

Associação de distúrbios do sono com a variabilidade da frequência cardíaca em crianças e adolescentes com fibrose cística

Association of sleep disorders with heart rate variability in children and adolescents with cystic fibrosis

Rodrigo dos Santos Lugao^a , Roberta Ribeiro Batista Barbosa^a , Pitiguara de Freitas Coelho^a , Fernanda Mayrink Gonçalves Liberato^b , Pâmela Reis Vidal^a , Roberta Barcellos Couto Olimpio de Carvalho^c , Roberta de Cássia Nunes Cruz Melotti^b , Márcio Vinícius Fagundes Donadio^{d,*}

RESUMO

Objetivo: Verificar a associação de distúrbios do sono com os achados de variabilidade da frequência cardíaca (VFC) em crianças e adolescentes com fibrose cística (FC).

Métodos: Estudo transversal, incluindo crianças de 6 a 18 anos com diagnóstico clínico de FC. Dados sociodemográficos e clínicos foram coletados. Os distúrbios do sono foram avaliados por polissonografia basal noturna. O sistema nervoso autônomo (SNA) foi avaliado através da VFC em repouso.

Resultados: Trinta indivíduos (11,2 anos) com média de volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) de 62,7% foram incluídos. O índice de distúrbios respiratórios do sono apresentou mediana de 2,6 e a síndrome da apneia obstrutiva do sono (SAOS) foi identificada em 30%. Na análise da VFC, foi encontrado um SDNN, desvio padrão médio de todos os intervalos RR (entre duas ondas R), de 60,8±45,9ms. Houve correlação significativa entre o índice de modulação global da VFC baixa-frequência/alta frequência (LF/HF) e a SpO₂ mínima durante o sono em pacientes com VEF₁<60% (r=0,71; p=0,020). A prevalência de distúrbios do sono e anormalidades na VFC foi maior em indivíduos com menor função pulmonar (VEF₁<60%).

Conclusões: Os resultados indicam uma correlação fraca dos distúrbios do sono (SpO₂ mínima) com os parâmetros da VFC (LF/HF) em crianças e adolescentes com FC. Nos pacientes com função pulmonar reduzida, uma correlação mais forte foi encontrada, destacando a influência da gravidade da doença. Também foi encontrada alta prevalência de distúrbios do SNA, hipoxemia noturna e presença de SAOS.

Palavras-chave: Fibrose cística; Distúrbios do sono; Variabilidade da frequência cardíaca; Hipoxemia; Pediatria.

ABSTRACT

Objective: To assess the association of sleep disorders with the findings of heart rate variability (HRV) in children and adolescents with cystic fibrosis (CF).

Methods: Cross-sectional study including children and adolescents aged six to 18 years with a clinical diagnosis of CF. Sociodemographic and clinical data were collected. Sleep disorders were evaluated using baseline nocturnal polysomnography. The autonomic nervous system (ANS) was evaluated through resting HRV.

Results: A total of 30 individuals (11.2 years) with a mean forced expiratory volume in the first second (FEV₁) of 62.7% were included. The respiratory disturbance index presented a median of 2.6 and obstructive sleep apnea syndrome (OSAS) was identified in 30%. In the HRV analysis, a mean standard deviation of all inter-beat (RR) intervals (SDNN) of 60.8±45.9ms was found. There was a significant correlation between the HRV low-frequency/high-frequency (LF/HF) global modulation index and the minimum SpO₂ during sleep in patients with FEV₁<60% (r=0.71; p=0.02). The prevalence of sleep disorders and HRV abnormalities was higher in individuals with lesser pulmonary function (FEV₁<60%).

Conclusions: The results indicate a weak correlation of sleep disorders (minimum SpO₂) with HRV parameters (LH/HF) in children and adolescents with CF. When pulmonary function was reduced, a stronger correlation was found, highlighting the influence of disease severity. A high prevalence of ANS disorders, nocturnal hypoxemia, and presence of OSAS was also found.

Keywords: Cystic fibrosis; Sleep disorders; Heart rate variability; Hypoxemia; Pediatrics.

*Autor correspondente. E-mail: mardonadio@puocrs.br (M. V. F. Donadio).

^aFaculdade de Ciências, Santa Casa de Misericórdia de Vitória, Vitória, ES, Brazil.

^bCentro de Referência em Fibrose Cística, Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória, Vitória, ES, Brazil.

^cCentro de estudos em medicina do sono, Vitória, ES, Brazil.

^dLaboratório de Atividade Física em Pediatria, Centro Infantil, Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, RS, Brazil. Recebido em 30 de julho de 2020; aprovado em 17 de janeiro de 2021.

INTRODUÇÃO

A fibrose cística (FC) é uma doença autossômica recessiva hereditária que compromete e limita a função de quase todos os órgãos e sistemas do corpo humano. Dentre várias complicações, os indivíduos com FC costumam apresentar distúrbios do sono, incluindo hipoxemia e síndrome da apnéia obstrutiva do sono (SAOS).^{1,2} Episódios de hipoxemia noturna têm sido relacionados à piora da função pulmonar e, conseqüentemente, ao aumento da mortalidade.^{3,4} Além disso, a diminuição da saturação periférica de oxihemoglobina (SpO_2) durante a noite tem sido associada à hipertensão pulmonar, redução da eficiência do sono e disfunção neurocognitiva durante as exacerbações.⁵ Ramos et al.⁶ reportaram que 6% de 67 crianças clinicamente estáveis com FC apresentaram hipoxemia durante o sono, enquanto 26,9% apresentaram dessaturação significativa ($SpO_2 < 85\%$). Observou-se também que esses eventos estão associados a piores resultados clínicos, incluindo escore de Shwachman-Kulczycki, capacidade vital forçada (CVF) e volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF_1), bem como uma proporção maior do estágio de sono do movimento rápido dos olhos (REM).

Portanto, a avaliação e detecção precoce dos distúrbios do sono podem contribuir para uma qualidade de vida e prognóstico melhores.^{1,5} No entanto, a polissonografia padrão-ouro é um exame complexo e desafiador,⁷ o que aumenta a necessidade de marcadores alternativos para orientar sua indicação. Sabe-se que o sono, que em condições fisiológicas normais deve garantir a regeneração do corpo por meio do sistema parassimpático, é perturbado por frequentes hipóxias, acidose respiratória e despertares que ativam o sistema simpático. Além disso, a SAOS também é relatada como fator de risco cardiovascular, pois há aumento do tônus simpático devido a apneias repetitivas acompanhadas de hipóxia durante o sono,⁸ que indicam associação de distúrbios do sono e alterações do sistema nervoso autônomo (SNA).

Embora o transporte aniônico defeituoso por meio das células epiteliais seja aceito como o defeito básico na FC, muitas características observadas nesses pacientes e nos principais órgãos afetados são moduladas pelo sistema nervoso.⁹ Vários estudos sugerem que a função autonômica está alterada em indivíduos com FC, como alterações na variabilidade da frequência cardíaca (VFC), motilidade gastrointestinal, secreção de muco e contração da musculatura lisa brônquica, controladas pelo SNA, e que podem favorecer as manifestações da doença, levando a um prognóstico pior.^{10,11} A VFC pode indicar alterações na função do SNA de forma não invasiva, sendo um indicador de aumento do risco de mortalidade cardíaca. Embora as anormalidades da VFC identificadas na população com FC ainda sejam divergentes na literatura,^{12,13} usá-la como marcador precoce de alterações do SNA pode ser útil clinicamente para monitorar várias complicações relacionadas à FC, incluindo distúrbios do sono, que estão intimamente relacionados à modulação do tônus autonômico.

Portanto, considerando que a avaliação da VFC é simples e de fácil execução, justifica-se o estudo da relação entre as alterações cardiovasculares e a presença de distúrbios do sono. Evidências obtidas em ensaios clínicos demonstraram aumento da ativação do sistema simpático, o que também ocorre na apnéia do sono, quando se observa desregulação do SNA.¹⁴ Assim, o presente estudo teve o objetivo de avaliar a associação dos distúrbios do sono com achados de variabilidade da frequência cardíaca em crianças e adolescentes com FC.

MÉTODO

Foi realizado um estudo transversal avaliando indivíduos com diagnóstico de FC confirmada por teste genético, com idades entre 6 e 18 anos. Pacientes em acompanhamento regular no centro de referência de FC (Hospital Infantil Nossa Senhora da Glória – HINSG) foram convidados a participar do estudo. Aqueles que atenderam aos critérios de seleção e cujos pais ou responsáveis autorizaram sua participação por meio da assinatura do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram avaliados de acordo com o protocolo experimental, realizado em dois dias consecutivos. Foram excluídos da amostra pacientes com quadro clínico instável ou complicações da doença nos últimos 30 dias e aqueles que não completaram todos os testes. O estudo obedeceu aos critérios da Ética em Pesquisa com Seres Humanos, conforme Resolução nº 466/12 do Conselho Nacional de Saúde, e foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS) sob No. 2.459.354.

No primeiro dia, durante consulta no hospital de referência, foram registradas informações para caracterização do perfil clínico e sociodemográfico por meio de entrevista com os responsáveis e coleta de dados no prontuário. Em seguida, foi realizada espirometria para avaliar a função pulmonar e bioimpedância para avaliar o estado nutricional. Ao final desses procedimentos, os pacientes foram encaminhados para avaliação do SNA em repouso. Ao final do dia, os participantes foram orientados a realizar uma polissonografia noturna em clínica especializada. No dia seguinte, pela manhã, eles voltaram à clínica para terminar e retirar o equipamento.

Em relação aos desfechos do estudo, o primário foi a presença de distúrbios do sono e o secundário foi a medida da VFC. Para o cálculo amostral, foram utilizados os estudos de Veronezi et al.¹⁵ e McNarry e Mackintosh¹³, que avaliaram, respectivamente, os distúrbios respiratórios do sono e a VFC em pacientes com FC. Assim, usando como variáveis de referência o índice de apnéia e hipopnéia e o desvio-padrão dos intervalos RR da VFC (SDNN), bem como um poder de 95%, nível de significância de 5%, e uma correlação entre as variáveis de 0,5, o tamanho da amostra foi estimado em 30 indivíduos.

Dados sociodemográficos incluindo idade, sexo e cidade de origem foram coletados. Dados clínicos, como tipo de mutação, presença

de colonização crônica das vias aéreas por *Pseudomonas Aeruginosa*¹⁶ e escore de Shwachman-Kulczycki (SK), foram coletados nos prontuários do centro de FC. A classificação das manifestações clínicas foi realizada por meio do escore SK, que se baseia em aspectos da nutrição, atividade geral, exames físico e radiológico. Cada critério varia de 5 a 25 pontos, e quanto menor a pontuação, mais grave é o paciente: excelente (86-100), bom (71-85), médio (56-70), ruim (41-55), e grave (≤ 40).¹⁷

A avaliação da função pulmonar foi realizada com espirômetro KoKo (nSpire Health, EUA). Os sujeitos foram instruídos a realizar uma expiração seguida de uma inspiração lenta e profunda e, em seguida, encorajados verbalmente a realizar uma expiração máxima e forçada. Foram realizadas pelo menos três manobras e aceitas quando as curvas e seus respectivos valores eram reprodutíveis, com diferenças inferiores a 5% ou 150mL entre elas, segundo os critérios da American Thoracic Society (ATS).¹⁸ As variáveis estudadas foram a capacidade vital forçada (CVF), VEF₁, fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da capacidade vital forçada (FEF25-75%) e relação VEF₁/CVF. Para obter os valores previstos, foi utilizada a equação internacional da Global Lung Function Initiative de 2012.¹⁹

Para avaliação do estado nutricional, a bioimpedância foi realizada com o equipamento Inbody 720 (InBody Co., Los Angeles, EUA). Os dados relativos a peso e índice de massa corporal (IMC) foram obtidos, e o escore Z foi calculado de acordo com o software WHO Anthroplus, versão 1.0.4.²⁰

A avaliação autonômica foi realizada com equipamento RS800CX (Polar Electro Oy Inc., Finlândia). Esse monitor de frequência cardíaca fornece medidas válidas quando comparadas ao ecocardiograma²¹ e é confiável para avaliação da VFC em crianças e adolescentes.²² A coleta de dados foi realizada em sala com temperatura controlada; os indivíduos permaneceram em decúbito dorsal e foram orientados a permanecer em repouso, evitando falar durante a coleta. A avaliação durou 25 minutos, sendo os cinco primeiros eliminados para estabilizar os parâmetros. Os dados foram analisados com o software Kubios HRV Standard, versão 3.1.0 (HRV analysis, University of Eastern Finland).²² Apenas séries com mais de 95,0% de ritmo sinusal foram incluídas no estudo. Os domínios do tempo e da frequência foram avaliados. No domínio do tempo da variabilidade foram utilizados: SDNN – desvio padrão de todos os intervalos RR (interbatimento), expresso em ms; rMSSD – raiz quadrada da média dos quadrados das diferenças sucessivas entre os intervalos RR maiores que 50ms, expressa em ms; pNN50 – porcentagem de ciclos sucessivos que mostram diferenças de duração acima de 50ms, expressa em porcentagem e índices geométricos SD1 – índice de registro instantâneo da variabilidade batimento a batimento, representando a atividade parassimpática, enquanto o índice SD2 reflete a variabilidade global. Para o domínio da frequência, foram avaliados os seguintes índices: LF – baixa frequência; HF – alta frequência; e LF/HF – relação baixa frequência/alta frequência. O índice SDNN

foi normalizado de acordo com a referência de Gassior et al.²³, que estabeleceu valores normativos em escolares, possibilitando classificação de normal e anormal.

A polissonografia noturna basal é um teste padrão-ouro que avalia os estágios do sono. Todos os participantes foram submetidos a polissonografia noturna completa de base, tipo II, realizada em casa, com equipamento Alice PDx da Philips. A montagem e preparação do exame foram realizadas em um laboratório especializado do sono, de acordo com as recomendações da American Academy of Sleep Medicine (AASM).⁴ Os estágios do sono foram analisados a cada 30 segundos ou em série usando o critério-padrão, e a análise dos parâmetros respiratórios foi feita em períodos de 120 segundos devido à ocorrência mais lenta dos eventos respiratórios. Em cada período, foram analisados: fases do sono, número de apneias e hipopneias, despertares por eletroencefalograma (EEG) e dessaturação da oxihemoglobina. Apneias obstrutivas foram definidas como diminuição de mais de 90% no fluxo pelo sensor de fluxo térmico oronasal ou sensor de fluxo de apneia alternativo por pelo menos dois ciclos respiratórios e associada ao esforço respiratório nesse período. Hipopneias foram definidas quando houve queda de mais de 30% no sensor de fluxo do transdutor de pressão nasal ou hipopneia alternativa do sensor de fluxo alternativo, durando mais de dois ciclos respiratórios e em associação à queda de mais de 3% na SpO₂ e/ou despertar, sendo considerado obstrutivo quando associado a pelo menos um dos seguintes atributos: ronco, movimento toracoabdominal paradoxal ou achatamento da curva de fluxo do transdutor nasal.²⁴ Hipoxemia noturna foi definida como 5% do tempo de sono com SpO₂ abaixo de 90%. A SAOS foi definida como índice de apneia obstrutiva e hipopneia superior a dois por hora.

O teste de Kolmogorov-Smirnov foi usado para avaliar a normalidade dos dados. Os resultados com distribuição simétrica foram apresentados como média e desvio-padrão, enquanto os dados assimétricos foram apresentados como mediana e intervalo interquartil. As variáveis qualitativas foram apresentadas em frequência absoluta e relativa. Foi usado o teste exato de Fisher para avaliar associações. Para correlacionar as variáveis da VFC com as variáveis de distúrbio do sono, foi utilizado o teste de correlação de Spearman. O nível de significância adotado foi $p \leq 0,05$ e o programa estatístico utilizado foi o Stata, versão 12.0.

RESULTADOS

Um total de 57 pacientes foram convidados a participar do estudo. Destes, 21 recusaram, 4 apresentavam exacerbação, um estava em oxigenoterapia e um não completou a polissonografia, sendo excluído da amostra. A amostra final foi composta por 30 indivíduos, com média de idade de 11,2 anos, sendo a maioria do sexo feminino (66,6%). A média do escore SK foi $86,2 \pm 13,4$, caracterizando a maioria da amostra como excelente. Quanto à função pulmonar,

avaliada por meio da espirometria, o percentual médio de VEF₁ e CVF foi 62,8 e 78,6%, respectivamente (Tabela 1).

Na avaliação do sono, foi identificada redução da eficiência do sono, com média de 66,5%, índice de despertar de 8,7% (6,8–11,2) e índice de distúrbio respiratório com mediana de 2,6% (1,9–3,9). A SAOS também foi identificada em 30% da amostra. A mediana da SpO₂ foi de 95% (94–97) e a mediana da SpO₂ mínima foi de 89% (83–91), além de 26,7% dos pacientes apresentarem hipoxemia noturna. Na análise da VFC (domínio do tempo) foi encontrado um SDNN médio de 60,8±45,9, enquanto no domínio da frequência, a média foi 60,4±17,2 para a LF normalizada e de 38,9 ± 17,2 para a HF normalizada, conforme Tabela 2.

Tabela 1 Caracterização da amostra.

	n=30
Dados demográficos	
Idade (anos)	11,2±3,7
Sexo feminino, n (%)	20 (66,6)
Dados antropométricos	
Altura (cm)	139,2±16,9
Altura para a idade (escore Z)	-0,5 (-1,3–0,2)
IMC (kg/m ²)	16,6±2,6
IMC (escore Z)	-0,3 (-1,4–0,1)
MME (kg)	13,4±5,7
MG (kg)	7,0±4,8
Gordura corporal (%)	19,6±7,6
Genotipagem	
F508del heterozigoto (%)	43,3
Colonização crônica das vias aéreas	
<i>Pseudomonas aeruginosa</i> , n (%)	10 (33,3)
Insuficiência pancreática	
Sim, n (%)	27 (90,0)
Escore Shwachman-Kulczycki	86,2±13,4
Função pulmonar	
VEF ₁ (L)	1,5±0,7
VEF ₁ (%)	62,8±27,6
CVF (L)	1,9±0,9
CVF (%)	78,6±21,3
FEF _{25-75%} (L/min)	1,4±0,8
FEF _{25-75%} (%)	55,0±29,0
VEF ₁ /CVF	0,8±0,1

IMC: índice de massa corporal; MME: massa muscular esquelética; MG: massa gorda; VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; L: litros; CVF: capacidade vital forçada; FEF_{25-75%}: fluxo expiratório forçado entre 25 e 75% da CVF. Dados apresentados em média e desvio-padrão ou n (%), conforme indicado.

Tabela 2 Principais variáveis da polissonografia noturna e variabilidade da frequência cardíaca.

	n=30
Polissonografia	
TTS (min)	451,2±71,2
Eficiência do sono (%)	66,5±12,0
Estágio I (%)*	4,2 (2,8–5,9)
Estágio II (%)	45,0±10,5
Estágio III (%)	27,9±8,0
Sono REM (%)	21,2±6,1
Tempo desperto (min)	130,0±68,6
Despertares (n°)	73,7±38,4
Índice de despertar (n°/h)*	8,7 (6,8–11,2)
Eventos respiratórios (n°)	18,5 (14,0–30,8)
Apneia central (n°)	6,3±12,1
Hipopneia obstrutiva (n°)*	9,0 (6,0–15,5)
IDR (n°/h)*	2,5 (1,9–3,9)
IAH (n°/h)*	2,1 (1,3–3,9)
IAOH (n°/h)*	1,3 (1,0–2,2)
Presença de SAOS (%)	30,0
SpO ₂ média (%)*	95,0 (94–97)
SpO ₂ mínima (%)*	89,0 (83–91)
% SpO ₂ com tempo <90%*	0,3 (0,1–5,6)
Variabilidade da frequência cardíaca	
SDNN	60,8±45,9
rMSSD	59,9±61,3
pNN50	22,4±20,6
LF	2971,7±7962,6
LF (un)	60,4±17,2
HF	2242,5±4602,5
HF (un)	38,9±17,2
VLF	502,8±1463,5
LF/HF	2,0±1,9
SD1	43,8±42,7
SD2	66,9±53,3

Dados expressos em média e desvio-padrão ou * mediana e intervalo interquartil. TTS: tempo total de sono; REM: movimento rápido dos olhos; min: minuto; IDR: índice de distúrbio respiratório; IAH: índice de apneia e hipopneia; IAOH: índice de apneia obstrutiva e hipopneia; SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono; SpO₂: saturação periférica de oxiemoglobina; SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos RR; rMSSD: raiz quadrada da média da soma dos quadrados das diferenças entre os intervalos RR adjacentes; pNN50: número de pares de intervalos RR adjacentes que diferem em mais de 50ms durante a gravação; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; VLF: frequência muito baixa (very low frequency); UN: unidades normalizadas; SD1: desvio-padrão da variabilidade batimento a batimento instantâneo; SD2: desvio-padrão de longo prazo de intervalos RR contínuos.

Ao correlacionar as variáveis sono e VFC, foi encontrada apenas uma correlação significativa, porém fraca ($r=0,35$; $p=0,052$) entre LF/HF e SpO_2 mínima durante o sono (Tabela 3). Porém, ao separar a amostra em relação à função pulmonar, os indivíduos com $VEF_1 < 60\%$ apresentaram correlação forte e significativa entre o índice LF/HF e a SpO_2 mínima durante o sono ($r=0,71$; $p=0,020$) (Tabela 4).

A Tabela 5 mostra a comparação de SDNN (normal ou alterado), hipoxemia noturna e SAOS entre pacientes com VEF_1 abaixo ou acima de 60%. Pacientes com $VEF_1 < 60\%$ apresentaram maior prevalência de SDNN alterado ($p=0,032$) e hipoxemia noturna ($p=0,032$). Não foram encontradas diferenças em relação à SAOS ($p=0,082$).

DISCUSSÃO

Os resultados do presente estudo sugerem uma correlação significativa entre distúrbios do sono e VFC apenas em pacientes com doença mais grave (função pulmonar inferior a 60%), uma vez que não foram encontradas correlações significativas na amostra total. Estudos anteriores reportaram associação

dos distúrbios do sono com um aumento na modulação simpática, especialmente distúrbios respiratórios.⁸ No entanto, este parece ser o primeiro estudo que avaliou a associação da

Tabela 5 Prevalência de alteração da variabilidade da frequência cardíaca (SDNN) e distúrbios do sono (hipoxemia noturna e síndrome da apneia obstrutiva do sono), de acordo com a função pulmonar.

	VEF ₁ ≥ 60%	VEF ₁ < 60%	p-valor
	n (%)		
SDNN			
Normal	18 (85,7)	4 (44,4)	0,032*
Alterado	3 (14,3)	5 (55,6)	
Hipoxemia noturna			
Não	18 (85,7)	4 (44,4)	0,032*
Sim	3 (14,3)	5 (55,6)	
SAOS			
Não	17 (81,0)	4 (44,4)	0,082
Sim	4 (19,0)	5 (55,6)	

*Teste exato de Fisher, VEF₁: volume expiratório forçado no primeiro segundo; SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos RR; SAOS: síndrome da apneia obstrutiva do sono.

Tabela 3 Correlação entre as variáveis do sono e a variabilidade da frequência cardíaca.

(n=30)	Eficiência do sono (%)		IAH (n°/h)		IAHO (n°/h)		SpO ₂ média (%)		SpO ₂ mínima (%)		%TTS com SpO ₂ < 90%	
	rho	p-valor*	rho	p-valor*	rho	p-valor*	rho	p-valor*	rho	p-valor*	rho	p-valor*
SDNN	0,26	0,151	0,11	0,536	0,03	0,857	0,03	0,844	0,00	0,981	0,29	0,114
pNN50	0,17	0,341	0,06	0,721	-0,04	0,819	-0,14	0,451	-0,03	0,843	0,20	0,262
LF	0,16	0,386	-0,02	0,908	-0,10	0,582	-0,02	0,889	0,08	0,686	0,10	0,580
HF	0,20	0,284	0,05	0,774	-0,07	0,703	-0,04	0,790	-0,09	0,631	0,23	0,212
LF/HF	-0,19	0,302	-0,17	0,348	-0,00	0,970	0,01	0,948	0,35	0,052	-0,21	0,246

*Teste de correlação de Spearman; TTS: tempo total de sono; IAH: índice de apneia e hipopneia; IAHO: índice de apneia obstrutiva e hipopneia; SpO₂: saturação periférica de oxiemoglobina; SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos RR; pNN50: número de pares de intervalos RR adjacentes que diferem em mais de 50ms durante a gravação; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; rho: coeficiente de correlação.

Tabela 4 Correlações entre as variáveis do sono e a variabilidade da frequência cardíaca em indivíduos com $VEF_1 < 60\%$.

(n=10)	Variáveis do sono									
	SpO ₂ média (%)		SpO ₂ mínima (%)		%TTS com SpO ₂ < 90%		IAH (n°/h)		IAHO (n°/h)	
	rho	p-valor*	rho	p-valor*	rho	p-valor*	rho	p-valor*	rho	p-valor*
SDNN	-0,26	0,458	-0,42	0,218	0,27	0,433	-0,06	0,854	-0,05	0,879
pNN50	-0,16	0,645	-0,36	0,298	0,13	0,712	-0,04	0,907	-0,17	0,622
LF	-0,25	0,480	-0,32	0,362	0,14	0,687	0,01	0,960	-0,01	0,959
HF	-0,43	0,205	-0,58	0,075	0,48	0,160	0,13	0,700	0,14	0,697
LF/HF	0,43	0,212	0,71	0,020	-0,59	0,069	-0,11	0,751	-0,15	0,672

*Teste de correlação de Spearman; SpO₂: saturação periférica de oxiemoglobina; TTS: tempo total de sono; IAH: índice de apneia e hipopneia; IAHO: índice de apneia obstrutiva e hipopneia; SDNN: desvio-padrão de todos os intervalos RR; pNN50: número de pares de intervalos RR adjacentes que diferem em mais de 50ms durante a gravação; LF: baixa frequência; HF: alta frequência; rho: coeficiente de correlação.

VFC em repouso com distúrbios do sono em crianças e adolescentes com FC.

Na avaliação do sono, foi identificada redução da eficiência do sono (66,5%) e taxa de despertar de 9,8. Esses achados estão de acordo com dados da literatura, que demonstram redução da eficiência do sono e correlação positiva com a gravidade da doença.² A hipoxemia noturna esteve presente em 26,7% dos indivíduos; evidências sugerem que episódios frequentes podem levar à inflamação do parênquima pulmonar, bem como ao desenvolvimento de hipertensão pulmonar e falência do ventrículo direito, levando a alterações associadas na VFC, com aumento da predominância simpática.²⁴

Em relação aos dados da VFC, os índices SDNN e rMSSD de crianças e adolescentes com FC em repouso também são equivalentes aos de crianças obesas, com base no estudo de Plaza-Florido et al.,²⁵ representando uma baixa predominância vagal. O índice SDNN de modulação vagal em crianças e adolescentes com FC é semelhante ao de crianças transplantadas cardíacas, conforme mostrado no estudo de Williams et al.²⁶ Esses dados estão de acordo com os encontrados na presente amostra, indicando baixa modulação parassimpática.

Não foi encontrada correlação significativa entre as variáveis do sono e a VFC na amostra total, apenas nos indivíduos com função pulmonar mais baixa ($VEF_1 < 60\%$), que apresentaram correlação significativa entre o índice LF/HF e a SpO_2 mínima durante o sono ($r=0,71$). A razão LF/HF reflete o equilíbrio entre a atividade simpática e parassimpática, o que pode indicar alterações na VFC,¹⁴ uma vez que indivíduos com função pulmonar melhor apresentaram média superior neste índice. Outro estudo demonstrou a importância da razão LF/HF ao mostrar que se correlaciona com a SAOS.⁸ O aumento desse índice em indivíduos com função pulmonar pior indica tendência de alteração do SNA.²⁷ No entanto, não há estudos disponíveis em pacientes com FC que avaliaram essa associação, o que dificulta a discussão dos dados. Por outro lado, essa relação tem se mostrado aumentada nas situações em que o organismo necessita compensar os eventos de estresse, buscando manter a homeostase, como nas doenças crônicas, em que essa compensação ocorre por um período prolongado, assim como efeitos no SNA.²⁸ Foi identificado aumento em pacientes com doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC), indicando pior prognóstico, bem como em pacientes diabéticos, relacionado a maior risco de eventos cerebrais e cardiovasculares.²⁹

Estudos anteriores mostraram que os distúrbios respiratórios do sono estavam associados a um aumento na modulação simpática.⁶ Neste estudo, o índice de distúrbio respiratório apresentou mediana de 2,6 (1,9–3,9). Quando o SDNN foi normalizado e classificado como normal e alterado, segundo

Gasior et al.,²³ pacientes que apresentavam $VEF_1 < 60\%$ tiveram maior prevalência de SDNN alterado e hipoxemia noturna. Episódios recorrentes de hipóxia e despertares durante o sono levam à desregulação do SNA, enquanto o domínio do sistema nervoso simpático na apneia do sono leva ao desenvolvimento de doenças cardiovasculares. Isso corrobora com outro estudo em crianças de 3 a 12 anos, que concluiu que distúrbios respiratórios do sono com hipóxia frequente atrapalham a maturação do SNA.³⁰ Por outro lado, Urbanik et al.¹⁴ demonstraram que pacientes com SAOS tiveram redução da VFC no domínio do tempo e parâmetros espectrais, e que essas mudanças ocorrem não apenas durante o sono, mas também durante as atividades diárias. Os dados aqui apresentados demonstraram SAOS em 30% da amostra.

Este estudo apresenta algumas limitações, como o tamanho pequeno da amostra para análise de subgrupos e o desenho transversal, que não permite inferência causal com os dados obtidos. No entanto, os resultados apresentados podem contribuir para a caracterização dos distúrbios do sono e alterações da VFC em crianças e adolescentes com FC, permitindo uma análise preliminar de sua associação. A seleção da amostra por conveniência, faixa etária entre 6 e 18 anos e critérios de SAOS também podem ser considerados limitações.

Em conclusão, os resultados deste estudo indicam uma fraca correlação dos distúrbios do sono (SpO_2 mínima) com os parâmetros da VFC (LF/HF) em crianças e adolescentes com FC. Quando a função pulmonar se apresentou reduzida, uma correlação mais forte foi encontrada, destacando a influência da gravidade da doença. Além disso, esses pacientes apresentam maior prevalência de distúrbios do SNA, hipoxemia noturna e SAOS. Considerando que nosso estudo apresenta dados descritivos preliminares, o possível uso de medidas de VFC como marcadores de distúrbios do sono ainda precisa ser mais bem compreendido em estudos futuros.

AGRADECIMENTOS

Os pesquisadores gostariam de agradecer à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES – código financeiro 001), e ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) pelo apoio financeiro.

Financiamento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) e Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal Nível Superior (CAPES) - Código financeiro 001.

Conflito de interesses

Os autores declaram não haver conflito de interesses.

Authors' contributions

Study design: Donadio MV, Lugao RS, Barbosa RR, Coelho PF. *Data collection:* Lugao RS, Barbosa RR, Coelho PF, Liberato FM, Vidal PR, Carvalho RB, Melotti RC. *Data analysis:* Donadio MV, Lugao RS, Barbosa RR, Coelho PF. *Manuscript writing:* Lugao RS, Donadio MV. *Manuscript revision:* Lugao

RS, Barbosa RR, Coelho PF, Liberato FM, Vidal PR, Carvalho RB, Melotti RC, Donadio MV. *Study supervision:* Donadio MV.

Declaração

A base de dados que deu origem ao artigo está disponível com o autor correspondente.

REFERÊNCIAS

- Reiter J, Gileles-Hillel A, Cohen-Cyberknoh M, Rosen D, Kerem E, Gozal D et al. Sleep disorders in cystic fibrosis: a systematic review and meta-analysis. *Sleep Med Rev.* 2020;51:101279. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2020.101279>
- Cohen-Cyberknoh M, Atia O, Gileles-Hillel A, Kerem E, Reiter J. Sleep disorders in patients with primary ciliary dyskinesia, cystic fibrosis with and without pancreatic insufficiency. *Respir Med.* 2019;151:96-101. <https://doi.org/10.1016/j.rmed.2019.03.022>
- 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. <https://doi.org/10.1164/ajrccm.153.1.8542127>
- American Academy of Sleep Medicine. The AASM manual for the scoring of sleep and associated events. Darien, IL: American Academy of Sleep Medicine; 2018.
- Young AC, Wilson JW, Kotsimpos TC, Naughton MT. The impact of nocturnal oxygen desaturation on quality of life in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2011;10:100-6. <https://doi.org/10.1016/j.jcf.2010.11.001>
- Ramos RT, Santana MA, Almeida PC, Machado Jr AS, Araújo-Filho JB, Salles C. Nocturnal hypoxemia in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2013;39:667-74. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132013000600005>
- Hirshkowitz M. Polysomnography challenges. *Sleep Med Clin.* 2016;11:403-11. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2016.07.002>
- Park DH, Shin CJ, Hong SC, Yu J, Ryu SH, Kim EJ, et al. Correlation between the Severity of Obstructive Sleep Apnea and Heart Rate Variability Indices. *J Korean Med Sci.* 2008;23:226-31. <https://doi.org/10.3346/jkms.2008.23.2.226>
- Reznikov LR. Cystic fibrosis and the nervous system. *Chest.* 2017;151:1147-55. <https://doi.org/10.1016/j.chest.2016.11.009>
- Florêncio R, Fregonezi G, Brilhante S, Borghi-Silva A, Dias F, Resqueti V. Heart Rate Variability at rest and after the 6-minute walk test (6MWT) in children with cystic fibrosis. *Braz J Phys Ther.* 2013;17:419-26. <https://doi.org/10.1590/s1413-35552012005000109>
- Wildhaber J, Seelentag WK, Spiegel R, Schöni MH. Cystic fibrosis associated with neuronal intestinal dysplasia type B: a case report. *J Pediatr Surg.* 1996;31:951-4. [https://doi.org/10.1016/s0022-3468\(96\)90419-4](https://doi.org/10.1016/s0022-3468(96)90419-4)
- Szollosi I, King SJ, Wilson JW, Naughton MT. Tachycardia in adults with cystic fibrosis is associated with normal autonomic function. *Intern Med J.* 2011;41:455-61. <https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2009.02039.x>
- McNarry MA, Mackintosh KA. Reproducibility of heart rate variability indices in children with cystic fibrosis. *PLoS ONE.* 2016;11:e0151464. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0151464>
- Urbanik D, Gać P, Martynowicz H, Poręba M, Podgórski M, Negrusz-Kawecka M, et al. Obstructive sleep apnea as a predictor of reduced heart rate variability. *Sleep Med.* 2019;54:8-15. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2018.09.014>
- Veronezi J, Carvalho AP, Ricachinewsky C, Hoffmann A, Kobayashi DY, Piltcher OB, et al. Sleep-disordered breathing in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2015;41:351-7. <https://doi.org/10.1590/s1806-37132015000004468>
- Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2003;2:29-34. [https://doi.org/10.1016/s1569-1993\(02\)00141-8](https://doi.org/10.1016/s1569-1993(02)00141-8)
- Stollar F, Adde FV, Cunha MT, Leone C, Rodrigues JC. Shwachman-Kulczycki score still useful to monitor cystic fibrosis severity. *Clinics.* 2011;66:979-83. <https://doi.org/10.1590/s1807-59322011000600010>
- Culver BH, Graham BL, Coates AL, Wanger J, Berry CE, Clarke PK, et al. Recommendations for a standardized pulmonary function report. An official American Thoracic Society technical statement. *Am J Respir Crit Care Med.* 2017;196:1463-72. <https://doi.org/10.1164/rccm.201710-1981st>
- Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, Baur X, Hall GL, Culver BH, et al. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3–95-yr age range: the global lung function 2012 equations. *Eur Respir J.* 2012;40:1324-43. <https://doi.org/10.1183/09031936.00080312>
- Onis M, Onyango AW, Borghi E, Siyam A, Nishida C, Siekmann J, et al. Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bull World Health Organ.* 2007;85:660-7. <https://doi.org/10.2471/blt.07.043497>
- Vasconcellos FV, Seabra A, Cunha FA, Montenegro RA, Bouskela E, Farinatti P. Heart rate variability assessment with fingertip photoplethysmography and polar RS800cx as compared with electrocardiography in obese adolescents. *Blood Press Monit.* 2015;20:351-60. <https://doi.org/10.1097/mbp.000000000000143>

22. Niskanen JP, Tarvainen MP, Ranta-Aho PO, Karjalainen PA. Software for advanced HRV analysis. *Comput Methods Programs Biomed.* 2004;76:73-81. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2004.03.004>
23. Gasior JS, Sacha J, Pawlowski M, Zielinski J, Jelen PJ, Tomik A, et al. Normative values for heart rate variability parameters in school-aged children: simple approach considering differences in average heart rate. *Front Physiol.* 2018;9:1495. <https://doi.org/10.3389/fphys.2018.01495>
24. Milross MA, Piper AJ, Dobbin CJ, Bye PT, Grunstein RR. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. *Sleep Med Rev.* 2004;8:295-308. <https://doi.org/10.1016/j.smrv.2004.03.004>
25. Plaza-Flórida A, Migueles JH, Mora-González J, Molina-García P, Rodríguez-Ayllón M, Cadenas-Sánchez C, et al. The role of heart rate on the associations between body composition and heart rate variability in children with overweight/obesity: the ActiveBrains Project. *Front Physiol.* 2019;10:895. <https://doi.org/10.3389/fphys.2019.00895>
26. Williams T, Tang X, Gilmore G, Gossett J, Knecht KR. Measures of and changes in heart rate variability in pediatric heart transplant recipients. *Pediatr Transplant.* 2017;21. <https://doi.org/10.1111/petr.12894>
27. Gong X, Huang L, Liu X, Li C, Mao X, Liu W, et al. Correlation analysis between polysomnography diagnostic indices and heart rate variability parameters among patients with obstructive sleep apnea hypopnea syndrome. *PLoS ONE.* 2016;11:e0156628. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0156628>
28. Mulcahy JS, Larsson DE, Garfinkel SN, Critchley HD. Heart rate variability as a biomarker in health and affective disorders: a perspective on neuroimaging studies. *Neuroimage.* 2019;202:116072. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2019.116072>
29. Gidron Y, Deschepper R, Couck M, Thayer J, Velkeniers B. The vagus nerve can predict and possibly modulate non-communicable chronic diseases: introducing a neuroimmunological paradigm to public health. *J Clin Med.* 2018;7:371. <https://doi.org/10.3390/jcm7100371>
30. Walter LM, Tamanyan K, Weichard AJ, Davey MJ, Nixon GM, Horne RS. Sleep disordered breathing in children disrupts the maturation of autonomic control of heart rate and its association with cerebral oxygenation. *J Physiol.* 2018;597:819-30. <https://doi.org/10.1113/jp276933>