stem cell therapy. *Clin Chest Med* 2007; 28(2):361-379.
- (43) Wang X, Willenbring H, Akkari Y et al. Cell fusion is the principal source of bone-marrow-derived hepatocytes. *Nature* 2003; 422(6934):897-901.
- (44) Kryger MH, Roth T, Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine*. 4th ed ed. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2005
- (45) Dement W. History of sleep physiology and medicine. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2005: 1-12.
- (46) Aserinsky E, Kleitman N. Regularly occurring periods of eye motility, and concomitant phenomena, during sleep. *Science* 1953; 118(3062):273-274.
- (47) Da Silva RS. Introdução ao Estagiamento do Sono Humano. *Braz J Epilepsy Clin Neurophysiol* 1996; 3(2):187-199.
- (48) Roth T, Roehrs T. Sleep organization and regulation. *Neurology* 2000; 54(5 Suppl 1):S2-S7.

- (49) Lu BS, Zee PC. Circadian rhythm sleep disorders. *Chest* 2006; 130(6):1915-1923.
- (50) Tobler I. Phylogeny of Sleep Regulation. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and Practice of Sleep Medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2005: 77-90.
- (51) Van Cauter E. *Endocrine Physiology. Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2005: 266-282.
- (52) Orem J. Physiology in sleep. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, editors. *Principles and practice of sleep medicine*. Philadelphia, PA: Elsevier/Saunders, 2005: 185-317.
- (53) Vassalli A, Dijk DJ. Sleep function: current questions and new approaches. *Eur J Neurosci* 2009; 29(9):1830-1841.
- (54) Roehrs T, Roth T. Sleep-wake state and memory function. *Sleep* 2000; 23 Suppl 3:S64-S68.
- (55) Siegel JM. The REM sleep-memory consolidation hypothesis. *Science* 2001; 294(5544):1058-1063.
- (56) Chesson AL, Jr., Ferber RA, Fry JM et al. The indications for polysomnography and related procedures. *Sleep* 1997; 20(6):423-487.
- (57) Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A et al. *The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- (58) Dobbin CJ, Milross MA, Piper AJ et al. Sequential use of oxygen and bi-level ventilation for respiratory failure in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2004; 3(4):237-242.
- (59) Milross MA, Piper AJ, Norman M et al. Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support: effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(1):129-134.
- (60) Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC et al. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. *Thorax* 2008; 63(1):72-77.
- (61) Douglas NJ, White DP, Pickett CK et al. Respiration during sleep in normal man. *Thorax* 1982; 37(11):840-844.
- (62) White DP, Weil JV, Zwillich CW. Metabolic rate and breathing during sleep. *J Appl Physiol* 1985; 59(2):384-391.
- (63) Becker HF, Piper AJ, Flynn WE et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):112-118.
- (64) Tepper RS, Skatrud JB, Dempsey JA. Ventilation and oxygenation changes during sleep in cystic fibrosis. *Chest* 1983; 84(4):388-393.

- (65) Muller NL, Francis PW, Gurwitz D et al. Mechanism of hemoglobin desaturation during rapid-eye-movement sleep in normal subjects and in patients with cystic fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1980; 121(3):463-469.
- (66) Frangolias DD, Wilcox PG. Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis : clinical, spirometric, and exercise parameters. *Chest* 2001; 119(2):434-441.
- (67) Milross MA, Piper AJ, Norman M et al. Predicting sleep-disordered breathing in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2001; 120(4):1239-1245.
- (68) Versteegh FG, Bogaard JM, Raatgever JW et al. Relationship between airway obstruction, desaturation during exercise and nocturnal hypoxaemia in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1990; 3(1):68-73.
- (69) Kang SH, Piovesan DM, Hoffmann CF et al. Características dos pacientes adolescentes e adultos com fibrose cística do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. *Revista AMRIGS* 2004; 48(3):162-170.
- (70) Shwachman H, Kulczycki LI. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96(1):6-15.
- (71) Brasfield D, Hicks G, Soong S et al. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979; 63(1):24-29.
- (72) Pereira CA. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol* 2002; 28:1-82.
- (73) Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33(4):397-406.
- (74) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111-117.
- (75) Quinones MA, Otto CM, Stoddard M et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15(2):167-184.
- (76) Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990; 66(4):493-496.
- (77) Chemla D, Castelain V, Herve P et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20(5):1314-1331.
- (78) Buysse DJ, Reynolds CF, III, Monk TH et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2):193-213.
- (79) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6):540-545.

- (80) Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS et al. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol* 2009; 35(9):877-883.
- (81) Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med* 2010.
- (82) Fletcher EC, Miller J, Divine GW et al. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mm Hg. *Chest* 1987; 92(4):604-608.
- (83) Fletcher EC, Donner CF, Midgren B et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992; 101(3):649-655.
- (84) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester,IL; American Academy of Sleep Medicine, 2005
- (85) Santos CIS, Ribeiro JD, Ribeiro AF et al. Análise crítica dos escores de avaliação de gravidade da fibrose cística: Estado da arte. *J Bras Pneumol* 2004; 30(3):286-298.

ARTIGO CIENTÍFICO EM LÍNGUA PORTUGUESA

ACHADOS POLISSONOGRÁFICOS E PREDITORES DE DESSATURAÇÃO NO SONO EM PACIENTES ADULTOS COM FIBROSE CÍSTICA

Autores

Christiano Perin ¹, Simone C. Fagundes ¹, Fernanda C. Casarotto ², Antônio F. F. Pinotti ³, Sérgio S. Menna Barreto ^{1,2}, Paulo de Tarso R. Dalcin ^{1,2}.

1) Serviço de Pneumologia / Hospital de Clínicas de Porto Alegre

2) Faculdade de Medicina / Universidade Federal do Rio Grande do Sul

3) Serviço de Cardiologia / Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Endereço para correspondência:

Christiano Perin

Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350 - CEP 90035-903

Porto Alegre, RS, Brasil

e-mail: perinpoa@terra.com.br

* Trabalho realizado no Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brasil.

* **Apoio Financeiro:** Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) e Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

* **Conflitos de interesse:** Os autores declaram não possuir qualquer tipo de conflito de interesse com companhias/organizações dos quais produtos ou serviços possam ter sido discutidos neste artigo.

RESUMO

Introdução: Pacientes com fibrose cística (FC) comumente apresentam pronunciadas alterações em vias aéreas superiores e inferiores, tosse noturna e uso de múltiplas medicações, tornando-os predispostos a apresentar diminuição da qualidade do sono e distúrbios respiratórios durante o sono. Embora a hipoxemia noturna seja considerada comum e sua identificação relevante no manejo da FC, atualmente ainda restam dúvidas sobre os preditores de dessaturação no sono nesta população. **Objetivos:** 1) Avaliar os distúrbios do sono em uma amostra de pacientes adultos com FC comparando-os com controles saudáveis e 2) Determinar os melhores preditores de dessaturação no sono em pacientes com FC e uma saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em vigília >90%. **Métodos:** Estudo transversal onde foram avaliados pacientes adultos com FC estáveis clinicamente e controles saudáveis pareados por idade e sexo. Todos os indivíduos realizaram uma polissonografia de noite inteira e preencheram questionários sobre qualidade do sono. Os pacientes com FC realizaram função pulmonar, teste de caminhada de 6 minutos (TC6M) e ecocardiografia. **Resultados:** Foram avaliados 51 pacientes com FC (idade média de 25,1 ± 6,7 anos e VEF₁ médio de 57,7 ± 24,7% do previsto) e 25 controles saudáveis. Latências, eficiência e percentual de estágios do sono não diferiram significativamente entre os grupos. Contudo, pacientes com FC apresentaram maior índice de microdespertares durante o sono e pior qualidade subjetiva de sono em relação aos controles. O índice de apnéia-hipopnéia foi semelhante entre pacientes com FC e controles e apenas dois pacientes com FC (3,9%) apresentaram critérios polissonográficos para apneia obstrutiva do sono. A dessaturação da oxihemoglobina durante o sono foi significativamente mais freqüente nos pacientes com FC comparado aos controles (29,4% vs. 0%; p<0,001). Os pacientes com FC que apresentaram dessaturação no sono tiveram valores mais baixos de SpO₂ em vigília e ao final do TC6M, pior função pulmonar e valores mais elevados de pressão sistólica da artéria pulmonar. Em um modelo de regressão logística, identificou-se a SpO₂ em vigília como o melhor preditor independente de dessaturação no sono nos pacientes com FC (p<0,001). A SpO₂ em vigília <94% apresentou uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para dessaturação no sono de, respectivamente, 93,3%, 100%, 100% e 97,3%. **Conclusões:** Pacientes adultos com FC apresentam diminuição subjetiva da qualidade do sono a despeito de uma arquitetura do sono pouco alterada. A dessaturação no sono é comum nos pacientes com FC a despeito de uma SpO₂ em vigília preservada; não está associada a apneia obstrutiva do sono e pode ser predita acuradamente por uma SpO₂ em vigília <94%.

Palavras-chave: fibrose cística, dessaturação no sono, achados polissonográficos, hipoxemia no sono, preditores.

INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é a doença genética mais comum na população caucasiana. Estima-se que 1 em cada 20-25 caucasianos sejam portadores do gene recessivo da FC e que aproximadamente 1 em cada 2500 nascidos vivos sejam afetados pela doença.¹ Avanços no diagnóstico e tratamento têm resultado em uma melhora dramática na sobrevida, de tal forma que, atualmente, a sobrevida mediana prevista é de mais de 40 anos.² Assim, o que antes foi considerada uma doença exclusivamente pediátrica, agora se estabeleceu também como uma doença do adulto, impondo a necessidade de criação de programas e protocolos específicos para adultos com FC.

Tosse noturna, fragmentação do sono, redução da eficiência e da qualidade do sono e hipoxemia noturna têm sido documentados em pacientes com FC.³⁻⁸ Tem sido proposto que episódios repetidos de dessaturação durante o sono agiriam como um estímulo para o desenvolvimento de hipertensão pulmonar (HP) e insuficiência ventricular direita, uma complicação que é associada com um prognóstico ruim.⁹ Além disso, a hipoxemia noturna e o sono fragmentado nestes indivíduos têm sido associados com prejuízo neurocognitivo, sonolência diurna excessiva e piora na qualidade de vida.¹⁰ Ademais, pequenos estudos não controlados e um recente ensaio clínico randomizado com uso de ventilação não invasiva em pacientes com FC e hipoxemia noturna mostraram resultados positivos em termos de melhora dos sintomas e da capacidade de exercício.¹¹⁻¹³

Desta forma, os distúrbios do sono são importantes e precisam ser estudados nos pacientes com FC. Além disso, é fundamental podermos prever com confiabilidade quais são os pacientes predispostos a apresentar dessaturação no sono já que isso poderia influenciar o momento de início do tratamento visando corrigir a dessaturação noturna e com isso reduzir o impacto sobre o sistema cardiovascular e também melhorar os sintomas diurnos e a qualidade de vida desses pacientes.

Atualmente, ainda restam dúvidas sobre os preditores de dessaturação durante o sono em pacientes adultos com FC. Parâmetros de função pulmonar, saturação periférica de oxigênio (SpO₂) em vigília e escores clínicos de gravidade da doença têm sido sugeridos como potenciais preditores.¹⁴⁻¹⁶ Embora a hipoxemia noturna seja considerada comum e sua identificação relevante no manejo da FC, consensos ou diretrizes sobre o assunto não são disponíveis. Até o momento, estudos investigando preditores de dessaturação noturna têm apresentado uma série de limitações: amostras pequenas; população exclusivamente pediátrica; exclusão de pacientes com doença leve; inclusão de pacientes com hipoxemia em vigília; não utilização de polissonografia como método para avaliar o sono impossibilitando a avaliação da

arquitetura do sono e a adequada mensuração dos distúrbios respiratórios. Uma revisão recente⁶ concluiu que estudos adicionais em pacientes com FC e um amplo espectro de severidade da doença são necessários para permitir determinar melhor se exames e avaliações diurnas podem prever quando pacientes com FC apresentarão distúrbios respiratórios durante o sono.

Os objetivos deste estudo foram: (1) Avaliar os distúrbios do sono em uma amostra de pacientes adultos com FC comparando-os com controles saudáveis e (2) determinar os melhores preditores de dessaturação durante o sono em pacientes com FC e uma SpO₂ em vigília > 90%.

MATERIAIS E MÉTODOS

Pacientes e Delineamento do Estudo

Estudo transversal, com coleta de dados prospectiva, onde foram avaliados pacientes consecutivos com FC (> 16 anos de idade) recrutados de um centro de referência para o tratamento da doença e controles saudáveis. Os pacientes com FC deveriam apresentar estabilidade clínica da doença definida por pelo menos 30 dias sem internação e sem modificação em seu tratamento de manutenção. O diagnóstico de FC foi baseado em critérios de consenso com pelo menos dois testes do suor com concentrações elevadas de cloro. Os critérios de exclusão foram: doenças cardíacas ou neurológicas conhecidas, uso de sedativos ou drogas antiepilépticas, uso de oxigênio domiciliar, SpO₂ em vigília <90% e gravidez. O grupo controle foi constituído de pessoas hígdas recrutadas do corpo de funcionários do hospital, pareadas por sexo e idade, obedecendo a uma proporção de um controle para cada dois pacientes com FC. Os indivíduos controles não apresentavam queixas relacionadas ao sono, nem histórico de doenças crônicas ou uso atual de medicações.

Todos os pacientes com FC e os controles foram submetidos a uma avaliação clínica e nutricional e responderam questionários relacionados à qualidade do sono e sonolência diurna antes da realização da polissonografia de noite inteira. Além disso, cada paciente com FC realizou no dia subsequente a polissonografia, os seguintes exames, nesta ordem: espirometria, radiograma de tórax, ecocardiografia com Doppler a cores e teste de caminhada de 6 minutos (TC6M). Os exames foram interpretados sempre pelos mesmos profissionais e estes eram cegos à condição clínica e funcional dos pacientes.

O estudo foi aprovado pela Comissão de Pesquisa e Ética em Saúde do Grupo de Pesquisa e Pós-Graduação do Hospital de Clínicas de Porto Alegre. Foi obtido termo de consentimento pós-informação de todos os pacientes com idade igual ou superior a 18 anos ou de seus responsáveis (nos pacientes com idade menor que 18 anos).

Escores clínicos e radiológicos

O escore de avaliação clínica utilizado foi o de Shwachman-Kulczycki (S-K) ¹⁷ sendo sempre realizado no ambulatório por um membro graduado da equipe (Dalcin, PTR). O exame radiológico convencional do tórax foi também obtido. Um pneumologista (Menna Barreto, SS) sem vínculo assistencial com os pacientes e cegado a suas condições clínicas determinou os escores radiológicos de acordo com o sistema de escore radiológico de Brasfield.¹⁸

Testes de Função Pulmonar

Os testes de função pulmonar foram realizados usando um espirômetro digital (Jaeger-v4.31; Jaeger; Würzburg, Germany) em conformidade com as diretrizes da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia.¹⁹ Os parâmetros estudados foram a capacidade vital forçada (CVF) e o volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) pós-broncodilatador, em litros e em porcentagem do previsto para idade, altura e sexo da população brasileira.²⁰

Teste de Caminhada de 6 minutos

O TC6M foi realizado seguindo um protocolo padronizado.²¹ Os pacientes foram orientados a caminhar o mais rápido possível durante 6 minutos sob a supervisão de um único fisioterapeuta. A distância total caminhada e a SpO₂ no início e ao final do teste foram registradas. Uma diferença $\geq 4\%$ entre a SpO₂ inicial e final foi considerada como dessaturação significativa.

Ecocardiograma

Todos os pacientes com FC realizaram um ecocardiograma transtorácico modo-M, bidimensional, com Doppler (ATL-HDI 5000; Philips; Bothell, WA). O estudo ecocardiográfico foi realizado a partir da padronização das janelas paraesternal, apical e subcostal com o paciente em repouso, por um único ecocardiografista, seguindo as recomendações internacionais.²² A velocidade de regurgitação tricúspide (VRT) foi avaliada pelo refluxo sanguíneo através da válvula tricúspide em cada contração do ventrículo direito, a partir do corte apical paraesternal das quatro câmaras, sendo registrados um mínimo de cinco complexos sequenciais. O pico da VRT foi usado para estimar o gradiente sistólico da pressão com o uso da equação modificada de Bernoulli [$4 \times (\text{TRV})^2$]. A pressão do átrio direito foi estimada através do grau de colapsabilidade da veia cava inferior durante a inspiração, conforme previamente descrito.²³ O gradiente de regurgitação tricúspide e a pressão atrial direita foram somados para gerar a pressão sistólica da artéria pulmonar (PSAP). Se o gradiente de regurgitação tricúspide não pode ser obtido, a PSAP não foi relatada. Para fins de análise, a hipertensão pulmonar (HP) foi definida como uma PSAP > 35 mmHg.²⁴

Questionários de Sono

Todos os participantes completaram o Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh (PSQI) e a Escala de Sonolência de Epworth (ESE) antes da realização da polissonografia. O PSQI é um questionário autoadministrado que mensura a qualidade do sono durante o último mês. Um escore global do PSQI > 5 pontos indica que a pessoa apresenta um sono de má qualidade.²⁵ A ESE é um questionário autoadministrado, confiável e validado que mede a sonolência diurna em adultos. Indivíduos com um escore > 10 pontos são

considerados com sonolência excessiva.²⁶ Ambos os questionários foram validados e adaptados para a língua portuguesa do Brasil.^{27,28}

Polissonografia

Todos os pacientes e controles realizaram uma polissonografia de noite inteira (Neurofax EEG 9100; Nihon-Kohden; Tokyo, Japan) no Laboratório do Sono do HCPA que incluiu eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma submentoniano e de membros inferiores, oximetria de pulso, medida de fluxo aéreo através de cânula nasal e termistor oronasal e medida de esforço respiratório através de cintas torácica e abdominal. O CO₂ exalado ao final da expiração (EtCO₂) foi também monitorado continuamente durante a noite por meio de um capnógrafo (Oxicap 4700, Ohmeda; Boulder, CO). Os valores de SpO₂ e EtCO₂ em vigília foram estimados pelo cálculo da média destes valores, em situação de repouso e posição sentada, durante um período de 5 minutos antecedendo ao início da polissonografia. O escore dos estágios do sono, dos microdespertares e dos eventos respiratórios durante o sono foi realizado de acordo com os critérios da Academia Americana de Medicina do Sono (AASM).²⁹ A dessaturação durante o sono foi considerada significativa quando houvesse uma SpO₂ durante o sono <90% por 5 minutos com um nadir 85%.³⁰ A hipoventilação durante o sono foi definida como uma elevação de pelo menos 10 mmHg no EtCO₂ durante o sono em comparação com os valores da vigília em posição supina, conforme recomendado pela AASM.²⁹

Análise Estatística

As análises foram realizadas no SPSS versão 18.0. Os dados são mostrados como mediana e intervalo interquartil, média \pm desvio padrão, e valor percentual para as variáveis não paramétricas, paramétricas e categóricas, respectivamente. As diferenças entre as médias foram comparadas utilizando o teste *t* de Student (distribuição normal) ou o teste U de Mann-Whitney (distribuição assimétrica). O teste de Qui-quadrado foi usado para comparar proporções. O coeficiente de correlação linear de Pearson foi calculado para determinar a relação entre variáveis contínuas. Foi realizada a regressão de Poisson com análise robusta de variância, controlada para idade e sexo, utilizando as variáveis independentes associadas significativamente com dessaturação no sono para avaliar se parâmetros clínicos, de exercício e ecocardiográficos poderiam prever se os pacientes com FC iriam dessaturar ou não durante o sono. Foram incluídas na regressão de Poisson as variáveis relevantes e não colineares com significância ($p < 0,10$) na análise univariada. Sensibilidade, especificidade e valores preditivos foram calculados para diferentes pontos de corte da SpO₂ em vigília para prever dessaturação no sono. Em todas as análises, um valor de $p < 0,05$ foi considerado como estatisticamente significativo (teste bicaudal).

RESULTADOS

Foram avaliados 51 pacientes com FC e 25 controles saudáveis pareados por idade e sexo. O grupo com FC apresentou uma gravidade heterogênea de doença pulmonar, com a função pulmonar variando da normalidade a obstrução grave ao fluxo aéreo (variação do VEF₁ de 115% a 19,5% do previsto, média 57,7 ± 24,7% do previsto). Os achados clínicos e polissonográficos dos pacientes com FC e dos controles estão mostrados na **Tabela 1**.

Comparação entre pacientes com FC e controles

Não houve diferença entre os grupos com relação a idade, sexo, eficiência do sono, latência para início do sono, latência para o sono REM, índice de PLMS e percentagem dos estágios do sono ($p > 0,05$). O índice de massa corporal (IMC) foi significativamente menor nos pacientes com FC em relação aos controles ($p < 0,001$). Os pacientes com FC apresentaram maior índice de microdespertares durante o sono e maiores escores na ESE e no PSQI em relação aos controles ($p < 0,05$).

O índice de apneia-hipopneia (IAH) foi semelhante entre pacientes com FC e controles, sendo que apenas dois pacientes com FC (3,9%) apresentaram critérios polissonográficos (IAH > 5 eventos/hora de sono) para Síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS). Estes dois pacientes apresentavam ronco e sonolência diurna excessiva além de desvio de septo nasal, hipertrofia de cornetos nasais inferiores e pansinusite.

A dessaturação durante o sono foi mais comum nos pacientes com FC que nos controles (29,4% vs 0%; $p < 0,001$). A SpO₂ em vigília e a SpO₂ média e mínima durante o sono foram significativamente menores nos pacientes com FC ($p < 0,001$). A média dos valores máximos do EtCO₂ durante o sono foi maior nos pacientes com FC ($p < 0,001$).

Comparação entre pacientes com FC dessaturadores e não dessaturadores no sono

De acordo com o critério usado neste estudo para definir dessaturação no sono, existiram 36 pacientes com FC que não dessaturaram durante o sono e 15 pacientes (29,4%) que dessaturaram.

A **Tabela 2** mostra a comparação das características clínicas entre os pacientes fibrocísticos com e sem dessaturação no sono. Ambos os grupos não diferiram em relação a idade, sexo, IMC, idade do diagnóstico de FC e escores da ESE e do PSQI ($p > 0,05$). Por outro lado, VEF₁, CVF, SpO₂ em vigília, escore de S-K e escore de Brasfield, foram significativamente menores nos pacientes com dessaturação no sono

($p < 0,05$). Durante o TC6M, os pacientes com FC que dessaturaram no sono caminharam distância semelhante, mas dessaturaram mais na caminhada em relação aos pacientes não dessaturadores no sono. Da mesma forma, 10 de 13 (76,9%) pacientes com dessaturação significativa no TC6M apresentaram também dessaturação durante o sono. A VRT pode ser obtida em todos os pacientes com FC. Todos os pacientes apresentaram função sistólica e diastólica normais ao ecocardiograma. O grupo de pacientes dessaturadores no sono mostrou valores de PSAP significativamente maiores e um percentual maior de HP (PSAP > 35 mmHg) em relação aos não dessaturadores. Entre os pacientes com FC e HP (12 pacientes), 91,7% apresentaram dessaturação no sono e 83,3% dessaturaram durante o TC6M.

Os achados polissonográficos nos pacientes fibrocísticos com e sem dessaturação no sono são mostrados na **Tabela 3**. Os pacientes dessaturadores apresentaram eficiência do sono significativamente menor em relação aos não dessaturadores, contudo, todos os outros parâmetros de arquitetura do sono foram semelhantes entre os grupos. Os pacientes dessaturadores no sono mostraram maiores valores de EtCO_2 e de frequência respiratória tanto na vigília quanto no sono. Também, apresentaram importante hipoxemia durante o sono que não foi associada a eventos obstrutivos durante o sono (IAH semelhante entre os grupos).

Preditores de dessaturação no sono

As medidas de SpO_2 e EtCO_2 durante o sono foram significativamente ($p < 0,001$) correlacionadas com medidas de função pulmonar, PSAP, SpO_2 ao final do TC6M e SpO_2 e EtCO_2 em vigília (**Tabela 4**).

Na regressão de Poisson, controlada para idade e sexo, (**Tabela 5**) foi observado que a SpO_2 em vigília foi a melhor variável preditora de dessaturação no sono e que esse efeito foi independente da relação com outras variáveis independentes (RR = 0,48; IC 95% = 0,33 – 0,70; $p < 0,001$).

O ponto de corte da SpO_2 em vigília que mostrou ter a maior área sob a curva para prever dessaturação no sono foi 94%. A SpO_2 em vigília $< 94\%$ teve uma sensibilidade, especificidade, valor preditivo positivo e negativo para dessaturação no sono de, respectivamente, 93,3%, 100%, 100% e 97,3%. Em outras palavras, todos os pacientes com FC com $\text{SpO}_2 < 94\%$ ($n=14$) apresentaram dessaturação no sono. Em contraste, apenas 1 paciente com FC (2,7%) com $\text{SpO}_2 \geq 94\%$ apresentou dessaturação no sono neste estudo (**Figura 1**).

Considerando a hipoventilação no sono como uma elevação maior que 10 mmHg na EtCO_2 durante o sono em relação aos valores da vigília em posição supina, 10 pacientes com FC (19,6% do total) apresentaram este achado. Nós observamos que todos estes pacientes apresentaram também hipoxemia grave durante o sono ($> 50\%$ do TTS com $\text{SpO}_2 < 90\%$) e uma SpO_2 em vigília $< 94\%$.

DISCUSSÃO

O presente estudo é, ao nosso conhecimento, o maior a avaliar os achados polissonográficos e os distúrbios respiratórios do sono em pacientes adultos com FC. Os principais achados deste estudo foram quatro. Primeiro, a dessaturação durante o sono foi muito mais comum em pacientes com FC clinicamente estáveis e não hipóxicos em vigília do que nos controles (29,4% vs. 0%) e esta não foi associada a eventos obstrutivos durante o sono. Segundo, os pacientes com FC apresentaram uma pior qualidade subjetiva de sono apesar de uma arquitetura do sono pouco alterada em relação a controles pareados por sexo e idade. Terceiro, a SpO₂ em vigília foi o melhor preditor de dessaturação durante o sono em pacientes adultos com FC e a adição de outras variáveis como a função pulmonar não acrescentou capacidade preditiva. Por último, os pacientes com FC que dessaturaram durante o sono também foram muito mais predispostos a dessaturar no exercício sub-máximo e a apresentar achados ecocardiográficos sugestivos de HP.

Ainda estão faltando na literatura evidências objetivas para uma definição clara de hipóxia significativa durante o sono em pacientes com FC. Estudos prévios usaram várias definições arbitrárias para descrever dessaturação no sono. As variáveis usadas para indicar dessaturação no sono incluíram a maior queda percentual da SpO₂,⁴ a porcentagem de tempo gasto com SpO₂<90%,¹⁶ a SpO₂ mínima durante o sono,^{8:31} a SpO₂ média durante o sono³² e a menor média horária da SpO₂ noturna.¹⁴ A fim de reduzir a possibilidade de erro do tipo 1, apenas um critério de dessaturação no sono foi escolhido como variável de desfecho neste estudo. Nossa definição para dessaturação significativa no sono foi uma SpO₂ durante o sono <90% por 5 minutos com um nadir > 85%, baseada em trabalhos prévios que estudaram dessaturação noturna em doença pulmonar obstrutiva crônica^{33:34} e na Classificação Internacional dos Distúrbios do Sono (ICSD-2) proposta pela AASM.³⁰

A hipoventilação, mais pronunciada durante o sono REM, e devida principalmente a redução no volume de ar corrente durante o sono, tem sido relatada como sendo o fator preponderante que leva à hipóxia durante o sono em pacientes com FC e outras doenças pulmonares crônicas.³⁵ Contudo, parece que a doença pulmonar por si só não é suficiente para causar dessaturação no sono. É essencial o nível inicial de oxigenação arterial a partir do qual o declínio ocorrerá durante o sono. Uma queda da pressão arterial de oxigênio a partir da parte íngreme da curva de dissociação da oxihemoglobina seria imediatamente detectada pelo oxímetro de pulso como dessaturação. Em indivíduos onde o ponto de partida seria na parte plana da curva, as quedas na tensão arterial de oxigênio teriam de ser maiores para produzir dessaturação.³⁶ Assim, o

nível da oxigenação em vigília durante o repouso é um importante determinante da SpO₂ noturna subsequente.

Neste estudo, assim como previamente relatado,¹⁴⁻¹⁶ observou-se uma maior prevalência de dessaturação durante o sono em pacientes com menores valores basais de SpO₂. Este foi o primeiro estudo usando polissonografia de noite inteira que, baseando-se em um adequado número de pacientes e com um amplo espectro de severidade da doença, definiu a SpO₂ em vigília como o principal preditor para dessaturação no sono em pacientes adultos com FC. Além disso, definiu um ponto de corte de 94% para a SpO₂ em vigília, em posição sentada, como fortemente preditor de dessaturação no sono. Versteegh et al.¹⁴ obtiveram resultados semelhantes em uma amostra de 24 pacientes pediátricos com FC. Contudo, neste estudo não foram realizadas medidas dos níveis de dióxido de carbono durante o sono, nem utilizada a polissonografia, o que impediu o estagiamento do sono e o escoreamento dos eventos respiratórios. Por outro lado, Frangolias et al.¹⁶ foram incapazes de determinar um ponto de corte para a SpO₂ que pudesse confiavelmente excluir aqueles pacientes que não iriam dessaturar durante o sono, possivelmente devido a sub-representação de pacientes com baixos níveis de SpO₂ em vigília (apenas quatro pacientes apresentavam SpO₂ em vigília <94% neste estudo). Em nossa amostra, todos os pacientes fibrocísticos com SpO₂ em vigília <94% apresentaram dessaturação significativa no sono. Ao contrário, apenas um paciente com FC (2,7%) com SpO₂ ≥ 94% apresentou dessaturação noturna.

Outro importante achado em nosso estudo foi a prevalência extremamente baixa (3,9%) de apneia obstrutiva do sono observada em pacientes adultos com FC, como já previamente descrito em estudos com menores amostragens.^{4,15} Portanto, como os eventos respiratórios durante o sono (apneias e hipopneias) são incomuns, a polissonografia completa não teria a necessidade de ser realizada nestes pacientes, a não ser que houvesse uma alta suspeita de SAOS (ronco, apneias presenciadas, sonolência diurna excessiva) ou outro distúrbio do sono. Da mesma forma que a dessaturação, a hipercapnia durante o sono foi fortemente associada a SpO₂ em vigília, como previamente demonstrado por Milross et al.¹⁵ Em nosso estudo, todos os pacientes fibrocísticos com hipoventilação noturna também apresentaram dessaturação grave durante o sono e uma SpO₂ em vigília <94%.

Baseados nestes resultados, nós sugerimos que pacientes adultos com FC e uma SpO₂ em vigília <94% realizem uma oximetria noturna para detectar dessaturação no sono. Em caso de detecção de hipoxemia grave durante o sono (>50% do TTS com SpO₂ <90%), hipercapnia noturna deveria também ser considerada e assim, nós deveríamos incluir na avaliação a capnografia noturna ou ao menos, uma análise dos gases arteriais matinais.

Embora nós tenhamos encontrado uma associação significativa entre a gravidade da obstrução ao fluxo aéreo e a dessaturação no sono, a adição da espirometria não acrescentou poder discriminatório à SpO₂ em vigília para prever dessaturação no sono. Enquanto nós encontramos ausência de dessaturação no sono nos pacientes com doença pulmonar leve (VEF₁ >60% previsto), um considerável número de pacientes com doença pulmonar mais avançada manteve níveis de SpO₂ preservados durante o sono. Como previamente relatado,^{14,16} pacientes fibrocísticos com dessaturação no sono tendem a ter uma doença pulmonar mais avançada, contudo, a SpO₂ durante o sono varia consideravelmente dentro de uma mesma faixa de função pulmonar.

Em nosso estudo, observamos que entre os pacientes com FC e HP (PSAP >35 mmHg), 91,7% apresentavam dessaturação no sono e 83,3% dessaturavam no TC6M, a despeito de uma SpO₂ em vigília durante o repouso 90%. Nossos achados juntamente com aqueles de estudos prévios⁹ sugerem que a dessaturação da oxihemoglobina durante o sono e o exercício contribuem para o desenvolvimento de HP subclínica em pacientes adultos com FC.

Outro achado importante deste estudo foi que, em comparação com os controles, muito mais pacientes com FC apresentaram sonolência diurna excessiva (25,5% vs. 8,0%) e má qualidade subjetiva de sono (45,1% vs. 8,0%). Para fins de análise, dividimos os pacientes com FC em grupos de acordo com a pontuação obtida na ESE (maior ou menor do que 10 pontos) e no PSQI (maior ou menor que 5 pontos). O grupo de pacientes com PSQI maior que 5 pontos apresentou maior índice de microdespertares por hora de sono (14,4 vs. 10,2; p=0,015) e menor percentual de sono de ondas lentas (estágio 3 – 17,4% vs. 22,1%; p=0,017). Não foram encontradas diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito a características clínicas, funcionais e polissonográficas (dados não demonstrados). Poucos estudos têm abordado este assunto. Milross et al.⁵ em um estudo com 37 pacientes fibrocísticos adultos com doença pulmonar moderada a grave, sem controles, também demonstrou um alto percentual de “maus dormidores” (38%). Adicionalmente, encontraram correlações significantes, mas apenas moderadas, entre variáveis respiratórias e alguns componentes do PSQI. Dancey et al.¹⁰ em um estudo com 19 pacientes adultos com FC e doença pulmonar avançada e 10 controles saudáveis, concluíram que os pacientes com FC apresentaram prejuízo na função neurocognitiva e sonolência diurna excessiva, porém a causa para isso podia ser apenas parcialmente explicada pela hipoxemia noturna e privação crônica de sono. Assim, os escassos estudos nesta área sugerem que os pacientes com FC têm má qualidade de sono e sonolência diurna excessiva, contudo mais estudos são necessários para determinar as causas destes distúrbios.

Este estudo tem algumas potenciais limitações que merecem ser discutidas. A tosse tem sido descrita como contribuindo significativamente para a perturbação do sono em pacientes com FC,^{4,6} porém a contribuição da tosse para a má qualidade do sono não foi adequadamente quantificada neste estudo. A ecocardiografia com Doppler é comumente usada para estimar a PSAP e diagnosticar HP em pacientes com doença pulmonar avançada. No entanto, devido a grande variabilidade deste método na estimativa da PSAP em pacientes com pneumopatias crônicas, alguns autores têm questionado seu uso com este propósito.^{37,38} Apesar desta limitação, a ecocardiografia, em comparação com o cateterismo cardíaco direito, tem a vantagem de ser um método não-invasivo e de mais fácil utilização na prática clínica diária, especialmente em avaliações repetidas. Além disso, alguns estudos^{9,39} têm demonstrado que a identificação de pacientes fibrocísticos com HP subclínica através da ecocardiografia é diretamente associada a pior sobrevida, o que justifica a sua utilização ao menos como um método de triagem. Outra potencial limitação deste estudo é a possível falta de precisão do EtCO₂ como medida da PaCO₂. Embora, medidas simultâneas de PaCO₂ e EtCO₂ sejam realizadas frequentemente em nosso laboratório do sono e a calibração do EtCO₂ tenha sido feita no início e ao final de cada exame, é possível que eventualmente possa ter ocorrido uma subestimação dos valores do CO₂ durante o sono. Até o presente momento, não existem evidências científicas suficientes para permitir a especificação de qualquer técnica de medida substitutiva da PaCO₂ no sono.²⁹

Dado o potencial impacto do prejuízo nas trocas gasosas durante o sono na funcionalidade diurna e no prognóstico, parece lógico pensar que a reversão da insuficiência respiratória noturna seria um objetivo terapêutico importante na tentativa de prolongar a sobrevida dos pacientes com FC. Embora a oxigenoterapia suplementar e a ventilação não-invasiva durante o sono sejam largamente utilizadas, ainda não existem estudos randomizados, de longo prazo e com adequado número de pacientes, examinando os reais benefícios destas terapias, especialmente em relação à sobrevida. Além disso, são necessários mais estudos para determinar se a intervenção precoce com estas terapias, antes que a insuficiência respiratória esteja bem estabelecida, é benéfica e pode ser bem tolerada pelos pacientes.

Concluindo, a dessaturação durante o sono é comum em pacientes adultos com FC, clinicamente estáveis e não hipóxicos em vigília, e pode ser acuradamente predita por uma SpO₂ em vigília, em posição sentada, <94%. Estes pacientes frequentemente apresentam HP na ecocardiografia com Doppler e hipoxemia no sono e no exercício submáximo a despeito de uma SpO₂ preservada durante a vigília. Embora os pacientes com FC tenham uma pior qualidade subjetiva de sono em relação aos controles, eles apresentam apenas pequenas alterações na arquitetura do sono e raros eventos respiratórios (apneias e hipopneias). Desta forma, a polissonografia convencional não teria necessidade de ser realizada rotineiramente. Baseado nestes

resultados, nós sugerimos que pacientes adultos com FC e uma SpO₂ em vigília <94% realizem uma oximetria noturna para detectar dessaturação no sono.

O que já era conhecido sobre este assunto ?

Embora a hipóxia noturna seja documentada em estudos prévios e sua identificação considerada relevante para o manejo dos pacientes com FC, ainda restam dúvidas sobre os preditores de dessaturação no sono em pacientes adultos com FC.

O que este estudo acrescentou ?

A dessaturação no sono é comum em pacientes adultos com FC, não é associada a eventos obstrutivos durante o sono e pode ser predita com grande acurácia por uma SpO₂ em vigília durante o repouso <94%. Pacientes fibrocísticos com dessaturação no sono frequentemente também apresentam dessaturação no exercício submáximo e HP na ecocardiografia, a despeito de uma SpO₂ em vigília >90%.

REFERÊNCIAS

- (1) Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361(9358):681-689.
- (2) Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125(1 Suppl):1S-39S.
- (3) van der Giessen L, Loeve M, de JJ et al. Nocturnal cough in children with stable cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44(9):859-865.
- (4) Stokes DC, McBride JT, Wall MA et al. Sleep hypoxemia in young adults with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1980; 134(8):741-743.
- (5) Milross MA, Piper AJ, Norman M et al. Subjective sleep quality in cystic fibrosis. *Sleep Med* 2002; 3(3):205-212.
- (6) Milross MA, Piper AJ, Dobbin CJ et al. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. *Sleep Med Rev* 2004; 8(4):295-308.
- (7) Jankelowitz L, Reid KJ, Wolfe L et al. Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency. *Chest* 2005; 127(5):1593-1599.
- (8) Bradley S, Solin P, Wilson J et al. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116(3):647-654.
- (9) Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z et al. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest* 1999; 115(5):1321-1328.
- (10) Dancy DR, Tullis ED, Heslegrave R et al. Sleep quality and daytime function in adults with cystic fibrosis and severe lung disease. *Eur Respir J* 2002; 19(3):504-510.
- (11) Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC et al. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. *Thorax* 2008; 63(1):72-77.
- (12) Milross MA, Piper AJ, Norman M et al. Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support: effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(1):129-134.
- (13) Dobbin CJ, Milross MA, Piper AJ et al. Sequential use of oxygen and bi-level ventilation for respiratory failure in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2004; 3(4):237-242.
- (14) Versteegh FG, Bogaard JM, Raatgever JW et al. Relationship between airway obstruction, desaturation during exercise and nocturnal hypoxaemia in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1990; 3(1):68-73.
- (15) Milross MA, Piper AJ, Norman M et al. Predicting sleep-disordered breathing in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2001; 120(4):1239-1245.
- (16) Frangolias DD, Wilcox PG. Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis : clinical, spirometric, and exercise parameters. *Chest* 2001; 119(2):434-441.
- (17) Shwachman H, Kulczycki LI. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96(1):6-15.
- (18) Brasfield D, Hicks G, Soong S et al. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979; 63(1):24-29.
- (19) Pereira CA. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol* 2002; 28:1-82.

- (20) Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33(4):397-406.
- (21) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111-117.
- (22) Quinones MA, Otto CM, Stoddard M et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15(2):167-184.
- (23) Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990; 66(4):493-496.
- (24) Chemla D, Castelain V, Herve P et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20(5):1314-1331.
- (25) Buysse DJ, Reynolds CF, III, Monk TH et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2):193-213.
- (26) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6):540-545.
- (27) Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS et al. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol* 2009; 35(9):877-883.
- (28) Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med* 2010.
- (29) Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- (30) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester, IL; American Academy of Sleep Medicine, 2005
- (31) Tepper RS, Skatrud JB, Dempsey JA. Ventilation and oxygenation changes during sleep in cystic fibrosis. *Chest* 1983; 84(4):388-393.
- (32) Coffey MJ, FitzGerald MX, McNicholas WT. Comparison of oxygen desaturation during sleep and exercise in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1991; 100(3):659-662.
- (33) Fletcher EC, Miller J, Divine GW et al. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mm Hg. *Chest* 1987; 92(4):604-608.
- (34) Fletcher EC, Donner CF, Midgren B et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992; 101(3):649-655.
- (35) Becker HF, Piper AJ, Flynn WE et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):112-118.
- (36) Block AJ, Boysen PG, Wynne JW et al. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med* 1979; 300(10):513-517.
- (37) Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5):735-740.

- (38) Laaban JP, Diebold B, Zelinski R et al. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1989; 96(6):1258-1262.
- (39) Ionescu AA, Ionescu AA, Payne N et al. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis. A study using tissue Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1212-1218.

FIGURAS

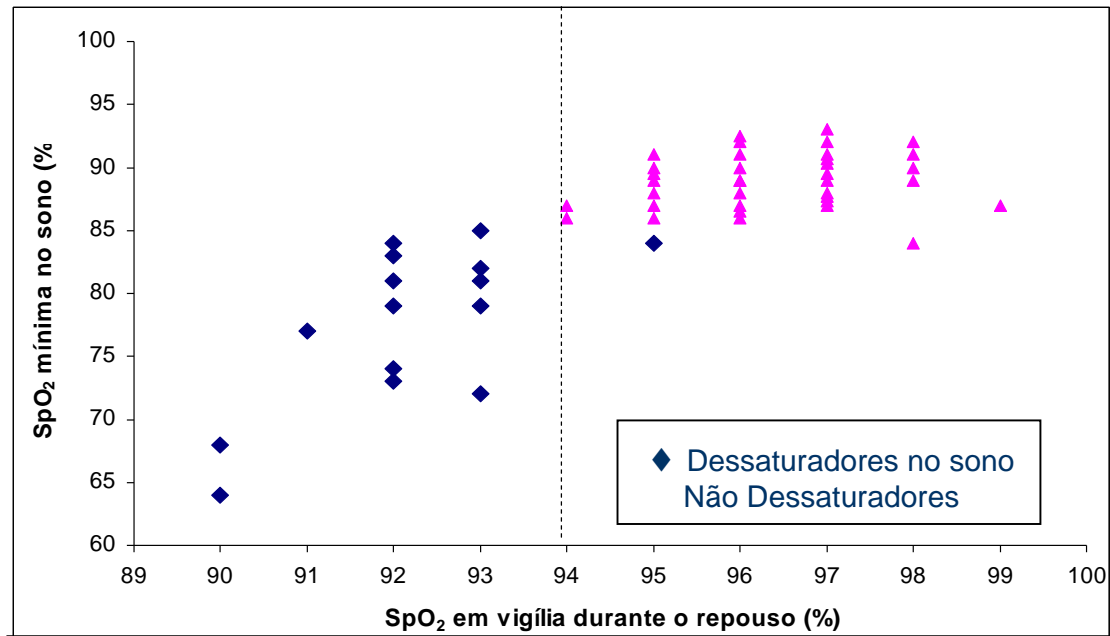


Figura 1 = Relação entre a SpO₂ mínima no sono e a SpO₂ em vigília durante o repouso. A linha vertical representa o ponto de corte (SpO₂ em vigília = 94%) que melhor discrimina os pacientes que dessaturam (◆) e os que não dessaturam durante o sono (▲).

TABELAS

Tabela 1 - Comparação dos achados clínicos e polissonográficos entre os pacientes com FC e os controles

	Fibrose Cística	Controles	Valor p
	n = 51	n = 25	
Idade, anos	25,1 ± 6,7	25,5 ± 7,3	NS
Sexo, M/F	24 / 27	12 / 13	NS
IMC, kg/m²	20,5 ± 2,4	22,7 ± 2,3	<0,001
ESE	8,2 ± 3,5	5,6 ± 2,8	0,002
ESE > 10, n (%)	13 (25,5%)	2 (8,0%)	<0,001
PSQI	6,0 ± 3,5	2,7 ± 1,8	<0,001
PSQI > 5, n (%)	23 (45,1%)	2 (8,0%)	<0,001
Eficiência do sono, %	81,1 ± 11,9	82,0 ± 7,8	NS
Latência para o sono, min	16,5 (8,5-27)	15,5 (12-26)	NS
Latência para o sono REM, min	122,5 (82,5-170)	145,5 (91,2-260,5)	NS
Índice de Microdespertares, eventos/hora	12,1 ± 6,1	8,9 ± 4,7	0,02
Índice de PLMS, eventos/hora	1,0 (0,1-3,2)	1,6 (0-3)	NS
Estágios do Sono			
Estágios 1 e 2, %	62,1 ± 11,8	64,6 ± 11,2	NS
Estágio 3, %	20,0 ± 7,1	19,6 ± 6,5	NS
Estágio sono REM, %	18,3 ± 6,2	17,8 ± 4,5	NS
IAH, eventos por hora	0,3 (0-0,5)	0,5 (0,1-1,4)	NS
SpO₂ em vigília, %	95,1 ± 2,5	97,8 ± 0,9	<0,001
SpO₂ média no sono, %	92,0 ± 3,5	96,2 ± 1,4	<0,001
SpO₂ mínima no sono, %	85,8 ± 6,3	92,6 ± 2,5	<0,001
SpO₂<90% (% do TTS)	22,8 ± 37,70	0,02 ± 0,07	<0,001
SpO₂<90% (% do sono REM)	23,7 ± 39,2	0,03 ± 0,03	<0,001
Dessaturação no sono *	15 (29,4%)	0 %	<0,001
SpO₂, %	9,2 ± 4,6	5,2 ± 1,9	<0,001
EtCO₂ máxima no sono, mmHg	46,5 ± 6,9	40,8 ± 4,2	<0,001

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão, mediana (intervalo interquartil), ou n (%).

* SpO₂ durante o sono menor do que 90% por 5 minutos com um nadir < 85%.

SpO₂ = diferença entre a SpO₂ em vigília e a SpO₂ mínima no sono; IAH = índice de apneia-hipopneia; IMC = índice de massa corporal; ESE = Escala de Sonolência de Epworth; EtCO₂ = CO₂ exalado ao final da expiração; NS = não significativo (p > 0,05); PLMS = movimentos periódicos de membros durante o sono; PSQI = Questionário de Qualidade de Sono de Pittsburgh; REM = movimentos rápidos dos olhos; SpO₂ = saturação periférica de oxigênio; TTS = tempo total de sono.

Tabela 2 – Comparação das características clínicas entre pacientes com FC dessaturadores e não dessaturadores no sono

	<i>Dessaturadores no sono</i>	<i>Não dessaturadores no sono</i>	<i>Valor p</i>
	<i>n = 15</i>	<i>n = 36</i>	
Idade, anos	26,1 ± 9,3	24,7 ± 8,6	NS
Sex, M/F	9 / 6	15 / 21	NS
IMC, kg/m²	20,1 ± 2,5	20,7 ± 2,4	NS
VEF₁, % do previsto	35,8 ± 11,4	66,9 ± 23,0	<0,001
CVF, % do previsto	46,4 ± 13,6	79,6 ± 19,1	<0,001
Idade do diagnóstico, anos	2,0 (0,5 - 14)	4,7 (0,3 - 21,7)	NS
Escore clínico de S-K	62,7 ± 9,0	73,9 ± 11,8	0,002
Escore radiológico de Brasfield	12,2 ± 4,5	16,8 ± 5,0	0,003
SpO₂ em vigília, %	92,2 ± 1,3	96,4 ± 1,2	<0,001
EtCO₂ em vigília, mmHg	45,3 ± 3,9	37,8 ± 2,3	<0,001
ESE	6,2 ± 2,1	7,6 ± 2,8	NS
PSQI	5,3 ± 2,9	6,3 ± 3,7	NS
Achados ecocardiográficos			
PSAP, mmHg	38,0 ± 8,4	26,3 ± 4,4	<0,001
PSAP > 35 mmHg, n (%)	11 (73,3%)	1 (2,8%)	<0,001
TC6M			
Distância caminhada, m	489,4 ± 136,8	567,1 ± 127,4	NS
SpO₂ ao final do teste, %	85,7 ± 9,3	96,1 ± 4,1	<0,001
Δ SpO₂, %	5,0 (1 - 14)	1,0 (0 - 2)	<0,001
Δ SpO₂ 4, n (%)	10 (66,7%)	3 (8,3%)	<0,001

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão, mediana (intervalo interquartil), ou n (%).

TC6M = teste de caminhada de 6 minutos; SpO₂ = diferença entre a SpO₂ em repouso e a SpO₂ ao final do TC6M; VEF₁ = volume expiratório forçado no primeiro segundo; FVC = capacidade vital forçada; PSAP = pressão sistólica da artéria pulmonar; S-K = escore de Shwachman–Kulczycki. Veja a **Tabela 1** para explicação de outras abreviaturas.

Tabela 3 – Achados polissonográficos em pacientes com FC dessaturadores e não dessaturadores no sono

	<i>Dessaturadores no sono</i>	<i>Não dessaturadores no sono</i>	<i>Valor p</i>
	<i>n = 15</i>	<i>n = 36</i>	
Eficiência do sono, %	74,7 ± 12,9	83,5 ± 10,5	0,015
Latência para o sono, min	16,5 (10,5 - 42)	15,0 (7,6 – 26,7)	NS
Latência para o sono REM, min	93 (74 - 194)	124,2 (87,5 - 159)	NS
Índice de Microdespertares, eventos/hora	12,2 ± 6,0	12,0 ± 6,3	NS
Índice de PLMS, eventos/hora	1,0 (0,2 – 3,4)	1,1 (0,1 – 2,6)	NS
Estágios do Sono			
Estágios 1 e 2, %	64,8 ± 15,1	61,0 ± 10,0	NS
Estágio 3, %	19,0 ± 8,2	20,4 ± 6,6	NS
Estágio sono REM, %	17,8 ± 8,2	18,5 ± 5,4	NS
Parâmetros respiratórios no sono			
IAH, eventos por hora	0,3 (0,1 – 0,5)	0,26 (0 - 0,7)	NS
SpO₂ média no sono, %	87,9 ± 3,5	93,8 ± 1,4	<0,001
SpO₂ mínima no sono, %	78,2 ± 6,8	89,0 ± 2,0	<0,001
SpO₂<90% (% do TTS)	91 (45 – 99)	0,1 (0 – 0,6)	<0,001
SpO₂, %	13,7 ± 5,6	7,4 ± 2,3	<0,001
EtCO₂ média no sono, mmHg	48,8 ± 4,0	39,5 ± 2,2	<0,001
EtCO₂ máxima no sono, mmHg	55,6 ± 5,4	42,8 ± 2,8	<0,001
FR em vigília, rpm	23,0 ± 3,1	20,4 ± 4,3	0,04
FR média no sono, rpm	24,3 ± 6,0	20,6 ± 4,9	0,03
FR média no sono REM, rpm	23,4 ± 5,2	20,4 ± 5,0	NS

Os dados são apresentados como média ± desvio padrão, mediana (intervalo interquartil), ou n (%).

FR = frequência respiratória. Veja a Tabela 1 para explicação de outras abreviaturas.

Tabela 4: Coeficientes de correlação entre características clínicas e medidas de troca gasosa durante o sono nos pacientes com FC.

Variável	SpO ₂ média no sono, %	SpO ₂ <90% (% do TTS)	EtCO ₂ máxima no sono, mmHg
Escore clínico de S-K	0,53 [‡]	-0,45 [†]	-0,42 [†]
Escore radiológico de Brasfield	0,40 [†]	-0,40 [†]	-0,44 [†]
VEF ₁ , % do previsto	0,62 [‡]	-0,59 [‡]	-0,57 [‡]
CVF, % do previsto	0,66 [‡]	-0,66 [‡]	-0,66 [‡]
Distância caminhada TC6M, m	0,39 [†]	-0,31 [*]	-0,30 [*]
SpO ₂ ao final do TC6M, %	0,78 [‡]	-0,77 [‡]	-0,74 [‡]
PSAP, mmHg	-0,63 [‡]	0,67 [‡]	0,68 [‡]
FR em vigília, rpm	-0,38 [†]	0,41 [†]	0,34 [*]
SpO ₂ em vigília, %	0,90 [‡]	-0,84 [‡]	-0,84 [‡]
EtCO ₂ em vigília, mmHg	-0,86 [‡]	0,86 [‡]	0,95 [‡]
ESE	0,34 [*]	-0,35 [*]	-0,34 [*]
PSQI	0,21	-0,16	-0,16

Veja as Tabelas 1 e 2 para explicação de outras abreviaturas

* p<0,05

† p<0,01

‡ p< 0,001

Tabela 5: Regressão de Poisson para variáveis associadas com dessaturação no sono

Variável	Risco Relativo	IC 95%	Valor p
Idade, anos	1,05	0,99 – 1,11	0,12
Sexo	2,10	0,76 – 5,81	0,15
Escore clínico de S-K	1,01	0,98 – 1,05	0,50
Escore radiológico de Brasfield	0,95	0,89 – 1,02	0,17
VEF ₁ , % do previsto	0,98	0,95 – 1,01	0,20
PSAP, mmHg	1,00	0,95 – 1,06	0,99
FR em vigília, bpm	1,03	0,94 – 1,12	0,54
SpO₂ em vigília, %	0,48	0,33 – 0,70	< 0,001
EtCO ₂ em vigília, mmHg	0,92	0,80 – 1,05	0,21
SpO ₂ ao final do TC6M, %	1,02	0,96 – 1,08	0,61

Veja as Tabelas 1 e 2 para explicação de outras abreviaturas.

Valor em negrito representa a única variável que se associou de forma independente à dessaturação no sono no modelo multivariado.

ARTIGO CIENTÍFICO EM LÍNGUA INGLESA

POLYSOMNOGRAPHIC FINDINGS AND PREDICTORS OF SLEEP DESATURATION IN ADULT CYSTIC FIBROSIS PATIENTS

Authors

Christiano Perin, MD; Simone C. Fagondes, MD, PhD; Fernanda C. Casarotto, MD; Antônio F. F. Pinotti, MD;

Sérgio S. Menna Barreto, MD, PhD; Paulo de Tarso R. Dalcin, MD, PhD.

* From the Division of Pulmonology, Hospital de Clínicas de Porto Alegre (HCPA) and Postgraduate Program in Pulmonology, Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brazil. (Drs. Perin, Fagondes and Dalcin). From the Division of Pulmonology, HCPA and Postgraduate Program in Medical Sciences, UFRGS (Dr. Menna Barreto). From the Division of Cardiology, HCPA (Dr. Pinotti). From Faculty of Medicine, UFRGS (Dr. Casarotto).

Correspondence to:

Christiano Perin, MD

Serviço de Pneumologia, Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Rua Ramiro Barcelos, 2350, CEP 90035-903, Porto Alegre, RS, Brazil.

e-mail: perinpoa@terra.com.br

* This research was performed at Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Porto Alegre, RS, Brazil.

* **Financial disclosures:** The authors have reported that no potential conflicts of interest exist with any companies/organizations whose products or services may be discussed in this article.

* **Funding/Support:** This study was funded by Fundo de Incentivo à Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (FIPE-HCPA) and Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado do Rio Grande do Sul (FAPERGS).

ABSTRACT

Background: Cystic fibrosis (CF) patients may be predisposed to poor sleep quality and sleep disordered breathing due to upper and lower airway abnormalities, chronic cough and use of multiple medications. Though nocturnal hypoxia is considered to be common and its identification relevant for the management of CF, nowadays questions remain about the predictors for sleep desaturation in this population. **Objectives:** To evaluate sleep parameters in a sample of adult CF patients comparing them with healthy controls and to determine the best predictors of sleep desaturation in CF patients with awake resting peripheral oxygen saturation (SpO_2) $\geq 90\%$. **Methods:** In a cross-sectional study, clinically stable adult CF patients and age-matched healthy controls underwent an overnight polysomnography and answered sleep questionnaires. CF patients had their pulmonary function, six-minute walk test (6MWT) and echocardiography assessed and correlated with polysomnographic findings. **Results:** Fifty-one CF patients (mean age 25.1 ± 6.7 years; mean FEV_1 $57.7 \pm 24.7\%$ of predicted) and 25 age-matched controls were assessed. CF patients and control subjects had similar sleep latencies, sleep efficiency and percentage of sleep stages. However, CF patients had impaired subjective sleep quality and a higher arousal index than controls. The apnea-hypopnea index was similar in both groups and only two CF patients (3.9%) fulfilled criteria to obstructive sleep apnea. Sleep desaturation was significantly more common in CF patients (29.4% vs 0%; $p < 0.001$) than in controls. The CF patients who presented sleep desaturation had lower values of awake SpO_2 at rest and at the end of 6MWT, worse pulmonary function status and higher pulmonary arterial systolic pressure. In a logistic regression model, we observed that awake resting SpO_2 was the single best variable associated with sleep desaturation in CF population ($p < 0.001$). The awake $\text{SpO}_2 < 94\%$ had a sensitivity, specificity, positive and negative predictive value to sleep desaturation of, respectively, 93.3%, 100%, 100% and 97.3%. **Conclusions:** CF patients had a worse subjective sleep quality despite small changes in sleep architecture in comparison with age-matched healthy controls. In nonhypoxic, adult CF patients, sleep desaturation is common, is not associated with obstructive sleep apnea and can be accurately predict by awake resting $\text{SpO}_2 < 94\%$.

Key Words: cystic fibrosis; sleep desaturation; polysomnography findings; sleep hypoxemia; predictors.

ABBREVIATION LIST

AASM = American Academy of Sleep Medicine

6MWT = six-minute walk test

AHI = apnea-hypopnea index

BMI = body mass index

Bpm = breaths per minute

CF = cystic fibrosis

ESS = Epworth sleepiness scale

EtCO₂ = end-tidal exhaled CO₂

FEV₁ = forced expiratory volume in one second

FVC = forced vital capacity

OSAS = obstructive sleep apnea syndrome

PaCO₂ = partial pressure of carbon dioxide in arterial blood

PASP = pulmonary artery systolic pressure

PH = pulmonary hypertension

PLMS = periodic limb movements of sleep

PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index

REM = rapid eye movement

RR = respiratory rate

S-K = Shwachman–Kulczycki score

SpO₂ = peripheral oxygen saturation

TST = total sleep time

INTRODUCTION

Cystic fibrosis (CF) is the most common lethal genetic disease in the Caucasian population with one in 20-25 people a carrier of the recessive gene, and approximately one in every 2500 livebirths afflicted.¹ Advances in medical therapy have resulted in a dramatic improvement in survival such that nowadays, the median survival is predicted to be greater than 40 years.² This demographic shift has resulted in the need for adult-specific CF care programs and protocols.

Nocturnal cough, sleep fragmentation, reduced efficiency and quality of sleep and nocturnal hypoxemia have all been documented during sleep in patients with CF.³⁻⁸ It has been proposed that repeated episodes of nocturnal hypoxia act as a stimulus for the development of pulmonary hypertension (PH) and right ventricular failure.⁹ Also, nocturnal hypoxemia and disturbed sleep in these subjects have been associated with impaired neurocognitive function and daytime sleepiness and to poor quality of life.¹⁰ Furthermore, small uncontrolled and one controlled trial of non-invasive ventilation for CF patients with sleep hypoxemia and hypercapnia has shown positive results in terms of improved symptoms and exercise capacity.¹¹⁻¹³ Thus, sleep disorders are important and need to be addressed in these patients. Additionally, it is important to reliably predict sleep desaturation, as this could influence the timing of the initiation of treatment aimed at preventing sleep-related desaturation and reducing or minimizing the load on the cardiovascular system and improve symptoms and quality of life.

To date, questions remain about the predictors for sleep desaturation in adult patients with CF. Daytime peripheral oxygen saturation (SpO₂), lung function parameters and clinical scores of disease severity have all been suggested as potential predictors of nocturnal oxygen desaturation.¹⁴⁻¹⁶ Though nocturnal hypoxia is considered to be common and its identification relevant for the management of CF, clear guidelines for its investigation are not yet available. Until this moment, studies addressing predictors of sleep desaturation have had some limitations: small sample size; exclusive pediatric population; exclusion of mild lung disease; inclusion of patients with hypoxemia at rest and failure to obtain polysomnography as the method for assess sleep then precluding assessment of respiratory disturbance and sleep architecture. A recent review⁶ concluded that further studies using full polysomnography in patients with CF and a wide range of lung disease severity are warranted in order to better determine if non-sleep study measurements can predict when patients with CF first present sleep desaturation.

The objectives of this study were (1) to evaluate sleep parameters in a sample of adult CF patients and to compare with healthy controls and (2) to determine the best predictors of sleep desaturation in CF patients with awake resting SpO₂ > 90%.

MATERIALS AND METHODS

Subjects and Study Design

In a cross-sectional study, with data collected prospectively, we assessed CF patients (≥ 16 years of age), consecutively recruited from a reference center for the treatment of this disease, and healthy controls. The CF patients were studied while in a stable clinical condition for at least 1 month prior to the study recruitment (no hospital admission or exacerbation of lung disease). CF diagnoses had been confirmed by at least two abnormal sweat chloride test result. Exclusion criteria were known cardiac or neurological diseases, the use of sedative or antiepileptic drugs, the use of home oxygen therapy, an awake resting SpO₂ <90% and pregnancy. The control group was subjects matched for age and sex, recruited from the hospital staff followed a proportion of one control for each two CF patients. They had no history of any chronic illness or sleep complaints and were taking no medications.

All CF patients and controls subjects underwent a comprehensive clinical e nutritional evaluation and answered questionnaires about sleep quality before an overnight polysomnography. Furthermore, on the following day of polysomnography, each CF patient had their forced spirometry, chest-X ray, Doppler echocardiography and six-minute walk test (6MWT) assessed, in this order. The researches who performed the daytime investigations were blinded to the patient's clinical e functional status.

The Institutional Review Board of the Hospital de Clinicas de Porto Alegre approved the study, and a written, informed consent was obtained from all patients (and by their parents when < 18 years of age).

Clinical and radiographic scores

The clinical score was performed by the same senior member of the CF team (Dalcin PTR) in the out-patient setting, using the Shwachman–Kulczycki (S-K) scoring system.¹⁷ A conventional chest X-ray was also obtained. A pulmonologist (Menna-Barreto SS) blinded to patient clinical status, determined the radiographic scores according to scoring system by Brasfield et al.¹⁸

Pulmonary function tests

The pulmonary function tests were performed using a computerized spirometer (Jaeger-v4.31; Jaeger; Würzburg, Germany). Spirometry was carried out according to guidelines of Brazilian Society of Pulmonology.¹⁹ The parameters studied were forced vital capacity (FVC) and post bronchodilator forced expiratory volume in one second (FEV₁) in liters and in percentage of predicted for age, height and gender as proposed for Brazilian adults.²⁰

Six-minute walk test

The 6MWT was performed following a standardized protocol.²¹ The patients were instructed to walk as far as possible for 6 min under supervision of the same respiratory therapist. The total distance walked and the initial and final SpO₂ were recorded. A fall of SpO₂ ≥ 4% was considered as significant desaturation.

Echocardiography

Transthoracic, two-dimensional, M-mode Doppler echocardiography (ATL-HDI 5000; Philips; Bothell, WA) were performed from the standard parasternal, apical, and subcostal views in the resting state, by a single, senior board-certified echocardiographer, according to international recommendations.²² The tricuspid regurgitation velocity (TRV) signal was recorded from multiple views (tricuspid inflow, parasternal short axis, and apical four chamber) with continuous-wave spectral Doppler. Using the highest obtainable maximum velocity from these Doppler profiles, the peak tricuspid regurgitation gradient was determined using the modified Bernoulli equation [$4 \times (\text{TRV})^2$]. The right atrial pressure was estimated from the inspiratory degree of inferior vena cava as previously described.²³ The estimated tricuspid regurgitation gradient and right atrial pressure were then summed to derive the pulmonary artery systolic pressure (PASP). If the tricuspid regurgitation gradient was unavailable, the PASP was not reported. For the purpose of analysis, PH was defined as a PASP >35 mmHg.²⁴

Sleep Questionnaires

All subjects completed the Pittsburgh Sleep Quality Index (PSQI) and the Epworth sleepiness scale (ESS) on the night of the diagnostic sleep study. The PSQI is a self-administered questionnaire that measures sleep quality of the preceeding month. A global PSQI score of >5 indicates that a person is a “poor sleeper”.²⁵ The ESS is a reliable and validated, self-administered questionnaire for measuring daytime sleepiness in adults. Subjects are considered to be sleepy if they have an ESS score of > 10.²⁶ Both were validate and adapted to Portuguese Brazilian language.^{27,28}

Polysomnography

Standard overnight polysomnographic recordings were performed on a computerized system (Neurofax EEG 9100; Nihon-Kohden; Tokyo, Japan) including electroencephalogram, electrooculogram, chin and legs electromyogram, pulse oximetry, oronasal thermistor, and pressure cannula measurements of airflow, and measurements of ribcage and abdominal movements during breathing. The end-tidal exhaled CO₂ (EtCO₂) was also monitored continuously overnight using a capnograph (Oxicap 4700, Ohmeda; Boulder, CO). Awake SpO₂ and EtCO₂ were estimated by calculating mean of these values at rest, in sitting position, during a 5-min period of wakefulness at the beginning of the sleep study. Sleep staging, arousal

analysis and scoring of respiratory events during sleep were performed according to American Academy of Sleep Medicine (AASM).²⁹ Significant sleep desaturation was defined as a SpO₂ during sleep <90% for 5 minutes with a nadir of at least 85%.³⁰ Hypoventilation during sleep was defined by a 10 mmHg increase in EtCO₂ during sleep in comparison to an awake supine value according to AASM.²⁹

Statistical analysis

Analyses were performed using SPSS version 18.0. The data are reported as median with the interquartile range, mean \pm SD, and percentile value for nonparametric, parametric, and categorical variables, respectively. The differences between means were compared using Student *t* test (normal) or Mann-Whitney U test (skewed distribution). χ^2 test was used to compare proportions. Pearson correlation coefficient was calculated to determine the relationship of continuous variables. Poisson regression with a robust error variance was performed to assess prediction of sleep desaturation (whether CF patients desaturate or not during sleep) from standard clinical, resting, exercise and echocardiographic parameters. Selected variables with a $p < 0.10$ in the univariate analysis and without collinearity were introduced in the Poisson regression, controlled by gender and age. Relative risk (RR) and nominal 95% confidence intervals (CIs) were presented. Sensitivity, specificity and predictive values were calculated for different cutoffs of a SpO₂ at rest to predict sleep desaturation. In all analyses, a p value of < 0.05 was considered as significant. All probabilities reported were two-tailed.

RESULTS

We studied 51 CF patients and 25 age-matched healthy controls. The CF group had a heterogeneous disease severity with lung function ranging from normal to severe obstruction (FEV₁ ranged from 115% to 19.5% of predicted, mean 57.7 ± 24.7 % of predicted). Clinical and polysomnographic findings of CF patients and controls are presented in **Table 1**.

Comparison between controls and CF patients

CF patients and control subjects were similar in regard to age, sex, sleep efficiency, latency to sleep, REM latency, PMLS index and percentage of sleep stages ($p > 0.05$). BMI was significantly lower in CF patients than in the controlled group ($p < 0.001$). CF patients had significant higher ESS and PSQI scores and a higher arousal index than controls ($p < 0.05$).

The apnea-hypopnea index (AHI) was similar between controls and CF subjects. Only two CF patients (3.9%) fulfilled polysomnographic criteria (AHI > 5) to obstructive sleep apnea syndrome (OSAS). Both complained of snoring, had daytime sleepiness and had nasal septal deviation as well as hypertrophy of the inferior nasal turbinates and pansinusitis.

Sleep desaturation was more common in CF patients than controls (29.4% vs 0%; $p < 0.001$). The awake SpO₂, mean sleep SpO₂, and the minimum sleep SpO₂ were both significantly lower in the CF group ($p < 0.001$). The mean of peak sleep EtCO₂ was higher in CF patients ($p < 0.001$).

Comparison between CF patients with and without sleep desaturation

There were 36 CF patients who did not desaturate and 15 CF patients (29.4%) who did desaturate.

Comparison of clinical characteristics between CF patients with and without sleep desaturation is presented in **Table 2**. Both groups were similar in regards to age, sex, BMI, age of diagnosis and PSQI score ($p > 0.05$). FEV₁, FVC, S-K clinical score, Brasfield score and awake SpO₂ were significantly lower in patients with sleep desaturation when compared to patients without sleep-related desaturation ($p < 0.05$). Walking distance on 6MWT was comparable between CF patients with and without sleep desaturation, but desaturation at the end of 6MWT was more frequent in CF patients with sleep desaturation. Likewise, 10 of 13 (76.9%) patients with significant walking desaturation also had desaturation at sleep.

The TRV was obtained in all CF patients. All had normal systolic and diastolic function. The group who did desaturate at sleep showed significant higher PASP values and a higher percentage of PH (PASP

>35 mmHg). Among CF patients with PH (12 patients), 91.7% had sleep-related desaturation and 83.3% had desaturation during 6MWT.

Polysomnographic findings in CF patients with and without sleep desaturation are presented in **Table 3**. Patients with sleep desaturation presented significantly lower sleep efficiency, however, all the others parameters of sleep architecture were similar between groups. Patients who did desaturate showed higher EtCO₂ values and respiratory rates at awake and sleep. Also, they had profound hypoxemia during sleep that was not associated with obstructive sleep events (AHI similar between groups).

Determinants of Sleep Desaturation in CF patients

The values of SpO₂ and EtCO₂ during sleep were significantly ($p < 0,001$) correlated with pulmonary function, PASP, SpO₂ at the end of 6MWT and awake SpO₂ and EtCO₂ values. (**Table 4**).

In the Poisson regression, controlled for age and gender, (**Table 5**) we observed that awake SpO₂ at rest was the single best variable associated with sleep desaturation and that this effect was independent of the relationship between other independent variables (RR=0.48, 95% CI = 0.33 – 0.70, $p < 0.001$).

The awake SpO₂ cutoff for sleep desaturation was found to have the greatest area under the curve at 94% predicted. The awake SpO₂ <94% had a sensitivity, specificity, positive predictive value and negative predictive value to sleep desaturation of, respectively, 93.3%, 100%, 100% and 97.3%. In others words, all CF patients with SpO₂ <94% (n=14) presented significant nocturnal desaturation. In contrast, only 1 CF patient (2.7%) with SpO₂ ≥ 94% presented sleep desaturation in this study. (**Figure 1**).

Considering hypoventilation during sleep as a rise of 10 mmHg in EtCO₂ during sleep in comparison to an awake supine value, 10 CF patients (19.6% of total) presented this finding. We observed that all these patients presented severe sleep hypoxemia (>50% of TST spent with SpO₂ <90%) and an awake SpO₂ <94%.

DISCUSSION

The current study is to our knowledge the biggest to evaluate polysomnographic findings and sleep-disordered breathing in adult CF patients. The major findings of this study were fourfold. First, significant sleep desaturation was much more common in clinically stable, nonhypoxic adult CF patients than in controls (29.4% vs 0%) and was not associated with obstructive sleep apnea (AHI equal between groups). Second, CF patients had a worse subjective sleep quality despite small changes in sleep architecture in comparison with age-matched healthy controls. Third, the awake resting SpO₂ was the best single predictor for sleep desaturation in CF patients and other variables as lung function did not add significantly to the predictive ability. Finally, CF patients who had sleep hypoxemia were more predisposed to desaturate at sub-maximal exercise and to present echocardiographic findings suggesting PH.

Objective evidence for a definition of clinically significant sleep hypoxemia in CF patients is still lacking. Previous studies have used various arbitrary methods of describing sleep desaturation. Variables described have included the greatest percentage fall in SpO₂,⁴ the percentage of time spent with SpO₂ <90%,¹⁶ lowest sleep SpO₂,^{8;31} mean sleep SpO₂³² and lowest hourly mean SpO₂.¹⁴ In order to reduce the possibility of type-1 error, only one criteria for sleep desaturation was used as an outcome variable in this study. Our definition of significant sleep desaturation was a SpO₂ during sleep <90% for 5 minutes with a nadir of at least 85% based on previous investigations on sleep desaturation in chronic obstructive lung disease^{33;34} and in the Classification of Sleep Disorders (ICSD-2) proposed by AASM.³⁰

Hypoventilation, most pronounced during REM sleep and due mainly to a reduction in tidal volume, has been shown to be a major factor leading to hypoxia during sleep in patients with CF and other chronic pulmonary diseases.³⁵ However, it seems that the lung disease by itself is not sufficient to cause sleep desaturation. The level of resting awake SpO₂ seems critical, as this is the baseline from which decline would occur during sleep. A decline from a baseline level of arterial oxygen tension falling on the steep part of the hemoglobin dissociation curve is immediately detected by pulse oximeter as desaturation. In subjects where the starting point would be on the flat portion of the curve, greater declines in arterial oxygen tension would be required to produce desaturation.³⁶ Thus, the level of resting awake oxygenation is an important determinant of subsequent nocturnal SpO₂.

We observed, as has previously been reported¹⁴⁻¹⁶ higher prevalence of sleep desaturation in patients with lower baseline SpO₂. This was the first study using full polysomnography, that had an adequate sampling number and included a wide range of disease severity, that defined the awake SpO₂ as the main predictor for sleep desaturation in adult CF patients. Also, set a cutoff of 94% for resting awake SpO₂ in the

sitting position as strongly predictive of sleep desaturation. Versteegh et al.¹⁴ obtained the same result in a sample of 24 children with CF. However, neither measures of carbon dioxide levels during sleep nor polysomnography allowing for sleep staging and respiratory event scoring were included in that study. In contrast, Frangolias et al.¹⁶ were unable to determine a threshold of SpO₂ that could reliably exclude those who did not desaturate possibly because of the underrepresentation of patients with lower awake SpO₂ (only four patients had resting SpO₂ levels <94%). In our sample, all CF patients with SpO₂ <94% presented significant sleep desaturation. In contrast, only 1 CF patient (2.7%) with SpO₂ ≥ 94% presented sleep desaturation.

Another important finding in our study was the extremely low prevalence of obstructive sleep apnea (3.9%) observed in adult CF patients as described in previous smaller studies.^{4,15} Thus, as respiratory events during sleep (apneas and hypopneas) are uncommon, full polysomnography would not need to be performed unless there is a strong suspicion of OSAS (snoring, witnessed apneas, excessive daytime sleepiness) or another sleep disorder to rule out. In the same way as described to sleep desaturation, sleep related hypercapnia was strongly related to awake SpO₂ as previously demonstrated by Milross et al.¹⁵ In our study, all CF patients with nocturnal hypoventilation also presented profound sleep hypoxemia and an awake SpO₂ <94%.

Based on these results, we suggest that adult CF patients with an awake SpO₂ <94% undergo overnight oximetry to detect sleep desaturation. If severe sleep hypoxemia is detected (higher than 50% of TST with SpO₂<90%), nocturnal hypercapnia must be considered and then a capnography or at least a morning blood gases should also be obtained.

Although we found a significant association between the degree of airflow obstruction and sleep desaturation, spirometry did not add significantly to the discriminatory power of awake SpO₂ to predict desaturation during sleep. While we found sleep desaturation to be absent in those with milder lung disease (%predFEV₁ > 60%), an appreciable number with more advanced lung disease have normal SpO₂ during sleep. As previously reported¹⁴⁻¹⁶ CF patients with significant sleep desaturation tend to have advanced pulmonary disease, however, SpO₂ during sleep varies considerably within the same pulmonary function level.

In the present study, we noted that among CF patients with PH (PASP >35 mmHg), 91.7% had desaturation during sleep and 83.3% had desaturation during exercise (6MWT), despite a resting SpO₂ ≥ 90%. Our findings along with those of previous studies⁹ suggest that desaturation during sleep and exercise contribute to the development of PH in adult CF patients.

Importantly, we found that, in comparison with controls, CF had higher prevalence of poor subjective sleep quality (45.1% vs. 8.0%) and daytime somnolence (25.5% vs. 8.0%). For analysis, we divided the CF patients into groups according to ESS score (greater or less than 10 points) and to PSQI score (greater or less than 5 points). The group with a PSQI greater than 5 points showed higher arousal index per hour of sleep (14.4 vs. 10.2; $p = 0.015$) and lower percentage of slow wave sleep (stage 3 - 17.4% vs .22.1%, $p = 0.017$). There were no significant differences between groups in relation to clinical, functional and polysomnographic findings (data not shown). Few studies have addressed this issue. Milross et al.⁵, in a study with 37 adult patients with moderate to severe lung disease without controls, also found a high percentage of poor sleepers (38%). Additionally, they found significant although moderate correlation between respiratory variables at sleep and some components of PSQI. Dancey et al.¹⁰ in a study with 19 adult CF patients with severe lung disease and 10 healthy subjects as control concluded that CF patients have impaired neurocognitive function and daytime sleepiness but the causes for this could only partially be explained by nocturnal hypoxemia and chronic sleep loss. Thus, the extremely limited data in this area suggests that patients with CF have poor quality of sleep and daytime sleepiness; however, more studies are needed to determine the causes for these disturbances.

This study has some potential limitations which should be addressed. Cough has been described as contributing significantly to sleep disruption in patients with CF,^{4,6} notwithstanding, the contribution of cough to sleep disruption was not accurately quantified in this study. Doppler echocardiography is commonly used to estimate PASP and to diagnose PH in patients with advanced pulmonary disease. Nevertheless, due to the variability of this method in estimating PASP in patients with chronic pulmonary disease, some authors have questioned its use for this purpose.^{37:38} Despite this limitation, Doppler echocardiography, in comparison with right heart catheterization, has the advantage of being a noninvasive procedure and of being easier to use in clinical practice, especially in repeated evaluations. In addition, some studies^{9:39} have demonstrated that the identification of patients as having subclinical PH by Doppler echocardiography is directly associated with poorer survival, and this justifies its use at least as a screening method. Another potential limitation of our study was the accuracy of EtCO₂ as a measurement of PaCO₂. Although simultaneous measurements of PaCO₂ and EtCO₂ are often taken in our sleep lab and calibration of EtCO₂ at the beginning and end of each study was performed, underestimation of the change in CO₂ levels with sleep could have occurred. At this time, there is insufficient evidence to allow preference of any technique to surrogate measures of PaCO₂ at sleep.²⁹

Given the potential impact of worsening gas exchange during sleep on daytime function and prognosis, it would seem that reversal of nocturnal respiratory failure would be a worthwhile therapeutic goal in prolonging survival in CF patients. Although the use of nocturnal supplemental oxygen therapy and non-invasive ventilation are widespread, there is a lack of large scale, long-term studies examining the real benefits of these therapies, especially in regards to survival. Moreover, further studies are needed to determine whether intervening at an earlier stage of the disease process, before respiratory failure is well established, is beneficial and well tolerated by the patient.

In summary, sleep desaturation is common in stable, nonhypoxic, adult CF patients and can be accurately predict by awake SpO₂ at rest <94%. These patients often have PH at Doppler echocardiography and hypoxemia during sleep and submaximal exercise despite of a preserved awake resting SpO₂. Although patients with CF have an impaired sleep quality in comparison with controls, they have minimal changes in sleep architecture and few respiratory events (apneas and hypopneas). Thus, full polysomnography is not needed routinely. Based on these results, we suggest that adult patients with CF and an awake SpO₂ <94% undergo overnight oximetry to detect sleep desaturation.

What Is Already Known on This Subject?

Though nocturnal hypoxemia is documented in previous studies and its identification relevant for the management of CF patients, questions remain about the predictors for sleep desaturation in adult CF patients.

What This Study Adds?

In stable, adult CF patient, significant sleep desaturation is common, is not associated with obstructive sleep events and can be accurately predict by awake SpO₂ at rest <94%. Patients with desaturation during sleep also often have PH at Doppler echocardiography and hypoxemia at submaximal exercise despite a awake resting SpO₂ 90%.

REFERENCES

- (1) Ratjen F, Doring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 361(9358):681-689.
- (2) Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B et al. Cystic fibrosis adult care: consensus conference report. *Chest* 2004; 125(1 Suppl):1S-39S.
- (3) van der Giessen L, Loeve M, de JJ et al. Nocturnal cough in children with stable cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44(9):859-865.
- (4) Stokes DC, McBride JT, Wall MA et al. Sleep hypoxemia in young adults with cystic fibrosis. *Am J Dis Child* 1980; 134(8):741-743.
- (5) Milross MA, Piper AJ, Norman M et al. Subjective sleep quality in cystic fibrosis. *Sleep Med* 2002; 3(3):205-212.
- (6) Milross MA, Piper AJ, Dobbin CJ et al. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. *Sleep Med Rev* 2004; 8(4):295-308.
- (7) Jankelowitz L, Reid KJ, Wolfe L et al. Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency. *Chest* 2005; 127(5):1593-1599.
- (8) Bradley S, Solin P, Wilson J et al. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1999; 116(3):647-654.
- (9) Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z et al. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest* 1999; 115(5):1321-1328.
- (10) Dancy DR, Tullis ED, Heslegrave R et al. Sleep quality and daytime function in adults with cystic fibrosis and severe lung disease. *Eur Respir J* 2002; 19(3):504-510.
- (11) Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC et al. Randomised placebo controlled trial of non-invasive ventilation for hypercapnia in cystic fibrosis. *Thorax* 2008; 63(1):72-77.
- (12) Milross MA, Piper AJ, Norman M et al. Low-flow oxygen and bilevel ventilatory support: effects on ventilation during sleep in cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(1):129-134.
- (13) Dobbin CJ, Milross MA, Piper AJ et al. Sequential use of oxygen and bi-level ventilation for respiratory failure in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2004; 3(4):237-242.
- (14) Versteegh FG, Bogaard JM, Raatgever JW et al. Relationship between airway obstruction, desaturation during exercise and nocturnal hypoxaemia in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 1990; 3(1):68-73.
- (15) Milross MA, Piper AJ, Norman M et al. Predicting sleep-disordered breathing in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2001; 120(4):1239-1245.
- (16) Frangolias DD, Wilcox PG. Predictability of oxygen desaturation during sleep in patients with cystic fibrosis : clinical, spirometric, and exercise parameters. *Chest* 2001; 119(2):434-441.
- (17) Shwachman H, Kulczycki LI. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis; studies made over a five- to fourteen-year period. *AMA J Dis Child* 1958; 96(1):6-15.
- (18) Brasfield D, Hicks G, Soong S et al. The chest roentgenogram in cystic fibrosis: a new scoring system. *Pediatrics* 1979; 63(1):24-29.
- (19) Pereira CA. Diretrizes para Testes de Função Pulmonar. *J Bras Pneumol* 2002; 28:1-82.

- (20) Pereira CA, Sato T, Rodrigues SC. New reference values for forced spirometry in white adults in Brazil. *J Bras Pneumol* 2007; 33(4):397-406.
- (21) ATS statement: guidelines for the six-minute walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166(1):111-117.
- (22) Quinones MA, Otto CM, Stoddard M et al. Recommendations for quantification of Doppler echocardiography: a report from the Doppler Quantification Task Force of the Nomenclature and Standards Committee of the American Society of Echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr* 2002; 15(2):167-184.
- (23) Kircher BJ, Himelman RB, Schiller NB. Noninvasive estimation of right atrial pressure from the inspiratory collapse of the inferior vena cava. *Am J Cardiol* 1990; 66(4):493-496.
- (24) Chemla D, Castelain V, Herve P et al. Haemodynamic evaluation of pulmonary hypertension. *Eur Respir J* 2002; 20(5):1314-1331.
- (25) Buysse DJ, Reynolds CF, III, Monk TH et al. The Pittsburgh Sleep Quality Index: a new instrument for psychiatric practice and research. *Psychiatry Res* 1989; 28(2):193-213.
- (26) Johns MW. A new method for measuring daytime sleepiness: the Epworth sleepiness scale. *Sleep* 1991; 14(6):540-545.
- (27) Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS et al. Portuguese-language version of the Epworth sleepiness scale: validation for use in Brazil. *J Bras Pneumol* 2009; 35(9):877-883.
- (28) Bertolazi AN, Fagondes SC, Hoff LS et al. Validation of the Brazilian Portuguese version of the Pittsburgh Sleep Quality Index. *Sleep Med* 2010.
- (29) Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A et al. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine, 2007.
- (30) American Academy of Sleep Medicine. International classification of sleep disorders. Diagnostic and coding manual (ICSD-2). 2nd ed. Westchester, IL; American Academy of Sleep Medicine, 2005
- (31) Tepper RS, Skatrud JB, Dempsey JA. Ventilation and oxygenation changes during sleep in cystic fibrosis. *Chest* 1983; 84(4):388-393.
- (32) Coffey MJ, FitzGerald MX, McNicholas WT. Comparison of oxygen desaturation during sleep and exercise in patients with cystic fibrosis. *Chest* 1991; 100(3):659-662.
- (33) Fletcher EC, Miller J, Divine GW et al. Nocturnal oxyhemoglobin desaturation in COPD patients with arterial oxygen tensions above 60 mm Hg. *Chest* 1987; 92(4):604-608.
- (34) Fletcher EC, Donner CF, Midgren B et al. Survival in COPD patients with a daytime PaO₂ greater than 60 mm Hg with and without nocturnal oxyhemoglobin desaturation. *Chest* 1992; 101(3):649-655.
- (35) Becker HF, Piper AJ, Flynn WE et al. Breathing during sleep in patients with nocturnal desaturation. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159(1):112-118.
- (36) Block AJ, Boysen PG, Wynne JW et al. Sleep apnea, hypopnea and oxygen desaturation in normal subjects. A strong male predominance. *N Engl J Med* 1979; 300(10):513-517.
- (37) Arcasoy SM, Christie JD, Ferrari VA et al. Echocardiographic assessment of pulmonary hypertension in patients with advanced lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167(5):735-740.

- (38) Laaban JP, Diebold B, Zelinski R et al. Noninvasive estimation of systolic pulmonary artery pressure using Doppler echocardiography in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Chest* 1989; 96(6):1258-1262.
- (39) Ionescu AA, Ionescu AA, Payne N et al. Subclinical right ventricular dysfunction in cystic fibrosis. A study using tissue Doppler echocardiography. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 163(5):1212-1218.

FIGURES

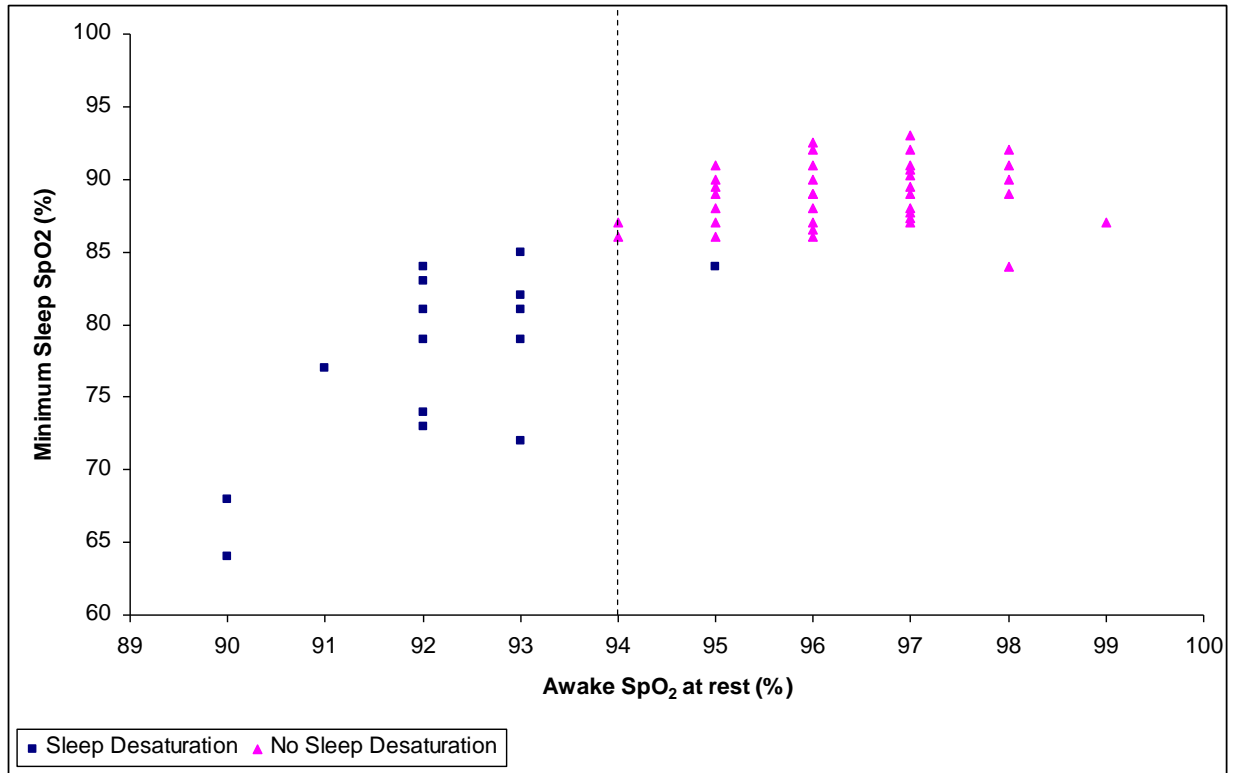


Figure 1 = Relationship between the minimum sleep SpO₂ and awake SpO₂ at rest in sitting position. The vertical line represents the threshold (awake SpO₂ = 94%) that best separate patients who did desaturate (■) and who did not desaturate (▲).

TABLES

Table 1 - Comparison of the clinical and sleep data between controls and CF patients

	Cystic Fibrosis	Controls	P Value
	n = 51	n = 25	
Age, yr	25.1 ± 6.7	25.5 ± 7.3	NS
Sex, M/F	24 / 27	12 / 13	NS
BMI, kg/m²	20.5 ± 2.4	22.7 ± 2.3	<0.001
ESS	8.2 ± 3.5	5.6 ± 2.8	0.002
ESS > 10, n (%)	13 (25.5%)	2 (8.0%)	<0.001
PSQI	6.0 ± 3.5	2.7 ± 1.8	<0.001
PSQI > 5, n (%)	23 (45.1%)	2 (8.0%)	<0.001
Sleep efficiency, %	81.1 ± 11.9	82.0 ± 7.8	NS
Latency to sleep, min	16.5 (8.5-27)	15.5 (12-26)	NS
Latency to REM sleep, min	122.5 (82.5-170)	145.5 (91.2-260.5)	NS
Arousal Index, events per hour	12.1 ± 6.1	8.9 ± 4.7	0.02
PLMS index, events per hour	1.0 (0.1-3.2)	1.6 (0-3)	NS
Sleep Stages			
Stage 1/2 sleep, %	62.1 ± 11.8	64.6 ± 11.2	NS
Stage 3 sleep, %	20.0 ± 7.1	19.6 ± 6.5	NS
Stage REM sleep, %	18.3 ± 6.2	17.8 ± 4.5	NS
AHI, events per hour	0.3 (0-0.5)	0.5 (0.1-1.4)	NS
Awake SpO₂, %	95.1 ± 2.5	97.8 ± 0.9	<0.001
Mean sleep SpO₂, %	92.0 ± 3.5	96.2 ± 1.4	<0.001
Minimum sleep SpO₂, %	85.8 ± 6.3	92.6 ± 2.5	<0.001
SpO₂<90% (% of TST)	22.8 ± 37.70	0.02 ± 0.07	<0.001
SpO₂<90% (% of REM sleep)	23.7 ± 39.2	0.03 ± 0.03	<0.001
Sleep Desaturation*	15 (29.4%)	0 %	<0.001
SpO₂, %	9.2 ± 4.6	5.2 ± 1.9	<0.001
Peak sleep EtCO₂, mmHg	46.5 ± 6.9	40.8 ± 4.2	<0.001

Data are presented as mean \pm SD, median (interquartile range), or n (%).

* SpO₂ during sleep of less than 90% for \geq 5 minutes with a nadir of at least 85%.

SpO₂ = difference between awake SpO₂ and minimum sleep SpO₂; AHI = apnea-hypopnea index; BMI = body mass index; ESS = Epworth sleepiness scale; EtCO₂ = end-tidal exhaled CO₂; NS = not significant ($p > 0.05$); PLMS = periodic limb movements of sleep; PSQI = Pittsburgh Sleep Quality Index; REM = rapid eye movement; SpO₂ = peripheral oxygen saturation; TST = total sleep time.

Table 2 – Comparison of clinical characteristics between CF patients with and without sleep desaturation

	Sleep Desaturation	No Sleep Desaturation	P Value
	n = 15	n = 36	
Age, yr	26.1 ± 9.3	24.7 ± 8.6	NS
Sex, M/F	9 / 6	15 / 21	NS
BMI, kg/m²	20.1 ± 2.5	20.7 ± 2.4	NS
FEV₁, % predicted	35.8 ± 11.4	66.9 ± 23.0	<0.001
FVC, % predicted	46.4 ± 13.6	79.6 ± 19.1	<0.001
Age of diagnosis, years	2.0 (0.5 - 14)	4.7 (0.3 - 21.7)	NS
S-K score	62.7 ± 9.0	73.9 ± 11.8	0.002
Brasfield score	12.2 ± 4.5	16.8 ± 5.0	0.003
Awake SpO₂, %	92.2 ± 1.3	96.4 ± 1.2	<0.001
Awake EtCO₂, mmHg	45.3 ± 3.9	37.8 ± 2.3	<0.001
Awake RR, bpm	23.0 ± 3.1	20.4 ± 4.3	0.04
ESS	6.2 ± 2.1	7.6 ± 2.8	NS
PSQI	5.3 ± 2.9	6.3 ± 3.7	NS
Echocardiography findings			
PASP, mmHg	38.0 ± 8.4	26.3 ± 4.4	<0.001
PASP > 35 mmHg, n (%)	11 (73.3%)	1 (2.8%)	<0.001
6MWT			
Distance walked, m	489.4 ± 136.8	567.1 ± 127.4	NS
SpO₂ at the end, %	85.7 ± 9.3	96.1 ± 4.1	<0.001
Δ SpO₂, %	5.0 (1 - 14)	1.0 (0 - 2)	<0.001
Δ SpO₂ < 4, n(%)	10 (66.7%)	3 (8.3%)	<0.001

Data are presented as mean ± SD, median (interquartile range), or n (%).

6MWT = six-minute walk test; SpO₂ = difference between SpO₂ at rest and at the end of 6MWT; FEV₁ = forced expiratory volume in one second; FVC = forced vital capacity; PASP = pulmonary artery systolic pressure; RR = respiratory rate; S-K = Shwachman–Kulczycki score. See Table 1 for explanation of terms and expansion of other abbreviations.

Table 3 - Polysomnographic findings in CF patients with and without sleep desaturation

	Sleep Desaturation	No Sleep Desaturation	P Value
	n = 15	n = 36	
Sleep efficiency, %	74.7 ± 12.9	83.5 ± 10.5	0.015
Latency to sleep, min	16.5 (10.5 - 42)	15.0 (7.6 – 26.7)	NS
Latency to REM sleep, min	93 (74 - 194)	124.2 (87.5 - 159)	NS
Arousal Index, events per hour	12.2 ± 6.0	12.0 ± 6.3	NS
PLMS index, events per hour	1.0 (0.2 – 3.4)	1.1 (0.1 – 2.6)	NS
Sleep Stages			
Stage 1/2 sleep, %	64.8 ± 15.1	61.0 ± 10.0	NS
Stage 3 sleep, %	19.0 ± 8.2	20.4 ± 6.6	NS
Stage REM sleep, %	17.8 ± 8.2	18.5 ± 5.4	NS
Respiratory sleep parameters			
AHI, events per hour	0.3 (0.1 – 0.5)	0.26 (0 - 0.7)	NS
Mean sleep SpO₂, %	87.9 ± 3.5	93.8 ± 1.4	<0.001
Minimum sleep SpO₂, %	78.2 ± 6.8	89.0 ± 2.0	<0.001
SpO₂<90% (% of TST)	91 (45 – 99)	0.1 (0 – 0.6)	<0.001
SpO₂, %	13.7 ± 5.6	7.4 ± 2.3	<0.001
Mean sleep EtCO₂, mmHg	48.8 ± 4.0	39.5 ± 2.2	<0.001
Peak sleep EtCO₂, mmHg	55.6 ± 5.4	42.8 ± 2.8	<0.001
Mean sleep RR, bpm	24.3 ± 6.0	20.6 ± 4.9	0.03
Mean REM sleep RR, bpm	23.4 ± 5.2	20.4 ± 5.0	NS

Data are presented as mean ± SD, median (interquartile range), or n (%).

See Table 1 and 2 for explanation of terms and expansion of other abbreviations.

Table 4: Correlation coefficients between clinical characteristics and gas exchange variables during sleep

Variable	Mean Sleep SpO ₂ , %	SpO ₂ <90% (% of TST)	Peak sleep EtCO ₂ , mmHg
S-K score	0.53 [‡]	-0.45 [†]	-0.42 [†]
Brasfield score	0.40 [†]	-0.40 [†]	-0.44 [†]
FEV ₁ , % predicted	0.62 [‡]	-0.59 [‡]	-0.57 [‡]
FVC, % predicted	0.66 [‡]	-0.66 [‡]	-0.66 [‡]
6MWT distance walked, m	0.39 [†]	-0.31 [*]	-0.30 [*]
SpO ₂ at the end of 6MWT, %	0.78 [‡]	-0.77 [‡]	-0.74 [‡]
PASP, mmHg	-0.63 [‡]	0.67 [‡]	0.68 [‡]
Awake RR, bpm	-0.38 [†]	0.41 [†]	0.34 [*]
Awake SpO ₂ , %	0.90 [‡]	-0.84 [‡]	-0.84 [‡]
Awake EtCO ₂ , mmHg	-0.86 [‡]	0.86 [‡]	0.95 [‡]
Epworth scale	0.34 [*]	-0.35 [*]	-0.34 [*]
PSQI scale	0.21	-0.16	-0.16

See Tables 1 and 2 for explanation of terms and expansion of other abbreviations.

* p<0.05

† p<0.01

‡ p< 0.001

Table 5: Poisson regression analysis for variables associated with sleep desaturation

Variable	Relative Risk	95% CI	<i>p</i> value
Age, yr	1.05	0.99 – 1.11	0.12
Sex	2.10	0.76 – 5.81	0.15
S-K score	1.01	0.98 – 1.05	0.50
Brasfield score	0.95	0.89 – 1.02	0.17
FEV ₁ , % predicted	0.98	0.95 – 1.01	0.20
PASP, mmHg	1.00	0.95 – 1.06	0.99
Awake RR, bpm	1.03	0.94 – 1.12	0.54
Awake SpO₂, %	0.48	0.33 – 0.70	< 0.001
Awake EtCO ₂ , mmHg	0.92	0.80 – 1.05	0.21
SpO ₂ at the end of 6MWT, %	1.02	0.96 – 1.08	0.61

See Tables 1 and 2 for explanation of terms and expansion of other abbreviations.

Value in boldface type represents the only variable independently associated with sleep desaturation in multivariate analysis.

7. CONSIDERAÇÕES FINAIS

7.1 Principais achados do estudo

- a dessaturação da oxihemoglobina durante o sono é frequente nos pacientes com FC a despeito de uma SpO_2 90% em vigília;

- os pacientes com FC que dessaturaram durante o sono também foram muito mais predispostos a dessaturar no exercício sub-máximo (TC6M) e a apresentar achados ecocardiográficos sugestivos de HP;

- embora os pacientes com FC tenham uma pior qualidade subjetiva de sono em relação aos controles, eles apresentam apenas pequenas alterações na arquitetura do sono e raros eventos respiratórios (apneias e hipopneias). Desta forma, a polissonografia convencional não teria necessidade de ser realizada rotineiramente, sendo suficiente o emprego da oximetria noturna que é um método muito mais barato, simples e de fácil acesso em relação à polissonografia;

- a dessaturação no sono pode ser predita com alto grau de acurácia por uma SpO_2 em vigília durante o repouso, na posição sentada, menor do que 94%.

Baseados nestes resultados, nós sugerimos que pacientes adultos com FC e uma SpO_2 em vigília menor do que 94% realizem uma oximetria noturna para detectar dessaturação no sono.

7.2 Perspectivas Futuras

Os achados do presente estudo levantam a necessidade da realização de estudos futuros.

No presente trabalho observou-se que os pacientes com FC apresentaram maior índice de microdespertares durante o sono sugerindo um sono mais fragmentado. Além disso, apresentaram escores mais elevados na ESE e no PSQI em relação aos controles, sugerindo maior sonolência diurna e uma pior qualidade subjetiva de sono. Contudo, nem este, nem os escassos estudos anteriores que examinaram esta questão foram capazes de determinar com precisão as causas destas alterações. Desta forma, mais estudos são necessários para determinar os motivos da fragmentação do sono e da piora da qualidade do sono nos pacientes com FC, com especial atenção para a contribuição da tosse noturna nesses desfechos.

Neste estudo demonstramos que a dessaturação durante o sono é comum nos pacientes com FC não hipóxicos em vigília e que pode ser predita com grande acurácia por uma SpO₂ em vigília durante o repouso <94%. Entretanto, há necessidade de estudos prospectivos que examinem o efeito que a dessaturação noturna isolada, isto é, sem hipoxemia durante a vigília, exerce sobre o desenvolvimento de HP e sobre o prognóstico destes pacientes. Até o momento, os efeitos deletérios da hipoxemia noturna nos pacientes com FC são extrapolados de estudos prévios em pacientes com DPOC.

Por último, embora a oxigenoterapia suplementar e a ventilação não-invasiva durante o sono sejam largamente utilizadas, ainda não existem estudos randomizados, de longo prazo e com adequado número de pacientes, examinando os reais benefícios destas terapias, especialmente em relação à sobrevida. Além disso, são necessários mais estudos para determinar se a intervenção precoce com estas terapias, antes que a insuficiência respiratória esteja bem estabelecida, é benéfica e pode ser bem tolerada pelos pacientes.

ANEXO 1

FICHA DE COLETA DE DADOS

O Sono em Pacientes com Fibrose Cística

1. Identificação: _____
2. Prontuário: _____ 3. Sexo: _____ 4. Idade: _____
5. Peso: _____ 6. Altura: _____ 7. IMC: _____
8. Data do diagnóstico: _____
9. Escore clínico (SK): _____ 10. Escore radiológico (Brasfield) _____
11. VEF1: _____ 12. VEF1% _____
13. CVF: _____ 14. CVF% _____
15. Dist caminhada: _____ 16. SatO2 inicial: _____ 17. SatO2 final: _____ 18. SatO2: _____
19. VTR: _____ 20. Diâmetro do VD: _____ 21. TAS: _____ 22. PSAP _____

SONO:

23. Data da polissono: _____
24. Escala de Epworth: _____
25. Escala de Pittsburgh: _____
26. Tempo total de Sono: _____ 27. Eficiência Sono: _____
28. Latência Sono: _____ 29. Latência REM: _____
30. Tempo 1/2: _____ 31. Tempo 3/4: _____ 32. Tempo REM: _____
33. Índice despertares: _____ 34. Índice apneia-hipopneia: _____
35. FR acordado: _____ 36. FR REM: _____ 37. FR noturna média: _____
38. SatO2 acordado: _____ 39. SatO2 sono média: _____ 40. SatO2 mínima: _____
41. SatO2 <90%: _____ 42. REM SatO2 <90%: _____
43. EtCO2 acordado: _____ 44. EtCO2 sono média: _____ 45. EtCO2 máxima: _____
46. Movimento pernas: _____
47. Número do Caso: _____

ANEXO 2

ESCORE CLÍNICO DE SHWACHMAN-KULCZYCKI

Pontuação	Atividade Geral	Achados Radiológicos
25	Atividade normal plena; joga bola; vai a escola regularmente	campos pulmonares limpos
20	falta resistência e cansa ao final do dia; boa frequência escolar	mínimas marcas de acentuação broncovascular; enfisema primário
15	descansa voluntariamente durante o dia; cansa facilmente após exercício; frequência escolar satisfatória	enfisema leve; sinais de atelectasias; marcas de aumento broncovascular
10	professor particular; repousa muito; dispnéia após caminhada curta;	enfisema moderado; áreas de atelectasias difusas com áreas de infecção sobrepostas; bronquiectasias mínimas
05	ortopnéia; confinado a cama ou cadeira	extensivas alterações com fenômeno pulmonar obstrutivo e infecção; atelectasias lobares e bronquiectasias

Pontuação	Nutrição	Exame Físico
25	mantém peso e altura próximo do percentil 25; bom tônus e massamuscular; fezes bem formadas- quase normais	normal: s/ tosse; FC e FR normais; pulmões limpos; boa postura
20	peso e altura aproximadamente no percentil de 15 a 20; fezes levemente anormais; tônus e massa muscular tônus e massa muscular satisfatórios	Tosse rara ou "pigarro"; FC e FR normais no repouso; mínimo enfisema; pulmões limpos; s/ baqueteamento
15	peso e altura acima do percentil 3; fezes usualmente anormais, volumosas e pobremente formadas; tônus pobre e massa muscular reduzida; pouca distensão abdominal (se tiver)	tosse ocasional (ao levantar pela manhã); FR levemente elevada; enfisema suave; MV rude; roncos localizados raramente; baqueteamento precoce
10	peso e altura abaixo do percentil 3; fezes pouco formadas, volumosas, ofensivamente gordurosas; músculo fraco e massa reduzida; distensão abdominal suave/moderada	tosse freqüente, usualmente produtiva; retração torácica; enfisema moderado; deformidade torácica; roncos usualmente presentes; baqueteamento 2/3
05	marcada má-nutrição; protuberância abdominal abundante; fezes freqüentes, volumosas, mau cheiro e gordurosas; prolapso retal freqüente	Tosse grave paroxística, taquipnéia e taquicardia; alteração pulmonar extensa; sinais de falência cardíaca direita; 3/4 baqueteamento

Classificação	Pontos
grave	< 40
moderado	55 - 41
leve	70 - 56
bom	85 - 71
excelente	100 - 86

(Quadros elaborados a partir do artigo original de Shwachman, 1958)

Fonte: retirado de Santos et al.⁸⁵

ANEXO 3

ESCORE RADIOLÓGICO DE BRASFIELD

CATEGORIA	DEFINIÇÃO	PONTUAÇÃO
aprisionamento de ar	hiperinsuflação pulmonar generalizada, abaulamento esternal	0 = ausente 1 - 4 = piora do comprometimento
estrias lineares	depressão do diafragma, cifose torácica, densidades lineares por proeminência do brônquio, linhas densas paralelas ou com densidades circulares intercaladas com espessamento da parede brônquica	
lesões nodulares císticas	múltiplas pequenas densidades circulares discretas, 0,5cm de diâmetro, com centros radiopacos ou radiolucidas, nódulos confluentes não classificados como lesões extensas	
lesões extensas	atelectasias ou consolidações lobares ou segmentares, Incluindo pneumonia aguda	0 = ausente 3 = atelectasias 5 = múltiplas atelectasias
comprometimento generalizado	impressão da gravidade total das alterações radiológicas	0 = ausente 1 - 4 = piora 5 = complicações

(Quadro elaborado a partir do artigo original de Brasfield, 1979)

Fonte: retirado de Santos et al.⁸⁵

ANEXO 4

**ESCALA DE SONOLÊNCIA DE EPWORTH VERSÃO EM PORTUGUÊS DO
BRASIL (ESE-BR)**

Nome: _____

Data: _____ Idade (anos): _____

Sexo: _____

Qual a probabilidade de você cochilar ou dormir, e não apenas se sentir cansado, nas seguintes situações? Considere o modo de vida que você tem levado recentemente. Mesmo que você não tenha feito algumas destas coisas recentemente, tente imaginar como elas o afetariam. Escolha o número mais apropriado para responder cada questão:

0 = *nunca* cochilaria

1 = *pequena* probabilidade de cochilar

2 = probabilidade *média* de cochilar

3 = *grande* probabilidade de cochilar

Situação	Probabilidade de cochilar			
Sentado e lendo	0	1	2	3
Assistindo TV	0	1	2	3
Sentado, quieto, em um lugar público (por exemplo, em um teatro, reunião ou palestra)	0	1	2	3
Andando de carro por uma hora sem parar, como passageiro	0	1	2	3
Ao deitar-se à tarde para descansar, quando possível	0	1	2	3
Sentado conversando com alguém	0	1	2	3
Sentado quieto após o almoço sem bebida de álcool	0	1	2	3
Em um carro parado no trânsito por alguns minutos	0	1	2	3

Obrigado por sua cooperação

ANEXO 5

**ÍNDICE DE QUALIDADE DE SONO DE PITTSBURGH VERSÃO EM
PORTUGUÊS DO BRASIL (PSQI-BR)**

Nome: _____

Registro: _____ Idade: _____ Data: _____

Instruções:

As seguintes perguntas são relativas aos seus hábitos usuais de sono durante o **último mês somente**. Suas respostas devem indicar a lembrança mais exata da **maioria** dos dias e noites no último mês. Por favor, responda a todas as perguntas.

1. Durante o último mês, quando você geralmente foi para a cama à noite?

Hora usual de deitar _____

2. Durante o último mês, quanto tempo (em minutos) você geralmente levou para dormir à noite?

Número de minutos _____

3. Durante o último mês, quando você geralmente levantou de manhã?

Hora usual de levantar _____

4. Durante o último mês, quantas horas de sono você teve por noite? (Este pode ser diferente do número de horas que você ficou na cama).

Horas de sono por noite _____

Para cada uma das questões restantes, marque a **melhor (uma)** resposta. Por favor, responda a todas as questões.

5. Durante o último mês, com que frequência você **teve dificuldade de dormir** porque você...

(a) Não conseguiu adormecer em até 30 minutos

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(b) Acordou no meio da noite ou de manhã cedo

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(c) Precisou levantar para ir ao banheiro

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(d) Não conseguiu respirar confortavelmente

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(e) Tossiu ou roncou forte

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(f) Sentiu muito frio

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(g) Sentiu muito calor

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(h) Teve sonhos ruins

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(i) Teve dor

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(j) Outra(s) razão(ões), por favor descreva _____

Com que frequência, durante o último mês, você teve dificuldade para dormir devido a essa razão?

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

6. Durante o último mês, como você classificaria a qualidade do seu sono de uma maneira geral?

Muito boa _____

Boa _____

Ruim _____

Muito ruim _____

7. Durante o último mês, com que frequência você tomou medicamento (prescrito ou “por conta própria”) para lhe ajudar a dormir?

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

8. No último mês, com que frequência você teve dificuldade de ficar acordado enquanto dirigia, comia ou participava de uma atividade social (festa, reunião de amigos, trabalho, estudo)?

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

9. Durante o último mês, quão problemático foi para você manter o entusiasmo (ânimo) para fazer as coisas (suas atividades habituais)?

Nenhuma dificuldade _____

Um problema muito leve _____

Um problema razoável _____

Um problema muito grande _____

10. Você tem um(a) parceiro [esposo(a)] ou colega de quarto?

Não _____

Parceiro ou colega, mas em outro quarto _____

Parceiro no mesmo quarto, mas não na mesma cama _____

Parceiro na mesma cama _____

Se você tem um parceiro ou colega de quarto, pergunte a ele/ela com que frequência no último mês você teve ...

(a) Ronco forte

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(b) Longas paradas na respiração enquanto dormia

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(c) Contrações ou puxões nas pernas enquanto você dormia

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(d) Episódios de desorientação ou confusão durante o sono

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

(e) Outras alterações (inquietações) enquanto você dorme; por favor, descreva _____

Nenhuma no último mês _____

Menos de 1 vez/ semana _____

1 ou 2 vezes/ semana _____

3 ou mais vezes/ semana _____

Obrigado por sua cooperação

ANEXO 6

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Maiores de 18 anos)

O sono é muito importante na vida de todas as pessoas. Dormir com qualidade é fundamental para termos um bom rendimento durante nossas atividades do dia a dia e para termos uma boa saúde.

Os transtornos do sono são comuns e bem documentados nas doenças pulmonares crônicas. Na fibrose cística, estudos científicos recentes têm mostrado que são bastante frequentes os problemas durante o sono. Estes problemas incluem episódios de queda do oxigênio no sangue durante o sono, despertares excessivos durante o sono, movimentação exagerada das pernas e sono não reparador. Esses problemas, especialmente a queda do oxigênio no sangue durante o sono podem levar, se não corrigidos, a doenças graves como a hipertensão pulmonar e problemas cardíacos. Na maioria das vezes a pessoa não sente que dorme mal e por isso o sono só pode ser avaliado adequadamente no Laboratório do Sono por meio de um exame chamado Polissonografia.

A Polissonografia é um exame simples, realizado há mais de 20 anos no Brasil, que avalia o padrão de sono habitual do indivíduo. O exame é realizado até em recém-nascidos. A polissonografia é feita durante o sono, por meio de sensores delicadamente colocados na superfície da pele com fita adesiva. Tais sensores enviam informações a avançados aparelhos computadorizados que permitem a precisa coleta de dados e análise do sono em tempo real. Todo o processo é indolor e permite que o indivíduo durma normalmente, enquanto atividades do organismo são monitoradas, como: batimentos cardíacos, movimento dos olhos, respiração, ronco, dentre outros são avaliados pela Central de Registros durante a noite. Muitas pessoas descobrem, através desse exame sintomas de deficiência do sono que desconheciam, e que não raro um simples tratamento é suficiente para a cura e uma melhor qualidade de vida.

A questão do sono nos pacientes com fibrose cística é um aspecto relevante na prática clínica diária de manejo dos pacientes com essa doença. O sono nunca foi avaliado de forma sistemática nos pacientes adolescentes e adultos acompanhados no Hospital de clínicas de Porto Alegre (HCPA). Após analisarmos o resultado do seu exame de polissonografia poderemos detectar se existem problemas durante o sono e caso existam, recomendaremos tratamentos para corrigi-los e assim melhorar a qualidade do seu sono e provavelmente prevenir o aparecimento ou agravamento de doenças relacionadas ao sono.

Esta pesquisa tem por objetivo estudar os problemas do sono nos pacientes atendidos pela Equipe de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística do HCPA, estabelecendo associações com (a) as características clínicas da doença, (b) as provas de função pulmonar, (c) o Raio-X de tórax, (d) o teste de caminhada, (e) o ecocardiograma. Portanto, estamos convidando você (paciente) a participar deste estudo.

Durante a consulta, na Zona 13 do HCPA, você receberá o convite para participação na pesquisa, devendo assinar esse consentimento, após esclarecimento adequado. Após, será preenchida, pela equipe, uma ficha de coleta de dados gerais e

marcado um dia para que você compareça ao HCPA para realizar o exame de polissonografia.

Será garantida a confidencialidade no estudo, isto é, o sigilo dos dados individuais do paciente. Será divulgado apenas o conjunto de resultados do grupo de pacientes estudados.

Fica reservado a você o direito de, a qualquer momento, retirar-se da pesquisa sem comprometer o acompanhamento com a equipe.

Assinatura do paciente

Assinatura do pesquisador

Paulo de Tarso Roth Dalcin

Pesquisador responsável

Prof. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Serviço de Pneumologia, 2º pavimento, sala 2350

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Fones: (51) 2101-8241 ou (51) 9964-6612

ANEXO 7

Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

(Menores de 18 anos)

O sono é muito importante na vida de todas as pessoas. Dormir com qualidade é fundamental para termos um bom rendimento durante nossas atividades do dia a dia e para termos uma boa saúde.

Os transtornos do sono são comuns e bem documentados nas doenças pulmonares crônicas. Na fibrose cística, estudos científicos recentes têm mostrado que são bastante frequentes os problemas durante o sono. Estes problemas incluem episódios de queda do oxigênio no sangue durante o sono, despertares excessivos durante o sono, movimentação exagerada das pernas e sono não reparador. Esses problemas, especialmente a queda do oxigênio no sangue durante o sono podem levar, se não corrigidos, a doenças graves como a hipertensão pulmonar e problemas cardíacos. Na maioria das vezes a pessoa não sente que dorme mal e por isso o sono só pode ser avaliado adequadamente no Laboratório do Sono por meio de um exame chamado Polissonografia.

A Polissonografia é um exame simples, realizado há mais de 20 anos no Brasil, que avalia o padrão de sono habitual do indivíduo. O exame é realizado até em recém-nascidos. A polissonografia é feita durante o sono, por meio de sensores delicadamente colocados na superfície da pele com fita adesiva. Tais sensores enviam informações a avançados aparelhos computadorizados que permitem a precisa coleta de dados e análise do sono em tempo real. Todo o processo é indolor e permite que o indivíduo durma normalmente, enquanto atividades do organismo são monitoradas, como: batimentos cardíacos, movimento dos olhos, respiração, ronco, dentre outros são avaliados pela Central de Registros durante a noite. Muitas pessoas descobrem, através desse exame sintomas de deficiência do sono que desconheciam, e que não raro um simples tratamento é suficiente para a cura e uma melhor qualidade de vida.

A questão do sono nos pacientes com fibrose cística é um aspecto relevante na prática clínica diária de manejo dos pacientes com essa doença. A qualidade do sono nunca foi avaliada de forma sistemática nos pacientes adolescentes e adultos acompanhados no Hospital de clínicas de Porto Alegre (HCPA). Após analisarmos o resultado do seu exame de polissonografia poderemos detectar se existem problemas durante o sono e caso existam, recomendaremos tratamentos para corrigi-los e assim melhorar a qualidade do seu sono e provavelmente prevenir o aparecimento ou agravamento de doenças relacionadas ao sono.

Esta pesquisa tem por objetivo estudar os problemas do sono nos pacientes atendidos pela Equipe de Adolescentes e Adultos com Fibrose Cística do HCPA, estabelecendo associações com (a) as características clínicas da doença, (b) as provas de função pulmonar, (c) o Raio-X de tórax, (d) o teste de caminhada, (e) o ecocardiograma. Portanto, estamos convidando seu filho (a) a participar deste estudo.

Durante a consulta, na Zona 13 do HCPA, o paciente e seu responsável receberão o convite para participação na pesquisa, devendo o responsável assinar esse consentimento, após esclarecimento adequado. Após, será preenchida, pela equipe, uma ficha de coleta de

dados gerais e marcado um dia para que você compareça ao HCPA para realizar o exame de polissonografia.

Será garantida a confidencialidade no estudo, isto é, o sigilo dos dados individuais do paciente. Será divulgado apenas o conjunto de resultados do grupo de pacientes estudados.

Fica reservado a você e a seu filho (a) o direito de, a qualquer momento, retirar-se da pesquisa sem comprometer o acompanhamento com a equipe.

Assinatura do responsável

Assinatura do pesquisador

Paulo de Tarso Roth Dalcin

Pesquisador responsável

Prof. Paulo de Tarso Roth Dalcin

Serviço de Pneumologia, 2º pavimento, sala 2350

Hospital de Clínicas de Porto Alegre

Fones: (51) 2101-8241 ou (51) 9964-6612