



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

**Repercussões clínicas, polissonográficas e funcionais da
hipoxemia noturna em crianças e adolescentes com fibrose
cística**

Priscila de Carvalho Almeida

**Salvador (Bahia),
Março 2013**

Ficha catalográfica

(elaborada pela Bibl. **SONIA ABREU**, da Bibliotheca Gonçalo Moniz : Memória da Saúde Brasileira/SIBI-UFBA/FMB-UFBA)

Almeida, Priscila de Carvalho

A447 Repercussões clínicas polissonográficas e funcionais da hipoxemia noturna em crianças e adolescentes com fibrose cística/ Priscila de Carvalho Almeida. Salvador : 2012.

51 p. : il. [tab., graf.].

Anexos.

Orientador: Profª. Drª. Regina Terse Trindade Ramos.

Monografia (Conclusão de Curso) Universidade Federal da Bahia, Faculdade de Medicina da Bahia, Salvador, 2012.

1.Fibrose cística - crianças. 2. Hipoxemia noturna. I. Ramos, Regina . Terse Trindade II. Universidade Federal da Bahia. Faculdade de Medicina da Bahia. III. Título.

CDU - 616.24-003.6



UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA
FACULDADE DE MEDICINA DA BAHIA
Fundada em 18 de fevereiro de 1808



Monografia

Repercussões clínicas, polissonográficas e funcionais da hipoxemia noturna em crianças e adolescentes com fibrose cística

Priscila de Carvalho Almeida

Professora orientadora: **Regina Terse Trindade Ramos**
Orientadora tutora: **Cristina Salles**

Monografia de Conclusão do Componente Curricular MED-B60/2012.2, como pré-requisito obrigatório e parcial para conclusão do curso médico da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia, apresentada ao Colegiado do Curso de Graduação em Medicina.

**Salvador (Bahia),
Março 2013**

Monografia: *Repercussões clínicas, polissonográficas e funcionais da hipoxemia noturna em crianças e adolescentes com fibrose cística, de Priscila de Carvalho Almeida.*

Professora orientadora: **Regina Terse Trindade Ramos**
Orientadora tutora: **Cristina Salles**

COMISSÃO REVISORA

- **Regina Terse Trindade Ramos** (Presidente), Professora Adjunto nível II do Departamento de Pediatria da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

○ Assinatura:

Regina Terse Trindade Ramos

- **Telma Sumie Masuko**, Professora Adjunto do Departamento de Biomorfologia do Instituto de Ciências da Saúde da Universidade Federal da Bahia.

○ Assinatura:

Telma Sumie Masuko

- **Livia Fonseca da Silva Carvalho de Azevedo Santana**, Professora Assistente do Departamento de Saúde da Família da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

○ Assinatura:

Livia Fonseca da S.C. A. Santana

- **Ana Luisa Vilas-Boas**, Doutoranda do Curso de Doutorado do Programa de Pós graduação em Ciências da Saúde (PPgCS) da Faculdade de Medicina da Bahia da Universidade Federal da Bahia.

○ Assinatura:

Ana Luisa Vilas-Boas

TERMO DE REGISTRO ACADÊMICO: Monografia avaliada pela Comissão Revisora, e julgada apta à apresentação pública no IV Seminário Estudantil de Pesquisa da Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA, com posterior homologação do conceito final pela coordenação do Núcleo de Formação Científica e de MED-B60 (Monografia IV). Salvador (Bahia), em ___ de _____ de 2013.

Aos meus pais, Geraldo e Amelia, a
minha irmã Luna e aos meus amigos,
que compartilham as emoções do meu
avançar em cada etapa.

EQUIPE

- Regina Terse Trindade Ramos, Faculdade de Medicina da Bahia/UFBA;
- Cristina Salles, PPgCs, Faculdade de Medicina da Bahia /UFBA.

INSTITUIÇÕES PARTICIPANTES

UNIVERSIDADE FEDERAL DA BAHIA

- Faculdade de Medicina da Bahia (FMB)

HOSPITAL ESPECIALIZADO OCTÁVIO MANGABEIRA

- Centro de Referência em Fibrose Cística do Estado da Bahia

FONTES DE FINANCIAMENTO

1.Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado da Bahia (FAPESB)

AGRADECIMENTOS

- ◆ A **Deus** pela vida e pela vocação, à **Maria Auxiliadora** pela proteção constante e a **Dom Bosco** pelos valores e ensinamentos.

- ◆ A minha professora orientadora **Regina Terse Trindade Ramos**, por guiar, acompanhar e cuidar, de forma imprescindível, de cada fase do meu desenvolvimento pessoal e profissional, e pela oportunidade de realização deste trabalho.

- ◆ A orientadora tutora **Cristina Salles**, pelo apoio e incentivo ao longo de toda a trajetória de pesquisa científica.

- ◆ A **José Bouzas Araújo-Filho**, pela contribuição na análise estatística dos dados.

ÍNDICE

LISTA DE ABREVIATURAS	9
ÍNDICE DE TABELAS E GRÁFICOS	10
I. RESUMO	11
II. OBJETIVOS	12
III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	13
IV. METODOLOGIA	16
IV.1 Desenho do estudo	16
IV.2 População	16
IV.3 Critérios de inclusão	16
IV.4 Critérios de exclusão	16
IV.5 Aspectos clínicos	17
IV.6 Métodos de avaliação clínica, funcional ventilatória e polissonográfica	17
IV.7 Análise estatística	18
V. RESULTADOS	19
VI. DISCUSSÃO	25
VII. CONCLUSÕES	28
VIII. SUMMARY	29
IX. REFERÊNCIAS	30
X. ANEXOS	
<u>ANEXO 1</u> : Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa	33
<u>ANEXO 2</u> : Termo de consentimento livre e esclarecido	34
<u>ANEXO 3</u> : Regina Terse Trindade Ramos, Angélica Santana, Priscila Carvalho, Cristina Salles. Early Occurrence of hypoxemia in Children and adolescents with Cystic Fibrosis, a ser submetido ao Journal of Cystic Fibrosis	39

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

AASM	American Academy of Sleep Medicine
CFTR	Cystic Fibrosis Regulator Transmembrane Conductance
CVF	Capacidade Vital Forçada
DP	Desvio-padrão
FC	Fibrose Cística
FEF _{25-75%}	Fluxo Expiratório Forçado entre os 25% e 75% da curva da CVF
HEOM	Hospital Especializado Octávio Mangabeira
IAH	Índice de apneia e hipopneia
IMC	Índice de Massa Corpórea
NCHS	National Center for Health Statistics
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PFE	Pico de fluxo expiratório
REM	Rapid Eye Movement
rs	Coeficiente de correlação de Spearman
SAOS	Síndrome da apneia obstrutiva do sono
SK	Escore de Shwachman Kulczycki
SpO ₂	Saturação arterial de pulso de oxihemoglobina
SPSS	Statistical Package for the Social Sciences
TTS	Tempo total de sono
VEF ₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo
X ²	Tete do Qui-quadrado

ÍNDICE DE TABELAS E GRÁFICOS

TABELAS

TABELA I. Dados demográficos e clínicos dos 67 pacientes com FC estudados de novembro de 2006 a abril de 2008	19
TABELA II. Frequência (n), percentagem (%) e o teste do Qui-quadrado entre as características demográficas e clínicas e o Tempo Total de Sono com SpO ₂ < 90%, de 67 crianças estudadas com FC	21
TABELA III. Comparações das características demográficas, clínicas, funcionais respiratórias e polissonográficas em relação ao Tempo Total de Sono com SpO ₂ < 90%, das 67 crianças estudadas com FC	22

GRÁFICOS

GRÁFICO I. Correlação entre hipoxemia noturna e percentual previsto do VEF ₁	23
GRÁFICO II. Correlação entre hipoxemia noturna e percentual previsto da CVF	23
GRÁFICO III. Correlação entre hipoxemia noturna e Índice de Microdespertar	24
GRÁFICO IV. Correlação entre hipoxemia noturna e IAH	24

I. RESUMO

REPERCUSSÕES CLÍNICAS, POLISSONOGRÁFICAS E FUNCIONAIS DA HIPOXEMIA NOTURNA EM CRIANÇAS E ADOLESCENTES COM FIBROSE CÍSTICA

Introdução: A Fibrose Cística é uma doença genética autossômica recessiva, multissistêmica, na qual há alteração na proteína CFTR, o que leva a uma modificação na composição de secreções, as quais se tornam mais espessas, e no pulmão há redução da depuração mucociliar, levando à infecção crônica. A hipoxemia noturna, cuja definição adotada a considera como $SpO_2 < 30\%$ durante mais que 5% do tempo total de sono, é associada a consequências no sono desses pacientes, culminando em repercussões clínicas. Objetivos: Estimar a prevalência da hipoxemia noturna em crianças e adolescentes estáveis com fibrose cística, e avaliar se existe correlação entre esta e arquitetura do sono, dados da função pulmonar e estado nutricional. Metodologia: estudo descritivo-analítico, do tipo corte transversal, em que 67 crianças e adolescentes foram analisados quanto ao aspecto clínico, dados da função pulmonar através de espirometria e padrão do sono, pela polissonografia. Além disso, foram comparados os pacientes que apresentaram ou não dessaturação noturna. Resultados: A população geral, de maioria do sexo masculino e de cor auto-referida como negra ou mulata, apresentou redução na eficiência do sono, maior latência para o Sono REM, e redução na saturação. Hipoxemia noturna foi observada em 6 pacientes, e nestes o VEF_1 , a CVF e o escore clínico de S-K foram significativamente inferiores. Nove (13,4%) pacientes apresentaram $IAH \geq 5$. Observou-se que existe correlação negativa e significativa entre hipoxemia noturna com o VEF_1 e com a CVF; também se observou correlação positiva e significativa com o índice de microdespertares por hora de sono e com o IAH. Conclusão: Evidencia-se uma precoce ocorrência de hipoxemia noturna em crianças e adolescentes clinicamente estáveis com FC e doença pulmonar leve, associadas a alterações da função pulmonar, da macroestrutura do sono e com a SAOS.

Palavras-chave: 1. Fibrose Cística; 2. Hipoxemia Noturna; 3. Crianças.

II. OBJETIVOS

PRINCIPAL

Estimar a prevalência da hipoxemia noturna em crianças e adolescentes estáveis com fibrose cística de um centro de referência na cidade de Salvador, Bahia, Brasil.

SECUNDÁRIOS

1. Avaliar se existe associação entre a presença de hipoxemia noturna e alterações na macroestrutura do sono;
2. Avaliar se existe associação entre hipoxemia noturna e dados da função pulmonar;
3. Avaliar se existe associação entre a presença de hipoxemia noturna com o estado nutricional dos pacientes com FC.

III. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética de herança autossômica recessiva, multissistêmica, que afeta primariamente órgãos de origem epitelial, com significativa morbidade e mortalidade¹. Essa condição resulta de uma mutação no gene, localizado no braço longo do cromossoma 7, que codifica a proteína CFTR, (*Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator*), a qual é uma proteína reguladora de transporte iônico, localizando-se na membrana apical das células. A presença de dois alelos com mutações no gene da FC provoca ausência de atividade, ou funcionamento parcial da CFTR, causando redução na excreção do cloro e aumento da eletronegatividade intracelular, resultando em maior fluxo de sódio para preservar o equilíbrio eletroquímico e, secundariamente, de água para a célula por ação osmótica. Ocorre então, desidratação das secreções intraluminais, com estase das mesmas, e aumento da viscosidade, favorecendo a obstrução dos ductos, que se acompanha de reação inflamatória e posterior processo de fibrose.^{1,2}

Esse defeito compromete a defesa pulmonar inata do indivíduo, principalmente a depuração mucociliar, levando à infecção crônica, remodelamento da via aérea, concorrendo para um aumento da resistência da via aérea, aprisionamento de ar, desequilíbrio na ventilação/perfusão e aumento do trabalho respiratório¹. Observa-se uma progressiva obstrução ao fluxo aéreo devido aos plugs de muco e inflamação dentro das paredes brônquicas, com destruição do parênquima pulmonar devido às bronquiectasias. Apesar de uma contínua melhora no cuidado aos pacientes com Fibrose Cística, muito da morbidade e mortalidade decorre da doença pulmonar, com seu estágio final caracterizado por insuficiência respiratória hipercápnica³, considerando que o acometimento do trato respiratório associa-se com a maior morbidade e é causa de morte em mais de 90% dos pacientes². A manifestação clínica dos pacientes envolve desde bronquiolite, bronquite, atelectasias, bronquiectasias e pneumotórax, até a ocorrência de hemoptise e pneumonias recorrentes⁴.

Durante o sono observam-se quedas na saturação da oxihemoglobina e estas ocorrem principalmente durante o sono REM (*rapid eye movement*). Isto ocorre devido a algumas peculiaridades inerentes a este estágio do sono, como a hipotonia difusa que acomete os

músculos esqueléticos, e dessa forma há uma redução da atividade dos músculos intercostais, e de outros músculos, como os da parede torácica e abdominal, escalenos, esternocleidomastoideo, além dos músculos responsáveis por manter as vias aéreas desobstruídas. Além disso, neste estágio também ocorre uma redução no drive ventilatório, devido a uma alteração no padrão da respiração, a mesma passa a ser denominada de respiração atáxica, ou disritmia respiratória, em que ocorrem pausas respiratórias, redução no volume corrente e no volume minuto, e assim a respiração torna-se superficial e irregular^{5,6}. Em momentos de estresse fisiológico, como no sono, durante o exercício, em viagens de avião e durante as exacerbações infecciosas da FC pode ocorrer hipoxemia episódica. Hipoxemia durante o sono e durante o exercício tem sido relatadas em ocorrer em pacientes adultos estáveis com fibrose cística que não apresentam hipoxemia durante o dia⁷. Entretanto, existem vários relatos de graves episódios de dessaturação da oxihemoglobina durante o sono em adolescentes e adultos com fibrose cística podendo ser a hipoxemia um estímulo para o rompimento do padrão de sono normal destes pacientes e da sua qualidade de vida. Tais alterações na ventilação e nas trocas gasosas resultam em consequências mínimas para indivíduos saudáveis, mas alteram de forma importante a relação ventilação/perfusão em FC⁵. Evidências na literatura sugerem que a hipoxemia exerce um papel na patogênese do dano pulmonar e no *cor pulmonale* de pacientes com FC assim como, breves episódios de dessaturação podem aumentar a pressão na artéria pulmonar⁸. A presença de hipóxia nos pacientes com FC é potencialmente importante por levar a complicações clínicas, tais como alterações na qualidade do sono, levando à sonolência diurna e à diminuição da função cognitiva, além de manifestar-se também com hipertensão pulmonar e falência cardíaca direita, culminando em *cor pulmonale*⁷. Outras consequências que estão sendo relatadas incluem exacerbação da inflamação pulmonar e influência no perfil bacteriano no pulmão desses pacientes^{9,10}.

As definições de hipoxemia variam em diversos países e nas várias publicações na literatura médica; alguns autores a consideram-na como uma saturação arterial de pulso da oxihemoglobina (SpO₂), medida por um oxímetro de pulso, menor que 90% durante mais que 5% do tempo total de sono (TTS), enquanto outros consideram-na como uma saturação menor que 90% em mais de 30% do TTS¹¹. O fracasso de uma definição clara de “hipoxemia significativa” dificulta a descrição de sua prevalência e gravidade. Em adultos, a medição da pressão parcial de oxigênio (PaO₂) é considerada como crucial mas, esta mensuração nem

sempre é considerada prática e possível em crianças. Na prática pediátrica a SpO₂ continua a ser a principal ferramenta¹. Considerando os poucos relatos existentes na literatura que abordam as alterações resultantes da hipoxemia noturna em pacientes pediátricos com FC, nosso objetivo é estimar a prevalência da mesma em pacientes com FC e correlacioná-la às alterações da macroestrutura do sono, dados da função pulmonar, o estado nutricional e a presença de episódios obstrutivos respiratórios durante o sono em uma coorte de crianças com FC.

IV. METODOLOGIA

IV. 1. DESENHO DO ESTUDO:

Trata-se de um estudo descritivo-analítico, do tipo corte transversal.

IV. 2. POPULAÇÃO:

Foram avaliadas 67 crianças e adolescentes com FC, acompanhados e consecutivamente recrutados do centro de referência do Hospital Especializado Octávio Mangabeira (HEOM), entre novembro de 2006 e abril de 2008.

IV. 3. CRITÉRIOS DE INCLUSÃO:

Foram incluídos neste estudo pacientes de ambos os sexos, com idade entre 2 a 14 anos; portadores de fibrose cística com diagnóstico confirmado através de dosagem de cloro no suor ou estudo genético acompanhados em um Centro de Referência; termo de consentimento livre e esclarecido assinado pelos responsáveis ou pais; aderência à polissonografia.

IV. 4. CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO:

Não incluímos os pacientes que realizaram antibioticoterapia oral ou venosa um mês antes do estudo, pacientes que apresentavam exacerbação pulmonar durante o estudo, pacientes com comorbidades associadas como diabetes melito e doença do refluxo gastroesofágico, aquelas que possuíam distúrbios respiratórios do sono previamente diagnosticados, doença genética, laringomalácea, alimentação enteral ou parenteral, doença cardíaca primária ou neuromuscular, anomalia crânio-facial, uso de anti-depressivos ou hipnóticos, oxigenioterapia

domiciliar, doença psiquiátrica, síndrome de Down ou que tivessem realizado transplante pulmonar.

IV. 5. ASPECTOS CLÍNICOS: São dados de interesse para o estudo: gênero, idade, peso, altura, número de hospitalizações no último ano, número pneumonias último ano, colonização crônica por pseudomonas, pólipos nasais, diagnóstico de rinossinusite crônica, adenóides aumentadas, amígdalas aumentadas, presença e frequência de roncos, dificuldade para respirar à noite, parada da respiração; sono inquieto, doenças associadas.

IV. 6. MÉTODOS DE AVALIAÇÃO CLÍNICA, FUNCIONAL VENTILATÓRIA E POLISSONOGRÁFICA:

Escore de Schwachman-Kulczycki: possui quatro critérios maiores: atividade geral, nutrição, exame radiológico e avaliação física; o escore global varia de 20 como o pior escore e 100 para o melhor escore. Classifica-se como escore excelente (86-100); bom (71-85); médio (56-70); ruim (41-55); e grave (menor ou igual a 40)¹².

Avaliação do estado nutricional: as alturas e os pesos de todos os pacientes foram mensurados e comparados aos gráficos do NCHS (National Center for Health Statistics) e convertidos em escores z de peso/idade, altura/idade, baseados na idade e sexo, usando o programa Epi-Info versão 3.4.1; o escore z de peso menor que dois desvios padrões foi considerado como desnutrição e também avaliamos o índice de massa corpórea (IMC), calculado como peso/altura^2 (Kg/m²)¹³.

Avaliação polissonográfica: realizada de forma padronizada, durante toda a noite, utilizando um sistema computadorizado (BrainNet BNT; LYNX Tecnologia Eletrônica, Rio de Janeiro, Brazil), que incluía eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma das pernas e mento, termistor oronasal e cânula nasal para mensuração do fluxo aéreo, além da mensuração da oximetria de pulso (Onyx® II 9650 Bluetooth®- Nonim Medical, Inc. Plymouth, USA). A saturação de pulso da oxihemoglobina (SpO₂) foi estimada pela média

dos valores em repouso, na posição sentada, durante um período de 5 minutos estando o paciente acordado, ao início do estudo do sono. Os estágios do sono, a análise dos microdespertares e o escore dos eventos respiratórios durante o sono foram realizados de acordo com *American Academy of Sleep Medicine (AASM)*¹⁴. Hipoxemia durante o sono foi definida como SpO₂ durante o sono < 90% > 5% do tempo total de sono com um nadir de no mínimo 85%, baseada em investigações prévias em FC⁹.

Prova espirométrica: realizada de acordo com os critérios da *American Thoracic Society*¹⁵ e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia¹⁶, nos pacientes com idade igual ou superior a seis anos, cujos parâmetros estudados foram: Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e Fluxo Expiratório Forçado entre os 25 e 75% da CVF (FEF_{25-75%}), cujos valores foram apresentados em percentual do previsto para sexo, idade e altura e avaliadas após inalação com broncodilatador¹⁶. Considerando, dessa forma, como os valores referenciais para PFE (pico de fluxo expiratório), CVF, VEF₁, VEF₁/CVF 80% e 70% para FEF_{25-75%}.

IV. 7. ANÁLISE ESTATÍSTICA:

Para a construção do banco de dados e cálculos estatísticos, foi utilizado o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*, o SPSS, versão 13.0¹⁷. Estatística descritiva foi utilizada para descrever as variáveis do estudo: mediana (amplitude interquartil) ou média (desvio-padrão) e n (%) para variáveis categóricas. O teste do Qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para comparação de proporções. As médias foram comparadas utilizando-se o teste t de Student (para as variáveis com distribuição normal) ou o teste de Mann-Whitney (sem distribuição normal). Foram feitas as correlações entre o tempo total de sono com saturação < 90% com as variáveis da função pulmonar e variáveis da polissonografia, através do coeficiente de correlação linear de Spearman (rs), que mede o grau de associação entre duas variáveis numéricas. Este coeficiente varia de -1 a 1, quanto mais próximo estiver de 1 ou -1, mais forte é a associação, quanto mais próximo estiver de zero, mais fraca é a relação entre as duas variáveis. O coeficiente negativo expressa uma relação inversa entre as duas variáveis. Um valor de p < 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo.

V. RESULTADOS

O Centro de Referência em Fibrose Cística do Hospital Especializado Octávio Mangabeira (HEOM) faz seguimento de 200 pacientes ambulatoriais; foram entrevistados 85 pacientes com FC para possível envolvimento no estudo e entre os 74 pacientes considerados elegíveis, somente 67 concordaram em participar do mesmo. Estudamos crianças estáveis, cuja maioria era do sexo masculino e cor da pele auto referida como negros ou mestiços. Os dados demográficos referentes à população estudada são evidenciados na tabela 1.

Tabela 1. Dados demográficos e clínicos dos 67 pacientes com FC estudados de novembro de 2006 a abril de 2008

Características	Resultados
Sexo masculino (%)	56,7 (38/67)
Idade (anos)	8 (5:10)
Cor da pele: negra ou mestiça (%)	80,6 (54/67)
Escore z de peso/idade *	-0,54 (-1,3: 0,2)
Escore z de altura/idade*	-0,50 (-1: 0,5)
Percentil do IMC*	34 (11:64)
SK Total**	85,6 (9,1)
VEF1*	78,5 (67: 92,8)

* Mediana e Amplitude Interquartil; ** Média e Desvio-Padrão; IMC:índice de massa corpórea; SK/Total: escore de Shwachman-Kulczycki total

A média e o desvio-padrão (dp) da SpO₂ média e do nadir da SpO₂, durante o sono, foram mensuradas e representadas por 94,3%(2,1) e 81,2%(5,9) respectivamente. O tempo máximo de sono observado com SpO₂ menor que 90% foi de 221 minutos e somente 1,5% (um) paciente apresentou dessaturação mais importante, com SpO₂ menor ou igual a 80% durante 11 minutos do TTS. Observamos que 26,9% (18) dos pacientes apresentaram SpO₂ menor que 85% durante o sono e cerca de 16,4% (11) pacientes não apresentaram qualquer evento de dessaturação durante a noite.

Comparações foram feitas entre os pacientes com Fibrose Cística com e sem dessaturação durante o sono. Avaliamos os pacientes quanto aos dois desfechos: presença ou não de

hipoxemia noturna, definida como a presença de $SpO_2 < 90\%$ por mais que 5% do tempo total de sono com um nadir de no mínimo 85%, sendo a mesma registrada em 6% (4) dos pacientes (tabela 2). Foram feitas comparações entre as características clínicas, demográficas e achados polissonográficos entre os dois grupos (tabelas 2 e 3).

Tabela 2. Frequência (n), porcentagem (%) e o teste do Qui-quadrado (X^2) entre as características demográficas e clínicas e o Tempo Total de Sono com $SpO_2 < 90\%$, de 67 crianças estudadas com FC

Características	SpO ₂ < 90% por mais que 5% do TTS		SpO ₂ < 90% por menos que 5% do TTS		Total		Teste do X ² -- Valor de p
	n=4	6,0%	n=63	94,0%	n=67	%	
Sexo							1,00
Masculino	2	50,0	36	57,1	38	56,7	
Feminino	2	50,0	27	42,9	29	43,3	
Cor da Pele							0,58
Branco	0	0,0	13	20,6	13	19,4	
Não Branco	4	100,0	50	79,4	54	80,6	
Diagnóstico de Hipertrofia Adenoides							0,59
Sim	2	50,0	18	32,1	20	33,3	
Não	2	50,0	38	67,9	40	66,7	
Presença cultura + Pseudomonas aeruginosa							1,00
Sim	1	25,0	13	20,6	14	20,9	
Não	3	75,0	50	79,4	53	79,1	
Diagnóstico de Pólipos nasais							0,05
Sim	3	75,0	14	23,0	17	26,2	
Não	1	25,0	47	77,0	48	73,8	
Apneia assistida							1,00
Sim	2	50,0	36	57,1	38	56,7	
Não	2	50,0	27	42,9	29	43,3	
Diagnóstico de Rinossinusite Crônica							0,60
Sim	2	50,0	20	33,3	22	34,4	
Não	2	50,0	40	66,7	42	65,6	

Tabela 3. Comparações das características demográficas, clínicas, funcionais respiratórias e polissonográficas em relação ao Tempo Total de Sono com SpO₂ < 90%, das 67 crianças estudadas com FC.

	SpO ₂ < 90% por mais que 5% do TTS	SpO ₂ < 90% por menos que 5% do TTS	p-valor **
Idade (em meses) *	99,75 ± (61,52)	93,01 ± (37,14)	0,74
Número de Hospitalizações no último ano *	1,25 ± (1,89)	0,63 ± (1,21)	0,34
Número de Pneumonias no último ano *	1,00 ± (1,89)	0,75 ± (1,16)	0,67
Escore SK *	73,75 ± (6,29)	86,38 ± (8,70)	<0,01
Escore z de altura/idade	-0,19 ± (2,16)	-0,28 ± (1,27)	0,89
Escore z de peso/idade	-1,19 ± (2,41)	-0,48 ± (1,12)	0,60
Escore z de peso/altura	-0,91 ± (1,56)	-0,24 ± (0,92)	0,19
Escore z do IMC	-0,78 ± (1,83)	-0,45 ± (1,35)	0,64
Percentual do previsto da CVF	43,00 ± (21,21)	81,14 ± (17,31)	<0,01
Percentual do previsto VEF1	49,00 ± (26,87)	79,59 ± (17,37)	0,02
Percentual do previsto do FEF 25-75	44,00 ± (18,38)	72,19 ± (25,81)	0,14
Eficiência do sono em %	84,00 ± (6,22)	80,75 ± (11,48)	0,58
Tempo de Latência em minutos para o sono	16,75 ± (11,70)	25,98 ± (34,55)	0,60
Tempo de latência para o REM em minutos	100,50 ± (51,86)	171,07 ± (111,78)	0,22
Índice de microdespertar por hora/sono	9,25 ± (6,40)	6,71 ± (2,99)	0,49
% TTS estágio N1	6,00 ± (3,27)	7,56 ± 4,00	0,45
% TTS estágio N2	40,75 ± 7,41	39,63 ± 11,47	0,42
% TTS estágio N3	20,50 ± 13,63	21,63 ± 6,53	0,88
% TTS estágio R	21,75 ± 1,71	14,68 ± 7,70	<0,0001
IAH	12,75 ± 11,35	3,73 ± 3,09	0,21

*Valores expressos em média ± dp. **Teste *t* de Student.

TTS: Tempo Total do Sono; SpO₂: saturação pulso da oxihemoglobina; N: sono não REM; R: sono REM- movimentos oculares rápidos; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁: Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%}: Fluxo Expiratório Forçado entre os 25 e 75% da CVF; IAH: índice de Apneia e Hipopneia

O VEF₁ a CVF e o escore clínico de SK foram significativamente inferiores nos pacientes que apresentaram SpO₂ < 90% por mais que 5% do tempo total de sono quando comparados àqueles que não apresentaram hipoxemia relacionada ao sono (p<0,05).

Os achados polissonográficos em pacientes com FC com e sem hipoxemia durante o sono são apresentados na tabela 3. Pacientes com hipoxemia durante o sono apresentaram um maior percentual no estágio do sono REM, entretanto, todos os outros parâmetros da arquitetura do sono foram similares entre os grupos. Nove (13,4%) pacientes apresentaram IAH ≥ 5; todos roncavam mais que três noites na semana e eram respiradores bucais.

De acordo com o coeficiente de correlação de Spearman observou-se que existe correlação negativa e significativa entre os valores do tempo total de sono com saturação de O₂ < 90% com o VEF₁ (r_s= -0,42; p= 0,01) e com a CVF (r_s= -0,46; p= 0,01); também observou-se correlação positiva e significativa com o índice de microdespertares por hora de sono (r_s= 0,3; p= 0,01) e com o IAH (r_s= 0,56; p=0,01) (gráficos 1,2,3 e 4).

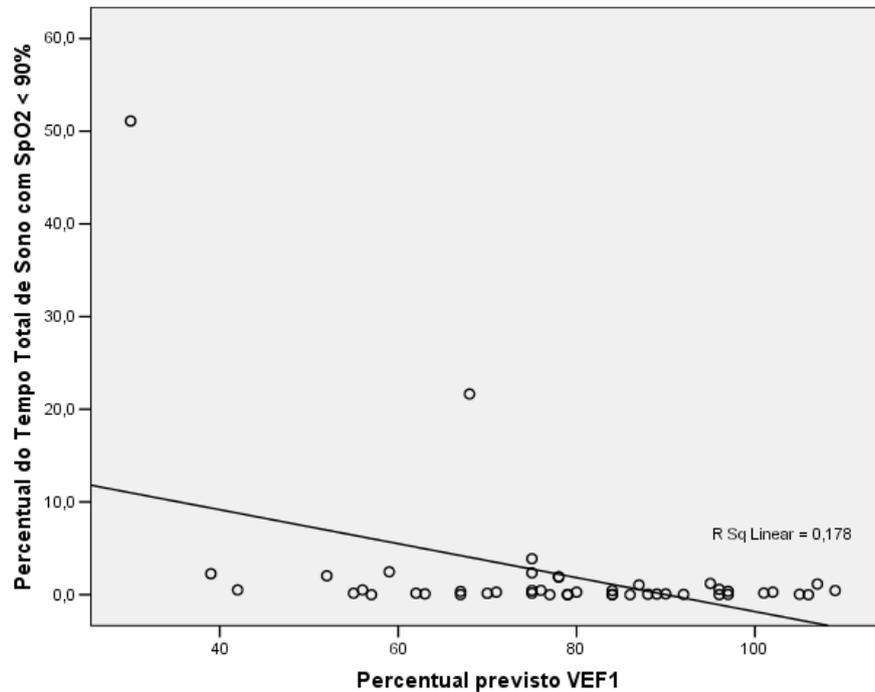


Gráfico 1. Correlação entre Hipoxemia Noturna e Percentual Previsto do VEF1

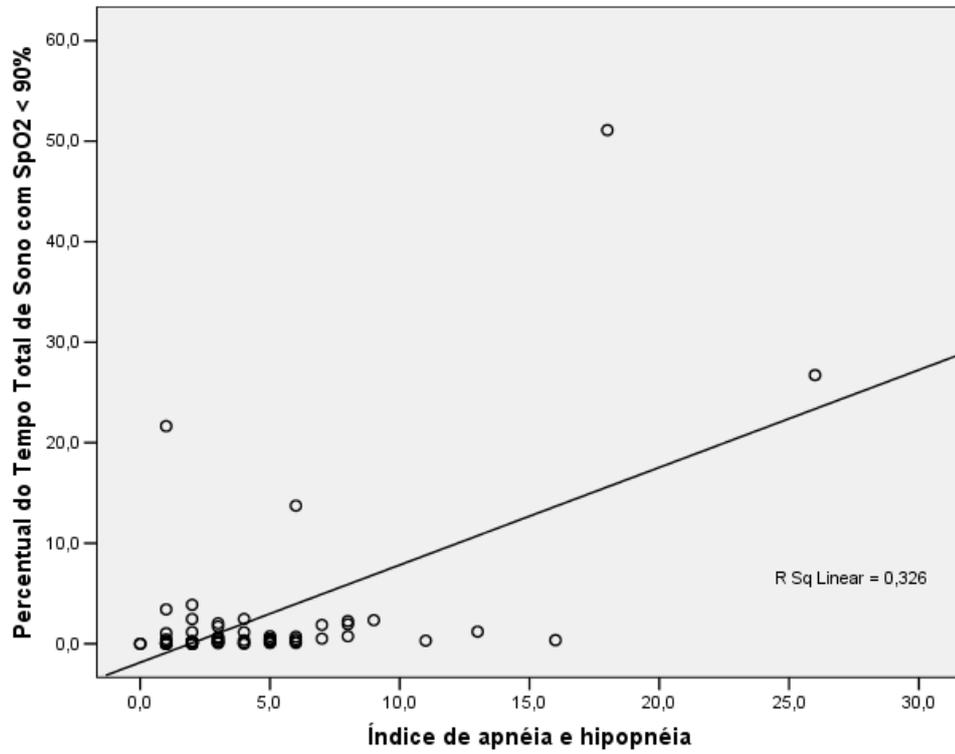


Gráfico 4. Correlação entre Hipoxemia Noturna e IAH.

VI. DISCUSSÃO

Neste presente estudo, nós demonstramos que 6% das 67 crianças com FC, clinicamente estáveis, apresentaram hipoxemia durante o sono, caracterizada como $SpO_2 < 90\%$ por mais que 5% do TTS e cerca de 27% das crianças estudadas apresentaram dessaturações significativas, menores que 85% durante o sono. Observamos que estes eventos estavam associados com menores escores de SK, assim como menores valores do %CVF e do %VEF₁ e maior percentual do sono no estágio R. Também observamos correlação negativa entre o tempo total de sono com $SpO_2 < 90\%$ com a %CVF, %VEF₁ e correlação positiva com o índice de microdespertares e o IAH.

Uyan e colaboradores¹⁸ recentemente avaliaram crianças com FC entre 8 a 12 anos de idade, com doença pulmonar leve ou moderada e reportaram valores da média e dp da SpO_2 média e mínima durante o sono superiores aos observados em nosso estudo, de $96,1\% \pm 1,3$ e $88,9\% \pm 3,9$ versus $94,3\% \pm 2,1$ e $81,2\% \pm 5,9$, respectivamente. Estudamos pacientes entre dois e 14 anos de idade e observamos quedas intermitentes na SpO_2 frequentes, mesmos nos mais jovens e com provas de função pulmonar normais ou com pouca alteração. Os pacientes que dessaturaram durante o sono corresponderam a 83,6% (56) e a maioria apresentou mais que seis eventos de dessaturação dormindo.

Villa e colaboradores⁷, estudando crianças jovens com FC, demonstraram presença de dessaturação da oxihemoglobina durante o sono, mesmo naqueles com doença pulmonar leve. Dessaturação da oxihemoglobina tem sido documentada em ser mais prevalente em pacientes com FC e doença pulmonar grave, mas há informações limitadas sobre a descrição da saturação noturna do oxigênio em pacientes com FC e doença pulmonar mais leve¹¹. Castro-Silva e colaboradores¹⁹ em 2009 estudaram 30 pacientes com FC com doença pulmonar clínica, com média de idade de 12,8(6,6); observaram que durante o sono, cinco pacientes deste grupo (15%) apresentaram $SpO_2 < 90\%$ durante mais que 30% do tempo total de sono em pacientes e em 11 casos (36.6%) apresentaram um nadir da SpO_2 abaixo de 85%. Nesse estudo, entretanto, não foram observadas diferenças na macroestrutura do sono entre pacientes com doença pulmonar clínica daqueles sem doença pulmonar significativa.

Alan e colaboradores⁸, ao estudar adultos jovens com FC, comparando-se pacientes que

apresentaram ou não dessaturação noturna, observaram que entre os que dessaturaram os valores de FEV₁ e níveis diurnos de PaO₂ e SaO₂ foram inferiores. Perin e colaboradores²⁰ tiveram semelhantes achados, estudando adultos jovens estáveis. Entre os pacientes que dessaturaram, os valores de FEV₁, CVF, escore de S-K e valores diurnos de SpO₂ foram significativamente menores: 35.8%±11.4, 46.4%±13.6, 62.7±9.0, 92.2%±1.3 *versus* 66.9%±23.0, 79.6%±19.1, 73.9±11.8 e 96.4%±1.2, respectivamente. Aqueles que dessaturaram também apresentaram maiores valores de pressão sistólica da artéria pulmonar e uma maior porcentagem de hipertensão pulmonar²⁰. As repercussões da hipoxemia na circulação pulmonar incluem remodelamento arterial, com aumento da espessura da íntima, levando a um aumento da resistência vascular e ao aumento da pressão arterial sistólica, implicando, assim, em insuficiência ventricular direita e *cor pulmonale* nesses pacientes¹.

Observamos correlação negativa entre hipoxemia noturna e valores da função pulmonar, evidenciada por uma redução dos níveis em percentual do previsto para CVF e VEF₁. Os efeitos da gravidade da doença pulmonar no sono têm sido relatados em estudos anteriores^{21,22}, os quais, entretanto, estudaram somente pacientes com doença pulmonar moderada ou grave. O VEF₁ tem sido reportado como um parâmetro simples para identificar pacientes com risco para dessaturação noturna²³.

No presente estudo, os pacientes que cursaram com hipoxemia durante o sono apresentaram um maior percentual no estágio do sono R. Entretanto Tem sido descrita hipoventilação em pacientes com FC durante este estágio do sono, o que poderia explicar o nosso achado; como também a ocorrência de um elevado número de eventos de apneia e hipopneia durante o mesmo, e que, associados à hipoventilação, seriam importantes fatores que levariam a fragmentação do sono²⁴. No nosso estudo observamos uma correlação positiva entre a hipoxemia noturna e o número de microdespertares, estando dessa forma, a dessaturação noturna, relacionada a uma menor eficiência do sono, achado este corroborado por dados publicados em outros estudos^{1,5}. Amin e colaboradores²⁵ reportaram que as crianças avaliadas com FC apresentaram uma menor eficiência do sono e despertares noturnos mais frequentes, quando comparadas a crianças sem FC. Entretanto, Jankelowitz e colaboradores²⁶ mostraram que não houve diferenças quanto ao tempo total de sono, eficiência e latência do sono entre pacientes com e sem FC.

Outro importante achado do nosso estudo foi a presença de SAOS em 13,4% dos pacientes estudados, prevalência esta superior aos dados referidos na literatura^{19,27}; a presença de SAOS além de ser uma importante causa de fragmentação do sono noturno também poderá estar associada à presença hipoxemia durante o sono em pacientes com FC. Muito embora sem significância estatística ($p=0,21$), observamos que os nossos pacientes com hipoxemia noturna apresentaram mais SAOS que aqueles sem hipoxemia, e encontrou-se correlação positiva entre hipoxemia noturna e o IAH. A presença de apneia do sono nestes pacientes certamente contribuiu para a presença de freqüentes interrupções do sono e esta poderá adversamente afetar muitos aspectos da vida da criança e do seu desenvolvimento, com graves alterações neurocognitivas e comportamentais^{28,29}. Por outro lado, Naqvi e colaboradores³⁰, ao avaliarem crianças e adolescentes com FC, observaram que a gravidade da doença pulmonar é que estava associada à gravidade das interrupções do sono.

VII. CONCLUSÕES

1. Nosso estudo demonstrou uma precoce ocorrência de hipoxemia noturna em crianças e adolescentes clinicamente estáveis com FC e doença pulmonar leve, associadas a alterações da função pulmonar, da macroestrutura do sono e com a ocorrência de SAOS;
2. Futuros estudos tornam-se necessários para avaliarmos os efeitos da hipoxemia em desfechos clínicos;
3. Tais dados também nos chamam atenção para a inclusão de estudos polissonográficos noturnos, com monitorização cardiorespiratória na rotina de avaliação destes pacientes.

VIII. SUMMARY

CLINICAL, POLYSOMNOGRAPHICS AND FUNCTIONAL EFFECTS OF NOCTURNAL HYPOXEMIA IN CHILDREN AND ADOLESCENTS WITH CYSTIC FIBROSIS

Introduction: Cystic Fibrosis (CF) is a recessive autosomal genetic disease, multisystemic, caused by a change in the CFTR protein, that leads to a modification at the composition of secretions, which becomes thicker, reducing thus the mucociliary clearance, causing chronic infections. Nocturnal hypoxemia, defined here by $SpO_2 < 30\%$ during more than 5% of the total sleep time, is associated to consequences on the patients' rest resulting in clinical outcomes. Objectives: To estimate the prevalence of nocturnal hypoxemia in children and teenagers stable with cystic fibrosis, and evaluate if there is a linking between the sleeping architecture and it, pulmonary function and nutritional status. Methodology: Descriptive-analytical cross-sectional study, in which 67 children and teenagers were assessed for clinical aspects, data from pulmonary function by spirometry and sleep pattern by polysomnography. Besides, the patients with nocturnal desaturation were compared to those without it. Results: The general population of mostly male color and self-reported as black or mulatto, decreased sleep efficiency, increased latency to REM sleep, and reduction in saturation. Nocturnal hypoxemia was observed in 6 patients, and their FEV_1 , FVC and SK clinical score were significantly lower. Nine (13.4%) patients had an AHI ≥ 5 . It was observed that there is a negative correlation between nocturnal hypoxemia with FEV_1 and with FVC, also, it was observed a significant positive correlation with the index of micro-arousals per hour of sleep. Conclusions: It is evident an early occurrence of nocturnal hypoxemia in children and teenagers with clinically stable CF and mild lung disease, associated with changes in lung function, the macrostructure of sleep and the occurrence of OSA.

Key-words: 1.Cystic Fibrosis; 2. Nocturnal Hypoxemia; 3.Children.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Urquhart DS, Montgomery H, Jaffé A. Assessment of hypoxia in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2005; 90:1138-43.
2. Ribeiro JD, Ribeiro MA, Ribeiro AF. Controvérsias na Fibrose Cística – do pediatra ao especialista. *Pediatr* 2002; 7 (Supl II):171-86.
3. Fauroux B. Why, when and how to propose noninvasive ventilation in cystic fibrosis. *Minerva Anesthesiol* 2011;77:1108-14.
4. Andrade EDF, Fonseca DLOD, Silva FADAE, Menna-Barreto SS. Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística. *J Pneumol* 2001; 27(3): 130-36.
5. Casey RK, Cantillo KO, Brown LK. Sleep-related hypoventilation/hypoxemic syndromes. *Chest* 2007; 131:1936-48.
6. Ballard RD, Sutarik JM, Clover CW, Suh BY. Effects of non-REM sleep on ventilation and respiratory mechanics in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:266–71
7. Villa MP, Pagani J, Lucidi V, Palamides S, Ronchetti R, Elena R. Nocturnal oximetry in infants with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001 84: 50-54.
8. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. The impact of nocturnal oxygen desaturation on quality of life in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:100–06.
9. Fraser KL, Tullis DE, Sason Z, Ryland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxaemia. *Chest* 1999;115:1321–328.
10. Boriello G, Werner E, Roe F, Kim AM, Ehrlich GD, Stewart PS. Oxygen limitation contributes to antibiotic tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2659–664.
11. 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.
12. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *AMA J Dis Child* 1958;96:6-15.
13. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. The University of Michigan Press 1993.

14. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. AASM, Westchester; 2007.
15. Standardization of spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-1136.
16. Diretrizes para Teste de Função Pulmonar. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol* 2002;28(3):207-21.
17. SPSS Inc., Chicago, IL, EUA.
18. Uyan ZS, Ozdemir N, Ersu R, Akpınar I, Keskin S, Cakir E, Karadag B, Karakoc F, Dagli E. Factors that correlate with sleep oxygenation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:716-22.
19. Castro-Silva C, Bruin VMS, Cavalcante AGM, Bittencourt LRA, Bruin PFC. Nocturnal hypoxia and sleep disturbances in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:1143-1150.
20. Perin C, Fagundes SC, Casarotto FC, Pinotti AFF, Baretto SSM, Dalcin PTR. Sleep findings and predictors of sleep desaturation in adult cystic fibrosis patients. *Sleep Breath* 2012;16:1041-048.
21. Milross MA, Piper AJ, Norman M, Wilson GN, Grunstein RR, Sullivan CE, Bye PT. Night-to-night variability in sleep in cystic fibrosis. *Sleep Med* 2002;3:213–19.
22. Dancey DR, Tullis ED, Heslegrave R, Thornley K, Hanly PJ. Sleep quality and daytime function in adults with cystic fibrosis and severe lung disease. *Eur Respir J* 2002;19:504-10.
23. Milross MA, Piper AJ, Norman M, Dobbin CJ, Grunstein RR, Sullivan CE, Bye PT. Subjective sleep quality in cystic fibrosis. *Sleep Med* 2002;3:205-12 .
24. Yue HJ, Conrad D, Dimsdale JE. Sleep disruption in cystic fibrosis. *Medical Hypotheses* 2008;71:886-888.
25. Amin R, Bean J, Burklow K, Jeffries J. The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients. *Chest* 2005; 128:1357-363.
26. Jankelowitz L, Reid KJ, Wolfe L, Cullina J, Zee PC, Jain M. Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency. *Chest* 2005; 127:1593-599.
27. Milross MA, Piper AJ, Dobbin CJ, Bye PT, Grunstein RR. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. *Sleep Med Rev*. 2004;8(4):295-308.
28. Halbower AC, Degaonkar M, Barker PB, Early CJ, Marcus CL, Smith PL, et al. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain

- injury. PLoS Med. 2006;3(8)301.
29. Giordani B, Hodges EK, Guire KE, Ruzicka DL, Dillon JE, Weatherly RA, Garetz SL, Chervin RD. Changes in neuropsychological and behavioral functioning in children with and without obstructive sleep apnea following tonsillectomy. *J Int Neuropsychol Soc* 2012;18(2):212-22.
30. Naqvy SK, Sotalol C, Murri L, Simakajornboon N. Sleep architecture in children and adolescents with cystic fibrosis and the association with severity of lung disease. *Sleep Breath* 2008;12(1):77-83.

ANEXO I**PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA**

Ministério da Saúde

FIOCRUZ

Fundação Oswaldo Cruz

Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz

Comitê de Ética em Pesquisa – CPqGM/FIOCRUZ

PARECER Nº 119/2007

Protocolo: 224

Projeto de Pesquisa: “Prevalência da Síndrome da Apnéia e Hipopnéia Obstrutiva do Sono em Crianças e Adolescentes com Fibrose Cística Acompanhados em um Centro de Referência na cidade de Salvador: Aspectos Clínicos e Polissonográficos”.

Pesquisadora Responsável: Dr^a Angelina Xavier Acosta

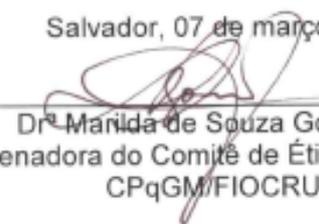
Instituição ou Departamento: LASP – CPqGM/FIOCRUZ

Considerações:

Após análise ética do projeto e realização dos esclarecimentos solicitados pelo responsável, o CEP considera que o projeto atende aos princípios éticos de autonomia, beneficência, não maleficência, equidade e justiça.

Diante do exposto, o Comitê de Ética em Pesquisas do Centro de Pesquisas Gonçalo Moniz da Fundação Oswaldo Cruz (CEP-CPqGM/FIOCRUZ), conforme atribuições conferidas pela CONEP/CNS/MS (Carta Doc.32/04/97), com base na Resolução 196/96, julga **aprovado** o projeto supracitado.

Salvador, 07 de março de 2007.


Dr^a Mariana de Souza Gonçalves
Coordenadora do Comitê de Ética em Pesquisa
CPqGM/FIOCRUZ

ANEXO II

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO
--

Eu, _____, pai ou responsável do menor _____, detentor de integral competência, dou consentimento para meu(minha) filho(a) participar como voluntário do estudo “**Prevalência da Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono em Crianças e Adolescentes com Doença Falciforme de um Centro de Referência na cidade de Salvador: aspectos clínicos e polissonográficos**”, sob a coordenação da Dra Regina Terse Trindade Ramos. As implicações da participação voluntária, incluindo a natureza, duração e objetivo do estudo, os métodos e meios através dos quais deve ser conduzido e as inconveniências e riscos que podem ser naturalmente esperados foram explicados por _____ (nome do investigador) no(a) _____ (endereço e telefone).

Entendo também que eu tenho permissão para a qualquer momento revogar o meu consentimento e retirar o paciente do estudo sem sofrer nenhuma punição ou perda de direitos. Entretanto, o paciente poderá ser solicitado a realizar exames, caso o médico que o assiste, julgue-os necessários para a sua saúde e bem estar. Minha recusa em permitir que meu filho ou tutelado participe do estudo não resultará em punições ou perda de benefícios a que ele/ela tenha direito.

Nome do responsável (letra de forma) _____

Assinatura do responsável _____

Endereço _____

Número de identidade _____

Número estudo _____

Data (dd/mm/aaaa) __ / __ / ____

Explicação do Termo de Consentimento

Título do estudo

“Prevalência da Síndrome da Apneia e Hipopneia Obstrutiva do Sono em Crianças e Adolescentes com Fibrose Cística acompanhados em um Centro de Referência na cidade de Salvador: aspectos clínicos e polissonográficos”.

Investigador principal

Dra Regina Terse Trindade Ramos – Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências

Curso de Doutorado e Mestrado em Medicina e Saúde Humana.

Informações sobre a sua participação

A fibrose cística é uma doença genética autossômica recessiva, que passa de pais para filhos e curso clínico grave, com principal acometimento pelo trato respiratório. Por isso, é importante realizar estudos que possam ajudar a compreender melhor esta doença e também colaborar para o emprego de um novo tipo de tratamento.

Por este motivo, você está sendo convidado a participar de uma pesquisa médica, que envolverá diagnóstico, assistência e informações sobre doenças que pioram o curso da fibrose cística. É de grande importância que você entenda os princípios gerais que se seguem e que serão aplicados a todos os participantes do nosso estudo: a) sua participação é totalmente voluntária; b) você poderá interromper sua participação antes ou em qualquer momento do

estudo. Sua recusa em participar não envolverá punições ou perda de seus direitos constituídos; c) depois de lidas as explicações, você pode fazer qualquer pergunta necessária ao seu entendimento.

Objetivo do estudo

O objetivo deste estudo é fornecer o diagnóstico da doença respiratória obstrutiva que ocorre durante o sono associada à fibrose cística, fornecendo acompanhamento médico a estes pacientes e proporcionando uma melhor qualidade de vida aos mesmos. Caso você concorde em participar, deverá permitir ser aplicado um questionário para saber informações sobre seu filho, sobre sua saúde no geral e sobre o seu sono, assim como a realização de exame para estudo da respiração durante o sono e avaliação da via aérea superior para identificar possíveis achados que possam estar relacionados ao distúrbio respiratório do sono. Também deverá permitir avaliação com fisioterapeuta e com uma fonoaudióloga para avaliar acuidade auditiva. O tempo previsto para a realização do nosso estudo será de aproximadamente de 2 anos.

Benefícios

A participação neste projeto proporcionará benefícios aos indivíduos portadores desta doença, pois possibilitará a identificação de condições médicas que possam piorar a fibrose cística e possibilitará que o paciente tenha o acompanhamento clínico especializado além de ser instituída a terapêutica específica.

Os registros da participação do seu filho neste estudo serão mantidos confidencialmente, sendo do conhecimento dos participantes do projeto e do médico que o acompanha.

Novos achados significativos

Qualquer informação adicional considerada importante que aparecer durante a participação do seu filho e que possa contribuir para o melhor desenvolvimento clínico da fibrose cística será levada imediatamente ao seu conhecimento e do seu médico.

Pessoas e locais a serem contatados para a obtenção de respostas e formulação de perguntas e maiores informações

Por favor, entre em contato com uma das pessoas abaixo caso você necessite de maiores esclarecimentos.

Dra Regina Terse Trindade Ramos – Médica pneumologista e pediatra que desenvolverá a tese de doutorado com a realização do presente projeto no Hospital Especializado Octávio Mangabeira (HEOM) Tel: 33326182 e 88139484

Dra Paloma Gregório Baiardi – Médica pneumologista, responsável pela realização dos estudos do sono. Tel: 91359101

Caso você não tenha entendido alguma parte deste documento/explicação, pergunte ao investigador antes de assinar.

Atesto o recebimento da cópia deste acordo, que é constituído pelos termos de explicação e de consentimento.

Assinatura do paciente _____

Data ____/____/____

Nome do paciente em letra de forma: _____

Assinatura da testemunha1: _____

Data ____/____/____

Nome da testemunha1 (letra de forma): _____

Assinatura da testemunha2: _____

Data ____/____/____

Nome da testemunha2 (letra de forma): _____

ANEXO III

Regina Terse Trindade Ramos, Angélica Santana, Priscila Carvalho, Cristina Salles. Early Occurrence of hypoxemia in Children and adolescents with Cystic Fibrosis, a ser submetido ao Journal of Cystic Fibrosis

Ocorrência precoce de hipoxemia noturna em crianças e adolescentes com Fibrose Cística

Early Occurrence of hypoxemia in Children and adolescents with Cystic Fibrosis

Introdução

A Fibrose Cística (FC) é uma doença genética de herança autossômica recessiva, multissistêmica, que afeta primariamente órgãos de origem epitelial, com significativa morbidade e mortalidade. Essa condição resulta de uma mutação no gene que codifica a proteína CFTR, com cerca de 250kb, localizado no braço longo do cromossomo 7. O transporte iônico anormal causa desidratação das secreções luminais, com formação de um muco viscoso e com posterior estase do mesmo. Esse defeito compromete a defesa pulmonar inata do indivíduo, principalmente a depuração mucociliar, levando a infecção crônica, remodelamento da via aérea, concorrendo para um aumento da resistência da via aérea, aprisionamento de ar, desequilíbrio na ventilação/perfusão e aumento do trabalho respiratório¹. Observa-se uma progressiva obstrução ao fluxo aéreo devido aos plugs de muco e inflamação dentro das paredes brônquicas, com destruição do parênquima pulmonar devido às bronquiectasias. Apesar de uma contínua melhora no cuidado aos pacientes com Fibrose Cística, muito da morbidade e mortalidade decorre da doença pulmonar, com seu estágio final caracterizado por insuficiência respiratória hipercápnica².

Durante o sono observam-se quedas na saturação da oxihemoglobina e estas ocorrem principalmente durante o sono de movimento rápido dos olhos (REM); em pacientes com fibrose cística estas estão associadas a uma diminuição na atividade dos músculos intercostais, com um padrão respiratório irregular, e também à hipoventilação causada por uma redução no volume corrente e na ventilação minuto³. Em momentos de estresse fisiológico, como no sono, durante o exercício, em viagens de avião e durante as exacerbações infecciosas da FC pode ocorrer hipoxemia episódica. Hipoxemia durante o sono e durante o exercício tem sido

relatadas em ocorrer em pacientes adultos estáveis com fibrose cística que não apresentam hipoxemia durante o dia⁴. Entretanto, existem vários relatos de graves episódios de dessaturação da oxihemoglobina durante o sono em adolescentes e adultos com fibrose cística podendo ser a hipoxemia um estímulo para o rompimento do padrão de sono normal destes pacientes e da sua qualidade de vida. Evidências na literatura sugerem que a hipoxemia exerce um papel na patogênese do dano pulmonar e no cor pulmonale de pacientes com FC assim como, breves episódios de dessaturação podem aumentar a pressão na artéria pulmonar⁵. A presença de hipóxia nos pacientes com FC é potencialmente importante por levar a complicações clínicas, tais como a hipertensão pulmonar e falência cardíaca direita além de evidências experimentais sugerirem que a hipóxia poderá exacerbar a inflamação pulmonar e influenciar o perfil bacteriano no pulmão destes pacientes^{6,7}.

As definições de hipoxemia variam em diversos países e nas várias publicações na literatura médica; alguns autores a consideram-na como uma saturação arterial da oxihemoglobina (SpO_2), medida por um oxímetro de pulso, menor que 90% durante mais que 5% do tempo total de sono (TTS), enquanto outros consideram-na como uma saturação menor que 90% em mais de 30% do TTS⁸. O fracasso de uma definição clara de “hipoxemia significativa” dificulta a descrição de sua prevalência e gravidade. Em adultos, a medição da PaO_2 arterial é considerada como crucial mas, esta mensuração nem sempre é considerada prática e possível em crianças. Na prática pediátrica, SaO_2 medida por oximetria de pulso continua a ser a principal ferramenta¹.

Considerando os poucos relatos existentes na literatura que abordam as alterações resultantes da hipoxemia noturna em pacientes pediátricos com FC, nosso objetivo é estimar a prevalência da mesma em pacientes com FC e correlacioná-la às alterações da macroestrutura do sono, dados da função pulmonar, o estado nutricional e a presença de episódios obstrutivos respiratórios durante o sono em uma coorte de crianças com FC.

Materiais e Métodos

Trata-se de um estudo analítico-descritivo do tipo corte transversal, com dados coletados de forma prospectiva, em que foram avaliadas 67 crianças e adolescentes com FC, acompanhados e consecutivamente recrutados do centro de referência do Hospital Especializado Octávio Mangabeira (HEOM), entre novembro de 2006 e abril de 2008. A cor dos pacientes foi autorreferida e classificada como branca, preta, mulato claro, mulato médio

e mulato escuro⁹. O diagnóstico de FC havia sido confirmado por no mínimo dois resultados anormais da dosagem de cloro no suor.

Incluímos pacientes de ambos os sexos, com idades entre 2 e 14 anos, com participação voluntária e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo pai ou responsável. Não incluímos os pacientes que realizaram antibioticoterapia oral ou venosa um mês antes do estudo, pacientes que apresentavam exacerbação pulmonar durante o estudo, pacientes com comorbidades associadas como diabetes melito e doença do refluxo gastroesofágico, aquelas que possuíam distúrbios respiratórios do sono previamente diagnosticados, doença genética, laringomalácea, alimentação enteral ou parenteral, doença cardíaca primária ou neuromuscular, anomalia crâniofacial, uso de antidepressivos ou hipnóticos, oxigenioterapia domiciliar, doença psiquiátrica, síndrome de Down ou que tivessem realizado transplante pulmonar.

Utilizamos os seguintes instrumentos para a avaliação clínica e funcional dos pacientes:

Escore de Schwachman-Kulczycki: possui quatro critérios maiores: atividade geral, nutrição, exame radiológico e avaliação física; o escore global varia de 20 como o pior escore e 100 para o melhor escore. Classifica-se como escore excelente (86-100); bom (71-85); médio (56-70); ruim (41-55); e grave (menor ou igual a 40)¹⁰.

Avaliação do estado nutricional: as alturas e os pesos de todos os pacientes foram mensurados e comparados aos gráficos do NCHS e convertidos em escores z de peso/idade, altura/idade e peso/altura, baseados na idade e sexo, usando o programa Epi-Info versão 3.4.1; o escore z de peso menor que dois desvios padrões foi considerado como desnutrição e também avaliamos o IMC, calculado como peso/altura² (Kg/m²)¹¹.

Avaliação polissonográfica: realizada de forma padronizada, durante toda a noite, utilizando um sistema computadorizado ((BrainNet BNT; LYNX Tecnologia Eletrônica, Rio de Janeiro, Brazil), que incluía eletroencefalograma, eletrooculograma, eletromiograma das pernas e mento, termístor oronasal e cânula nasal para mensuração do fluxo aéreo, além da mensuração da oximetria de pulso (Onyx® II 9650 Bluetooth®- Nonim Medical, Inc. Plymouth, USA). A saturação de pulso da oxihemoglobina (SpO₂) foi estimada pela média dos valores em repouso, na posição sentada, durante um período de 5 minutos estando o paciente acordado, ao início do estudo do sono. Os estágios do sono, a análise dos microdespertares e o escore dos eventos respiratórios durante o sono foram realizados de acordo com *American Academy of Sleep Medicine (AASM)*¹². Hipoxemia durante o sono foi

definida como SpO₂ durante o sono < 90% > 5% do tempo total de sono com um nadir de no mínimo 85%, baseada em investigações prévias em FC⁸.

Prova espirométrica: realizada de acordo com os critérios da *American Thoracic Society* e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia, nos pacientes com idade igual ou superior a 6 anos, cujos parâmetros estudados foram: Capacidade Vital Forçada (CVF), Volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) e Fluxo Expiratório Forçado entre os 25% e 75% da CVF (FEF_{25-75%}), cujos valores foram apresentados em percentual do previsto para sexo, idade e altura e avaliadas após inalação com broncodilatador^{13,14}.

Análise Estatística

Para a construção do banco de dados e cálculos estatísticos, foi utilizado o programa estatístico *Statistical Package for the Social Sciences*, o SPSS, versão 13.0¹⁵. Estatística descritiva foi utilizada para descrever as variáveis do estudo: mediana (amplitude interquartil) ou média (desvio-padrão) e n (%) para variáveis categóricas. O teste do Qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para comparação de proporções. As médias foram comparadas utilizando-se o teste t de Student (para as variáveis com distribuição normal) ou o teste de Mann-Whitney (sem distribuição normal). Foram feitas as correlações entre o tempo total de sono com saturação < 90% com as variáveis da função pulmonar e variáveis da polissonografia, através do coeficiente de correlação linear de Spearman (rs), que mede o grau de associação entre duas variáveis numéricas. Este coeficiente varia de -1 a 1, quanto mais próximo estiver de 1 ou -1, mais forte é a associação, quanto mais próximo estiver de zero, mais fraca é a relação entre as duas variáveis. O coeficiente negativo expressa uma relação inversa entre as duas variáveis. Um valor de p < 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo.

Considerações Éticas

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz CPqGM-FIOCRUZ (parecer nº 119/2007). O estudo polissonográfico não ofereceu riscos para o paciente pediátrico e foi realizado em sono espontâneo, sem sedação ou privação do mesmo; os pais acompanharam a criança durante a realização do exame. A identidade das crianças foi preservada; este estudo não transgrediu os preceitos da Ética em Pesquisa. Sobre a natureza e finalidade do estudo em questão, todos os participantes receberam informação verbal e escrita através do documento de consentimento livre e esclarecido.

Resultados

O Centro de Referência em Fibrose Cística do Hospital Especializado Octávio Mangabeira segue 200 pacientes adultos e crianças; foram entrevistados 85 pacientes pediátricos com FC, para possível envolvimento no estudo e entre os 74 pacientes considerados elegíveis, somente 67 concordaram em participar do mesmo. Estudamos crianças estáveis, cuja maioria era do sexo masculino e cor da pele autorreferida como negros ou mestiços. Os dados demográficos referentes à população estudada são evidenciados na tabela 1.

A média e o desvio-padrão (DP) da SpO₂ média e do nadir da SpO₂, durante o sono, foram mensuradas e representadas por 94,3%(2,1) e 81,2%(5,9) respectivamente. O tempo máximo de sono observado com SpO₂ menor que 90% foi de 221 minutos e somente 1,5% (um) paciente apresentou dessaturação mais importante, com SpO₂ menor ou igual a 80% durante 11 minutos do TTS. Observamos que 26,9% (18) dos pacientes apresentaram SpO₂ menor que 85% durante o sono e cerca de 16,4% (11) pacientes não apresentaram qualquer evento de dessaturação durante a noite.

Comparações foram feitas entre os pacientes com Fibrose Cística com e sem dessaturação durante o sono. Avaliamos os pacientes quanto aos dois desfechos: presença ou não de hipoxemia noturna, definida como a presença de SpO₂ < 90% por mais que 5% do tempo total de sono com um nadir de no mínimo 85%, sendo a mesma registrada em 6% (4) dos pacientes (tabela 2). Foram feitas comparações entre as características clínicas, demográficas e achados polissonográficos entre os dois grupos (tabelas 2 e 3).

O VEF₁, a CVF e o escore clínico de S-K foram significativamente inferiores nos pacientes que apresentaram SpO₂ < 90% por mais que 5% do tempo total de sono quando comparados àqueles que não apresentaram hipoxemia relacionada ao sono (p<0,05).

Os achados polissonográficos em pacientes com FC com e sem hipoxemia durante o sono são apresentados na tabela 3. Pacientes com hipoxemia durante o sono apresentaram um maior percentual no estágio do sono R, entretanto, todos os outros parâmetros da arquitetura do sono foram similares entre os grupos. Nove pacientes (13,4%) apresentaram IAH ≥ 5; todos os nove pacientes roncavam mais que três noites na semana e eram respiradores bucais.

De acordo com o coeficiente de correlação de Spearman observou-se que existe correlação significativa entre os valores do tempo total de sono com saturação de O₂ < 90% com o VEF₁ (r_s= -0,42; p= 0,01), com a CVF (r_s= -0,46; p= 0,01), com o índice de

aeruginosa						
Sim	1	25,0	13	20,6	14	20,9
Não	3	75,0	50	79,4	53	79,1
Diagnóstico de Pólipos nasais						0,05
Sim	3	75,0	14	23,0	17	26,2
Não	1	25,0	47	77,0	48	73,8
Apnia assistida						1,00
Sim	2	50,0	36	57,1	38	56,7
Não	2	50,0	27	42,9	29	43,3
Diagnóstico de Rinossinusite Crônica						0,60
Sim	2	50,0	20	33,3	22	34,4
Não	2	50,0	40	66,7	42	65,6

Tabela 3. Comparações das características demográficas, clínicas, funcionais respiratórias e polissonográficas em relação ao Tempo Total de Sono com SpO₂ < 90%, das 67 crianças estudadas com FC.

	SpO₂ < 90% por mais que 5% do TTS	SpO₂ < 90% por menos que 5% do TTS	p-valor **
Idade (em meses) *	99,75 ± (61,52)	93,01 ± (37,14)	0,74
Número de Hospitalizações no último ano *	1,25 ± (1,89)	0,63 ± (1,21)	0,34
Número de Pneumonias no último ano *	1,00 ± (1,89)	0,75 ± (1,16)	0,67
Escore SK *	73,75 ± (6,29)	86,38 ± (8,70)	<0,01
Escore z de altura/idade	-0,19 ± (2,16)	-0,28 ± (1,27)	0,89
Escore z de peso/idade	-1,19 ± (2,41)	-0,48 ± (1,12)	0,60
Escore z de peso/altura	-0,91 ± (1,56)	-0,24 ± (0,92)	0,19
Escore z do IMC	-0,78 ± (1,83)	-0,45 ± (1,35)	0,64
Percentual do previsto da CVF	43,00 ± (21,21)	81,14 ± (17,31)	<0,01
Percentual do previsto VEF1	49,00 ± (26,87)	79,59 ± (17,37)	0,02
Percentual do previsto do FEF 25-75	44,00 ± (18,38)	72,19 ± (25,81)	0,14
Eficiência do sono em %	84,00 ± (6,22)	80,75 ± (11,48)	0,58

Tempo de Latência em minutos para o sono	16,75 ± (11,70)	25,98 ± (34,55)	0,60
Tempo de latência para o REM em minutos	100,50 ± (51,86)	171,07 ± (111,78)	0,22
Índice de microdespertar por hora/sono	9,25 ± (6,40)	6,71 ± (2,99)	0,49
% TTS estágio N1	6,00 ± (3,27)	7,56 ± 4,00	0,45
% TTS estágio N2	40,75 ± 7,41	39,63 ± 11,47	0,42
% TTS estágio N3	20,50 ± 13,63	21,63 ± 6,53	0,88
% TTS estágio R	21,75 ± 1,71	14,68 ± 7,70	<0,0001
IAH	12,75 ± 11,35	3,73 ± 3,09	0,21

*Valores expressos em média ± dp. **Teste t de Student.

TTS: Tempo Total do Sono; SpO₂: saturação pulso da oxihemoglobina; N: sono não REM; R: sono REM- movimentos oculares rápidos; CVF: Capacidade Vital Forçada; VEF₁:Volume Expiratório Forçado no primeiro segundo; FEF_{25-75%}:Fluxo Expiratório Forçado entre os 25 e 75% da CVF; IAH: Índice de Apneia e Hipopneia

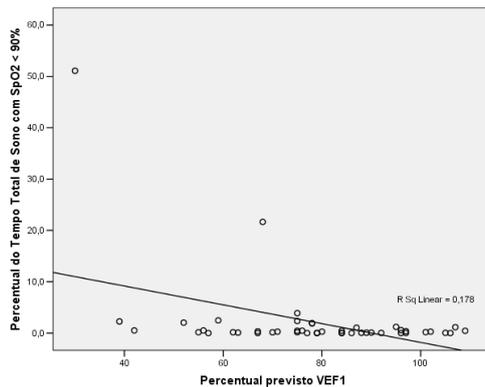


Gráfico 1. Correlação entre Hipoxemia Noturna e Percentual Previsto do VEF1

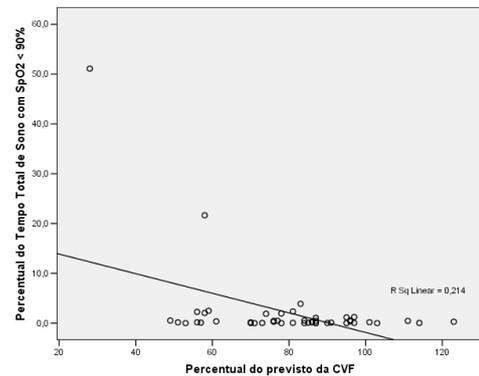


Gráfico 2. Correlação entre Hipoxemia Noturna e Percentual Previsto da CVF

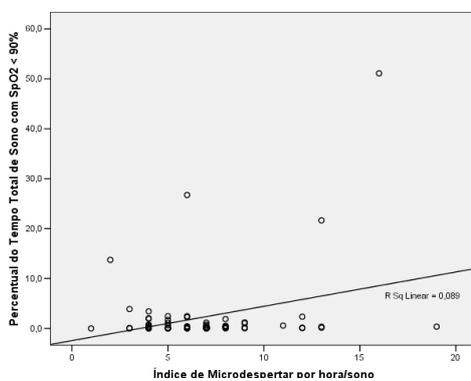


Gráfico 3. Correlação entre Hipoxemia Noturna e índice de Microdespertar

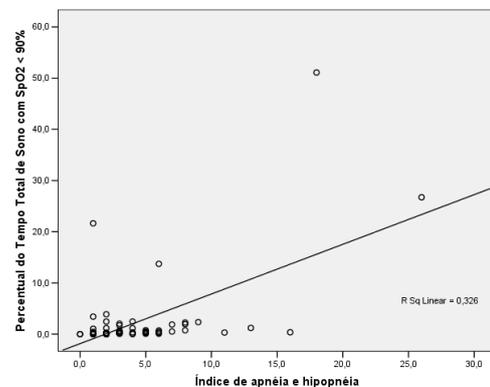


Gráfico 4. Correlação entre Hipoxemia Noturna e IAH.

Discussão:

Neste presente estudo nós demonstramos que 6% das 67 crianças com FC, clinicamente estáveis, apresentaram hipoxemia durante o sono, caracterizada como $SpO_2 < 90\%$ por mais que 5% do TTS e cerca de 18% das crianças estudadas apresentaram dessaturações significativas, menores que 85% durante o sono. Observamos que estes eventos estavam associados com menores escores de S-K, assim como menores valores da % CVF e do %VEF₁ e maior percentual do sono no estágio R. Também observamos correlação negativa entre o tempo total de sono com $SpO_2 < 90\%$ com a %CVF, %VEF₁ e correlação positiva com o índice de microdespertares e o IAH.

Uyan e colaboradores¹⁶ recentemente avaliaram crianças com FC entre oito a 12 anos de idade, com doença pulmonar leve ou moderada e reportaram valores da média e dp da SpO_2 média e mínima durante o sono superiores aos observados em nosso estudo, de $96,1\% \pm 1,3$ e $88,9\% \pm 3,9$ versus $94,3\% \pm 2,1$ e $81,2\% \pm 5,9$, respectivamente. Estudamos pacientes entre dois e 14 anos de idade e observamos quedas intermitentes na SpO_2 , freqüentes, mesmos nos mais jovens e com provas de função pulmonar normais ou com pouca alteração. Os pacientes que dessaturaram durante o sono corresponderam a 83,6% (56) e a maioria apresentou mais que seis eventos de dessaturação dormindo.

Villa e colaboradores⁴, estudando crianças jovens com FC, demonstraram presença de dessaturação da oxihemoglobina durante o sono, mesmo naqueles com doença pulmonar leve. Dessaturação da oxihemoglobina tem sido documentada em ser mais prevalente em pacientes com FC e doença pulmonar grave, mas, na literatura, há informações limitadas sobre a descrição da saturação noturna do oxigênio em pacientes com FC e doença pulmonar mais leve⁸. Castro-Silva e colaboradores¹⁷, em 2009, estudaram 30 pacientes com FC com doença pulmonar clínica, com média de idade de 12,8 anos (6,6); observaram que durante o sono, cinco pacientes deste grupo (15%) apresentaram $SaO_2 < 90\%$ durante mais que 30% do tempo total de sono em pacientes e em 11 casos (36.6%) apresentaram um nadir da SaO_2 abaixo de 85%. Nesse estudo, entretanto, não foram observadas diferenças na macroestrutura do sono entre pacientes com doença pulmonar clínica daqueles sem doença pulmonar significativa.

Alan e colaboradores⁵, ao estudar adultos jovens com FC, compararam pacientes que apresentaram ou não dessaturação noturna, e, observaram entre aqueles que dessaturaram,

valores inferiores de FEV₁ e níveis diurnos de PaO₂ e SpO₂. Perin e colaboradores¹⁸ tiveram semelhantes achados, observando-se entre os pacientes que dessaturaram, menores valores de FEV₁, CVF, escore de S-K e valores diurnos de SpO₂, os quais foram significativamente menores quando comparados aos que não dessaturaram, a saber: 35,8%±11,4, 46,4%±13,6, 62,7±9,0, 92,2%±1,3 *versus* 66,9%±23, 79,6%±19,1, 73,9±11,8 e 96,4%±1,2, respectivamente, dados estes semelhantes aos nossos achados. Aqueles que dessaturaram também apresentaram maiores valores de pressão sistólica da artéria pulmonar e uma maior porcentagem de hipertensão pulmonar¹⁸. As repercussões da hipoxemia na circulação pulmonar incluem remodelamento arterial, com aumento da espessura da íntima, levando a um aumento da resistência vascular e ao aumento da pressão arterial sistólica, implicando, assim, em insuficiência ventricular direita e *cor pulmonale* nesses pacientes¹. Observamos, no presente estudo, correlação negativa entre hipoxemia noturna e valores da função pulmonar, evidenciada por uma redução dos níveis em percentual do previsto para CVF e VEF₁. Os efeitos da gravidade da doença pulmonar no sono têm sido relatados em estudos anteriores^{19,20}, os quais, entretanto, estudaram somente pacientes com doença pulmonar moderada ou grave. O VEF₁ tem sido reportado como um parâmetro simples para identificar pacientes com risco para dessaturação noturna²¹.

No presente estudo, os pacientes que cursaram com hipoxemia durante o sono apresentaram um maior percentual no estágio do sono R. Tem sido descrita hipoventilação em pacientes com FC durante este estágio do sono, o que poderia explicar o nosso achado; como também a ocorrência de um elevado número de eventos de apneia e hipopneia durante o mesmo, e que, associados à hipoventilação, seriam importantes fatores que levariam a fragmentação do sono²². No nosso estudo observamos uma correlação positiva entre a hipoxemia noturna e o número de microdespertares, estando dessa forma, a dessaturação noturna, relacionada a uma menor eficiência do sono, achado este corroborado por dados publicados em outros estudos^{1,5}. Amin e colaboradores²³ reportaram que as crianças avaliadas com FC apresentaram uma menor eficiência do sono e despertares noturnos mais frequentes, quando comparadas a crianças sem FC. Entretanto, Jankelowitz e colaboradores²⁴ mostraram que não houve diferenças quanto ao tempo total de sono, eficiência e latência do sono entre pacientes com e sem FC.

Um outro importante achado do nosso estudo foi a presença de SAOS em 13,4% dos

pacientes estudados, prevalência esta superior aos dados referidos na literatura^{17,25}; a presença de SAOS além de ser uma importante causa de fragmentação do sono noturno também poderá estar associada à presença hipoxemia durante o sono em pacientes com FC. Muito embora sem significância estatística ($p=0,21$), observamos que os nossos pacientes com hipoxemia noturna apresentaram mais SAOS que aqueles sem hipoxemia, e encontrou-se correlação positiva entre hipoxemia noturna e o IAH. A presença de apneia do sono nestes pacientes certamente contribuiu para a presença de freqüentes interrupções do sono e esta poderá adversamente afetar muitos aspectos da vida da criança e do seu desenvolvimento, com graves alterações neurocognitivas e comportamentais^{26,27}. Por outro lado, Naqvi e colaboradores²⁸, ao avaliarem crianças e adolescentes com FC, observaram que a gravidade da doença pulmonar é que estava associada à gravidade das interrupções do sono.

Em conclusão, nosso estudo demonstrou uma precoce ocorrência de hipoxemia em crianças e adolescentes clinicamente estáveis com FC e doença pulmonar leve, associadas a alterações da função pulmonar, da macroestrutura do sono e com a ocorrência de SAOS. Futuros estudos tornam-se necessários para avaliarmos os efeitos da hipoxemia em desfechos clínicos; estes dados também nos chamam atenção para a inclusão de estudos polissonográficos noturnos na rotina de avaliação destes pacientes.

Referências

1. Urquhart DS, Montgomery H, Jaffé A. Assessment of hypoxia in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2005; 90:1138-43
2. Fauroux B. Why, when and how to propose noninvasive ventilation in cystic fibrosis. *Minerva Anesthesiol* 2011;77:1108-14.
3. Ballard RD, Sutarik JM, Clover CW, Suh BY. Effects of non-REM sleep on ventilation and respiratory mechanics in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1996;153:266-7.
4. Villa MP, Pagani J, Lucidi V, Palamides S, Ronchetti R, Elena R. Nocturnal oximetry in infants with cystic fibrosis. *Arch Dis Child* 2001 84: 50-54.

5. Young AC, Wilson JW, Kotsimbos TC, Naughton MT. The impact of nocturnal oxygen desaturation on quality of life in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros* 2011;10:100–06.
6. Fraser KL, Tullis DE, Sason Z, Ryland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxaemia. *Chest* 1999;115:1321–328
7. Boriello G, Werner E, Roe F, Kim AM, Ehrlich GD, Stewart PS. Oxygen limitation contributes to antibiotic tolerance of *Pseudomonas aeruginosa* in biofilms. *Antimicrob Agents Chemother* 2004;48:2659–664.
8. Frangolias DD, Wilcox PG. Predictability of Oxygen Desaturation During Sleep in Patients With Cystic Fibrosis: Clinical, Spirometric, and Exercise Parameters. *Chest*. 2001;119(2): 434-41.
9. Lessa I, Magalhães L, Araújo MJ, Almeida Filho N, Aquino E. Arterial Hypertension in the adult population of Salvador (BA) – Brasil. *Arq Bras Cardiol* 2006; 87(6): 683-92.
10. Shwachman H, Kulczycki LL. Long-term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *AMA J Dis Child* 1958;96:6-15.
11. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. The University of Michigan Press 1993;31-42.
12. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A, Quan SF. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. AASM, Westchester; 2007.
13. Diretrizes para Teste de Função Pulmonar. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. *J Bras Pneumol* 2002;28(3):207-21.
14. Standardization of spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. *Am J Respir Crit Care Med* 1995;152(3):1107-1136.
15. SPSS Inc., Chicago, IL, EUA.
16. Uyan ZS, Ozdemir N, Ersu R, Akpınar I, Keskin S, Cakir E, Karadag B, Karakoc F, Dagli E. Factors that correlate with sleep oxygenation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42:716-22
17. Castro-Silva C, Bruin VMS, Cavalcante AGM, Bittencourt LRA, Bruin PFC. Nocturnal hypoxia and sleep disturbances in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:1143-150.

18. Perin C, Fagondes SC, Casarotto FC, Pinotti AFF, Baretto SSM, Dalcin PTR. Sleep findings and predictors of sleep desaturation in adult cystic fibrosis patients. *Sleep Breath* 2012;16,1041-048.
19. Milross MA, Piper AJ, Norman M, Wilson GN, Grunstein RR, Sullivan CE, Bye PT. Night-to-night variability in sleep in cystic fibrosis. *Sleep Med* 2002; 3:213– 219.
20. Dancey DR, Tullis ED, Heslegrave R, Thornley K, Hanly PJ. Sleep quality and daytime function in adults with cystic fibrosis and severe lung disease. *Eur Respir J* 2002; 19:504-510.
21. Milross MA, Piper AJ, Norman M, Dobbin CJ, Grunstein RR, Sullivan CE, Bye PT. Subjective sleep quality in cystic fibrosis. *Sleep Med* 2002: 3:205-212
22. Yue HJ, Conrad D, Dimsdale JE. Sleep disruption in cystic fibrosis. *Medical Hypotheses*. 2008; 71, 886-88.
23. Amin R, Bean J, Burklow K, Jeffries J. The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients. *Chest Journal*. 2005; 128:1357-1363.
24. Jankelowitz L, Reid KJ, Wolfe L, Cullina J, Zee PC, Jain M. Cystic fibrosis patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency. *Chest Journal*. 2005; 127:1593-1599.
25. Milross MA, Piper AJ, Dobbin CJ, Bye PT, Grunstein RR. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. *Sleep Med Rev*. 2004;8(4):295-308
26. Halbower AC, Degaonkar M, Barker PB, Early CJ, Marcus CL, Smith PL, et al. Childhood obstructive sleep apnea associates with neuropsychological deficits and neuronal brain injury. *PLoS Med*. 2006;3(8):e301.
27. Giordani B, Hodges EK, Guire KE, Ruzicka DL, Dillon JE, Weatherly RA, Garetz SL, Chervin RD. Changes in neuropsychological and behavioral functioning in children with and without obstructive sleep apnea following tonsillectomy. *J Int Neuropsychol Soc*. 2012;18(2):212-222.
28. Naqvy SK, Sotalol C, Murri L, Simakajornboon N. Sleep architecture in children and adolescents with cystic fibrosis and the association with severity of lung disease. *Sleep Breath*. 2008;12(1):77-83.