

Hipoxemia noturna em crianças e adolescentes com fibrose cística*

Nocturnal hypoxemia in children and adolescents with cystic fibrosis

Regina Terse Trindade Ramos, Maria Angélica Pinheiro Santana, Priscila de Carvalho Almeida, Almério de Souza Machado Júnior, José Bouzas Araújo-Filho, Cristina Salles

Resumo

Objetivo: Determinar a prevalência de hipoxemia noturna e sua associação com função pulmonar, estado nutricional, macroestrutura do sono e eventos respiratórios obstrutivos durante o sono em uma população de crianças e adolescentes com fibrose cística (FC) clinicamente estáveis. **Métodos:** Estudo de corte transversal envolvendo 67 crianças e adolescentes com FC e idade entre 2 e 14 anos. Todos os participantes foram submetidos a polissonografia com medição da SpO_2 por oximetria de pulso. O escore de Shwachman-Kulczycki (S-K), a espirometria e o estado nutricional dos pacientes também foram avaliados. **Resultados:** Foram incluídos 67 pacientes. A média de idade foi de 8 anos. Os resultados do escore de S-K diferiram significativamente entre os pacientes com e sem hipoxemia noturna, definida como $SpO_2 < 90\%$ por mais que 5% do tempo total de sono ($73,75 \pm 6,29$ vs. $86,38 \pm 8,70$; $p < 0,01$). A presença de hipoxemia noturna correlacionou-se com a gravidade da doença pulmonar, VEF_1 ($r_s = -0,42$; $p = 0,01$), CVF ($r_s = -0,46$; $p = 0,01$), índice de microdespertares do sono ($r_s = 0,32$; $p = 0,01$) e índice de apneia e hipopneia ($r_s = 0,56$; $p = 0,01$). **Conclusões:** Nesta amostra de pacientes com FC e doença pulmonar leve a moderada, o nível de oxigenação noturna correlacionou-se com escore de S-K, variáveis espirométricas e da macroestrutura do sono, assim como o índice de apneia e hipopneia.

Descritores: Fibrose cística; Sono; Oximetria.

Abstract

Objective: To determine the prevalence of nocturnal hypoxemia and its association with pulmonary function, nutritional status, sleep macrostructure, and obstructive respiratory events during sleep in a population of clinically stable children and adolescents with cystic fibrosis (CF). **Methods:** This was a cross-sectional study involving 67 children and adolescents with CF between 2 and 14 years of age. All of the participants underwent polysomnography, and SpO_2 was measured by pulse oximetry. We also evaluated the Shwachman-Kulczycki (S-K) scores, spirometry findings, and nutritional status of the patients. **Results:** The study involved 67 patients. The mean age of the patients was 8 years. The S-K scores differed significantly between the patients with and without nocturnal hypoxemia, which was defined as an $SpO_2 < 90\%$ for more than 5% of the total sleep time (73.75 ± 6.29 vs. 86.38 ± 8.70 ; $p < 0.01$). Nocturnal hypoxemia correlated with the severity of lung disease, FEV_1 ($r_s = -0.42$; $p = 0.01$), FVC ($r_s = -0.46$; $p = 0.01$), microarousal index ($r_s = 0.32$; $p = 0.01$), and apnea-hypopnea index ($r_s = 0.56$; $p = 0.01$). **Conclusions:** In this sample of patients with CF and mild-to-moderate lung disease, nocturnal oxygenation correlated with the S-K score, spirometry variables, sleep macrostructure variables, and the apnea-hypopnea index.

Keywords: Cystic fibrosis; Sleep; Oximetry.

*Trabalho realizado no Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Endereço para correspondência: Regina Terse Trindade Ramos. Faculdade de Medicina – Sede Mater, Departamento de Pediatria, Largo do Terreiro de Jesus, s/n, Pelourinho, CEP 40026-010, Salvador, BA, Brasil.

Tel. 55 71 3332-6182. E-mail: reginaterse@yahoo.com

Apoio financeiro: Nenhum.

Recebido para publicação em 4/6/2013. Aprovado, após revisão, em 10/10/2013.

Introdução

A fibrose cística (FC) é uma doença genética de herança autossômica recessiva, multissistêmica, que afeta primariamente epitélios de diversos órgãos, com significativas morbidade e mortalidade. Resulta de uma mutação no gene que codifica a proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, com cerca de 250 kb, 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. Esse defeito compromete a depuração mucociliar, levando a infecção crônica, remodelamento da via aérea, e assim, aprisionamento aéreo, desequilíbrio na ventilação/perfusão e aumento do trabalho respiratório.⁽¹⁾ Observa-se uma progressiva obstrução ao fluxo aéreo devido aos tampões de muco e inflamação dentro das paredes brônquicas, com o surgimento de bronquiectasias e destruição do parênquima pulmonar. Apesar de uma contínua melhora no cuidado aos pacientes com FC, muito da morbidade e da mortalidade decorrem da doença pulmonar, com seu estágio final caracterizado por insuficiência respiratória hiperclórica.⁽²⁾

Durante o sono, observam-se quedas na saturação da oxi-hemoglobina, e essas ocorrem principalmente durante o sono de movimento rápido dos olhos; em pacientes com FC, essas quedas estão associadas à diminuição na atividade dos músculos intercostais, à irregularidade do padrão respiratório e também à hipoventilação causada por uma redução no volume corrente e na ventilação minuto.⁽³⁾ Pode ocorrer hipoxemia episódica durante o sono, assim como durante o exercício e durante as exacerbações infecciosas da FC. Há relatos de sua ocorrência durante o sono e o exercício em pacientes adultos estáveis com FC, que não apresentam hipoxemia durante o dia.⁽⁴⁾ Entretanto, existem referências de graves episódios de dessaturação da oxi-hemoglobina durante o sono em adolescentes e adultos com FC, podendo ser a hipoxemia um estímulo para o rompimento do padrão de sono normal e da qualidade de vida desses pacientes.⁽³⁾ Evidências na literatura sugerem que a hipoxemia exerce um papel na patogênese do dano pulmonar e no cor pulmonale nesses pacientes, assim como breves episódios de dessaturação, que podem aumentar a pressão na artéria pulmonar.⁽⁵⁾ A presença de hipoxemia nesses pacientes é potencialmente importante por levar a complicações clínicas, tais

como hipertensão pulmonar e falência cardíaca direita; evidências sugerem que a hipoxemia pode exacerbar a inflamação pulmonar e influenciar o perfil bacteriano no pulmão nesses pacientes.^(6,7)

As definições de hipoxemia durante o sono variam em diversos países e nas várias publicações na literatura médica; alguns autores a consideram como uma saturação arterial da oxi-hemoglobina medida por um oxímetro de pulso (SpO_2), menor que 90% por mais que 5% do tempo total de sono (TTS), enquanto outros a consideram como $SpO_2 < 90%$ por mais de 30% do TTS.⁽⁸⁾ O fracasso de uma definição clara de “hipoxemia significativa” durante o sono dificulta a descrição de sua prevalência e gravidade. Em adultos, a medição da PaO_2 é considerada como crucial; entretanto, essa mensuração nem sempre é considerada prática e possível em crianças. Na prática pediátrica, saturação arterial da oxi-hemoglobina medida por oximetria de pulso continua a ser a principal ferramenta.⁽¹⁾

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

Métodos

Trata-se de um estudo analítico, descritivo e prospectivo de corte transversal. Foram avaliadas 67 crianças e adolescentes com FC, acompanhados e consecutivamente recrutados em um centro de referência para atendimento em FC, 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 escuro.⁽⁹⁾ O diagnóstico de FC foi confirmado por no mínimo dois resultados anormais da dosagem de cloro no suor.

Foram incluídos no estudo pacientes de ambos os sexos, com idade entre 2 e 14 anos, com participação voluntária e assinatura do termo de consentimento livre e esclarecido pelo pai ou responsável. Os critérios de exclusão foram os seguintes: pacientes que realizaram antibioticoterapia oral ou venosa um mês antes do estudo e que apresentavam exacerbação pulmonar durante esse período; presença de

comorbidades associadas, como diabetes melito, doença do refluxo gastroesofágico, distúrbios respiratórios do sono previamente diagnosticados, doença genética, doença cardíaca primária ou neuromuscular, anomalia craniofacial, doença psiquiátrica e síndrome de Down; utilização de alimentação enteral ou parenteral, antidepressivos, hipnóticos e oxigenoterapia domiciliar; e pacientes que tivessem realizado transplante pulmonar.

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

Escore de Shwachman-Kulczycki (S-K), que possui quatro critérios maiores – atividade geral, nutrição, exame radiológico e avaliação física. O escore global varia de 20 a 100 e é classificado como escore excelente (86-100), bom (71-85), médio (56-70), ruim (41-55) e grave (≤ 40).⁽¹⁰⁾

Para a avaliação do estado nutricional, as alturas e os pesos foram mensurados e comparados aos gráficos do *National Center for Health Statistics* e convertidos em escores z de peso/idade (P/I), altura/idade (E/I) e peso/altura (P/E), baseados em idade e sexo, usando o programa Epi Info, versão 3.4.1; o escore z de peso menor que dois desvios-padrão foi considerado como desnutrição. Também avaliamos o índice de massa corpórea, calculado como peso/altura² (kg/m²).⁽¹¹⁾

A avaliação polissonográfica foi realizada de forma padronizada, durante toda a noite, utilizando um sistema computadorizado (BrainNet BNT0; LYNX Tecnologia Eletrônica, Rio de Janeiro, Brasil), que incluía eletroencefalograma, eletro-oculograma, eletromiograma de 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, MN, EUA). A SpO₂ foi estimada pela média dos valores em repouso, em posição sentada, durante um período de cinco minutos, estando o paciente acordado, ao início do estudo do sono. Um evento de dessaturação foi definido como uma diminuição na SpO₂ de 4% ou mais. A SpO₂ média e mínima foram mensuradas. Os estágios do sono, a análise dos microdespertares e o escore dos eventos respiratórios durante o sono foram realizados de acordo com as recomendações da *American Academy of Sleep Medicine*.⁽¹²⁾ Embora a definição de hipoxemia noturna seja controversa, essa foi definida como SpO₂ < 90% durante o sono por mais que 5% do TTS, com um nadir de 85% no mínimo; esses valores foram baseados em investigações prévias em pacientes com FC.⁽⁸⁾

A prova espirométrica foi realizada de acordo com os critérios da *American Thoracic Society*⁽¹³⁾ e da Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia,⁽¹⁴⁾ utilizando o aparelho Microlab Spirometer 3500K, versão 5.X.X Carefusion (Micro Medical Ltd., Rochester, Reino Unido) em pacientes com idade ≥ 6 anos. Os parâmetros estudados foram CVF, VEF₁ e FEF_{25-75%}, em percentuais do previsto para sexo, idade e altura, segundo a equação de Knudson et al. para crianças e adolescentes.⁽¹⁵⁾

Para a construção do banco de dados e a realização dos cálculos estatísticos, foi utilizado o programa *Statistical Package for the Social Sciences*, versão 13.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).⁽¹⁶⁾ As variáveis contínuas do estudo foram descritas como mediana (amplitude interquartil) ou média (desvio-padrão), enquanto as variáveis categóricas foram descritas como frequência e proporção. O teste do qui-quadrado e o teste exato de Fisher foram utilizados para a 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 (para aquelas sem distribuição normal). Foram feitas as correlações entre o TTS com SpO₂ < 90% com as variáveis da função pulmonar e da polissonografia através do coeficiente de correlação linear de Spearman (r_s), que mede o grau de associação entre duas variáveis numéricas. Esse coeficiente varia de -1 a 1; quanto mais próximo estiver de -1 ou 1, mais forte é a associação, e quanto mais próximo estiver de zero, mais fraca é a relação entre as duas variáveis. Um valor de p < 0,05 foi considerado como estatisticamente significativo.

O presente estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Fundação Oswaldo Cruz (parecer nº 119/2007). A polissonografia foi realizada em sono espontâneo, e os pais acompanharam a criança durante a realização do exame. O presente estudo não transgrediu os preceitos da ética em pesquisa. Todos os participantes receberam informação verbal e escrita e assinaram o termo de consentimento livre e esclarecido sobre a natureza e a finalidade do estudo.

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 seu possível envolvimento no estudo, e, entre os 74 considerados elegíveis, somente 67 concordaram em participar do estudo. A amostra estudada era de crianças estáveis, na maioria do sexo masculino e com cor da pele autorreferida como preta ou mulata. Os dados demográficos referentes à população estudada são demonstrados na Tabela 1.

As médias da SpO_2 média e do nadir da SpO_2 , durante o sono, foram de $94,3 \pm 2,1\%$ e $81,2 \pm 5,9\%$, respectivamente. O tempo máximo de sono observado com $SpO_2 < 90\%$ foi de 221 minutos (53% do TTS), e somente um paciente apresentou $SpO_2 \leq 80\%$ durante 11 minutos (4,5% do TTS). Observou-se que 18 pacientes (26,9%) apresentaram $SpO_2 < 85\%$ durante o sono, e somente 11 (16,4%) não apresentaram qualquer evento de dessaturação durante a noite.

Os pacientes foram divididos em dois grupos em relação aos dois desfechos: presença ou não de hipoxemia durante o sono, definida como a presença de $SpO_2 < 90\%$ por mais que 5% do TTS, com um nadir de no mínimo 85%, sendo a mesma registrada em 4 pacientes (6%; Tabela 2). Foram feitas comparações entre as características clínicas, demográficas e achados polissonográficos entre os dois grupos. Na análise dos escores z de P/I, E/I e P/E, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. Os valores de VEF_1 , CVF e escore de S-K foram significativamente inferiores nos pacientes com hipoxemia durante o sono quando comparados àqueles que não apresentaram hipoxemia relacionada ao sono (Tabela 2).

Quanto aos achados polissonográficos, comparando-se os dois grupos, o grupo com hipoxemia noturna apresentou uma proporção

maior de tempo no estágio do sono R; entretanto, todos os outros parâmetros da arquitetura do sono foram similares entre os grupos. Nove pacientes (13,4%) apresentaram índice de apneia e hipopneia (IAH) ≥ 5 , e observou-se que a média do IAH no grupo com hipoxemia noturna foi maior que no grupo sem hipoxemia ($12,8 \pm 11,4$ vs. $3,7 \pm 3,1$), muito embora sem significância estatística (Tabela 2).

De acordo com o coeficiente de correlação de Spearman, houve correlações significativas do tempo de $SpO_2 < 90\%$ por mais que 5% do TTS com VEF_1 ($r_s = -0,42$; $p = 0,01$), CVF ($r_s = -0,46$; $p = 0,01$), com o índice de microdespertares ($r_s = 0,32$; $p = 0,01$) e IAH ($r_s = 0,56$; $p = 0,01$; Figura 1).

Discussão

No presente estudo, demonstrou-se 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, enquanto 26,9% das crianças estudadas apresentaram dessaturações significativas ($SpO_2 < 85\%$) durante o sono. Observou-se que esses eventos estavam associados com menores resultados de escore de S-K, CVF e VEF_1 (ambos em % do previsto) e maior proporção de sono no estágio R. Não houve associação desses eventos com o estado nutricional. Observamos correlações negativas do tempo de $SpO_2 < 90\%$ por mais que 5% do TTS com CVF e VEF_1 em % do previsto, assim como correlações positivas com o índice de microdespertares e IAH.

Uyan et al.⁽¹⁷⁾ avaliaram crianças com FC entre 8 e 12 anos de idade e com doença pulmonar leve ou moderada e reportaram valores médios da SpO_2 média e mínima durante o sono superiores aos observados em nosso estudo ($96,1 \pm 1,3\%$ e $88,9 \pm 3,9\%$ vs. $94,3 \pm 2,1\%$ e $81,2 \pm 5,9\%$, respectivamente). Estudamos pacientes entre 2 e 14 anos de idade e observamos quedas intermitentes e frequentes na SpO_2 , mesmo nos indivíduos mais jovens e com provas de função pulmonar normais ou pouco alteradas. Entre os 67 pacientes estudados, 56 (83,6%) tiveram dessaturação durante o sono, sendo que a maioria apresentou mais que seis eventos de dessaturação nesse período.

Villa et al.,⁽⁴⁾ estudando crianças jovens com FC, demonstraram a presença de dessaturação da oxi-hemoglobina durante o sono mesmo naqueles

Tabela 1 – Dados demográficos e clínicos dos 67 pacientes com fibrose cística estudados.^a

| Características | Resultados |
|---------------------------------------|--------------------|
| Sexo masculino | 38 (56,7) |
| Idade, anos ^b | 8 (5-10) |
| Cor da pele preta ou mulata | 54 (80,6) |
| Escore z de peso/idade ^b | -0,54 (-1,3 a 0,2) |
| Escore z de altura/idade ^b | -0,50 (-1,0 a 0,5) |
| Percentil do IMC ^b | 34 (11-64) |
| Escore S-K total ^c | 85,6 \pm 9,1 |
| VEF_1 , % previsto ^b | 78,5 (67,0-92,8) |

IMC: índice de massa corpórea; e Escore S-K total: escore de Shwachman-Kulczycki. ^aValores expressos em n (%), exceto onde indicado. ^bValores expressos em mediana (amplitude interquartil). ^cValores expressos em média \pm dp.

Tabela 2 – Comparações das características demográficas, clínicas, funcionais respiratórias e polissonográficas em relação ao tempo total de sono com SpO₂ < 90% nos pacientes estudados.^a

| Características | Hipoxemia durante o sono ^b | | p* |
|---|---------------------------------------|-----------------|----------|
| | Sim | Não | |
| | (n = 4) | (n = 63) | |
| Idade, meses | 99,75 ± 61,52 | 93,01 ± 37,14 | 0,74 |
| Hospitalizações no último ano | 1,25 ± 1,89 | 0,63 ± 1,21 | 0,34 |
| Episódios de pneumonia no último ano | 1,00 ± 1,89 | 0,75 ± 1,16 | 0,67 |
| Escore S-K | 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 |
| CVF, % do previsto | 43,00 ± 21,21 | 81,14 ± 17,31 | < 0,01 |
| VEF ₁ , % do previsto | 49,00 ± 26,87 | 79,59 ± 17,37 | 0,02 |
| FEF _{25-75%} , % do previsto | 44,00 ± 18,38 | 72,19 ± 25,81 | 0,14 |
| Eficiência do sono, % | 84,00 ± 6,22 | 80,75 ± 11,48 | 0,58 |
| Tempo de latência para o sono, min | 16,75 ± 11,70 | 25,98 ± 34,55 | 0,60 |
| Tempo de latência para sono REM, min | 100,50 ± 51,86 | 171,07 ± 111,78 | 0,22 |
| Índice de microdespertares por hora de 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 REM, % | 21,75 ± 1,71 | 14,68 ± 7,70 | < 0,0001 |
| IAH | 12,75 ± 11,35 | 3,73 ± 3,09 | 0,21 |

Escore S-K: escore de Shwachman-Kulczycki; IMC: índice de massa corpórea; REM: *rapid eye movement*; TTS: tempo total do sono; N: sono não REM; e IAH: índice de apneia e hipopneia. ^aValores expressos em média ± dp. ^bA presença de hipoxemia durante o sono foi definida como SpO₂ < 90% por mais que 5% do TTS.

*Teste t de Student.

com doença pulmonar leve. A dessaturação da oxi-hemoglobina tem sido documentada como mais prevalente em pacientes com FC e doença pulmonar grave, mas há informações limitadas sobre SpO₂ noturna em pacientes com FC e doença pulmonar mais leve.⁽⁸⁾ Castro-Silva et al.⁽¹⁸⁾ estudaram 30 pacientes com FC com doença pulmonar clínica significativa e os compararam a 10 pacientes com FC e doença pulmonar menos grave e a 20 controles. As médias de idade nos três grupos formados foram de 12,8 anos, 13,3 anos e 15,5 anos, respectivamente. No grupo com doença pulmonar clínica significativa, 5 pacientes (15%) apresentaram SaO₂ < 90% durante mais que 30% do TTS, e 11 (36,6%) apresentaram um nadir da SaO₂ < 85%. Naquele estudo, os autores não encontraram diferenças na macroestrutura do sono ao comparar os grupos com doença pulmonar clínica significativa e com doença pulmonar leve. Diferente do nosso estudo, que avaliou uma população mais jovem, aqueles autores observaram um maior comprometimento da saturação durante o sono, e tais achados

possivelmente indicam uma população com maior tempo de doença e maior envolvimento do trato respiratório.

Um grupo de autores⁽⁵⁾ comparou pacientes adultos jovens com FC, com e sem dessaturação noturna, e observaram que naqueles com dessaturação, havia uma diminuição da SaO₂ e um aumento da PaCO₂ durante o sono, assim como uma diminuição do VEF₁, quando comparados aos sem dessaturação. Perin et al.⁽¹⁹⁾ apresentaram achados semelhantes, pois, na comparação entre pacientes com e sem dessaturação noturna, houve valores significativamente menores de VEF₁, (46,4 ± 13,6% vs. 66,9 ± 23,0%), CVF (35,8 ± 11,4% vs. 79,6 ± 19,1%), escore de S-K (62,7 ± 9,0 vs. 73,9 ± 11,8) e SpO₂ diurna (92,2 ± 1,3% vs. 96,4 ± 1,2%), dados esses que se assemelham aos nossos achados. Aqueles autores também observaram que, entre aqueles com dessaturação, havia uma maior proporção de hipertensão pulmonar. Há relatos de importantes repercussões da hipoxemia noturna na circulação pulmonar, incluindo remodelamento arterial e

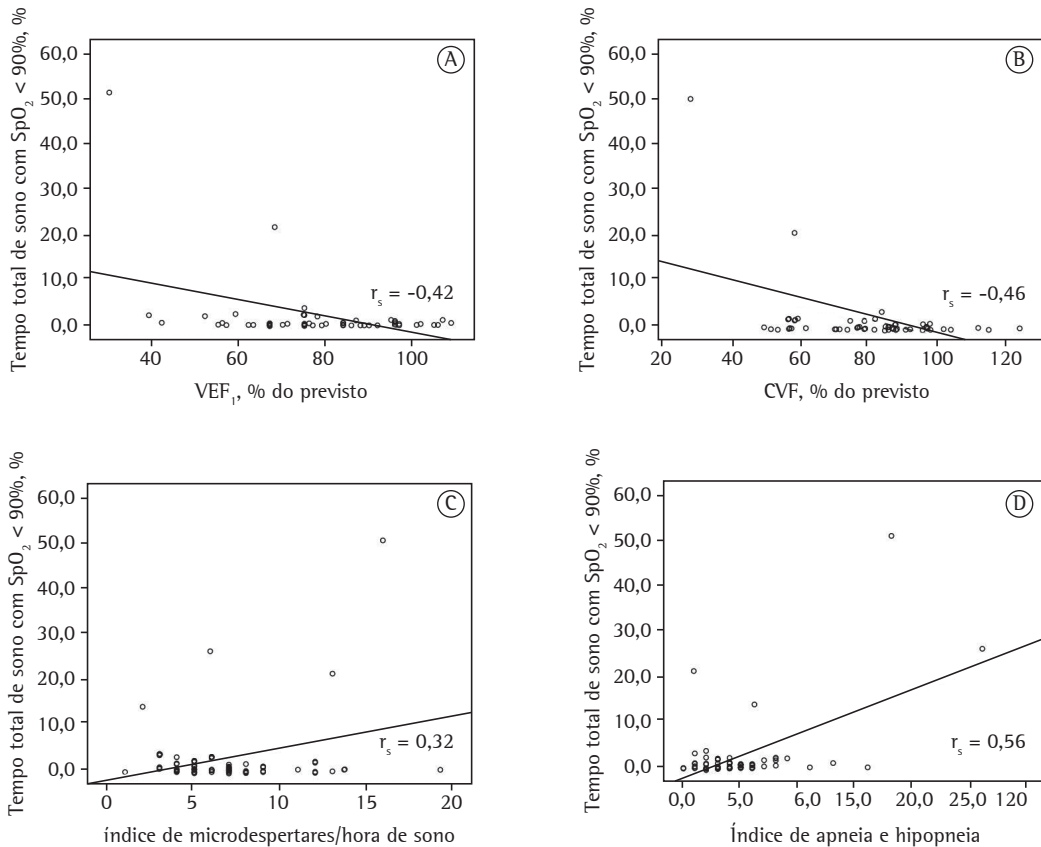


Figura 1 – Representação das correlações da proporção do tempo total de sono com $SpO_2 < 90\%$ com: VEF_1 em % do previsto (em A); CVF em % do previsto (em B); índice de microdespertares por hora de sono (em C); e índice de apneia e hipopneia (em D).

aumento da resistência vascular, implicando, assim, em insuficiência ventricular direita e cor pulmonale nesses pacientes.⁽¹⁾

Observaram-se, no presente estudo, correlações negativas entre hipoxemia noturna e valores da função pulmonar, evidenciadas por uma redução dos níveis, em percentual do previsto, para CVF e VEF_1 . Os efeitos da gravidade da doença pulmonar é que no sono foram relatados em estudos anteriores^(20,21); entretanto, somente foram estudados pacientes com doença pulmonar moderada ou grave. O VEF_1 tem sido indicado como um parâmetro simples para identificar pacientes com risco para dessaturação noturna.⁽²²⁾

No presente estudo, os pacientes que cursaram com hipoxemia durante o sono apresentaram uma maior proporção de tempo de sono no estágio R. A presença de hipoventilação já foi descrita em pacientes com FC durante esse estágio do sono,⁽²³⁾ o que poderia explicar o nosso achado;

possivelmente, a ocorrência de um elevado número de eventos de apneia e hipopneia durante o mesmo, associados à hipoventilação, concorreu para uma maior fragmentação do sono. Observou-se também uma correlação positiva entre a hipoxemia noturna e o número de microdespertares; dessa forma, a dessaturação noturna estaria relacionada a uma menor eficiência do sono, achado esse reforçado por dados publicados em outros estudos.^(1,5) Amin et al.⁽²⁰⁾ reportaram que as crianças com FC avaliadas em um estudo apresentaram uma menor eficiência do sono e despertares mais frequentes, quando comparadas àquelas sem FC. Entretanto, os resultados na literatura são conflitantes em relação às alterações na macroestrutura do sono em pacientes com FC.^(24,25)

Outro importante achado do presente estudo foi a presença de síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) em 13,4% dos pacientes estudados, prevalência essa superior aos dados referidos

na literatura.^(17,18) A presença de SAOS, além de ser uma importante causa de fragmentação do sono noturno, também pode estar associada à presença de hipoxemia durante o sono em pacientes com FC.⁽²⁵⁾ Spicuzza et al.,⁽²⁶⁾ estudando uma população de crianças com FC, com média de idade semelhante à da nossa, encontraram 28 (70%) de 40 crianças com SAOS leve a moderada (definida como IAH > 2). Em um estudo anterior, Ramos et al.⁽²⁷⁾ demonstraram, no mesmo tipo de população de pacientes, que aqueles com SAOS apresentaram sinais de rinosinusite crônica. Observamos que os pacientes do atual estudo com hipoxemia durante o sono apresentaram uma maior frequência de polipose nasal ($p = 0,05$), uma característica da rinosinusite crônica, assim como uma maior frequência de SAOS que aqueles sem hipoxemia; entretanto, em relação à SAOS, não se observou significância estatística entre os grupos ($p = 0,21$). Encontrou-se uma correlação positiva entre hipoxemia noturna e IAH ($r_s = 0,56$). A presença de SAOS nesses pacientes possivelmente contribuiu para as frequentes interrupções do sono; dados da literatura demonstram que a fragmentação do sono pode adversamente afetar muitos aspectos da vida da criança e do seu desenvolvimento neurocognitivo e comportamental.^(28,29) Entretanto, Naqvi et al.,⁽³⁰⁾ ao avaliarem crianças e adolescentes com FC, observaram que a gravidade da doença pulmonar é que estava associada à gravidade das interrupções do sono.

A força do nosso estudo incluiu a avaliação de pacientes clinicamente estáveis para limitar a variabilidade da dessaturação noturna da oxi-hemoglobina, que ocorre durante as exacerbações da FC, e também a utilização da polissonografia laboratorial, a qual contribuiu para a observação das alterações na arquitetura do sono. Entretanto, existem limitações no estudo que necessitam ser consideradas. O desenho do estudo foi do tipo corte transversal, o qual não pode ser utilizado para identificar causalidade. Também identificamos a necessidade de um maior tamanho amostral a fim de corrigir todos os potenciais fatores de confusão, assim como um equilíbrio entre o número de pacientes nos grupos com e sem hipoxemia durante o sono a fim de dar poder ao estudo.

Em conclusão, nosso estudo demonstrou uma frequente ocorrência de hipoxemia noturna em crianças e adolescentes com FC

cl clinicamente estáveis, associada a alterações da função pulmonar, da macroestrutura do sono e com a ocorrência de SAOS. Futuros estudos são necessários para avaliarmos os efeitos da hipoxemia noturna em desfechos clínicos; esses dados também chamam a atenção para a inclusão de estudos polissonográficos noturnos, com monitorização cardiorrespiratória, na rotina de avaliação de pacientes com FC, como também para a indicação de oxigenoterapia domiciliar no período noturno.

Referências

1. Urquhart DS, Montgomery H, Jaffé A. Assessment of hypoxia in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2005;90(11):1138-43. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.2005.071795> PMID:16243867 PMCID:PMC1720198
2. Fauroux B. Why, when and how to propose noninvasive ventilation in cystic fibrosis? *Minerva Anestesiol.* 2011;77(11):1108-14. PMID:21602746
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(1):266-71. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542127> PMID:8542127
4. Villa MP, Pagani J, Lucidi V, Palamides S, Ronchetti R. Nocturnal oximetry in infants with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2001;84(1):50-4. <http://dx.doi.org/10.1136/adc.84.1.50> PMID:11124784 PMCID:PMC1718605
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(2):100-6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcf.2010.11.001> PMID:21195036
6. Fraser KL, Tullis DE, Sasson Z, Hyland RH, Thornley KS, Hanly PJ. Pulmonary hypertension and cardiac function in adult cystic fibrosis: role of hypoxemia. *Chest.* 1999;115(5):1321-8. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.115.5.1321> PMID:10334147
7. Borriello 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(7):2659-64. <http://dx.doi.org/10.1128/AAC.48.7.2659-2664.2004> PMID:15215123 PMCID:PMC434183
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. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.119.2.434>
9. Lessa I, Magalhães L, Araújo MJ, de Almeida Filho N, Aquino E, Oliveira MM. Arterial hypertension in the adult population of Salvador (BA)--Brazil. *Arq Bras Cardiol.* 2006;87(6):747-56. <http://dx.doi.org/10.1590/S0066-782X2006001900011> PMID:17262113
10. Shwachman H, Kulczycki LL. 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. <http://dx.doi.org/10.1001/archpedi.1958.02060060008002>
11. Frisancho AR. Anthropometric standards for the assessment of growth and nutritional status. Ann Arbor: University of Michigan Press; 1990. p. 31-42.

12. Iber C, Ancoli-Israel S, Chesson A Jr, Quan S, editors. The AASM Manual for the scoring of sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications. Westchester, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2007. PMCid:PMC2134956
13. Standardization of Spirometry, 1994 Update. American Thoracic Society. Am J Respir Crit Care Med. 1995;152(3):1107-36. <http://dx.doi.org/10.1164/ajrccm.152.3.7663792> PMID:7663792
14. Sociedade Brasileira de Pneumologia e Tisiologia. Diretrizes para Teste de Função Pulmonar. J Pneumol. 2002;28(Suppl 3):S1-S238.
15. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg CJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. Am Rev Respir Dis. 1983;127(6):725-34. PMID:6859656
16. IBM Corp. Released 2010. IBM SPSS Statistics for Windows, Version 13.0. Armonk, NY: IBM Corp.
17. Uyan ZS, Ozdemir N, Ersu R, Akpınar I, Keskin S, Kahir E, et al. Factors that correlate with sleep oxygenation in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2007;42(8):716-22. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.20643> PMID:17595040
18. de Castro-Silva C, de Bruin VM, Cavalcante AG, Bittencourt LR, de Bruin PF. Nocturnal hypoxia and sleep disturbances in cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2009;44(11):1143-50. <http://dx.doi.org/10.1002/ppul.21122> PMID:19824056
19. Perin C, Fagundes SC, Casarotto FC, Pinotti AF, Menna Barreto SS, Dalcin Pde T. Sleep findings and predictors of sleep desaturation in adult cystic fibrosis patients. Sleep Breath. 2012;16(4):1041-8. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-011-0599-5> PMID:21948072
20. 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(3):1357-63. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.128.3.1357> PMID:16162729
21. 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(5):1593-9. <http://dx.doi.org/10.1378/chest.127.5.1593> PMID:15888833
22. Fauroux B, Pepin JL, Boelle PY, Cracowski C, Murris-Espin M, Nove-Josserand R, et al. Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis. Arch Dis Child. 2012;97(11):960-6. <http://dx.doi.org/10.1136/archdischild-2011-300440> PMID:22984185
23. Milross MA, Piper AJ, Norman M, Willson GN, Grunstein RR, Sullivan CE, et al. Night-to-night variability in sleep in cystic fibrosis. Sleep Med. 2002;3(3):213-9. [http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457\(02\)00030-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1389-9457(02)00030-8)
24. Dancy 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(3):504-10. <http://dx.doi.org/10.1183/09031936.02.00088702> PMID:11936530
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. <http://dx.doi.org/10.1016/j.smrv.2004.03.004> PMID:15233957
26. Spicuzza L, Sciuto C, Leonardi S, La Rosa M. Early occurrence of obstructive sleep apnea in infants and children with cystic fibrosis. Arch Pediatr Adolesc Med. 2012;166(12):1165-9. <http://dx.doi.org/10.1001/archpediatrics.2012.1177> PMID:23090511
27. Ramos RT, Salles C, Gregório PB, Barros AT, Santana A, Araújo-Filho JB, et al. Evaluation of the upper airway in children and adolescents with cystic fibrosis and obstructive sleep apnea syndrome. Int J Pediatr Otorhinolaryngol. 2009;73(12):1780-5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijporl.2009.09.037> PMID:19854521
28. Halbower AC, Degaonkar M, Barker PB, Earley 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. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pmed.0030301> PMID:16933960 PMCid:PMC1551912
29. Giordani B, Hodges EK, Guire KE, Ruzicka DL, Dillon JE, Weatherly RA, et al. 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. <http://dx.doi.org/10.1017/S1355617711001743> PMID:22272653
30. Naqvi SK, Sotelo C, Murry 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. <http://dx.doi.org/10.1007/s11325-007-0123-0> PMID:17610099

Sobre os autores

Regina Terse Trindade Ramos

Professora Adjunta II. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Maria Angélica Pinheiro Santana

Coordenadora. Centro de Referência em Fibrose Cística do Estado da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Priscila de Carvalho Almeida

Acadêmica de Medicina. Departamento de Pediatria, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Almério de Souza Machado Júnior

Professor Adjunto. Escola Bahiana de Medicina e Saúde Pública, Fundação Bahiana para Desenvolvimento das Ciências, Salvador (BA) Brasil.

José Bouzas Araújo-Filho

Estatístico. Instituto de Saúde Coletiva, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.

Cristina Salles

Especialista em Sono. Curso de Pós-Graduação em Medicina e Ciências da Saúde, Faculdade de Medicina da Bahia, Universidade Federal da Bahia, Salvador (BA) Brasil.