

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina de Lisboa



**Perturbação Respiratória do Sono em Crianças e
Adolescentes com Fibrose Quística**

Ana Margarida Martins Silva Correia

Mestrado em Ciências do Sono

2014

Universidade de Lisboa

Faculdade de Medicina de Lisboa



**Perturbação Respiratória do Sono em Crianças e
Adolescentes com Fibrose Quística**

Ana Margarida Martins Silva Correia

Tese orientada por: Mestre Rosário Ferreira

Mestrado em Ciências do Sono

Todas as afirmações efectuadas no presente documento são da exclusiva responsabilidade do seu autor, não cabendo qualquer responsabilidade à Faculdade de Medicina de Lisboa pelos conteúdos nele apresentados.

**A impressão desta dissertação
foi aprovada pelo Conselho
Científico da Faculdade de
Medicina de Lisboa em reunião
de 25 Novembro de 2014**

ÍNDICE

Índice de tabelas.....	7
Índice Anexos.....	9
Agradecimentos.....	13
Resumo.....	15
Abstract.....	17
Lista de abreviaturas.....	19
Introdução.....	21
1 Sono.....	23
1.1 Estrutura normal do sono.....	23
1.2 Sono em Pediatria.....	25
2 Fibrose Quística.....	33
2.1 História, genética e fisiopatologia.....	33
2.2 Perturbação do sono na FQ.....	36
3 Função Respiratória.....	39
3.1 Função respiratória na FQ.....	40
4 Objetivos e hipóteses de trabalho.....	43
4.1 Objetivo geral.....	43
4.2 Hipóteses.....	43
5 Desenho do estudo e População.....	45
5.1 Desenho do estudo.....	45
5.2 População.....	45
5.3 Critérios de Inclusão.....	45
5.4 Critérios de Exclusão.....	45
6 Material e Métodos.....	47
6.1 Colheita de dados.....	47
6.2 Questionário de sono.....	48
6.3 Oximetria diurna.....	48
6.4 Polissonografia.....	48

6.5	Medição de CO ₂ Transcutâneo	53
6.6	Espirometria	53
6.7	Variáveis em estudo	57
6.1	Valores normativos de referência	57
6.2	Tratamento estatístico dos dados.....	58
7	Aspectos éticos.....	59
8	Resultados	61
8.1	Dados demográficos.....	61
8.1	Resultados do questionário.....	62
8.2	Resultados Polissonográficos	64
8.3	Resultados polissonográficos por grupo etário.....	66
8.4	Resultados polissonográficos por género	68
8.5	Resultados polissonográficos por grupo etário e género	70
8.6	Resultados da Espirometria.....	72
9	Discussão	83
10	Conclusões.....	91
11	Limitações ao estudo	93
12	Futura investigação	95
	Referências Bibliográficas	97

ÍNDICE DE TABELAS.

TABELA 1 DISTRIBUIÇÃO DAS FASES DE SONO AO LONGO DA VIDA	27
TABELA 2 FENÓTIPOS CLÍNICOS DE FQ.....	34
TABELA 3 VARIÁVEIS DEMOGRÁFICAS	47
TABELA 4 CLASSIFICAÇÃO GRAVIDADE DE OBSTRUÇÃO	56
TABELA 5 VARIÁVEIS DO SONO E FUNÇÃO RESPIRATÓRIA	57
TABELA 6 DADOS DEMOGRÁFICOS	62
TABELA 7 DISTRIBUIÇÃO DE MUTAÇÕES.....	62
TABELA 8 QUEIXAS RESPIRATÓRIAS DE SONO	63
TABELA 9 SINTOMAS DIURNOS	63
TABELA 10 PARASSÓNIAS.....	63
TABELA 11 ARQUITETURA DO SONO.....	64
TABELA 12 MICROESTRUTURA DO SONO.....	64
TABELA 13 DESPERTARES	64
TABELA 14 EVENTOS RESPIRATÓRIOS	65
TABELA 15 SATURAÇÃO DE OXIGÊNIO	65
TABELA 16 CO ₂ TRANSCUTÂNEO	65
TABELA 17 FREQUÊNCIAS DE OUTROS EVENTOS NOCTURNOS	66
TABELA 18 ARQUITETURA DO SONO POR GRUPO ETÁRIO	66
TABELA 19 MICROESTRUTURA DO SONO POR GRUPO ETÁRIO	67
TABELA 20 EVENTOS RESPIRATÓRIOS POR GRUPO ETÁRIO.....	67
TABELA 21 FREQUÊNCIAS DE OUTROS EVENTOS POR GRUPO ETÁRIO.....	68
TABELA 22 ARQUITETURA DO SONO POR GÉNERO	68
TABELA 23 MICROESTRUTURA DO SONO POR GÉNERO	69
TABELA 24 EVENTOS RESPIRATÓRIOS POR GÉNERO.....	70
TABELA 25 FREQUÊNCIAS DE OUTROS EVENTOS POR GÉNERO.....	70
TABELA 26 ARQUITETURA DO SONO POR GRUPO ETÁRIO E GÉNERO	70
TABELA 27 MICROESTRUTURA DO SONO POR GRUPO ETÁRIO E GÉNERO.....	71
TABELA 28 EVENTOS RESPIRATÓRIOS POR GRUPO ETÁRIO E GÉNERO	72
TABELA 29 FREQUÊNCIAS DE EVENTOS NOTURNOS POR GRUPO ETÁRIO E GÉNERO	72
TABELA 30 PARÂMETROS DE ESPIROMETRIA.....	72
TABELA 31 PARÂMETROS DE ESPIROMETRIA (Z-SCORES).....	72
TABELA 32 ARQUITETURA DO SONO DE ACORDO COM VALORES ESPIROMÉTRICOS PARA O PARÂMETRO FEV ₁	73
TABELA 33 MICROESTRUTURA DO SONO DE ACORDO COM VALORES ESPIROMÉTRICOS PARA O PARÂMETRO FEV ₁	73

TABELA 34 EVENTOS RESPIRATÓRIOS DO SONO DE ACORDO COM VALORES ESPIROMÉTRICOS PARA O PARÂMETRO FEV ₁	74
TABELA 35 ARQUITETURA DO SONO DE ACORDO COM VALORES ESPIROMÉTRICOS PARA O PARÂMETRO FEV ₁ E GRUPO ETÁRIO	75
TABELA 36 MICROESTRUTURA DO SONO DE ACORDO COM VALORES ESPIROMÉTRICOS PARA O PARÂMETRO FEV ₁ E GRUPO ETÁRIO	75
TABELA 37 EVENTOS RESPIRATÓRIOS DE ACORDO COM VALORES ESPIROMÉTRICOS PARA O PARÂMETRO FEV ₁ E GRUPO ETÁRIO	76
TABELA 38 ARQUITETURA DO SONO DE ACORDO COM VALORES ESPIROMÉTRICOS PARA O PARÂMETRO FEV ₁ E GÊNERO	76
TABELA 39 MICROESTRUTURA DO SONO DE ACORDO COM VALORES ESPIROMÉTRICOS PARA O PARÂMETRO FEV ₁ E GÊNERO	77
TABELA 40 EVENTOS RESPIRATÓRIOS DE ACORDO COM VALORES ESPIROMÉTRICOS PARA O PARÂMETRO FEV ₁ E GÊNERO	77
TABELA 41 ASSOCIAÇÃO DE DADOS DO QUESTIONÁRIO E VARIÁVEIS DO SONO	78
TABELA 42 VALORES NORMATIVOS ARQUITETURA DO SONO (1-18 ANOS).....	113
TABELA 43 VALORES NORMATIVOS EVENTOS RESPIRATÓRIOS	113

ÍNDICE ANEXOS

ANEXO I CONSENTIMENTO INFORMADO CURADORES.....	107
ANEXO II ASSENTIMENTO INFORMADO MENORES.....	109
ANEXO III QUESTIONÁRIO SONO.....	111
ANEXO IV TABELAS DE VALORES NORMATIVOS PARA POLISSONOGRRAFIA	113
ANEXO V AUTORIZAÇÃO COMISSÃO DE ÉTICA PARA A SAÚDE DO CHLN E SERVIÇO DE PEDIATRIA DO HSM	115

"A mente que se abre a uma nova ideia nunca mais volta ao seu tamanho original."

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

O espaço desta secção de agradecimento não será suficiente para agradecer como devia a todas as pessoas que ao longo do meu Mestrado me ajudaram, direta ou indiretamente a cumprir os meus objetivos e a realizar mais esta etapa da minha formação académica e profissional. Desta forma deixo apenas algumas palavras, poucas, mas com sentido e profundo sentimento de reconhecido agradecimento.

Antes de mais o meu agradecimento aos pais, crianças e adolescentes que participaram no estudo com uma absoluta disponibilidade e empenho, sem os quais este trabalho seria impossível.

À Coordenadora do mestrado em Ciências do Sono, Professora Doutora Teresa Paiva, agradeço a oportunidade e o privilégio que tive em frequentar este Mestrado que muito contribuiu para o enriquecimento da minha formação académica e profissional.

À Dra. Rosário Ferreira o meu profundo agradecimento pela orientação e apoio incondicional que muito elevaram os meus conhecimentos científicos e sem dúvida estimularam o meu desejo de saber mais e a vontade constante de fazer melhor. Não posso deixar de manifestar o meu orgulho na participação conjunta na construção e implementação do Laboratório Pediátrico do Sono, foi uma honra e uma oportunidade impar de crescimento académico, profissional e maturidade pessoal. Muito obrigada pela sua confiança e amizade.

À Professora Doutora Teresa Bandeira com quem tenho o orgulho e o privilégio de trabalhar desde o início do meu percurso profissional, que sempre estimulou a procura de mais e melhor conhecimento científico e que sem dúvida contribuiu de forma única para o meu crescimento profissional e pessoal. Agradeço a sincera amizade e disponibilidade que sempre revelou para comigo.

À Prof. Dra. Celeste Barreto obrigada pelo profissionalismo e disponibilidade, o seu apoio e partilha da vasta experiência com doentes de Fibrose Quística foi muito importante para a elaboração deste trabalho de investigação.

À Dra. Luísa Pereira agradeço o apoio na convocatória de todos os doentes, a prestação de esclarecimentos durante toda esta passagem, essenciais para a realização de um trabalho mais completo pela experiência que tem com doentes de Fibrose Quística.

Às minhas colegas, Marisa e Andreia obrigada pela vossa amizade, companheirismo e ajuda, factores muito importantes na realização desta tese e que me permitiram nos dias mais difíceis, encara-los com mais motivação. Agradeço a partilha de bons momentos, a ajuda e os estímulos nas alturas de desânimo.

À Paula Belmonte pela sua amizade incondicional, a sua ajuda preciosa na busca de artigos científicos, a sua absoluta disponibilidade, as palavras não serão suficientes para agradecer esta imensa amizade.

À Doutora Teresa Fonseca pela sua incansável disponibilidade no tratamento estatístico de dados. Obrigada por tudo o que me ensinou e pelas horas que passámos juntas.

Um agradecimento especial à minha família, em especial aos meus pais, com o apoio e incentivo que desde o primeiro momento prestaram. Aos meus filhos Filipe e Diogo, os quais por diversas vezes privei da minha presença, para concluir este trabalho.

Obrigada muito especial ao Nuno, meu amigo e companheiro de vida, que sempre me apoiou e incentivou a prosseguir esta etapa, apesar das dificuldades.

A eles dedico este trabalho e que seja um exemplo que mesmo em momentos difíceis e controversos a perseverança alcança os seus frutos.

RESUMO

Introdução:

As alterações do sono são frequentes em doentes com fibrose quística (FQ). Estudos realizados em populações adultas mostraram que existem alterações significativas na qualidade do sono, frequentemente relacionadas com a doença pulmonar desta patologia. Na idade pediátrica são escassos os trabalhos sobre o sono e os dados que existem são contraditórios: enquanto alguns estudos indicam que existem alterações da oximetria noturna associadas à deterioração da função respiratória, a maioria dos autores considera que a gravidade da doença respiratória na FQ não se correlaciona com a gravidade das alterações estruturais do sono.

A determinação da incidência de perturbação respiratória de sono nesta população e a correlação com dados clínicos e de função respiratória podem ser preditivos da sua ocorrência, contribuindo para a intervenção precoce, favorável à melhoria da qualidade de vida destes doentes.

Objetivos: Identificar a presença e o perfil de alterações respiratórias do sono em doentes com FQ em idade pediátrica. Identificar os parâmetros espirométricos (FEV_1 , FEF_{25-75} , FEV_1 / FVC) e de saturação de oxigénio (SpO_2) que se associam a alterações respiratórias do sono e podem vir a ser potenciais indicadores de gravidade.

Métodos: Estudo observacional, descritivo e transversal. Contactaram-se as 45 crianças seguidas na consulta do Centro Especializado de FQ do Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria (HSM) durante o ano de 2013, com idades entre os 6 e os 18 anos e 364 dias. Foi realizada polissonografia (PSG) noturna em laboratório, após avaliação da SpO_2 basal, e espirometria no dia seguinte à mesma. Foi aplicado o questionário habitualmente utilizado no Laboratório Pediátrico de Sono. Os resultados foram avaliados por estatística descritiva, coeficientes de correlação de Pearson e os testes Mann-Whitney e K-Smirnov, conforme apropriado. Foi considerado um nível de significância de 5%.

Resultados: Foram incluídos 33 indivíduos, 16 (48,5%) do sexo masculino, com idade mediana de 12 anos (6min-18max). O z-score médio de IMC foi de -0,35 (dp0,78).

Vinte e nove doentes (87,9%) apresentavam queixas em relação à qualidade do sono e/ou alterações respiratórias do mesmo.

Na PSG a eficiência de sono estava reduzida e a latência de sono (LS) e vigília pós sono (VPS) aumentadas. N1 encontrava-se ligeiramente aumentado, N2, N3 e REM normais, tal como o

número e o índice e despertares. O índice de apneia/hipopneia (IAH) médio foi de 0,6/h (dp0,9) e índice de dificuldade respiratória (IDR) médio de 6,6 (dp5,2). O valor médio da SpO₂ em vigília (97% (dp1,1)) e durante o sono (95% (dp2,7)) foram normais; o valor mínimo de SpO₂ foi de 89% (dp4,1). O índice de dessaturação (ID) médio foi 2,36 (dp2,4). O valor médio da mediana de CO₂transcutâneo (TcCO₂) foi de 41,2 (dp8,01) e o valor máximo de 45,3 (dp 5,19). Dezassete (51,5%) doentes tiveram tosse noturna, 29 (87,9%) respiração paradoxal e 8 (24,2%) roncopatia. A estratificação para sexo, idade e FEV₁ não revelou diferenças significativas. Verificou-se uma associação positiva e moderada entre a SpO₂ em vigília e a SpO₂ média durante o sono ($r=0,326$ $p=0,064$). O IAH relacionou-se negativa e moderadamente com a SpO₂ em vigília ($r=0,469$ $p=0,006$). Os valores de FEV₁ associaram-se positiva e moderadamente com SpO₂ média durante o sono ($r=0,528$ $p=0,002$). Os achados da PSG associaram-se com os dados do inquérito relativamente aos despertares noturnos e à vigília pós adormecer e à dificuldade respiratória durante o sono e IDR.

Conclusão: Este estudo permitiu verificar que a maioria das crianças com o diagnóstico de FQ tem queixas relativamente à qualidade do sono e presença de perturbação respiratória do sono. A avaliação subjetiva da qualidade de sono destes doentes correlaciona-se com os achados polissonográficos. Nestas crianças, clinicamente estáveis e com doença respiratória ligeira, apesar do registo de escassos eventos de dessaturação noturna, estes associam-se à gravidade da doença respiratória avaliada por espirometria. A associação entre a SpO₂ em vigília e a SpO₂ média durante o sono e o IAH indica que este parâmetro pode servir de preditor de risco para dessaturação noturna e outros eventos respiratórios. Não encontramos nesta amostra perturbação respiratória do sono significativa, o que pode refletir bom controlo clínico da doença. É importante confirmar estes resultados em amostras de maiores dimensões.

Palavras chave: polissonografia, espirometria, fibrose quística, pediatria

ABSTRACT

Introduction:

Sleep disorders are common in cystic fibrosis (CF) patients. Studies in adult populations have shown that there are significant changes in sleep quality, often related to respiratory disturbance. Pediatrics studies are scarce and contradictory: while some studies indicate that there are changes in nocturnal oximetry associated with deterioration of pulmonary function, most authors believe that the severity of respiratory disease in CF does not correlate with the severity of the structural changes of sleep. The determination of the incidence of sleep respiratory disturbance (SRD) in this population and of clinical and respiratory function predictive factors is essential for early intervention.

Objectives: To identify the presence of respiratory and sleep quality disturbances in CF children and to identify spirometric indices (FEV_1 , FEF_{25-75} , FEV_1/FVC) and SpO_2 that are associated with SRD as potential severity predictors.

Methods: An observational, descriptive and transversal study was done. Children followed in the Specialized Center for Cystic Fibrosis, Department of Pediatrics, HSM, aged between 6 and 18 years and 364 days were recruited. In-lab polysomnography (PSG) followed by spirometry was carried out. Baseline SPO_2 was assessed. The sleep questionnaire (SQ) commonly used in the Pediatric Sleep Laboratory was applied. The results were analyzed with descriptive statistics, correlations by Pearson's coefficient, Mann-Whitney Test and K - Smirnov test, as appropriate. A significance level of 5% was considered.

Results: 33 subjects out of 45 were included, 16 (48,5%) were male, with a median age of 12 years (6-18). The BMI average z-score was -0,35 (sd0,78). 29 patients (87,9%) had complaints about sleep quality and/or respiratory disturbances. In PSG. sleep efficiency was reduced and sleep latency and wake after sleep increased. N1 was slightly increased; N2, N3 and REM were normal, such as the number and the index of awakenings. The apnea/hypopnea Index was 0,6/h (sd0,9) and mean RDI 6,6/h (sd5,2). The mean SpO_2 during wakefulness (97% (sd1,1)) and sleep (95% (sd2,7)) were normal, the minimum SpO_2 was 89% (sd4,1). The average desaturation index was 2,36/h(sd2,4). The average transcutaneous CO_2 median was 41,2mmHg (sd8,01) and the maximum value was 45,3mmHg (sd5,19). Seventeen (51.5 %) patients had nocturnal cough, 29 (87,9%) had paradoxical breathing and 8 (24.2%) snored. The sex, age and FEV_1 stratification showed no significant differences. There was a moderate correlation between the waking and the average SpO_2 during sleep ($r=0.326$ $p=0.064$). FEV_1 was positive

and moderately associated with average O₂ saturation during sleep (r=0.528 p=0.002). The findings of PSG significantly correlate with the SQ data for night awakenings and wake after sleep (p=0.985) and difficulty breathing during sleep and IDR (p=0.722)).

Conclusion: This study showed that most children had complaints about sleep quality and the presence of SRD. The subjective assessment of sleep quality in these patients correlates with polysomnographic findings. Although slight, the nocturnal O₂ desaturation occurs in these clinically stable, mild respiratory disease children, and was associated with respiratory disease severity assessed by spirometry. The association between SpO₂ awake and mean SpO₂ during sleep and IAH indicates that this parameter may serve as a risk predictor of nocturnal desaturation and other nocturnal respiratory events. We didn't found significant RSD which can well reflect a good disease control. It is important to confirm these results in larger samples

Key words: polysomnography, spirometry, cystic fibrosis, pediatrics

LISTA DE ABREVIATURAS

ATS – American Thoracic Society

CFTR – *Cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*

CO₂ – Dióxido de carbono

CO₂ máximo - CO₂ máx

CO₂ med - CO₂ mediana

CO₂ min - CO₂ mínimo

ECG - Eletrocardiograma

EEG – Eletroencefalograma

EMG - Eletromiograma

EOG – Eletro-oculograma

ERS – European Respiratory Society

ES – Eficiência de sono

FEF₂₅₋₇₅ – Débito expiratório máximo intermédio entre 25% e 75% da FVC

FEF₅₀ –Fluxo expiratório forçado a 50% da FVC

FEF₇₅ –Fluxo expiratório forçado a 75% da FVC

FEV₁ –Volume expiratório máximo no 1.º segundo

FQ – Fibrose quística

FRC – Capacidade residual funcional

FVC – Capacidade vital forçada

HSM – Hospital de Santa Maria

IAH - Índice apneia/hipopneia

ICP - índice de clearance pulmonar

ID - Índice de despertar

IDO - Índice dessaturação de oxigénio

IDR – Índice de dificuldade respiratória

IMC – Índice de massa corporal

LF – Limitação de fluxo

LPS – Laboratório pediátrico do sono

LREM - Latência de REM

LS - Latência de sono
N1 – Estadio 1 do Sono
N2 – Estadio 2 do sono
N3 – Estadio 3 do sono
N1% - Tempo N1 (%)
N2% - Tempo N2 (%)
N3% - Tempo N3 (%)
NREM – Sono não REM
O₂ – Oxigénio
PaCO₂ – Pressão parcial de CO₂
PaO₂ – Pressão parcial de O₂
PFR – Provas de função respiratória
PSG - Polissonografia
QPIT – *Quantitative pilocarpine Iontophoresis*
REM – Rapid eye movement
REM% - Tempo REM (%)
RV – Volume residual
SAOS – Síndrome de apneia obstrutiva do sono
SpO₂ – Saturação periférica de O₂
SpO₂max - Saturação periférica O₂ máxima
SpO₂med – Saturação periférica O₂ média
SpO₂min - Saturação periférica O₂ mínima
TTS – Tempo total de sono
TcCO₂ – CO₂ transcutâneo
V – Vigília
VM – Ventilação minuto
VPS – Vigília pós sono

Nota: foram adoptadas as normas propostas pela European Respiratory Society ⁽¹⁾ sobre padronização da avaliação funcional respiratória. De acordo com este consenso, os países da então Comunidade Europeia comprometeram-se a utilizar as abreviaturas em inglês, presentes no documento, e a designação por extenso, na língua nacional.

INTRODUÇÃO

Nas últimas décadas a temática do sono tem ganho uma importância crescente em medicina, com múltiplos estudos a demonstrar a sua importância em diversos processos fisiológicos e as consequências nefastas a que a sua redução ou interrupção poderá conduzir.

Na sociedade atual a pressão para o aumento dos tempos de trabalhos e vulgarização das novas tecnologias provocaram alterações significativas na organização do sono, não só na população adulta como na pediátrica.

Na pediatria tem sido demonstrado que uma incorreta higiene de sono, horários sobrecarregados de atividades e a dedicação a novas tecnologias por parte dos mais novos, condiciona fortemente a qualidade de sono e influencia muito a atividade diária e saúde desta população.⁽²⁾

A avaliação das perturbações do sono tem acentuado a sua multidisciplinaridade pela demonstração sistemática de que as alterações desta função fundamental condicionam gravemente a qualidade de vida dos doentes e suas famílias.^{(2) (3)}

A patologia respiratória do sono é comum na criança, pelo que a avaliação sistemática da mesma é crucial para o diagnóstico e intervenção precoces, de modo a reduzir as repercussões sobre o desenvolvimento.

Nas doenças crónicas o tratamento de eventuais alterações de sono (respiratórias ou neurológicas) presentes é fundamental pois melhora o seu prognóstico.^{(4) (5) (6)}

Na presença de patologia respiratória crónica as alterações do sono condicionam de forma mais significativa o curso da doença.^{(4) (7)}

A associação de técnicas de diagnóstico é essencial para uma abordagem mais completa no tratamento do doente crónico. O estudo do sono e a avaliação funcional respiratória são muito importantes nestes doentes, os estudos da função respiratória para avaliação da gravidade e progressão da doença pulmonar obstrutiva e o estudo do sono na avaliação da repercussão das alterações respiratórias crónicas no sono.

No século XX a evolução da tecnologia tem facilitado a abordagem do diagnóstico e terapêutica da patologia do sono. A polissonografia (PSG) realizada em laboratórios certificados com profissionais diferenciados e com formação específica para a realização destes exames permite uma padronização fidedigna da avaliação sistemática da patologia do sono.⁽⁸⁾

1 Sono

O sono é um estado funcional reversível e cíclico, geralmente com manifestações comportamentais caracterizadas por imobilidade relativa e menor resposta a estímulos externos, não se acompanhando necessariamente de postura em decúbito e olhos fechados.⁽⁹⁾

O sono é um estado comportamental complexo e que impõe à neurociência moderna grandes desafios, para o seu entendimento e compreensão. Os primeiros registos de potenciais eléctricos do córtex cerebral humano foram observados em 1929, por *Hans Berger*, e receberam o nome de eletroencefalograma (EEG). Em 1937, *Loomis, Harvey e Horbat* observaram, pela análise do EEG, que o sono era composto por uma série de estadios recorrentes que aconteciam espontaneamente durante a noite, e que cada estadio tinha padrões electroencefalográficos característicos, distintos dos observados em vigília. Foram descritas cinco fases distintas do sono, que na época foram designadas com as letras A, B, C, D e E, no sentido dos estadios mais superficiais para os mais profundos, que mais tarde seriam os estadios não REM (NREM).⁽¹⁰⁾

A descoberta e caracterização do sono REM por *Aserinski e Kleitman* em 1953 representa um grande marco para a investigação do sono como fenómeno biológico. Posteriormente ocorreu uma sequência de importantes descobertas sobre processos básicos envolvidos na fisiologia e fisiopatologia do sono. A aplicação clínica destas descobertas em doentes com distúrbios do sono começou em meados dos anos 70 e levou ao desenvolvimento de uma nova especialidade médica: A Medicina do Sono.⁽¹⁰⁾

1.1 Estrutura normal do sono

O último século foi crucial nas descobertas e pesquisas sobre a regulação e fisiologia do sono. Até meados do século XX o sono era considerado um processo passivo, caracterizado pela ausência de vigília, que ocorria de forma uniforme durante a noite. No entanto, provou-se exatamente o contrário, ou seja, o sono é considerado um estado ativo e complexo, organizado em vários estadios que alternam ciclicamente ao longo da noite.⁽¹⁰⁾

O sono humano é dividido em sono NREM, composto por 3 estadios (N1, N2, N3), e por sono REM, estadios bem caracterizados por padrões bioeléctricos identificáveis no EEG, no eletro-oculograma (EOG) e no eletromiograma (EMG) da região submentoniana.⁽¹¹⁾

A profundidade crescente do sono é representada pelos três estádios do sono NREM. Nestes estádios ocorre uma diminuição da atividade do sistema nervoso autónomo simpático e um aumento do tónus parassimpático, observáveis em diversos parâmetros fisiológicos, como a frequência cardíaca e respiratória, pressão arterial, débito cardíaco e tamanho da pupila, permanecendo numa condição regular e estável, sem grandes variações. Verifica-se também uma redução do tónus muscular e da atividade mental. O início do sono é associado a uma dissipação periférica de calor (vasodilatação), aumento da transpiração e redução da taxa metabólica basal. Os movimentos oculares são raros, excepto nos movimentos oculares lentos do início do sono. O NREM é um estádio de relativa inatividade do cérebro num sistema muscular parcialmente ativo. Tem sido referido que o arrefecimento corporal e cerebral, induzidos durante a fase de ondas lentas do sono NREM em particular, oferece muitas adaptações benéficas, como a menor utilização de energia, redução do metabolismo cerebral, proteção do cérebro contra altas temperaturas mantidas em vigília, facilitando processos imunológicos e de regulação do ciclo circadiano.⁽¹²⁾

O sono REM é definido pela intensa atividade de EEG, atonia muscular e movimentos rápidos dos olhos. A atividade muscular tem o nível mais baixo durante esta fase, sendo a atonia mais premente nos músculos do pescoço, apesar de afectar todos os grupos musculares. Ocorrem eventos fásicos que são observados por um elevado grau de ativação autonómica, incluindo frequências cardíaca e respiratória elevadas e irregulares e aumento da pressão arterial. O fluxo sanguíneo cerebral e o consumo de oxigénio atingem valores mais altos, ocorrendo também aumento da temperatura cerebral. A atividade mental intensa do sono REM em humanos é associada aos sonhos.⁽⁹⁾

O sono REM alterna com o sono NREM em intervalos que variam entre 90 e 120 minutos. Cada sequência de NREM-REM forma um ciclo de sono que se repete 4 a 6 vezes por noite, dependendo do tempo total de sono. Num adulto jovem saudável o sono inicia-se após uma vigília relaxada passando para o estádio N1 e de seguida para o estádio N2; quando o sono se torna mais profundo inicia-se o estádio N3 (sono de ondas lentas), cerca de 30 a 45 minutos após o começo do sono. O estádio N3 dura por algum tempo, regressando ao estádio N2. Em média 90 minutos após o início do sono surge o primeiro estádio de sono REM, que habitualmente é curto, com a duração de 2 a 5 minutos, e termina o primeiro ciclo de sono. O segundo ciclo começa com o aparecimento do estádio N2 e subsequente recorrência de estádios. Estes ciclos são recorrentes ao longo da noite, mas apresentam características diferenciadas: o estádio N3 está mais presente nos primeiros ciclos, diminuindo até ao final da

noite, verificando-se em contraste um aumento progressivo do estadio REM, podendo este atingir nos últimos ciclos 30 a 45 minutos.⁽⁹⁾

Uma noite de sono normal é frequentemente interrompida por movimentos corporais e pequenos despertares que não são normalmente lembrados no dia seguinte. Estes despertares geralmente ocupam menos de 5% do tempo total de sono. Para um adulto saudável o sono NREM ocupa cerca de 75-80% do tempo de sono, sendo que N1 ocupa 5%, N2 45-55%, N3 15-20% e o sono REM 20-25%. Existem no entanto factores que podem modificar esta distribuição, como a idade, o ritmo circadiano, a temperatura corporal, o uso de medicamentos e alguns distúrbios do sono.⁽⁹⁾

1.2 Sono em Pediatria

O sono na criança apresenta características próprias quer na sua macro e micro estrutura quer nos comportamentos associados. Uma criança raramente se queixa do seu sono, sendo os cuidadores os transmissores dessa possível perturbação, o que pode traduzir verdadeira patologia ou ser uma percepção inadequada e subjetiva do sono da criança.⁽¹³⁾

O sono do ser humano evolui e varia ao longo da sua vida, sendo que a maior variabilidade ocorre nos primeiros anos de vida. À medida que a criança cresce o sono varia na sua duração, fases de sono, comportamentos sono-vigília e estrutura^{(2) (14)}

A duração e distribuição do sono varia consideravelmente ao longo do crescimento, de cerca de 18 horas diárias organizadas em períodos de sono-vigília com um ritmo de cerca de 4 horas no período neonatal, até 8 horas noturnas aos 16 anos.⁽²⁾

O sono do bebé tende a organizar-se nos primeiros 3 a 6 meses de idade, estabelecendo-se progressivamente o ciclo noite-dia, sendo que aos 6 meses já há habitualmente um período de sono noturno contínuo de 6 horas, interrompido ou não para alimentação, sendo o resto do tempo distribuído em 2 a 3 sestas diárias. No 2º ano de vida a variação do sono é menor, havendo uma diminuição do número de sestas, que se extinguem entre os 3 e 6 anos.^{(2) (15) (16)}

Na fase pré-adolescente o sono já está bem estabelecido, com uma organização muito idêntica à dos adultos, sem grandes alterações do comportamento, com diminuição da duração entre os 6 e 12 anos para 9 a 10 horas.⁽²⁾

Na adolescência, devido a todas as alterações físicas, emocionais e psíquicas características desta fase, existe uma tendência para um atraso de fase, alterações do ritmo circadiano e uma maior necessidade de dormir do que em crianças mais novas. As pressões sociais

frequentemente inerentes (horários, novas tecnologias, etc.) acentuam esta característica normal desta fase de desenvolvimento, levando a privação de sono que condiciona a ocorrência de sonolência diurna excessiva, dificuldades de concentração, alterações marcadas de humor e situações de conflito familiar.^{(17) (18)}

Durante o crescimento e desenvolvimento da criança, a arquitetura do sono também sofre modificações. Compreender a organização do sono da criança a cada estadió do seu desenvolvimento é fulcral para identificar correta e precocemente a presença de patologia.⁽⁷⁾
(14)

No período neonatal são identificáveis dois estadios de sono, sono ativo e sono tranquilo, sendo que o primeiro corresponde ao sono REM caracterizado pela existência de ondas rítmicas de 4 a 8Hz com uma amplitude inferior a 50 microvolts e variabilidade dos ritmos respiratório e cardíaco e o segundo corresponde ao sono lento ou NREM. Neste último existem surtos bilaterais de ondas lentas de grande amplitude, durante 4 a 5 segundos alternando com períodos de igual duração de ondas de baixa amplitude. Aos 3 meses podemos distinguir já sono lento pela presença progressiva de ondas lentas a variarem de 0,5 a 2Hz e de grande amplitude. Os fusos de sono surgem por volta dos 4 a 6 meses com frequências de 11 a 16 Hz, sendo que os complexos K (> 0,5seg) surgem espontaneamente também por volta desta idade. Nos primeiros anos de vida a atividade delta (0,5-2Hz) é muito comum e de muito maior voltagem (> 300 μ V).^{(15) (19) (11)}

Por volta dos 6 meses de idade o sono lento profundo já está bem definido, sendo possível distinguir-se três estadios, N1, N2 e sono lento profundo (N3), a par do sono REM, que atinge características mais definidas. Ao longo dos primeiros 5 anos o sono REM diminui progressivamente, sendo cerca de 30% aos 2 anos e de 20 a 25% aos 5 anos. Os adolescentes destacam-se pela excelente eficiência de sono, apresentando um sono de ondas lentas em abundância, havendo um decréscimo de ondas delta à medida que a adolescência progride. A latência ao sono REM também diminui nesta fase de desenvolvimento.^{(15) (20) (11)}

A duração dos ciclos de sono aumenta gradualmente, atingindo apenas os 90 minutos, característicos de um indivíduo adulto, no início da adolescência. Os ciclos de sono ativo e tranquilo do lactente alternam em períodos mais curtos do que no adulto, de cerca de 60 minutos mas a quantidade relativa de cada um destes estadios é semelhante.^{(15) (20) (11) (20)}

Tabela 1 Distribuição das fases de sono ao longo da vida

Fases de Sono		Bebés ^(<1 anos)	Crianças ^(1-10 anos)	Adolescentes ^(>10 anos)
Sono N REM	N 1	<5%	4-5%	4-5%
	N 2	25-30%	44-56%	44-56%
	N 3	20%	29-32%	20%
Sono REM		50%	25-30%	17-21%

Adaptado: Beck S, Marcus V.⁽²¹⁾ e Montgomery H, Hawley E.⁽¹⁴⁾

O conhecimento do sono normal na criança é essencial para a identificação rigorosa e adequada de patologia, permitindo uma intervenção precoce, de forma a prevenir a progressão de doenças crónicas e instalação de quadros agudos, pois o sono, como já foi referenciado, interfere em diversos processos metabólicos que condicionam a saúde do ser humano.^{(3) (7) (22) (23) (14)}

1.2.1 Variações fisiológicas do sono da criança

As alterações respiratórias do sono estão bem documentadas na criança e adulto saudáveis. O padrão respiratório é modulado de acordo com as fases do sono. Foi já demonstrado que a capacidade residual funcional (FRC) e a ventilação minuto (VM) diminuem provocando assim a diminuição da pressão parcial de oxigénio (PaO₂) e o aumento da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO₂).^{(3) (22) (23) (7) (24)}

A anatomia característica do tórax da criança (forma circular da caixa torácica, horizontalização do diafragma e maior complacência da grelha costal) condiciona a redução da FRC, pelo que as crianças usam mais os músculos intercostais para a estabilização da caixa torácica, e dada a sua ineficácia, é mais frequente a respiração paradoxal e aumento do consumo de oxigénio (O₂).^{(7) (23)} Na primeira infância há dependência da respiração diafragmática que pelas suas características (diafragma com inserção mais horizontalizada na caixa torácica e redução das fibras musculares tipo I), conduz a limiar inferior para a fadiga.^{(3) (7)}

O estímulo ventilatório condiciona a frequência e amplitude respiratórias, que são os dois parâmetros que sofrem alterações de acordo com a fase do sono. São influenciados pelo sistema nervoso central, pelo sistema nervoso autónomo, pela regulação hormonal e pelas estruturas periféricas envolvidas na respiração.⁽¹¹⁾

A criança está mais predisposta a fenómenos de obstrução aérea alta por razões anatómicas da sua via aérea, pois a laringe tem uma posição mais elevada e a faringe é mais curta sendo que a epiglote às vezes se sobrepõe ao palato mole. O comprimento da faringe relaciona-se diretamente com a sua obstrução durante o sono.⁽²⁵⁾

As causas mais frequentes de perturbação respiratória do sono na criança são a hipertrofia dos adenóides e das amígdalas, ocorrendo estas mais frequentemente em idade pré-escolar. Neste grupo etário a via aérea é proporcionalmente mais estreita do que em idades superiores, pela evolução das estruturas ósseas e das partes moles. Contudo, alguns estudos mostram que a via aérea da criança é menos colapsável pela possível maior ativação dos músculos da faringe atribuível a um estímulo ventilatório superior.⁽²⁵⁾

Durante o sono a redução do tónus muscular afecta a via aérea em toda a sua extensão, resultando numa grande variabilidade respiratória. A hipercápnia relativa e a pressão negativa intraluminal resultantes são dois estímulos para o controlo dos músculos dilatadores da faringe, de cuja atividade depende a permeabilidade da via aérea. As alterações da ventilação, os despertares e a redução da atividade muscular em REM conduzem a uma maior instabilidade respiratória e facilitam a oclusão da via aérea^{(25) (23)}

No adulto existem vários mecanismos de defesa para a perturbação respiratória do sono tais como os alertas, as transições bruscas de estadios de sono para estadios mais superficiais ou mesmo para vigília. Na criança, o limiar de despertar é muito superior, sendo a hipoxémia um estímulo menos eficaz do que a hipercápnia e o esforço respiratório. A resposta ventilatória à hipoxémia é diferente da do adulto e varia em função do estadio de sono em que a criança se encontra: no sono lento profundo há hiperventilação e no sono REM ocorre uma resposta bifásica, inicialmente com hiperventilação à qual se segue hipoventilação para níveis inferiores aos basais.⁽²³⁾

A fase de sono em que o individuo se encontra é determinante para a ocorrência e prevalência das perturbações respiratórias, que não ocorrem com a mesma frequência em todas. No sono lento profundo há uma diminuição do tónus muscular da faringe e diminuição da frequência respiratória, que mantém a sua regularidade. No sono REM há um aumento da frequência e variabilidade respiratória e o tónus muscular reduz-se significativamente, com atonia dos músculos intercostais e da faringe, prevalecendo a respiração diafragmática.⁽²³⁾

Numa criança saudável estas alterações são bem toleradas. Em doentes com doenças respiratórias que comprometem as trocas gasosas, como a Asma e a FQ, a capacidade de

compensação da variabilidade fisiológica está diminuída, pelo que existe um desequilíbrio da homeostase durante o sono que precede as manifestações diurnas. ⁽⁵⁾⁽⁶⁾⁽⁴⁾

1.2.2 Perturbações respiratórias do sono

A perturbação respiratória do sono é um termo muito abrangente que inclui um grupo extenso de entidades e patologias que incluem apneia central, apneia da prematuridade, hipoventilação e doenças com obstrução ao fluxo aéreo. ⁽²⁶⁾

As doenças obstrutivas da via aérea superior, tais como o ressonar primário, síndrome de resistência da via aérea superior e a síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS), conjuntamente com a hipoventilação são, de todo o espectro da perturbação respiratória, as mais frequentes na criança. ⁽²³⁾

O ressonar é uma característica comum a todas as doenças obstrutivas e define-se como o som vibratório produzido durante o sono na zona da via aérea superior, coincidindo habitualmente com a fase inspiratória do ciclo respiratório.

A roncopatia primária ocorre quando ao ruído não estão associadas alterações da oxigenação/ventilação, aumento do esforço respiratório ou perturbação da estrutura e qualidade do sono. ⁽²²⁾ Habitualmente considerada benigna, estudos publicados tendem a contrariar esta benignidade pela associação do ressonar primário a perturbações neurocognitivas e cardiovasculares. ⁽²⁷⁾⁽²⁶⁾⁽²⁸⁾

Ferreira AM et al identificaram na população pediátrica portuguesa uma prevalência de roncopatia de 8% ⁽²⁶⁾ enquanto que Katz et al referem que cerca de 10 a 12% das crianças ressonam entre os 2 e os 8 anos. ⁽⁴⁾

A síndrome de apneia obstrutiva do sono (SAOS) define-se como a ocorrência de episódios de obstrução parcial ou completa da via aérea superior associada a hipoxémia e fragmentação do sono. A SAOS afecta indivíduos de todas as idades, desde bebés aos idosos. Não é totalmente claro se a SAOS representa um *continuum* que coloca os doentes pediátricos em risco para manter esta perturbação como adultos ou se a SAOS nas diferentes fases da vida constitui uma entidade clínica distinta. A SAOS ocorre em 2% das crianças e o seu pico de incidência regista-se entre os 2 e os 8 anos, coincidente com o maior crescimento de tecido linfóide circundante das vias aéreas. ⁽²²⁾⁽²⁹⁾⁽³⁰⁾⁽³¹⁾⁽³²⁾⁽³³⁾⁽³⁴⁾

A resistência das vias áreas superiores reflete o aumento da pressão intratorácica durante a inspiração, que leva a despertares e fragmentação do sono, sem que haja apneias, hipopneias

ou dessaturação de oxigénio. Esta entidade clínica tem sido associada a alterações neurocomportamentais semelhantes às da apneia obstrutiva do sono e que responde positivamente ao mesmo tratamento.^{(22) (35) (36) (37)}

A síndrome de apneia obstrutiva do sono da criança tem, na sua globalidade, formas de apresentação semelhantes às do adulto (esforço respiratório com ou sem cianose, sudorese noturna, parassónias agitação durante o sono e enurese noturna), mas durante o dia manifesta-se de forma diferente: no adulto é comum a sonolência diurna e a prostração, nas crianças diversos estudos descrevem irritabilidade e hiperactividade associada a deficiente atenção como sintomas mais frequentes.^{(27) (28)}

O exame objetivo na criança com SAOS pode ou não ser normal, podendo existir alterações como: respiração oral, *facies* adenoideu (boca aberta, protusão da língua, narinas antevertidas), obstrução nasal, hipertrofia dos cornetos nasais, voz nasalada e malformações crâneo-faciais.⁽³⁸⁾ O despiste de alterações da morfologia do esterno ou da coluna são outros factores importantes no diagnóstico de SAOS. Na SAOS grave pode existir compromisso do crescimento somático, principalmente do peso, com evolução inferior ao esperado para a idade ou cruzamento de percentis.⁽³⁹⁾

Outras doenças e alterações morfológicas são fatores de risco para perturbação respiratória do sono, tais como anomalias crâneo-faciais, doença neuromuscular, refluxo gastro-esofágico, laringomalácia e doença crónica obstrutiva. A obesidade tem vindo a tornar-se um factor de risco crescente para SAOS, principalmente na adolescência.⁽⁴⁰⁾

1.2.3 Diagnóstico em doença respiratória do sono

Em média, a criança passa quase metade da sua vida a dormir (os recém-nascidos passam cerca de 16 horas), pelo que os distúrbios respiratórios durante o sono assumem uma importância maior do que no adulto. Apesar de algumas entidades nosológicas só ocorrerem durante o sono, como é o caso da apneia do sono, todos os distúrbios respiratórios, que incluem obstrução da via aérea superior, hipoventilação central e doença crónica do pulmão e parede torácica terão uma repercussão muito maior durante o sono, sendo fundamental a sua identificação e quantificação⁽²⁹⁾

A avaliação clínica, ainda que essencial, é insuficiente para determinar a presença de perturbação respiratória do sono e a sua gravidade. Vários estudos comprovam que o ressonar quer no volume da sonoridade, quer na sua forma, não se correlaciona com a gravidade da

situação. O valor preditivo negativo do ressonar é elevado, mas a sua presença não permite aferir a gravidade da perturbação. ^{(29) (22)}

A PSG noturna é o *gold-standard* para o diagnóstico de doença respiratória do sono, quantificando a perturbação respiratória e a sua relação com alterações da arquitetura do sono. ⁽²⁹⁾ Trata-se de um exame que regista diversas variáveis neurofisiológicas (EEG, EMG, EOG), respiratórias (ronco, movimentos torácicos e abdominais, fluxo e pressão oronasais, oximetria e capnografia), que podem ser registadas de acordo com a necessidade diagnóstica em causa. ^{(41) (21)}

Esta técnica tem tido uso crescente na criança, devendo ser realizada em laboratórios equipados de forma a contemplar as especificidades de cada idade e com profissionais treinados especificamente para lidar com esta faixa etária. ⁽²¹⁾

A oximetria noturna domiciliária tem pouca especificidade e sensibilidade para o diagnóstico de SAOS em pediatria, pois poderá apresentar um elevado número de falsos positivos e falsos negativos. ⁽⁴²⁾

A eficácia da função respiratória é primariamente avaliada pela análise de gases do sangue arterial, O₂ e CO₂. O desenvolvimento tecnológico tem permitido aceder as estas informações sem procedimentos invasivos e demorados. A oximetria de pulso é já uma técnica bem estabelecida e de uso corrente mas a medição de CO₂ transcutâneo (TcCO₂) tem nas últimas duas décadas ganho uma importância crescente pela sua acessibilidade e fiabilidade na obtenção de resultados. A monitorização contínua dos valores permite ajustes imediatos e em tempo real, melhorando a capacidade de resposta aos eventos. ^{(43) (44) (45) (46)}

2 Fibrose Quística

2.1 História, genética e fisiopatologia

A fibrose quística (FQ) é a doença autossómica recessiva mais frequente na raça caucasiana, que afecta ambos os sexos, com uma prevalência global de 1/3500. Em Portugal esta doença tem uma incidência anual de 1/6000 e uma prevalência que se julga rondar 1/3500-4000.^{(46) (47)}
(48)

Nos últimos 50 anos, o uso de antibióticos, agentes mucolíticos, reabilitação funcional respiratória e física, suporte nutricional e a criação de centros especializados contribuíram para o aumento da sobrevivência⁽⁴⁹⁾, sendo a esperança média de vida atual de cerca de 35 a 40 anos.^{(46) (50)} A idade média de diagnóstico é de cerca de 2 anos, sendo que o screening neonatal tem permitido um diagnóstico mais precoce da doença, possibilitando uma intervenção preventiva que se tem revelado de enorme importância no prognóstico destes doentes. Em Portugal o rastreio universal no recém-nascido iniciou-se em Outubro de 2013, o que permitirá também ter dados rigorosos sobre a prevalência da FQ no nosso país.^{(51) (52)}

Nos séculos XIII e XIV o folclore europeu descrevia crianças com o suor salgado que morriam precocemente. Entre 1900 e 1930 foram descritas várias características da doença como o ileos meconial, a insuficiência pancreática exócrina e doença pulmonar. A descrição sistemática da doença foi feita pela primeira vez por Fanconi em 1936 e em 1950 Farber criou o termo mucoviscidose.⁽⁵³⁾

O defeito no transporte iónico a nível das células epiteliais pela disfunção do canal de cloreto só foi identificado nos anos 80. O defeito no funcionamento do canal do cloreto dá a expressão clínica típica desta patologia, caracterizada por doença pulmonar progressiva, disfunção pancreática, infertilidade masculina e aumento dos electrólitos no suor. O fenotipo clínico é variável de acordo com a idade (Tabela 2) e com a mutação envolvida.⁽⁵³⁾

Tabela 2 Fenótipos clínicos de FQ

Período neonatal/ 1º ano vida	Idade pré-escolar/ escolar	Adolescente/ Adulto
Ileus meconial	Tosse persistente com ou sem	Doença pulmonar crónica
Ictericia prolongada	expetoração	supurativa
Má progressão estaturoponderal	Pieira recorrente	Diabetes mellitus com
Esteatorreia	Hipocratismo digital	sintomatologia pulmonar
Diarreia crónica	Má progressão estaturoponderal	Cirrose biliar focal ou
Bronquiolite		multilobular
Bronquite	Hepatomegália ou doença	Pancreatite idiopática crónica
Hiponatremia	hepática	Atraso da puberdade
Golpe de calor	Diarreia crónica	Infertilidade masculina por
Hipoproteinémia/edema	Prolapso retal	azoospermia
Prolapso rectal	Doença pulmonar crónica	Fertilidade feminina
	supurativa	diminuída
	Asma com infecções e	
	alterações radiológicas	
	Síndrome de obstrução	
	intestinal distal	
	Polipose nasal /Sinusopatia	
	crónica	

Adaptado: Celeste Barreto ⁽⁴⁶⁾ ⁽⁵³⁾

Em 1987/1989 foi isolado e localizado o gene localizado no braço longo do cromossoma 7 cuja mutação é responsável pela produção da proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator* (CFTR). ⁽⁵⁴⁾ Anomalias na síntese, transporte ou função daquela proteína determinam alterações do transporte do ião cloreto através da membrana celular, que leva a que haja desidratação dos fluidos, resultando num espessamento do muco que predispõe a proliferação de bactérias e infecção/inflamação permanente. ⁽⁵³⁾ ⁽⁴⁹⁾ ⁽⁵⁵⁾ ⁽⁵⁶⁾

Durante a década de 90 foram realizados vários estudos com o fim de identificar qual o papel das mutações na disfunção da CFTR e nas manifestações clínicas da doença. Tem sido um trabalho contínuo e ainda em curso pela descoberta de mais de 1932 mutações diferentes, na sua maioria patológicas, e cuja consequências funcionais não estão caracterizadas: na grande maioria só há descrição da sequência do ADN, faltando estudos a nível bioquímico e funcional.

⁽⁴⁶⁾ ⁽⁵⁴⁾

A mutação F508del (deleção da fenilalanina na posição 508) é a mais prevalente, encontrada em homozigotia em cerca de 70% dos caucasianos canadianos e americanos e norte da Europa, diminuindo a prevalência no centro e sul da Europa.⁽⁵⁴⁾ A grande maioria das outras mutações encontradas são consideradas raras, sendo consideradas comuns apenas 1% do total.⁽⁵⁴⁾

Existem subpopulações que têm uma maior prevalência de determinadas mutações. Em Portugal a frequência superior a 1% verifica-se nas mutações: F508del (63.4% dos alelos), R334W (5%), A561E (2.9%), G542X (2.7%), N1303K (2.2%), G85E (1.8%), R1066C e 3272/26A-G (1.3% cada), Q1100P (0.8%) e P2055 (0.7%).⁽⁵⁷⁾

A mutação da CFTR tem expressão em vários órgãos, sendo por ordem de maior afectação, os órgãos reprodutores masculinos (azoospermia), o pâncreas (insuficiência pancreática), intestino (ileus meconial e síndrome de obstrução intestinal recorrente), o pulmão (ciclo infecção /inflamação), as glândulas sudoríparas (alterações da concentração de sódio), o fígado (cirrose biliar) e os órgãos reprodutores femininos (diminuição fertilidade),^{(53) (58) (46)}

O diagnóstico de FQ é essencialmente clínico apesar da heterogeneidade de manifestações e de evolução da doença, sendo⁽⁴⁶⁾ confirmado pela concentração de cloreto na prova do suor superior a 60mEq/L em duas determinações realizadas por método quantitativo (*Quantitative Pilocarpine Iontophoresis Test* (QPIT)), associados a doença sinopulmonar e insuficiência pancreática.^{(46) (53) (58)}

A FQ caracteriza-se por um envolvimento multissistémico, mas o compromisso da função pulmonar é a principal causa de mortalidade (95%).^{(53) (59) (60) (61)}

A maioria dos doentes com FQ desenvolve inflamação pulmonar persistente com infecções respiratórias recorrentes que levam a obstrução das vias aéreas com insuflação e à formação de bronquiolectasias e bronquiectasias, culminando num quadro de insuficiência respiratória crónica progressiva. As complicações mais frequentes são as hemoptises e os pneumotorax que por si só são um sinal de mau prognóstico.^{(62) (63)}

O perfil bacteriológico do doente é essencial no seguimento e controlo da doença e influência de forma determinante o prognóstico da doença. Nos estadios mais iniciais da doença é comum isolarem-se *Staphylococcus aureus* e *Haemophilus influenzae*, sendo a *Pseudomonas aeruginosa* isolada numa fase de deterioração mais acentuada. A colonização por *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente, *Staphylococcus aureus* metilcilinaresistente, *Burkholderia cepacia*, *Achromobacter xylosoxidans* e *Stenotrophomonas maltophilia* são mais

comuns no adulto e na doença mais grave. A presença de alguns destes agentes infecciosos pode determinar uma progressão rápida e irreversível do quadro clínico do doente.^{(64) (65)}

A evolução esturoponderal está comprometida nas crianças com FQ devido à má absorção intestinal e aumento do consumo calórico decorrente das infecções frequentes, estando o prognóstico da doença respiratória claramente associado ao estado nutricional dos doentes.^{(53), (46) (59)}

A terapêutica da FQ tem como objetivos fundamentais retardar a destruição pulmonar e a insuficiência respiratória e manter um estado nutricional adequado. A reabilitação funcional respiratória, com drenagem de secreções brônquicas, o tratamento antibiótico das infecções pulmonares, a administração de enzimas pancreáticas e uma dieta hipercalórica são os principais meios terapêuticos utilizados. Na maioria dos doentes em insuficiência respiratória crónica terminal existe indicação para transplante pulmonar.^{(53) (66)}

2.2 Perturbação do sono na FQ

As alterações respiratórias da FQ levam a uma sequência de eventos clínicos que condicionam perturbação do sono; esta só nos últimos anos começou a ser explorada, existindo ainda muitas lacunas por preencher.^{(67) (68)}

A arquitetura do sono tende a estar alterada nestes doentes, sendo descritos diminuição da eficiência do sono, aumento da latência do sono e diminuição do sono REM. A tosse, a obstrução da via aérea superior por polipose, episódios de dessaturação noturna e hipoventilação têm sido documentados por diversos autores como os principais disruptores do sono.^{(47) (63) (69) (70) (71) (68)} No entanto, outros fatores têm sido referenciadas como perturbadores da qualidade do sono tais como a angústia perante a doença, o medo da morte e a necessidade de fazer terapêutica noturna.^{(72) (73) (74) (75) (76)}

Navqi, S. et all verificaram que crianças e adolescentes com FQ têm queixas frequentes relacionadas com o sono e alterações significativas da arquitetura do mesmo.⁽⁷⁶⁾ A magnitude da fragmentação do sono associa-se à gravidade da doença mas não se correlaciona diretamente com o grau de dessaturação de O₂ e hipoventilação noturna. Este autor defende que os distúrbios do sono nesta população poderão ter um impacto na sua qualidade de vida e na evolução clínica da FQ.⁽⁷⁶⁾

Regina Ramos, num trabalho publicado em 2011, avaliou o sono num grupo pediátrico em estabilidade clínica, com idade mediana de 8 anos, onde encontrou uma maior prevalência de SAOS do que aquela que foi referida até então em estudos feitos por outros autores em

população adulta ou jovem adulta com FQ, podendo este facto ser justificado pela idade da população (coincidente com a de maior prevalência de SAOS).⁽⁷⁸⁾ No entanto, não encontrou uma correlação direta entre a fragmentação do sono e a gravidade da doença pulmonar. A dessaturação noturna era mais marcada nos doentes mais graves, no entanto os outros em estadios menos graves também apresentavam alterações intermitentes da mesma.⁽⁷⁴⁾

A presença de SAOS condiciona episódios mais frequentes de dessaturação e hipoxémia em comparação com doentes só com FQ, mas não é claro em que medida a SAOS poderá modular a progressão clínica da FQ na criança.⁽⁷⁴⁾

Ainda que existam vários estudos que avaliam as alterações do sono de crianças com FQ, as técnicas utilizadas para estudo do sono são heterogéneas e nem sempre sobreponíveis. (50)⁽⁶⁹⁾
⁽⁷⁴⁾

Brigitte Fauroux num trabalho publicado em 2012, em que compara a PSG com a actigrafia associada a oximetria e à monitorização de TcCO₂, confirmou a existência de fragmentação de sono em doentes com FQ, o que não se relaciona com alterações noturnas das trocas de gases, mas refere a necessidade de mais estudos para obter mais parâmetros de função respiratória ou outros que ajudem a determinar o grau de gravidade de dessaturação noturna e hipercapnia.⁽⁷¹⁾

Nenhum destes estudos faz uma análise comparativa entre grupos de gravidade da patologia, estratificada em termos da função respiratória, o que parece ser importante para perceber em que medida o sono e os parâmetros respiratórios do sono estão alterados na evolução clínica ou mesmo em estadios precoces da doença e de que modo as alterações da função respiratória permitem prever a existência de perturbação respiratória do sono.^{(69) (79) (71)}

A correlação entre o compromisso da função respiratória e as alterações da arquitetura e das variáveis respiratórias do sono, diagnosticadas por PSG, na população pediátrica com FQ, poderá constituir uma nova linha de intervenção na abordagem desta patologia.

3 Função Respiratória

Os estudos da função respiratória são fundamentais no diagnóstico do compromisso ventilatório, estabelecimento da gravidade e monitorização da evolução clínica, incluindo a ação de terapêuticas em crianças e adolescentes com doença respiratória crónica, tendo particular importância na asma, FQ e doença pulmonar crónica da prematuridade.⁽⁸⁰⁾

Em idade pediátrica e para a realização de função respiratória distinguem-se três grupos etários com características próprias: o lactente, o grupo etário pré-escolar e acima da idade escolar, o que levou ao desenvolvimento de normas internacionais específicas para a execução e interpretação dos testes nestes grupos etários.^{(81) (82)}

A espirometria, essencial para o diagnóstico e avaliação do doente com doença pulmonar obstrutiva crónica, é um teste de função respiratória acessível e fácil de realizar do ponto de vista dos recursos técnicos; permite a medição de volumes estáticos e volumes em função do tempo (débitos expiratórios) permitindo classificar e quantificar a gravidade de obstrução. Os principais parâmetros medidos são: volume máximo expiratório no primeiro segundo (FEV_1), capacidade vital forçada (FVC), débito expiratório a 25% da FVC (FEF_{25}), débito expiratório a 50% da FVC (FEF_{50}), débito expiratório a 75% da FVC (FEF_{75}), débito expiratório entre 25 e 75% da FVC (FEF_{25-75}) e a razão FEV_1/FVC .⁽⁸³⁾

Na prática, a interpretação inclui, para além da medição dos valores absolutos, a comparação dos valores observados com valores previstos calculados para populações de acordo com a idade, altura, sexo e grupo étnico. A comparação dos valores observados com os teóricos, calculados a partir de equações de referência, e o acompanhamento longitudinal do doente, constituem um processo repetitivo no seguimento clínico com impacto na monitorização do crescimento pulmonar e da via aérea ao longo do tempo, bem como das intervenções terapêuticas específicas a longo prazo. As equações de referência utilizadas devem ser adequadas à população pediátrica, derivadas de estudos populacionais representativos em crianças e adolescentes. A evolução geracional e diferenças populacionais geográficas determinaram a necessidade de produzir novas equações de referência mais abrangentes e mais representativas da população atual, que possam cobrir os intervalos de grande variabilidade verificados nos períodos pré-escolar e da adolescência.⁽⁸⁴⁾ Neste sentido estamos neste momento num período de transição, em que começa a haver substituição dos valores de referencia classicamente utilizados pelos das novas equações de referência ainda não

introduzidas para leitura automática nos equipamentos laboratoriais, mas que alguns laboratórios já utilizam ou consultam numa base individual.

A perturbação ventilatória obstrutiva é avaliada pela redução desproporcionada do volume máximo no primeiro segundo em relação ao volume pulmonar máximo, numa manobra expiratória forçada definida pela redução da razão FEV₁/FVC.⁽⁸³⁾

O FEV₁ é considerado o parâmetro mais fiável de acordo com as orientações da *American Thoracic Society e European Respiratory Society* (ATS/ERS) para a estratificação de gravidade de obstrução aérea no doente com doença pulmonar obstrutiva crónica, sendo o ponto de corte de normalidade dado em valor percentual do teórico de 80%, com estratificação de gravidade progressiva nos intervalos: >70% ligeira; 60-69% moderado; 50-59% moderado a grave; 35-49% grave; <35% muito grave.⁽⁸³⁾

O FEV₁ e a FVC são pouco sensíveis na avaliação precoce da obstrução. Nestes casos, outros parâmetros poderão ser valorizados na avaliação da obstrução, como a relação FEV₁/FVC e o FEF₂₅₋₇₅.⁽⁸³⁾

A razão FEV₁/FVC é diagnóstica de obstrução brônquica. Esta razão decresce rapidamente com a idade sendo que em crianças em idades pré-escolar e escolar, os valores poderão ser mais elevados, pelo crescimento dissináptico das vias aéreas, sendo sugerido por diversos autores, o estabelecimento do ponto de corte aos 80% para idade escolar e 90 a 95% para idades pré-escolares.^{(85) (86) (81)} Valores de FEF₂₅₋₇₅ inferiores a 65% indicam compromisso obstrutivo.^{(87) (88)}

3.1 Função respiratória na FQ

A avaliação da função respiratória tem um papel fundamental no diagnóstico e na monitorização da FQ e da resposta à terapêutica.⁽⁸⁹⁾

A alteração ventilatória característica na FQ é obstrutiva, podendo surgir alterações mistas devido à fibrose e destruição pulmonar associadas, em fases mais avançadas de doença.^{(67) (53) (79)}

A patofisiologia das alterações da função pulmonar na FQ é complexa. A obstrução das vias aéreas condiciona fenómeno de ar encarcerado, levando ao aumento do volume residual. Daqui resulta uma ventilação heterogénea associada a alterações da ventilação-perfusão causadas por áreas de hipoperfusão e hipoventilação pulmonares. Para manter a ventilação alveolar e a ventilação minuto, o consumo de oxigénio é mais elevado, levando ao aumento do trabalho respiratório em repouso.⁽⁹⁰⁾

As alterações espirométricas mais precoces no doente FQ refletem o compromisso das vias aéreas periféricas: diminuição de débitos expiratórios terminais FEF_{50} e FEF_{75} e FEF_{25-75} . Com a progressão da doença os restantes parâmetros (FVC, FEV_1 e FEV_1/FVC) reduzem-se exponencialmente. FEV_1 é o parâmetro que melhor reflete o estado da progressão da doença respiratória, e é considerado o melhor factor preditivo de mortalidade nestes doentes.^{(67) (91)}
(92) (93) (69) (94) (95)

A interpretação dos parâmetros espirométricos na FQ decorre quase universalmente da sua comparação com populações saudáveis, dado que o objetivo da terapêutica é manter padrões sobreponíveis. Todavia, esta forma de avaliação não permite comparar o estado de cada indivíduo com os seus pares com FQ, com o mesmo sexo e idade, pelo que recentemente foram propostos novos percentis para o FEV_1 em crianças e adultos europeus com FQ, tal como existia já nos Estados Unidos.⁽⁹⁶⁾ Se a comparação com populações saudáveis permite definir quão próximo os doentes estão da “normalidade”, a comparação com os pares permite enquadrá-los melhor na evolução da doença, pelo que a análise dos valores espirométricos poderá, no futuro, ser feita de acordo com ambas as referências.⁽⁹⁷⁾

No doente com FQ a determinação da variabilidade dos parâmetros espirométricos após a broncodilatação não tem demonstrado interesse, existindo controvérsia sobre a utilidade de broncodilatadores, cujos mecanismos de ação parecem diferir em relação a outras patologias.⁽⁹⁷⁾ Miles Weinberger⁽⁹⁹⁾ sugere que o aumento de reatividade da via aérea, documentada em doentes com FQ, tem mediação vagal e resulta dos danos da via aérea causados pela doença pulmonar. A reatividade na FQ na ausência de asma parece ser mediada por mecanismos fisiológicos colinérgicos anormais associada aos danos da via aérea. Não existem evidências claras de que tratar a reatividade da via aérea seja clinicamente muito relevante. Apesar de alguns doentes com FQ apresentarem hiperreactividade brônquica,⁽⁹⁷⁾ a medição objetiva por espirometria não acrescenta informação de valor no acompanhamento clínico da doença.⁽⁹⁷⁾

Em resumo

Existe maior prevalência de perturbações respiratórias do sono em doentes com FQ, mas os factores de risco e a sua caracterização ainda não estão completamente claros na população pediátrica.

É importante esclarecer melhor a relação entre a evolução da doença e as suas complicações e a perturbação respiratória do sono, para estabelecer linhas de intervenção precoce que possibilitem a melhoria da prestação de cuidados a estes doentes e da sua qualidade de vida.

4 Objetivos e hipóteses de trabalho

4.1 Objetivo geral

Contribuir para a determinação de indicadores de gravidade de perturbação do sono numa população pediátrica com FQ;

Determinar a incidência de perturbação respiratória de sono numa população pediátrica com FQ;

Objetivo específicos:

- Identificar a presença e o perfil de alterações respiratórias do sono em doentes com FQ em idade pediátrica.
- Identificar os parâmetros espirométricos que se associam a alterações respiratórias durante o sono como potenciais indicadores de gravidade (FEV_1 , FEF_{25-75} , FEV_1/FVC) e SpO_2 diurna, avaliados por espirometria e oximetria de pulso.

4.2 Hipóteses

- I. Existe perturbação respiratória do sono em crianças e adolescentes com FQ;
- II. As alterações do sono associam-se com a gravidade da doença expressa como perturbação dos índices espirométricos.

5 Desenho do estudo e População

5.1 Desenho do estudo

Foi realizado um estudo observacional, descritivo e transversal de uma população pediátrica com o diagnóstico de FQ, seguida no Centro Especializado de FQ do Departamento de Pediatria do Hospital de Santa Maria (HSM).

5.2 População

No Centro Especializado de FQ do Departamento de Pediatria do HSM encontram-se em seguimento ativo 58 doentes pediátricos.

Durante as consultas periódicas de vigilância foram contactadas as crianças com idades compreendidas entre os 6 e os 18 anos e 364 dias, em número de 45, independentemente do estadio da doença ou de terem queixas relacionadas com o sono.

5.3 Critérios de Inclusão

Foram incluídas as crianças que apresentavam:

- Diagnóstico de Fibrose Quística
- Idade entre 6 e 18 anos e 364 dias
- Capacidade de realizar provas de espirometria fiáveis
- Estabilidade clínica superior a um mês
- Assinatura do consentimento e assentimento informados (Anexo I e II)

5.4 Critérios de Exclusão

Foram excluídos os doentes submetidos a ventilação não invasiva, oxigenoterapia ou com terapêutica antidepressiva. A presença de doenças neuromusculares, de alterações craniofaciais major ou cardiopatia congénita significativa foram também motivos de não inclusão no estudo. Os doentes que não tinham capacidade de realizar espirometria fiável e reprodutível também foram excluídos.

6 Material e Métodos

6.1 Colheita de dados

O estudo foi realizado entre os meses de Fevereiro e Outubro de 2013, no Centro Pediátrico de Estudos da Função Respiratória, Sono e Ventilação do HSM.

Durante esse período os doentes e cuidadores foram contactados e informados sobre o conteúdo do estudo, sendo solicitada a sua participação voluntária. Os responsáveis dos doentes assinaram um consentimento informado e os doentes com idade superior a 6 anos um assentimento informado. (Anexos I e II)

Foi consultada a base de dados da consulta de FQ para recolha de dados sobre genótipo e idade de diagnóstico. Todos os outros dados demográficos foram recolhidos na altura do estudo (Tabela 3).

Tabela 3 Variáveis demográficas

Demográficas	Laboratoriais
Idade atual (anos)	Genótipo
Idade no diagnóstico (meses)	
Género	
IMC	
Altura	
Peso	
Sexo	
Raça	

Os estudos polissonográficos e de espirometria foram realizados num período de estabilidade clínica não inferior a 1 mês, sendo reagendados sempre que necessário para o cumprimento desta regra.

A estabilidade clínica, baseada na consulta prévia à marcação do estudo do sono com médico responsável, foi definida pela existência de secreções em volume e características habituais, manutenção da progressão ponderal ou ausência de perda de peso e se não existia sensação de aumento do cansaço.

Os dados recolhidos foram registados numa base de dados Excel® construída especificamente para este estudo.

6.2 Questionário de sono

No momento da realização do estudo do sono foi solicitado aos pais das crianças que respondessem ao questionário de avaliação de perturbação respiratória, habitualmente utilizado no Laboratório Pediátrico de Sono (LPS) do HSM (Anexo III).

Este questionário foi desenvolvido com base no Pediatric Sleep Questionnaire ⁽¹⁰⁰⁾ e no Sleep Apnea Questionnaire ⁽¹⁰¹⁾ e inclui perguntas sobre os sinais e sintomas habitualmente associados a perturbação respiratória do sono.

6.3 Oximetria diurna

A avaliação da oximetria de pulso em vigília, aqui considerada como a SpO₂ basal, foi feita utilizando um aparelho Nonin®7500. Foi registado o valor de SpO₂ obtido após registo de uma curva pletismográfica estável durante 1 minuto. ⁽⁹²⁾

6.4 Polissonografia

Estudo poligráfico do sono noturno:

Foi realizada uma PSG (SomnoScreen Plus TM Domino Software – versão 2.3.1), durante uma noite, num período mínimo de 8 horas.

Foram incluídos os seguintes registos:

Colocação de eléctrodos de avaliação neurofisiológica (45)

Electroencefalograma

O posicionamento dos eléctrodos de EEG foi efectuado de acordo com o Sistema Internacional 10-20 ⁽¹⁹⁾

Os eléctrodos de referência utilizados foram M1 e M2, colocados respetivamente na mastóide esquerda e direita.

Foram utilizadas três derivações:

- C3-M2
- F3-M2
- O1-M2
- C4-M1
- F4-M1
- O2-M1

Electrooculograma

Foram colocadas duas derivações:

- EOG1-M2, em que E1 foi colocado 1cm abaixo e para o lado do canto externo do olho esquerdo
- EOG2-M1, em que E2 foi colocado 1cm acima e para o lado do canto externo do olho direito

Electromiograma

Mento

Foram colocados três eléctrodos:

- Um eléctrodo na linha média do mento, cerca de 1cm acima do rebordo da mandíbula
- Um eléctrodo acima do rebordo inferior da mandíbula, dois centímetros para a direita da linha média
- Um eléctrodo acima do rebordo inferior da mandíbula, dois centímetros para a esquerda da linha média

Pernas

- Foram colocados dois eléctrodos longitudinalmente, separados por 2 a 3cm, sobre o músculo tibial anterior, em ambas as pernas.

Sensores de eventos respiratórios

Fluxo

Foi utilizado um sensor térmico oronasal, colocado sobre o lábio superior, com um sensor para cada narina e um sensor oral.

Esforço respiratório

Para detecção de esforço respiratório foram colocadas duas bandas piezoeléctricas:

- Banda torácica: colocada abaixo da linha intermamilar, justa mas sem limitar os movimentos respiratórios.

- Banda abdominal: colocada ao nível da cicatriz umbilical, justa mas sem limitar os movimentos respiratórios.

Saturação de oxigénio

Foi utilizada oximetria de pulso, com sinal a 3 segundos. O oxímetro foi colocado no primeiro dedo da mão esquerda e a sua fixação reforçada com adesivo.

Sensor de posição corporal

Utilizado um sensor com saída analógica.

6.4.1 Definição de eventos

O estadiamento do sono foi efectuado manualmente, em épocas de 30 segundos, de acordo com os critérios de Rechtschaffen and Kales⁽¹⁰²⁾.

A classificação dos estadios do sono e dos eventos associados foi efetuada de acordo com as recomendações da American Academy of Sleep Medicine, publicadas em 2007 e revistas em 2012.⁽⁴⁵⁾

6.4.2 Estadiamento de sono

Vigília

Considerou-se vigília quando mais de 50% da época em análise apresentava ritmo α (atividade cortical entre 8 e 12 ciclos por segundo). Na ausência desta, pestanejo a uma frequência de 0,5-2Hz, movimentos de leitura dos olhos ou movimentos rápidos dos olhos associados a tónus muscular normal ou aumentado foi considerado como estadio de vigília.

Estadio N1

Quando se registava um dos seguintes eventos:

- Atividade na faixa de 4-7Hz, com frequências mais lentas 1 a 2Hz relativamente à vigília;
- Movimentos lentos dos olhos;
- Ondas do vértex;
- Atividade rítmica teta (atividade cortical entre 4 e 8 ciclos por segundo) anterior;
- Hiperssincronia hipnagógica: surtos paroxísticos de ondas lentas generalizadas, síncronas e simétricas, de altas voltagens, cuja duração é de 2-8 segundos;
- Atividade rítmica difusa a 3-5HZ.

Estadio N2

Quando se registava um ou dois dos seguintes elementos:

- Presença de complexos K não associados com despertares;
- Um ou mais fusos de sono.

Estadio N3

Quando 20% ou mais da época analisada correspondia a atividade de ondas lentas: frequência 0,5-2Hz e amplitude superior a 75 μ V.

Estadio REM

Nas épocas que incluíam todos os aspectos seguintes:

- EEG de baixa amplitude, com frequências variáveis;
- Diminuição acentuada do tónus do mento;
- Movimentos rápidos dos olhos.

Despertares

Sempre que se verificou uma modificação abrupta da frequência do EEG durante pelo menos 3 segundos, com pelo menos 10 segundos de sono estável precedendo a modificação. A classificação de um despertar durante sono REM implicava o aumento do tónus muscular do mento, durante pelo menos 1 segundo.

Eventos respiratórios

Apneia obstrutiva

Quando se apresentavam todos os seguintes aspetos:

- Redução superior a 90% do sinal do termistor durante mais de 90% do tempo do evento, quando comparado com a amplitude de base;
- Evento associado a esforço respiratório;
- Duração do evento de pelo menos dois ciclos respiratórios, de acordo com o determinado pelo ritmo de base.

Apneia central

Quando se registava ausência de fluxo oral e nasal, de esforço respiratório e de um dos seguintes aspectos:

- Duração do evento 20 segundos ou mais
- Duração do evento de pelo menos dois ciclos respiratórios, de acordo com o determinado pelo ritmo de base e associado a um despertar, acordar ou dessaturação maior ou igual a 3%.

Apneia mista

Quando existe ausência do esforço inspiratório na porção inicial do evento, seguido de um recomeço do esforço inspiratório na segunda porção do evento e existiam ambos os seguintes aspectos:

- Diminuição superior a 90% do sinal do termistor durante mais de 90% do tempo do evento, quando comparado com a amplitude de base;
- Duração do evento de pelo menos dois ciclos respiratórios, de acordo com o determinado pelo ritmo de base.

Hipopneia

Registou-se a sua presença quando se verificaram todas as seguintes alterações:

- Diminuição igual ou superior a 30% da cânula nasal;
- Duração do evento de pelo menos dois ciclos respiratórios, de acordo com o determinado pelo ritmo de base;
- Diminuição do sinal durante mais de 90% do tempo do evento, quando comparado com a amplitude de base;
- O evento associava-se a despertar ou dessaturação maior ou igual a 3%.

Dessaturação

Diminuição da SpO₂ igual ou superior a 3%. Foi considerado como alteração significativa se se verificava uma frequência superior a 3/h, ou SpO₂ média inferior a 94%.

O IAH foi calculado dividindo o número de eventos pela duração do período total de sono, sendo considerado positivo um índice superior a um por hora.

Frequência cardíaca

A frequência cardíaca foi obtida através de ECG de 2 derivações. Foi quantificada em número de batimentos por minuto (bpm).

6.4.3 Parâmetros avaliados

Os parâmetros de sono avaliados foram:

- Tempo total de sono (TST);
- Latência de sono (LS);
- Latência de REM (LREM);
- Eficiência de sono (ES);
- Percentagens de sono REM e dos estádios N1, N2 e N3;
- Vigília após o início do sono(VPS);
- Presença de ressono;
- Número de despertares;
- Índice de despertares (ID);
- SpO₂ média;
- SpO₂ mínima;
- Índice de dessaturação (IDO);
- Índice de apneia/hipopneia (IAH);
- Tempo com SatO₂<90%.

Estes parâmetros permitem avaliar a duração e fragmentação do sono, a presença de alterações da macroestrutura do sono e de eventos respiratórios ou de alterações da oximetria de pulso.

No início de cada exame foi realizada a biocalibração de todos os sinais.

6.5 Medição de CO₂ Transcutâneo

A medição de TcCO₂ foi realizada com o aparelho SENTEC® digital versão V-STAT 2.02, calibrado sempre antes de qualquer ligação. O eletrodo foi colocado no lóbulo da orelha, fazendo um registo contínuo durante o período do estudo, sendo a curva de tendência analisada no dia seguinte. Considerou-se o limite superior da normalidade de 45mmHg.

6.6 Espirometria

O doente realizou espirometria na manhã seguinte à PSG ou foram analisados os valores espirométricos no caso de serem referentes a medições inferiores a 1 mês, sem agudização.

Foram registadas curvas débito volume recorrendo ao pneumotacografo Jaeger Master Screen PFT® – Viasys Healthcare, Germany, versão 5.3.0, calibrado diariamente de acordo com as recomendações da ATS/ERS ⁽⁸³⁾ ⁽¹⁰³⁾

As curvas débito-volume foram realizadas respeitando os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade, sendo registado o melhor valor de acordo com as orientações ATS/ERS. ⁽¹⁰⁴⁾

Critérios de aceitabilidade:

Devem obter-se 3 curvas aceitáveis que cumpram rigorosamente todos os seguintes critérios:

➤ **Manobras livres de artefactos**

- Sem tosse ou obstrução ao fluxo no primeiro segundo da manobra;
- Sem término precoce e abrupto da expiração;
- Sem encerramento da glote;
- Sem fugas de ar;
- Sem obstrução bucal;
- Sem evidências de inspiração extra durante a manobra;

➤ **Início manobra expiratória satisfatória**

- Início satisfatório, sem hesitação ou volume de extrapolação superior a 5% da FVC ou 0,150L, o que for maior;
- Tempo de demora a atingir o PEF < 120 ms
- Expiração satisfatória
 - Para crianças com mais de 10 anos a duração da expiração deve ser igual ou superior a 6 segundos ou com um plateau de 1seg pelo menos. Entre os 6 e os 10 anos a expiração deve ser superior a 3 segundos;

Critérios de interrupção da prova

- existência de tonturas, vômitos.

Critérios de reprodutibilidade

- Devem obter-se 2 curvas reprodutíveis:
 1. Os dois valores mais elevados de FVC não devem variar mais de 150ml entre eles;

2. Os dois maiores valores de FEV₁ não devem variar mais de 150ml entre eles;
3. Deve-se escolher curva com maior soma FVC e FEV₁ tendo em conta os critérios de aceitabilidade;
4. Para FVC < 1L estes valores são de 100ml.

Procedimento para realização de exame:

- Medição saturação de pulso basal;
- Preparação do doente:
 - Questionário informal: doenças recentes, medicação;
 - Dados antropométricos: pesar e medir o doente descalço;
- Lavar as mãos;
- Montagem de componentes do exame;
- Ensino e demonstração do exame ao doente;
- Posicionamento correto do doente, com o pescoço em ligeira hiperextensão, pinça nasal e boca no bucal com os lábios bem selados e sem a língua a ocluir;
- Indicação para manter respiração em volume corrente durante pelo menos 3 ciclos respiratórios;
- Realização da manobra forçada:
 1. Inspiração máxima desde FRC a TLC;
 2. Expiração rápida e com a máxima força, sem a mínima hesitação;
 3. Atingimento de critérios de fim de expiração forçada, mantendo a posição vertical;
 4. Procedimentos para uma inspiração máxima e rápida até TLC;
 5. Respiração em volume corrente;
- Repetição e demonstração de instruções, se necessário;
- Realização de 3 a 8 manobras, verificando a reprodutibilidade entre as mesmas. Em crianças podem realizar-se até 15 manobras, se não se alcançar reprodutibilidade antes;
- No final do estudo, o técnico regista se o doente conseguiu realizar as manobras e se os critérios de aceitabilidade e reprodutibilidade foram cumpridos ou se ocorreram fenómenos relevantes como tosse ou broncoespasmo.

Parâmetros selecionados para análise:

- Capacidade Vital Forçada (FVC)
- Volume expiratório máximo no primeiro segundo (FEV₁)
- Débitos expiratórios forçados entre 25 e 75 % da FVC (FEF₂₅₋₇₅)
- A partir destes índices foi valorizada a razão FEV₁/FVC

Interpretação da espirometria

Os parâmetros espirométricos destes estudo foram calculados de acordo com as equações adoptadas pelo laboratório pediátrico de função respiratória, *Zapletal* para idade entre os 4 e 18 anos e as *ECC93* para os doentes com idade iguais ou superiores a 18 anos, tendo em conta o sexo, idade, peso e altura dos doentes.

Para apreciação dos valores espirométricos foram ainda utilizadas as equações da iniciativa *growinglungs.org.uk*, na conversão dos valores obtidos para *z-scores*, com consideração dos valores entre +1,64 e -1,64, como valores de normalidade. ⁽⁸⁴⁾

O valor de FEV₁ foi definido para estratificar 5 grupos de análise de acordo com a classificação de gravidade de obstrução recomendada pela ATS/ERS ⁽⁸³⁾

Tabela 4 Classificação gravidade de obstrução

Grupos	Valor de FEV ₁	Classificação
Grupo 1	≥ 70%	Ligeiro
Grupo 2	60-69%	Moderado
Grupo 3	50 – 59%	Moderado a grave
Grupo 4	35-49%	Grave
Grupo 5	<35%	Muito grave

Adaptado: V. Brusasco ⁽⁸³⁾

6.7 Variáveis em estudo

Tabela 5 Variáveis do sono e função respiratória

Variáveis Sono	Variáveis Respiratórias do sono	Variáveis Função Respiratória
Eficiência sono (EF)	Índice dessaturação noturna (IDO)	FEV ₁
Latência Sono (LS)	Saturação O ₂ mínima (SpO ₂ min)	FEF ₂₅₋₇₅
Latência REM (LR)	Saturação O ₂ máxima (SpO ₂ max)	FEV ₁ /FVC
Índice de despertar (ID)	Saturação O ₂ Média (SpO ₂ med)	Saturação O ₂ vigília
Tempo N1 (%) (N1%)	Índice de dificuldade respiratória (IDR)	
Tempo N2 (%) (N2%)	CO ₂ mínimo (CO ₂ min)	
Tempo N3 (%) (N3%)	CO ₂ máximo (CO ₂ max)	
Tempo REM (%) (REM%)	CO ₂ Mediana (CO ₂ medi)	
Movimentos periódicos	Índice Apneia/hipopneia (IAH)	
Tempo total Sono (TTS)	Tosse	
	Ronco	
	Respiração paradoxal	

6.8 Valores normativos de referência

6.8.1 Polissonografia

Apesar da existência de diversos estudos para estabelecer valores normativos em pediatria para orientação na interpretação e avaliação da arquitetura do sono, estes ainda não estão internacionalmente normalizados, pelo que para orientação na avaliação deste trabalho foram considerados os valores referenciados por Beck et al ⁽²¹⁾, que teve por base alguns estudos sendo o principal o de Montgomery-Downs ⁽¹⁴⁾, por ser até à presente data o que inclui uma amostra maior e mais representativa da população pediátrica. (Anexo IV)

A análise foi realizada por 2 grupos etários, acima e abaixo dos 10 anos, por ser uma das referências dos autores acima citados, como linha de corte para alguns dos valores normativos. Esta divisão contempla as diferenças nas características do sono na transição para a adolescência.

Os estudos foram lidos sempre pela mesma pessoa para evitar variabilidade interpessoal.

A tosse noturna não foi objetivamente estudada ou quantificada, apenas se registou a sua presença.

6.9 Tratamento estatístico dos dados

Para a análise dos dados relativos à caracterização dos doentes foram utilizadas estatísticas descritivas, nomeadamente médias, medianas e desvio padrão (dp) para variáveis métricas, frequências absolutas e relativas (%) para variáveis categoriais. O intervalo de confiança foi de 95%.

As associações dicotómicas entre duas variáveis numéricas foram determinadas através dos coeficientes de correlação de Pearson, conforme apropriado.

A amostra foi também agrupada por grupo etário, género e pela divisão de normalidade e não normalidade do parâmetro FEV₁ recalculado para z-scores através das equações referenciadas em www.growinglungs.org.uk. Para a associação das variáveis por grupos utilizou-se o teste não paramétrico de Mann-Whitney, sempre que o pressuposto da normalidade não se verificou.

Para comparar as variáveis de SpO₂ em vigília e durante o sono foi utilizado o teste T de Student para amostras emparelhadas.

Na associação entre as variáveis ordinais do questionário e as variáveis numéricas do estudo polissonográfico foi utilizado o teste de Kolmogorov-Smirnov.

Foi considerado um nível de significância de 5%.

O tratamento estatístico dos parâmetros estudados foi realizado utilizando o software de análise estatística SPSS® 21.0 (Statistical Package for the Social Sciences, Chicago, IL).

7 Aspectos éticos

A realização do estudo foi precedida pela obtenção de consentimento informado pelos pais das crianças, a quem foi fornecido um texto de explicação do projeto (Anexo I). Foram esclarecidas de imediato todas as dúvidas apresentadas. Foi também entregue a cada criança um assentimento informado e esclarecidas quaisquer dúvidas no momento. (Anexo II)

O estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde e autorizado pela Diretora Clínica, Prof. Doutora Maria do Céu Machado, do CHLN. (AnexoV).

O resultado das PSG foi comunicado aos médicos da Consulta de FQ pediátrica, a quem foi entregue o respectivo relatório. Os resultados foram comunicados aos pais/curadores de todas as crianças envolvidas no estudo.

8 Resultados

8.1 Dados demográficos

Na consulta pediátrica de FQ do HSM são seguidos 58 indivíduos dos quais 45 com idade compreendida entre os 6 e os 18 anos e 364 dias.

Foram incluídos 33 doentes de raça caucasiana, 16 (48,5%) do sexo masculino, com idade média de 12,27 (dp3) anos e mediana de 12 anos, sendo que a idade média de diagnóstico foi de 28,33(dp35,62) meses e mediana de 11 meses (tabela 6). Doze doentes não participaram: 8 recusaram a participação e 4 foram excluídos por não cumprirem critérios para inclusão no estudo (2 por oxigenioterapia e ventilação, 1 por não ter diagnóstico confirmado e outro por instabilidade clínica durante o período de recolha de dados).

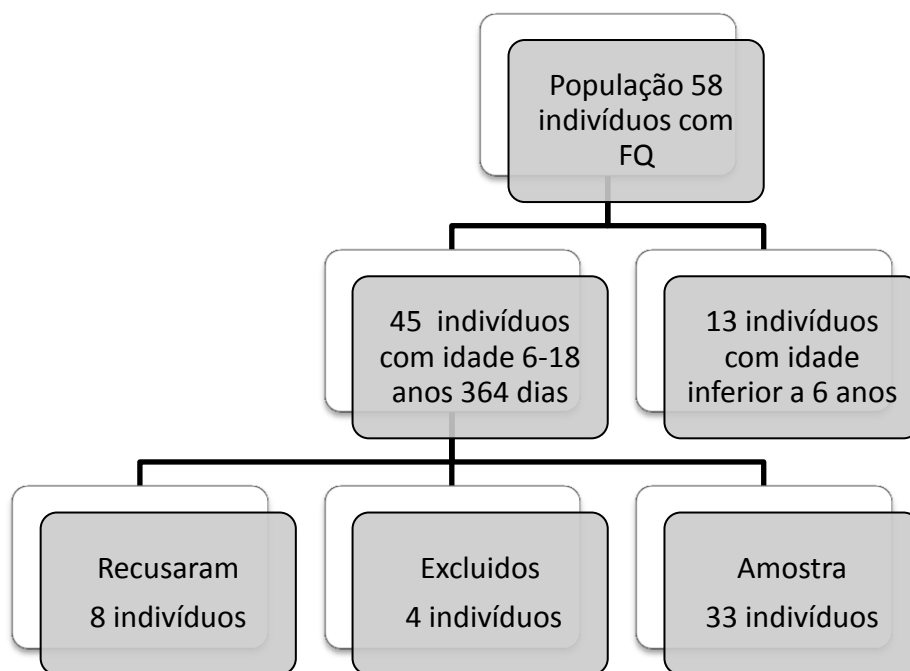


Figura 1 Distribuição da população

A média do índice de massa corporal (IMC) é de 17,92% (dp2,86) e mediana de 18,67%. A média de z-scores de IMC é de -0,35 (dp0,78) e mediana de -0,43 (tabela 6).

Tabela 6 Dados demográficos

	Média	Mediana	Desvio Padrão
Idade	12,27 anos	12 anos	3 anos
Idade diagnóstico	28,33 meses	11 meses	35,62meses
IMC %	17,92%	18,67%	2,86%
IMC Z	-0,35	-0,43	0,78

Vinte e um (63,6%) indivíduos são homocigóticos para a mutação Delf508, sendo as restantes mutações apresentadas na tabela 7.

Pela pequena dimensão da amostra, heterogeneidade e escassez de eventos registados não feita a análise estatísticas dos dados de mutações.

Tabela 7 Distribuição de mutações

Mutações	N	%
DF508_DF508	21	63,6
3272-26A-G_3007d	1	3,0
DF508_3886insA	1	3,0
DF508_A561E	1	3,0
DF508_I507del	1	3,0
DF508_L206W	1	3,0
DF508_R1066C	2	6,1
DF508_R334W	4	12,1
R1066C_ni	1	3,0

8.1 Resultados do questionário

Foi aplicado o questionário de sintomas associados ao sono habitualmente utilizado no Laboratório Pediátrico do Sono do HSM, descrevendo-se agora os dados obtidos:

8.1.1 Distúrbios respiratórios do sono

Verificamos que mais de metade tem dificuldade em adormecer (57,6%) e acorda mais de duas vezes por noite (57,6%) (Tabela 8).

Quase metade dos doentes refere dificuldade em respirar durante o sono (45,5%), sendo que mais de 50% da amostra refere que ressona (57,6%), pára de respirar durante o sono (87,9%) e que respira pela boca durante o dia (63,7%). Quase todos os indivíduos referem sudorese noturna (90,9%)(Tabela 8).

Tabela 8 Queixas respiratórias de sono

Variável questionário	Não	Sim
Dificuldade em adormecer n (%)	14(42,4%)	19(57,6%)
Acorda mais de 2 vezes durante a noite n (%)	14(42,4%)	19(57,6%)
Dificuldade em respirar durante o sono n (%)	18(54,5%)	15(45,5%)
Ressona n (%)	14(42,4%)	19(57,6%)
Pára de respirar durante o sono n (%)	4(12,1%)	29 (87,9%)
Respira pela boca n (%)	12(36,4%)	21(63,6%)
Transpira durante o sono n (%)	3(9,1%)	30(90,9%)

8.1.2 Sintomas diurnos relacionados com perturbação do sono

A tabela 9 pretende descrever a presença de sintomas diurnos relacionados com perturbação do sono. Verifica-se que mais de metade não apresenta queixas muito significativas, sendo a dificuldade de concentração referida com maior frequência (39,4%).

Tabela 9 Sintomas diurnos

Variável questionário	Sim	Não
O(a) seu filho(a) tem mais de 3 vezes por semana:		
- Cefaleias matinais n (%)	2(6,1%)	31(93,9%)
- Irritabilidade n (%)	9(27,3%)	24(72,7%)
- Sono excessivo durante o dia n (%)	4(12,1%)	29(87,9%)
- Dificuldade de concentração n (%)	13(39,4%)	20(60,6%)

8.1.3 Parassónias

Na análise das variáveis comportamentais do questionário verificamos que mais de metade da amostra refere somnilóquia (54,5%) (Tabela 10). As restantes variáveis não apresentam valores relevantes. De referir que a somniloquia é segundo a classificação *-International Classification of Sleep Disorders* ⁽¹⁰⁵⁾, um sintoma isolado relacionado com o sono e não uma parassónia, tendo sido incluída nesta análise para maior facilidade de exposição.

Tabela 10 Parassónias

Variável questionário	Sim	Não
O(a) seu filho(a) alguma vez:		
Falou durante o sono? n (%)	18(54,5%)	15(45,5%)
Andou durante o sono? n (%)	4(12,1%)	29(87,9%)
Teve pesadelos? n (%)	8(24,2%)	25(75,8%)
Teve terrores noturnos? n (%)	2(6,1%)	31(93,9%)

8.2 Resultados Polissonográficos

8.2.1 Estrutura do sono

O tempo total de sono apresenta uma média de 6,70h (dp0,59). Encontrou-se uma eficiência de sono reduzida, média de 79,91% (dp10,98), e uma latência de sono aumentada, cujo valor médio é de cerca de 37 minutos (dp33,07). A latência de REM está normal, com uma média de 143,39 minutos (dp80,09). Verificou-se uma vigília pós sono média de 65,65 minutos (dp39,54), bastante elevada (Tabela 11).

Tabela 11 Arquitetura do sono

	Média	Desvio padrão	Mediana	Máximo	Mínimo	Amplitude
TTS (h)	6,70	0,59	6,85	8,61	4,64	3,96
ES(%)	79,91	10,98	81,30	99,00	57,00	42,00
LS(min)	37,95	33,01	27,00	139,00	3,00	136,00
V(min)	103,61	53,84	92,00	250,00	30,00	220,00
VPS(min)	65,65	39,54	64,00	169,00	3,00	166,00
LR(min)	143,39	80,09	120,00	357,00	55,00	302,00

No que diz respeito à estrutura do sono verificamos que o estadio N1 encontra-se discretamente aumentado, com uma média de 5,88% (dp5,40), sendo que a duração média dos estadios N2 e N3 foram respectivamente 48,38% (dp8,18) e 26,40% (dp7,84), dentro de valores normais. O estadio REM apresentou uma média de 19,32% (dp6,34) no limite inferior do normal (Tabela 12).

Tabela 12 Microestrutura do sono

	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude
N1%	5,88	5,40	4,90	1,20	24,40	23,20
N2%	48,38	8,18	46,70	32,80	65,90	33,10
N3%	26,40	7,84	26,20	7,20	46,30	39,10
REM%	19,32	6,34	20,40	5,80	28,30	22,50

O número e o índice de despertares encontra-se também dentro da normalidade com uma média e desvio padrão respectivamente de 33,94 (dp14,44) e 5,00/h (dp2,39) (Tabela 13).

Tabela 13 Despertares

	Média	Mediana	Desvio padrão	Amplitude	Mínimo	Máximo
Despertares (n)	33,94	31,00	14,44	54	7	61
Índice despertares (/h)	5,00	4,40	2,39	10,3	1,5	11,8

Não se registam movimentos anormais dos membros, sendo o valor médio do índice de movimentos periódicos das pernas de 0,90 (dp2,24).

8.2.2 Eventos respiratórios do sono

Foi registado um índice de apneia hipopneia médio de 0,60/h (dp0,90), não se tendo verificado eventos respiratórios muito significativos. Não foram identificadas apneias centrais ou mistas em nenhuma das crianças, apenas duas crianças (6,06%) apresentaram 1 apneia obstrutiva. Apesar de não se verificarem eventos respiratórios significativos, registou-se um valor médio de limitação de fluxo de 44,9 (dp38,7) e um índice de dificuldade respiratória médio de 6,6 (dp5,2), que são ligeiramente elevados (Tabela 14). O valor limite estabelecido para o índice de dificuldade respiratória adoptado segundo *Shirmrit Uliel* é de 5 por hora.⁽¹⁰⁶⁾

Tabela 14 Eventos respiratórios

	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude
IAH(/h)	0,60	0,90	0,30	0,00	4,40	4,40
LF (N)	44,9	38,70	35,00	1,00	157,00	156,00
IDR (/h)	6,6	5,20	5,30	0,10	23,20	23,10

O valor médio da saturação de O₂ em vigília foi de 97% (dp1,10). Verificou-se que a saturação média de oxigénio durante o sono era normal (95% (dp2,70)) mas o valor mínimo de saturação de O₂, 89% (dp4,10), era inferior ao esperado. A percentagem de tempo com SpO₂ abaixo de 90%, foi muito baixa, dentro de valores normais. O valor médio do índice de dessaturação de noturna foi 2,36/h (dp2,40), estando dentro dos valores da normalidade, abaixo de 3/h (Tabela 15). (45)

Tabela 15 Saturação de oxigénio

	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude
SpO₂ Média (%)	95,00	2,70	96,00	82,00	98,00	16,00
SpO₂ Mín (%)	89,00	4,10	90,00	78,00	95,00	17,00
IDO (/h)	2,36	2,40	1,90	0,00	8,70	8,70
Tempo SpO₂ entre 80-89% (min)	1,75	6,80	0,00	0,00	34,00	34,50
SpO₂ vigília (%)	97,00	1,10	97,00	95,00	99,00	4,00

O valor médio da mediana de TcCO₂ foi de 41,20 (dp8,01) e o valor máximo de 45,30 (dp 5,19), enquadrando-se dentro dos valores de normalidade (Tabela 16).

Tabela 16 CO₂ Transcutâneo

	Média	Desvio padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude
CO₂ mediano (mmHg)	41,20	8,00	40,00	23,00	77,00	54,00
CO₂ máximo (mmHg)	45,30	5,10	44,20	37,70	59,30	21,60
CO₂ mínimo (mmHg)	31,80	6,40	32,50	19,90	44,00	24,10

Durante a PSG 17 (51,5%) doentes tiveram tosse noturna, 29 (87,9%) respiração paradoxal e 8 (24,2%) roncopatia (Tabela 17).

Tabela 17 Frequências de outros eventos noturnos

	Tosse		Respiração Paradoxal		Roncopatia	
	Frequência	%	Frequência	%	Frequência	%
Sim	17	51,5	29	87,9	8	24,2
Não	16	48,5	4	12,1	25	75,8

8.3 Resultados polissonográficos por grupo etário

8.3.1 Estrutura do sono por grupo etário

Os valores da arquitetura do sono foram estratificados por grupo etário (grupo 1 - >10 anos/ grupo 2 - ≤10 anos), tendo como valor de corte os 10 anos, atendendo à entrada na adolescência e às alterações de sono nesta fase.

O grupo mais jovem tem um tempo total de sono médio de 6,9h (dp0,82), uma latência de sono normal (média 23,55min (dp23,12) e uma eficiência de sono (81,86% (dp5,69)) diminuída mas superior ao grupo 2. No grupo etário superior a 10 anos verificamos um tempo total de sono de 6,67h(dp39,54), menor eficiência de sono (78,93% (dp12,86)) e maior latência de sono (45,16min (dp35,26)); os restantes parâmetros estão dentro de valores normativos adoptados e semelhantes ao grupo mais novo (Tabela 18).

Os valores do grupo mais velho apresentam uma tendência para maior desvio da normalidade dos parâmetros polissonográficos, mas apenas a latência ao sono apresenta diferenças estatisticamente significativas (Teste de Mann-Whitney; p 0,032)(Tabela 18).

Tabela 18 Arquitetura do sono por grupo etário

	Grupo 1 > 10 anos N=22		Grupo 2 ≤ 10 anos N=11		P *
	Média	dp	Média	dp	
TTS (h)	6,67	39,54	6,90	0,82	0,534
ES(%)	78,93	12,86	81,86	5,69	0,693
LS(min)	45,16	35,26	23,55	23,12	0,032
V(min)	110,59	62,22	89,66	28,74	0,375
VPS(min)	65,43	44,29	66,09	29,73	0,866
LR(min)	145,68	92,77	138,82	49,17	0,534

*Teste de Mann-Whitney

Na análise da microestrutura do sono verifica-se que o grupo 1 tem um aumento do estadio N1 (6,68%(dp6,24)), não se verificando outras alterações. Registam-se diferenças significativas para os estadios N2 (p 0,005) e N3 (p0,000), o que está de acordo com as características do sono nos grupo etários referidos (Tabela 19).

Tabela 19 Microestrutura do sono por grupo etário

	Grupo 1 > 10 anos N=22		Grupo 2 ≤ 10 anos N=11		p*
	Média	dp	Média	dp	
N1%	6,68	6,24	4,28	2,71	0,233
N2%	50,95	7,61	43,22	6,97	0,005
N3%	23,67	7,77	31,87	4,56	0,000
REM%	18,66	6,38	20,62	6,36	0,462

*Teste de Mann-Whitney

O número e o índice de despertares encontra-se também dentro da normalidade em ambos os grupos etários, com uma média e desvio padrão respectivamente de 4,81/h (dp1,75) para o grupo mais novo e 5,09/h (dp2,68) para o grupo mais velho.

Tal como na amostra total, o índice de movimentos das pernas não apresenta alterações.

8.3.2 Eventos respiratórios do sono por grupo etário

O índice de apneia hipopneia médio para o grupo 1 foi de 0,67/h (dp1,03) e para o outro foi de 0,46 (dp0,57), discretamente mais baixo. Apesar de em ambos os grupos etários não se verificarem eventos respiratórios significativos, registou-se um número médio de episódios de limitação de fluxo de 46,23 (dp40,22) e um IDR médio de 6,78/h (dp8,75), mais elevados que no grupo mais novo cujas médias são, respectivamente: 42,45 (dp37,75) e 6,3/h (dp4,8). Não se verificam diferenças significativas entre os grupos etários para os eventos respiratórios (Tabela 20).

Tabela 20 Eventos respiratórios por grupo etário

	Grupo 1 > 10 anos N=22		Grupo 2 ≤ 10 anos N=11		p*
	Média	dp	Média	dp	
IAH(/h)	0,67	1,03	0,46	0,57	0,985
LF(N)	46,23	40,22	42,45	37,45	0,611
IDR (/h)	6,78	5,45	6,30	4,80	0,807
SpO₂ Média (%)	94,77	3,26	95,63	1,43	0,486
SpO₂Mín (%)	89,27	4,72	89,63	2,83	0,721
IDO (/h)	2,79	2,54	1,50	1,17	0,154
SpO₂vigília (%)	97,04	1,17	97,0	1,09	0,895
CO₂ mediano (mmHg)	42,54	8,71	38,63	5,92	0,534
CO₂ máximo (mmHg)	46,40	5,79	43,19	2,83	0,317

*Teste de Mann-Whitney

O valor médio da saturação de O₂ em vigília para o grupo 1 foi de 94,77% (dp3,26) e para o grupo 2 de 95,63%(dp1,43). Os valores mínimos de saturação de O₂ são semelhantes para ambos os grupos etários. O valor médio do índice de dessaturação para o grupo 1 foi 2,79/h (dp2,54), e para o grupo 2 de 1,50/h (dp1,17). Apesar de estarem dentro de valores de

normalidade, os valores do grupo mais velho são tendencialmente mais baixos, sem que essa diferença seja estatisticamente significativa (Tabela 20).

Na análise da mesma tabela verificamos que o grupo mais velho apresenta valores de TcCO₂ mais elevados que o grupo mais novo, sem que exista significância estatística.

Na tabela 21 verificamos que o grupo 1 apresenta mais eventos durante a noite, tais como tosse, respiração paradoxal e roncopatia.

Tabela 21 Frequências de outros eventos por grupo etário

	Grupo 1 > 10 anos N=22		Grupo 2 ≤ 10 anos N=11	
Tosse	11	50%	6	54,5%
Respiração paradoxal	20	90,9%	9	81,8%
Ressonar	5	22,7%	3	27,3%

8.4 Resultados polissonográficos por género

8.4.1 Estrutura do sono por género

Na estratificação por género dos valores da arquitetura do sono, o grupo masculino tem um tempo total de sono médio de 6,60h (dp1,21), uma latência de sono média (40,88min (dp40,57) e latência ao REM (174,60min (dp99,20)) aumentadas e ES (76,10% (dp13,20)) reduzida. No género feminino verificamos um tempo total de sono de 6,80h (dp39,50), maior eficiência de sono (83,40% (dp7,00)) e menor latência ao sono (35,20min (dp24,90)); os restantes parâmetros estão dentro de valores normativos adoptados e semelhantes ao grupo masculino. Os valores do sexo masculino apresentam maior tendência para desvio dos parâmetros polissonográficos relativamente à normalidade. Verifica-se diferença significativa entre sexos na vigília noturna, maior nos rapazes (Tabela 22).

Tabela 22 Arquitetura do sono por género

	Masculino N=16		Feminino N=17		p*
	Média	dp	Média	dp	
TTS (h)	6,60	1,20	6,80	0,70	0,557
ES(%)	76,10	13,20	83,40	7,00	0,102
LS(min)	40,80	40,50	35,20	24,90	0,901
V(min)	123,90	68,90	84,40	23,20	0,110
VPS(min)	83,00	45,90	49,20	23,70	0,017
LR(min)	174,60	99,20	114,00	41,20	0,110

*Teste de Mann-Whitney

Na análise da microestrutura do sono verifica-se que o sexo masculino tem um aumento do estadio N1 (6,95%(dp7,25)), não se verificando outras diferenças significativas entre os grupos (Tabela 23).

Tabela 23 Microestrutura do sono por género

	Masculino N=16		Feminino N=17		p*
	Média	dp	Média	dp	
N1%	6,95	7,25	4,87	2,63	1,0
N2%	49,25	7,73	47,55	8,73	0,510
N3%	25,89	8,78	26,89	7,09	0,657
REM%	17,88	6,24	20,67	6,31	0,270

*Teste de Mann-Whitney

O número e o índice e despertares encontram-se também dentro da normalidade em ambos os géneros.

Tal como na amostra total, o índice de movimentos das pernas não apresenta alterações.

8.4.2 Eventos respiratórios do sono por género

O índice de apneia hipopneia médio para o sexo masculino foi de 0,62/h (dp1,10) e para o sexo feminino de 0,59/h (dp0,70), muito semelhantes. Apesar de em ambos os grupos não se verificarem eventos respiratórios significativos, registou-se um valor médio de índice de dificuldade respiratória de 6,56/h (dp4,89) no grupo masculino e de 6,30/h (dp4,80) no grupo feminino, discretamente mais baixo, sem que existam diferenças significativas entre sexos para os eventos respiratórios (Tabela 24).

O valor médio e mínimo da saturação de oxigénio em vigília é semelhante em ambos os sexos e dentro da normalidade, o valor mínimo de saturação de oxigénio apresenta valores inferiores ao esperado em ambos os sexos. Apesar de o índice de dessaturação de O₂ estar dentro de valores de normalidade, o valor do grupo masculino é tendencialmente mais elevado. O mesmo ocorre para a medição de TcCO₂, que apresenta valores mais elevados no grupo masculino, sendo o valor médio da mediana de TcCO₂ de 42,87mmHg (dp9,55), o que é normal, e o valor TcCO₂ máximo discretamente acima dos valores normativos (46,44mmHg(dp5,86)). Não existem diferenças significativas entre sexos (Tabela 24).

Tabela 24 Eventos respiratórios por género

	Masculino N=16		Feminino N=17		P*
	Média	dp	Média	Dp	
IAH(/h)	0,62	1,10	0,59	0,70	0,817
LF(N)	45,88	39,32	44,12	39,43	0,873
IDR (/h)	6,56	4,89	6,30	4,80	0,929
SpO ₂ Média (%)	95,43	1,82	94,70	3,49	0,657
SpO ₂ Mín (%)	90,43	2,96	88,41	4,89	0,260
IDO (/h)	2,43	2,65	2,29	2,21	1,000
SpO ₂ vigília (%)	97,18	1,10	96,88	1,16	0,510
CO ₂ mediano (mmHg)	42,87	9,55	39,70	6,14	0,533
CO ₂ máximo (mmHg)	46,44	5,86	44,28	4,38	0,510

*Teste de Mann-Whitney

Na tabela 25 verificamos que em ambos os sexos os eventos associados se distribuem de forma equivalente.

Tabela 25 Frequências de outros eventos por género

	Masculino N=16		Feminino N=17	
Tosse	8	50%	5	52,9%
Respiração paradoxal	15	93,8%	14	82,4%
Ressonar	3	18,8%	5	29,4%

8.5 Resultados polissonográficos por grupo etário e género

8.5.1 Estrutura do sono por grupo etário e género

No cruzamento dos valores por género e idade verificamos que os valores da arquitetura do sono, tais como a eficiência do sono, latência do sono e latência ao REM estão mais alterados nos indivíduos do sexo masculino, de forma mais acentuada no grupo mais velho. No sexo feminino verifica-se redução da eficiência de sono e ligeiro aumento da latência do sono (Tabela 26).

Tabela 26 Arquitetura do sono por grupo etário e género

	Grupo > 10 anos				Grupo ≤ 10 anos				p*
	Masculino N=12		Feminino N=10		Masculino N=4		Feminino N=7		
	Média	dp	Média	dp	Média	dp	Média	dp	
TTS (h)	6,40	1,31	6,90	0,68	6,97	0,89	6,84	0,86	0,860
ES(%)	74,55	14,59	84,17	8,34	81,00	7,55	82,35	4,96	0,345
LS(min)	51,25	41,81	37,85	25,60	9,75	9,91	31,43	25,35	0,058
V(min)	132,17	75,66	84,70	25,91	99,25	41,00	84,14	20,96	0,391
VPS(min)	80,92	50,28	46,85	27,99	89,50	34,53	52,71	17,42	0,109
LR(min)	180,33	110,36	104,10	40,92	157,5	63,85	128,14	40,33	0,293

*Teste de Mann-Whitney

Na análise da microestrutura do sono verificamos que o grupo mais velho, quer seja masculino ou feminino, apresenta alterações de N1, N2 e N3. O REM está diminuído apenas no sexo masculino; só se verificam diferenças significativas para o estadio N3 entre grupos de idade (Tabela 27).

Tabela 27 Microestrutura do sono por grupo etário e género

	Grupo > 10 anos				Grupo ≤ 10 anos				p*
	Masculino N=12		Feminino N=10		Masculino N=4		Feminino N=7		
	Média	dp	Média	dp	Média	dp	Média	dp	
N1%	7,95	8,12	5,15	2,35	3,92	2,13	4,48	3,13	0,674
N2%	51,10	8,04	50,78	7,48	43,70	2,65	42,95	8,79	0,55
N3%	24,14	9,38	23,12	5,74	31,15	3,74	32,28	5,20	0,010
REM%	16,78	6,33	20,93	5,95	21,20	5,32	20,30	7,28	0,468

*Teste de Mann-Whitney

O número e o índice de despertares e índice de movimentos das pernas encontram-se também dentro da normalidade em todos os grupos analisados, verificando-se que os grupos masculinos de ambas as faixas etárias têm tendência a ter maior número de despertares.

8.5.2 Eventos respiratórios do sono por grupo etário e género

Na análise dos eventos respiratórios destaca-se um índice de dificuldade respiratória mais elevado no grupo mais velho feminino, sendo que no grupo mais novo de ambos sexos e nos rapazes mais velhos o valor é semelhante e acima dos valores da normalidade. Não existem diferenças significativas entre grupos (Tabela 28).

Apesar dos valores de saturação estarem dentro de valores da normalidade, os valores de índice de dessaturação noturna do grupo mais velho são tendencialmente mais elevados. Todos os outros valores são semelhantes entre grupos (Tabela 28).

Na análise da tabela 28 verificamos que o grupo mais velho apresenta valores de TcCO₂ mais elevados que o grupo mais novo e mais evidente no sexo masculino, não existindo diferenças significativas entre grupos. Na tabela 29 verificamos que entre os grupos não há diferenças nos eventos respiratórios associados.

Tabela 28 Eventos respiratórios por grupo etário e gênero

	Grupo > 10 anos				Grupo ≤ 10 anos				P*
	Masculino =12		Feminino N=10		Masculino N=4		Feminino N=7		
	Média	dp	Média	dp	Média	dp	Média	Dp	
IAH(/h)	0,69	1,27	0,66	0,73	0,425	0,27	0,48	0,71	0,876
LF(N)	46,25	41,09	46,20	41,38	44,75	39,25	41,14	39,51	0,949
IDR (/h)	6,71	5,07	10,23	11,82	6,10	4,99	6,5	5,23	0,995
SpO ₂ Média (%)	95,00	2,01	94,00	4,35	95,00	1,25	95,00	1,61	0,796
SpO ₂ Mín (%)	90,00	2,69	87,00	6,00	89,00	3,86	89,00	2,41	0,556
IDO (/h)	2,81	2,98	2,76	2,59	1,27	0,51	1,62	1,45	0,537
SpO ₂ vigília (%)	97,00	1,24	97,00	1,15	97,00	0,57	96,00	1,25	0,795
CO ₂ mediano (mmHg)	43,5	11,02	41,4	5,08	41,0	2,16	37,28	7,08	0,746
CO ₂ máximo (mmHg)	47,00	6,73	45,69	4,68	44,77	1,00	42,28	3,20	0,487

*Teste de Mann-Whitney

Tabela 29 Frequências de eventos noturnos por grupo etário e gênero

	Grupo > 10 anos		Grupo ≤ 10 anos	
	Masculino N=12	Feminino N=10	Masculino N=4	Feminino N=7
Tosse	6(50%)	5(50%)	2(50%)	4(57,1%)
Respiração paradoxal	11(91,7)	9(90%)	4(100%)	5(71,4%)
Ressonar	3(25%)	2(20%)	0(0%)	3(42,9)

8.6 Resultados da Espirometria

8.6.1 Análise dos parâmetros espirométricos

Verificamos na análise dos parâmetros espirométricos obtidos que os valores médios percentuais do previsto para o FVC (87,47% (dp17,07)) e a razão FEV₁/FVC (88,29 (dp1,83)) se situam no intervalo da normalidade, enquanto FEV₁ (78,86% (dp19,35)) se encontra reduzido (Tabela 30).

Tabela 30 Parâmetros de espirometria

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude
FVC % prev	87,47	17,07	84,62	50,63	118,18	67,55
FEV ₁ % prev	78,86	19,35	73,10	36,09	120,85	84,76
FEV ₁ /FVC prev	88,29	1,83	88	85,8	92,4	6,61

Na análise dos valores de z-scores verificamos que a FVC (-1,09 (dp1,46)) e a razão FEV₁/FVC (-1,31 (dp1,04)) se situam no intervalo da normalidade e o FEV₁ (-1,76 (dp1,60)) e o FEF₂₅₋₇₅ (-2,06 (dp1,62)) estão reduzidos (Tabela 31).

Tabela 31 Parâmetros de espirometria (z-scores)

	Média	Desvio Padrão	Mediana	Mínimo	Máximo	Amplitude
FVC z	-1,09	1,46	-1,27	-4,30	1,58	5,88
FEV ₁ z	-1,76	1,60	-2,23	-5,15	1,84	6,99
FEV ₁ /FVC z	-1,31	1,04	-1,17	-3,39	0,34	3,72
FEF ₂₅₋₇₅ z	-2,06	1,62	-1,72	-4,99	1,03	6,02

8.6.2 Resultados polissonográficos em relação com valores espirométricos

Tentou-se relacionar os resultados obtidos com a PSG com os níveis de gravidade por valores de FEV₁ (segundo a ATS/ERS), mas devido ao número reduzido de doentes em cada grupo e à sua não homogeneidade com ausência de gravidade significativa, (a maioria dos doentes (78,78%) apresentava valores de FEV₁ com grau de gravidade ligeira, apenas 1 classificável como FEV₁ grave, 2 com FEV₁ moderado a grave e 4 doentes com FEV₁ moderado), não foi possível efetuar a análise estratificada de gravidade.

Optou-se então por relacionar os parâmetros polissonográficos com FEV₁ determinado a partir da análise dos valores em z-scores, acima (Grupo Normal) e abaixo da normalidade (Grupo Obstruído) (ponto de corte -1,64). Encontrou-se presença de obstrução para o parâmetro FEV₁/FVC em z-scores, num número reduzido de doentes (N=11), pelo que não se verificaram resultados com significado estatístico. A análise do parâmetro FEF₂₅₋₇₅ foi estatisticamente muito semelhante ao FEV₁, pelo que se optou por apresentar os valores apenas de FEV₁.

Verificou-se que os indivíduos obstruídos por critérios de FEV₁ apresentam menor eficiência de sono e maior vigília noturna, ainda que as diferenças não sejam significativas (Tabela 32). Não existem também alterações da microestrutura do sono, a não ser limiar em N1, que no entanto não atinge significado estatístico (Tabela 33).

Tabela 32 Arquitetura do sono de acordo com valores espirométricos para o parâmetro FEV₁

	FEV ₁ z-score				p*
	Obstruído N=20		Normal N=13		
	Média	dp	Média	dp	
TTS (h)	6,70	1,11	6,81	0,81	0,758
ES(%)	79,17	10,48	81,03	12,05	0,478
LS(min)	30,20	18,45	49,88	45,97	0,478
V(min)	104,35	47,07	102,46	64,97	0,501
VPS(min)	74,15	40,79	52,58	35,06	0,169
LR(min)	148,00	83,36	136,31	77,54	0,813

*Teste de Mann-Whitney

Tabela 33 Microestrutura do sono de acordo com valores espirométricos para o parâmetro FEV₁

	FEV ₁ z-score				p*
	Obstruído N=20		Normal N=13		
	Média	dp	Média	dp	
N1%	5,68	5,21	6,19	5,89	0,899
N2%	49,74	7,62	46,29	8,86	0,181
N3%	25,65	7,87	27,56	7,97	0,524
REM%	18,94	6,33	19,90	6,56	0,548

*Teste de Mann-Whitney

O índice de despertar no grupo obstruído foi de 5,12/h (dp2,69) e no normal de 4,69/h(dp1,63) encontra-se dentro da normalidade, sendo que o Grupo Obstruído tem tendência a ter um valor superior.

Na análise dos eventos respiratórios destaca-se um índice de dificuldade respiratória mais elevado no grupo com valores de FEV₁ dentro do intervalo da normalidade e valor de índice de apneia hipopneia mais elevado, no grupo com valores de FEV₁ compatíveis com obstrução, embora em nenhum tenham ocorrido diferenças significativas entre grupos para eventos respiratórios do sono (Tabela 34).

Os valores de saturação de O₂ média e mínima do Grupo Obstruído são tendencialmente mais reduzidos, sendo a diferença estatisticamente significativa para a saturação média. Todos os outros valores são semelhantes entre grupos, o que se verifica também para o TcCO₂ (Tabela 34).

Tabela 34 Eventos respiratórios do sono de acordo com valores espirométricos para o parâmetro FEV₁

	FEV ₁ z-score				p*
	Obstruído N=20		Normal N=13		
	Média	dp	Média	dp	
IAH(/h)	0,72	1,09	0,44	0,48	0,785
LF(N)	36,45	29,55	58,08	48,15	0,221
IDR (/h)	5,30	2,77	8,69	7,23	0,298
SpO ₂ Média (%)	94,10	3,21	96,53	0,77	0,000
SpO ₂ Mín (%)	88,75	4,70	90,38	3,01	0,456
IDO (/h)	2,17	2,58	2,65	2,15	0,250
SpO ₂ vigília (%)	96,90	1,20	97,23	1,01	0,758
CO ₂ mediano (mmHg)	41,55	9,92	40,76	3,85	0,598
CO ₂ máximo (mmHg)	45,12	5,19	45,66	5,38	0,524

*Teste de Mann-Whitney

Quando estratificamos pelo valor do intervalo da normalidade para FEV₁ por grupo etário, e analisamos as variáveis da arquitetura do sono, verifica-se que os indivíduos com valores de FEV₁ compatíveis com obstrução e mais velhos apresentam uma latência de sono e latência ao REM aumentadas, ainda que não se verifiquem diferenças significativas entre grupos etários por gravidade (p>0,05) (Tabela 35).

Tabela 35 Arquitetura do sono de acordo com valores espirométricos para o parâmetro FEV₁ grupo etário

	FEV ₁ Obstruído; z-score (N=20)				FEV ₁ Normal; z-score N=13				p*
	≤ 10 anos (N=7)		> 10 anos (N=13)		≤ 10 anos N=4		> 10 anos N=9		
	Média	dp	Média	dp	Média	dp	Média	dp	
TTS (h)	6,61	0,80	6,76	1,27	7,39	0,68	6,55	0,76	0,456
ES(%)	79,35	4,48	79,06	12,80	86,25	5,24	78,72	13,71	0,566
LS(min)	22,57	19,27	34,31	17,35	25,25	32,14	60,83	48,41	0,155
V(min)	102,00	24,44	105,62	56,60	68,00	24,04	117,78	72,51	0,463
VPS(min)	91,00	27,99	71,31	47,10	42,75	15,43	56,94	41,05	0,401
LR(min)	140,71	51,22	148,62	98,44	121,50	46,74	142,89	89,68	0,824

*Teste de Mann-Whitney

Na análise da microestrutura do sono verificamos que nenhum dos grupos apresenta alterações da microestrutura do sono, a não ser um estadio N1 aumentado, mas verifica-se que os mais velhos com valores de FEV₁ compatíveis com obstrução têm um valor de N3 mais baixo que os outros grupos e um N2 mais elevado (Tabela 36).

Tabela 36 Microestrutura do sono de acordo com valores espirométricos para o parâmetro FEV₁ e grupo etário

	FEV ₁ Obstruído; z-score (N=20)				FEV ₁ Normal; z-score N=13				p*
	≤ 10 anos N=7		> 10 anos N=13		≤ 10 anos N=4		> 10 anos N=9		
	Média	dp	Média	dp	Média	dp	Média	dp	
N1%	3,5	1,92	6,85	6,97	5,65	3,62	6,43	6,85	0,393
N2%	44,91	7,98	52,33	6,27	40,27	4,09	48,96	9,24	0,020
N3%	32,94	5,18	21,73	6,09	30,00	2,85	26,48	9,38	0,004
REM%	18,68	6,58	19,07	6,47	24,02	4,91	18,07	6,58	0,492

*Teste de Mann-Whitney

O índice de despertar médio no grupo de obstruídos foi de 5,17/h(dp2,8) e no grupo normal de 4,80/h(dp)1,86) encontra-se dentro da normalidade em ambos os grupos, sendo que os grupo com valores de FEV₁ compatíveis com obstrução tem tendência a ter um valor superior.

Na análise dos eventos respiratórios destaca-se um índice de dificuldade respiratória mais elevado no grupo com valores de FEV₁ dentro do intervalo da normalidade, com idades inferiores a 10 anos, ainda que os grupos mais velhos tenham tendência a ter um valor de índice de apneia hipopneia mais elevado, apesar de não se verificarem diferenças significativas entre grupos(p>0,05) (Tabela 37).

Os valores de saturação de O₂ média e mínima do grupo com valores de FEV₁ compatíveis com obstrução e idades superiores a 10 anos são tendencialmente mais reduzidos. Todos os outros valores são semelhantes entre grupos (p>0,05). Existe diferença significativa entre grupos em relação à saturação de O₂ média (p<0,05), que é mais baixa no grupo com idades superiores a 10 anos, com valores de FEV₁ compatíveis com obstrução (Tabela 37).

Na análise na tabela 37 verificamos que ambos os grupos têm valores muito semelhantes no que respeita aos valores de TcCO₂, não existindo diferenças significativas entre grupos (p>0,05).

Tabela 37 Eventos respiratórios de acordo com valores espirométricos para o parâmetro FEV₁ e grupo etário

	FEV ₁ Obstruído; z-score (N=20)				FEV ₁ Normal; z-score N=13				p*
	≤ 10 anos N=7		> 10 anos N=13		≤ 10 anos N=4		> 10 anos N=9		
	Média	dp	Média	dp	Média	dp	Média	dp	
IAH(/h)	0,53	0,70	0,82	1,27	0,350	0,288	0,48	0,56	0,993
LF(N)	24,57	14,09	42,85	34,02	73,75	47,17	51,11	49,66	0,244
IDR (/h)	4,2	2,65	5,90	2,75	10,12	6,00	8,06	7,97	0,312
SpO ₂ Média (%)	94,85	1,21	93,69	3,88	97,00	0,00	96,33	0,86	0,01
SpO ₂ Mín (%)	89,00	3,2	88,61	5,43	90,75	1,70	90,22	3,52	0,852
IDO (/h)	1,31	1,46	2,63	2,97	1,83	0,30	3,02	2,53	0,337
SpO ₂ vigília (%)	96,85	1,21	96,92	1,25	97,25	0,95	97,22	1,09	0,917
CO ₂ mediano (mmHg)	37,71	6,62	43,61	10,99	40,25	43,37	41,00	3,64	0,880
CO ₂ máximo (mmHg)	43,08	2,57	46,22	5,97	43,37	3,66	46,67	5,88	0,732

*Teste de Mann-Whitney

Estratificando pelo valor de FEV₁ dentro do intervalo da normalidade e género, as variáveis da arquitetura do sono dos indivíduos de ambos os sexos com valores de FEV₁ abaixo e acima do intervalo da normalidade apresentam valores semelhantes entre si, sendo que os rapazes apresentam menor eficiência do sono e vigília noturna mais longa. Encontraram-se diferenças significativas para o tempo de vigília noturna e na latência ao REM, mais evidente nos rapazes com valores de FEV₁ compatíveis com obstrução (p<0,05); (Tabela 38).

Tabela 38 Arquitetura do sono de acordo com valores espirométricos para o parâmetro FEV₁ e género

	FEV ₁ Obstruído; z-score (N=20)				FEV ₁ Normal; z-score N=13				p*
	Feminino N=10		Masculino N=10		Feminino N=7		Masculino N=6		
	Média	dp	Média	dp	Média	dp	Média	dp	
TTS (h)	6,88	0,82	6,52	1,36	6,87	0,66	6,73	1,04	0,909
ES(%)	82,64	6,72	75,70	12,65	84,54	7,81	76,95	15,43	0,354
LS(min)	30,70	15,74	29,70	21,69	41,64	34,64	59,50	58,53	0,870
V(min)	85,30	27,43	123,40	55,83	83,29	17,74	124,83	92,94	0,361
VPS(min)	54,60	19,90	93,70	47,62	41,64	28,16	65,33	40,46	0,046
LR(min)	97,10	34,52	198,90	87,87	138,14	39,88	134,17	111,86	0,027

*Teste de Mann-Whitney

Na análise da microestrutura do sono, o grupo masculino com valores de FEV₁ compatíveis com obstrução apresenta diminuição do sono REM, não se verificando contudo diferenças significativas entre grupos (p>0,05) (Tabela 39).

Tabela 39 Microestrutura do sono de acordo com valores espirométricos para o parâmetro FEV₁ e gênero

	FEV ₁ Obstruído; z-score (N=20)				FEV ₁ Normal; z-score (N=13)				p*
	Feminino N=10		Masculino N=10		Feminino N=7		Masculino N=6		
	Média	dp	Média	dp	Média	dp	Média	dp	
N1%	4,01	2,15	7,35	6,82	6,11	2,90	6,28	8,56	0,317
N2%	47,90	8,51	51,58	6,53	47,01	9,70	45,38	8,59	0,398
N3%	26,84	8,02	24,47	7,96	26,97	6,13	28,26	10,31	0,897
REM%	21,27	6,78	16,61	5,16	19,81	5,99	20,02	7,76	0,230

*Teste de Mann-Whitney

Estratificando os eventos respiratórios relativamente aos grupos com valores de FEV₁ dentro do intervalo da normalidade e compatíveis com obstrução verificam-se diferenças significativas entre grupos em relação à saturação média ($p < 0,05$) sendo esta alteração mais acentuada também nos rapazes com valores de FEV₁ compatíveis com obstrução (Tabela 40).

Tabela 40 Eventos respiratórios de acordo com valores espirométricos para o parâmetro FEV₁ e gênero

	FEV ₁ Obstruído; z-score (N=20)				FEV ₁ Normal; z-score (N=13)				p*
	Feminino N=10		Masculino N=10		Feminino N=7		Masculino N=6		
	Média	dp	Média	dp	Média	dp	Média	dp	
IAH(/h)	0,75	0,84	0,68	1,35	0,36	0,40	0,53	0,59	0,903
LF(N)	34,10	15,32	38,80	39,96	58,43	58,21	57,67	38,70	0,605
IDR (/h)	5,61	2,41	5,00	3,19	8,28	8,40	9,16	6,36	0,584
SpO₂ Média (%)	93,40	4,11	94,80	1,93	96,57	0,534	96,50	1,04	0,001
SpO₂ Mín (%)	87,10	5,17	90,40	3,17	90,28	4,11	90,50	1,22	0,312
IDO (/h)	2,25	2,71	1,89	2,57	2,07	1,40	3,33	2,77	0,552
SpO₂ vigília (%)	96,60	1,26	97,20	1,13	97,28	0,95	97,16	1,16	0,603
CO₂ mediano (mmHg)	39,50	7,47	43,60	11,95	40,00	4,08	41,66	3,72	0,904
CO₂ máximo (mmHg)	44,59	5,28	45,65	5,32	43,85	2,98	47,78	6,99	0,829

*Teste de Mann-Whitney

8.6.3 Análise de associação das variáveis estudadas

A análise de associação permitiu identificar as variáveis com significado estatístico para o objetivo deste estudo. Iremos apresentá-las de forma sequencial, iniciando pelas variáveis do questionário, neurofisiológicas do sono, depois variáveis respiratórias do sono e por fim a associação com as variáveis espirométricas.

8.6.4 Variáveis do questionário de sono

Dada a exuberância dos resultados positivos do questionário, foram aplicados testes de significância para os cruzamentos das variáveis do questionário com as variáveis respiratórias e neurofisiológicas do sono, para verificar se haveria alguma correspondência com os valores obtidos pela PSG.

Tabela 41 Associação de dados do questionário e variáveis do sono

Variável questionário	Variável Sono	Teste K-Smirnov- sig.
Dificuldade em adormecer	LS	0,345
Acorda mais de 2 vezes durante a noite	VPS	0,985
Dificuldade em respirar durante o sono	IDR	0,722
Ressona	Ressonar	0,039
Pára de respirar durante o sono	IAH	0,049

Relativamente, à “dificuldade em adormecer” e ao “acorda mais de 2 vezes por noite” verifica-se uma boa correspondência com a latência de sono ($p=0,345$) e com a vigília pós adormecer ($p=0,985$), respectivamente(Tabela 41).

O mesmo se passa para a dificuldade respiratória durante o sono e o valor de IDR ($p=0,722$), que têm boa concordância (Tabela 41).

No que diz respeito ao valor do teste de significância para o ressonar e paragem de respirar noturna, comparados com a determinação de ressonar na PSG e com o índice de apneia hipopneia, respectivamente, verificaram-se diferenças significativas ($p=0,039$) e ($p=0,049$) ou seja o que responderam no questionário não se refletiu no exame que fizeram(Tabela 41).

8.6.5 Variáveis neurofisiológicas

Após análise das variáveis obtidas verifica-se que a percentagem de tempo de sono N1 se encontra discretamente aumentada, associando-se negativa e moderadamente com a eficiência de sono ($r=-0,561$ $p=0,001$)(Gráfico 1). A eficiência e a latência do sono estão também inversamente relacionadas ($r=-0,516$ $p=0,002$) (Gráfico 2).

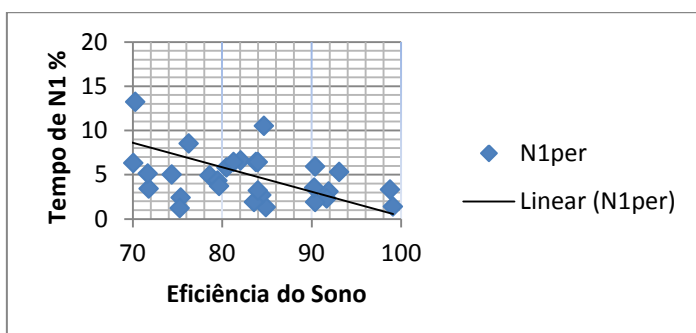


Gráfico 1 Associação entre a Eficiência do Sono e a % N1

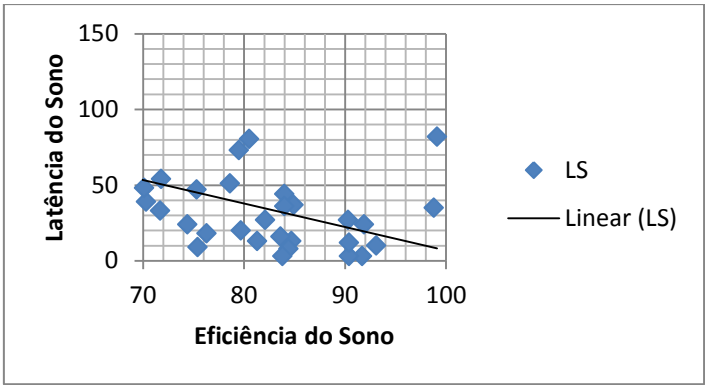


Gráfico 2 Associação entre a Eficiência do Sono e a Latência do Sono

Semelhante comportamento de associação negativa se verifica entre a latência ao sono REM e a eficiência do sono, sendo esta associação mais forte que as anteriores ($r=-0,704$ $p=0,00$) (Gráfico 3).

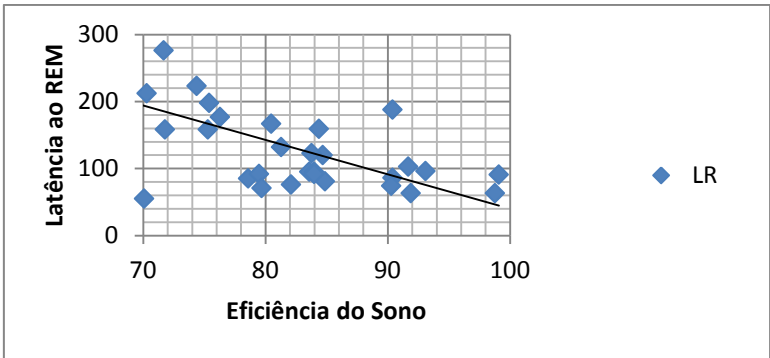


Gráfico 3 Associação entre a Eficiência do Sono e a Latência ao REM

8.6.6 Variáveis respiratórias do sono

O índice de dessaturação noturna associa-se negativa e moderadamente com a SpO_2 mínima noturna durante o sono ($r=-0,532$ $p=0,001$) (Gráfico 4) e com a SpO_2 média durante o sono ($r=-0,358$ $p=0,041$) (Gráfico 5).

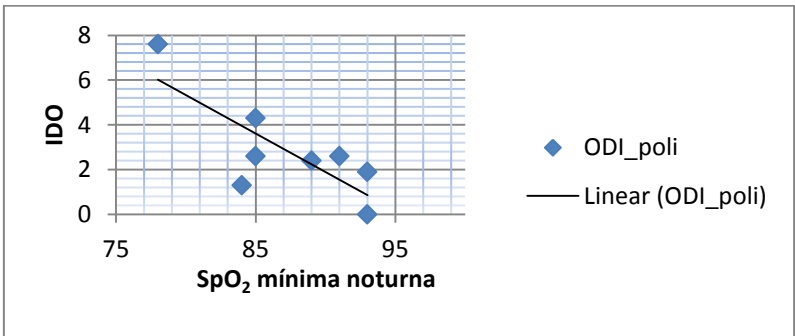


Gráfico 4 Associação entre IDO e SpO_2 mínima

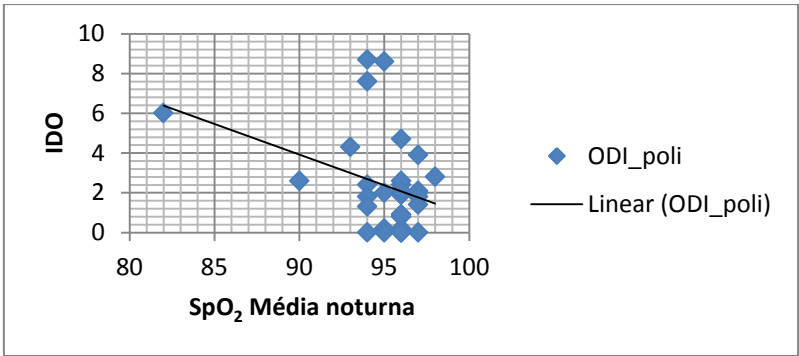


Gráfico 5 Associação entre IDO e SpO₂ média

O índice de apneia/hipopneia associa-se positiva e moderadamente com o tempo total de sono ($r=0,444$ $p=0,010$) (Gráfico 6).

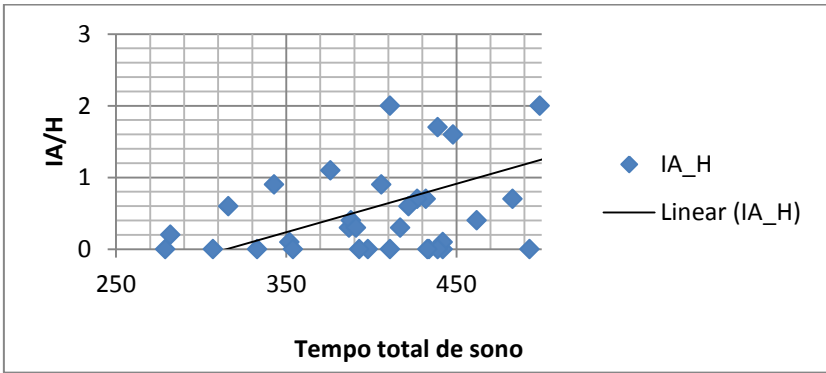


Gráfico 6 Associação entre IDO e Tempo total de sono

A saturação de O₂ mínima durante o sono associa-se positiva e moderadamente com saturação de O₂ média durante o sono ($r=0,626$ $p=0,00$) (Gráfico 7).

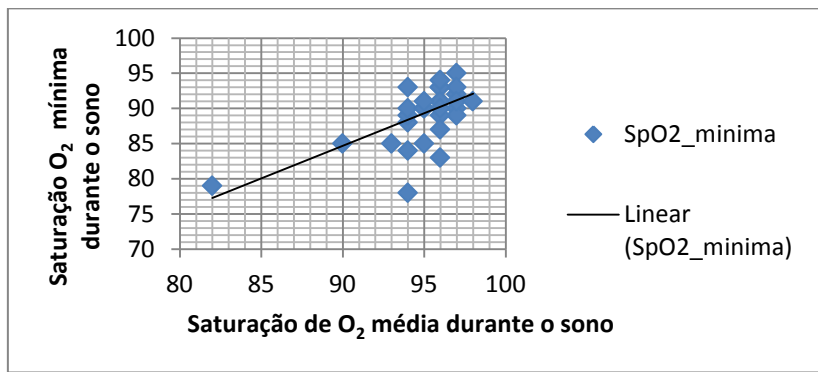


Gráfico 7 Associação entre SpO₂ média e a SpO₂ mínima

O TcCO₂ máximo durante o sono associa-se negativa e moderadamente com saturação de O₂ média durante o sono ($r=0,387$ $p=0,026$). (Gráfico 8)

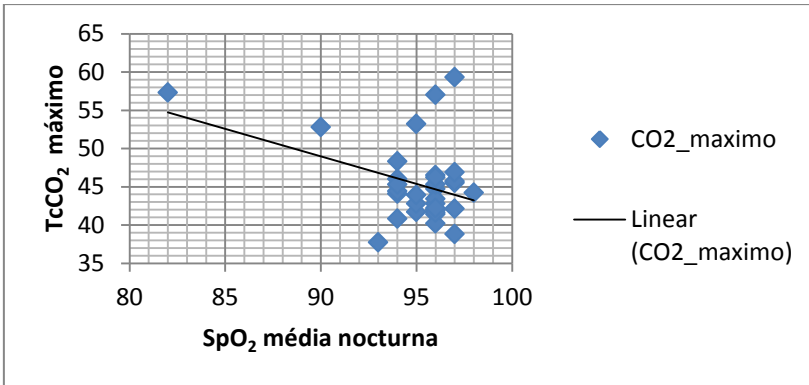


Gráfico 8 Associação entre TcCO₂ máximo e SpO₂ média

A saturação de O₂ em vigília associa-se positiva e moderadamente com saturação de O₂ média durante o sono ($r=0,426$ $p=0,064$) (Gráfico 9). Verifica-se uma associação negativa e moderada entre a saturação em vigília e o índice de apneia e hipopneia ($r= -0,469$ $p=0,006$) (Gráfico 10).

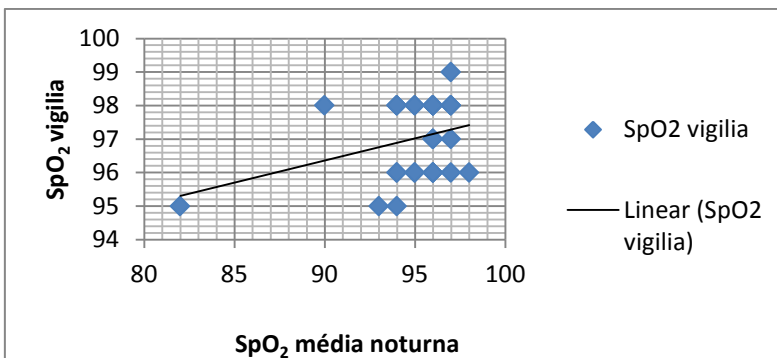


Gráfico 9 Associação entre SpO₂ em vigília e SpO₂ média noturna

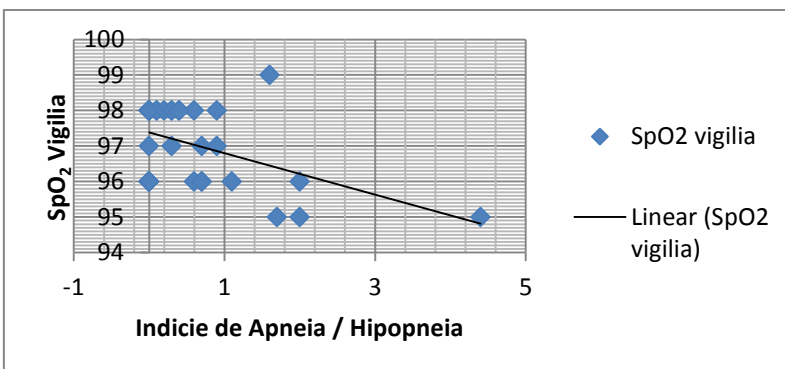


Gráfico 10 Associação entre SpO₂ em vigília e índice apneia hipopneia

8.6.7 Variáveis espirometria

Os valores de FEV₁ em z-scores associam-se positiva e moderadamente com saturação de O₂ média durante o sono ($r=0,528$ $p=0,002$) (Gráfico11).

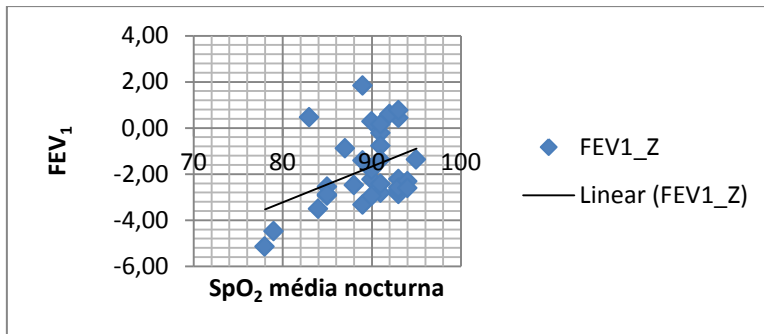


Gráfico 11 Associação entre FEV₁ z e SpO₂ média

Os valores de FEV₁ em z-scores associam-se positiva e moderadamente com saturação de O₂ mínima durante o sono ($r=0,405$ $s=0,019$); (Gráfico 12).

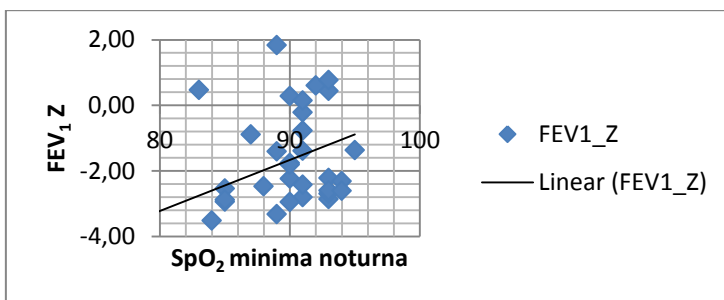


Gráfico 12 Associação entre FEV₁ e SpO₂ mínima

Os valores de FEV₁ em z-scores não se associam como índice de dessaturação noturna ($r=-0,120$ $p=0,505$).

9 Discussão

Este é o primeiro estudo realizado na população portuguesa com fibrose quística com o objetivo de avaliar as alterações do sono e a sua relação com gravidade clínica, definida por parâmetros espirométricos. Existem vários estudos internacionais realizados em doentes com fibrose quística, sobretudo em doentes adultos ou adultos jovens, em crianças em fase aguda da doença ou em estadios mais graves da mesma. Todos apresentam limitações, quer seja pela reduzida dimensão da amostra, quer pela metodologia aplicada e muito poucos analisam de forma objectiva as alterações do sono com PSG e com um método quantitativo da gravidade da doença respiratória, como é a espirometria. ^{(68) (75) (71) (50) (76) (63) (107) (52)}

A patologia do sono tem inúmeras consequências nefastas em idade pediátrica, sendo o seu impacto e risco ainda maiores em crianças com doenças crónicas, podendo o curso destas ser agravado. ⁽⁶⁾

A doença respiratória, comum na pediatria, acentua a variabilidade fisiológica da ventilação durante o sono, mas estas alterações podem tornar-se potencialmente mais graves nas crianças com doença respiratória crónica. ^{(71) (63) (78)}

No presente estudo verificou-se que a maioria das crianças referia alterações no início e manutenção do sono, sendo que mais de metade tinha dificuldade em adormecer (57,6%) e acordava mais de duas vezes por noite (57,6%), o que correspondeu a um aumento da latência do sono e da vigília após o início do sono na PSG. Estas alterações correspondem a diminuição subjetiva da qualidade de sono, apesar de existirem apenas ligeiros desvios da normalidade no estudo do sono. Estes achados estão de acordo com diversos estudos que referem que os doentes com FQ têm menor eficiência do sono. ^{(63) (76) (71) (108)}

Num estudo semelhante ao nosso, em adultos, em que foi aplicado o *Pittsburgh Sleep Quality Index* (PSQI) seguido de PSG, *Milross* demonstrou uma relação entre a qualidade subjetiva do sono e as variáveis fisiológicas de gravidade da FQ: na aplicação do questionário, os doentes com melhor eficiência do sono e maior percentagem de REM têm scores do questionário mais baixos, logo melhor qualidade de sono. ⁽⁷⁷⁾

Os resultados do questionário indicam que quase metade dos doentes refere dificuldade em respirar durante o sono, mais de metade da amostra refere que ressona, pára de respirar

durante o sono e que respira pela boca durante o dia, dados que se associaram positivamente ao valor de índice de dificuldade respiratória mas não ao índice de apneia hipopneia. (Tabela 41)

Estes resultados confirmam, tal como sugerido por *Milross*, que mesmo um questionário simples como o aplicado neste estudo, que inclua questões que incidam sobre perturbação da manutenção e organização do sono e sintomas respiratórios noturnos, têm um papel importante no rastreio de perturbações do sono em doentes com FQ.⁽⁷⁷⁾

A suspeita de perturbação respiratória do sono na criança assenta, primariamente, sobre o relato dos pais ou curadores sobre sintomas durante o sono, nomeadamente a presença de roncopatia, pausas respiratórias ou hipersudorese. Em pediatria é fundamental procurar ativamente sinais ou sintomas de perturbação de sono, pois são frequentemente subvalorizados. Este diagnóstico é ainda mais importante na presença de doenças crónicas que alteram potencialmente o sono. Com a aplicação do questionário e a sua relação com os resultados da PSG verificámos uma boa percepção dos doentes e seus responsáveis acerca do seu sono.

Verificámos também que a eficiência e a latência de sono estão alterados, de um modo mais marcado no grupo masculino mais velho. Apesar da população estudada estar habituada a internamentos recorrentes, o ambiente de laboratório é objetivamente diferente, não só pela exuberância dos procedimentos para colocação de eléctrodos, permanência de sensores durante a noite, bem como pelo horário praticado no laboratório, o que pode condicionar o início e duração do sono (Tabelas 11 e 26). *Verhulst et al* descreveram o efeito de primeira noite em crianças com perturbação respiratória do sono, tendo encontrado diferenças significativas apenas para a percentagem de sono REM relativamente ao tempo total de sono e para a latência de REM em PSG realizadas em duas noites consecutivas e não para os parâmetros respiratórios.⁽¹¹⁰⁾

O grupo estudado é composto maioritariamente por adolescentes, o que pode também contribuir para as alterações do início e duração do sono. Segundo Carskadon, existe um atraso de fase em muitos adolescentes, condicionado por factores sociais, educativos e biológicos.⁽¹⁷⁾

N1 está aumentado e associa-se negativamente com a eficiência de sono, indicando possível fragmentação do sono. Esta traduz-se também por duração média da vigília noturna de 65 minutos, bastante elevada. Ainda que a vigília seja mais marcada no grupos com valores de

FEV₁ compatíveis com obstrução brônquica, nos mais velhos e no sexo masculino, não se registou uma correlação significativa com os parâmetros espirométricos. (Gráfico 1, Tabela 38)

Naqvi et al descrevem a associação da magnitude das alterações da arquitetura do sono à gravidade da doença respiratória, mas não com o grau de hipóxia ou hipoventilação noturna. Devido à amostra limitada do nosso trabalho, não pudemos fazer a estratificação dos doentes por gravidade, ainda que constatássemos a presença de alterações de macro e microestrutura tendencialmente mais acentuadas nos grupos com valores de FEV₁ compatíveis com obstrução brônquica. Tal como aquele autor, também não encontramos correlação entre as alterações da arquitetura do sono e a presença de dessaturação ou hipoventilação. ⁽⁷⁶⁾

Regina Ramos, numa população de doentes pediátricos com FQ clinicamente estáveis, também descreve queixas frequentes relacionadas com o sono e significativas alterações na sua arquitetura, bem como elevada prevalência de distúrbios respiratórios do sono e episódios de dessaturação noturna. ⁽⁷⁸⁾

Relativamente à distribuição dos estadios N2 e N3 não se verificam alterações substanciais, encontrando-se os seus valores de acordo com o esperado para as faixas etárias estabelecidas para a análise do trabalho. ⁽²¹⁾ (Tabela 12, 19)

Apesar de o número de despertares estar dentro dos valores normativos em todas as estratificações feitas neste trabalho, verifica-se que há tendência para maior número de despertares nos grupos com valores de FEV₁ compatíveis com obstrução brônquica, o que foi também descrito por *Naqvi e Dancey*. ^{(75) (76)} Num estudo realizado com actigrafia, *Jankelowitz* encontrou aumento do índice de fragmentação do sono, ainda que sem alterações da eficiência de sono. ⁽⁵⁰⁾

Tal como descritos por *Perin e Milross*, encontramos um aumento significativo da vigília noturna e um aumento da latência do sono, condicionando a diminuição da eficiência do sono. ⁽¹⁰⁸⁾ (63) Para além do efeito do laboratório já descrito, verificámos que mais de metade dos doentes tinha tosse noturna o que pode também ter contribuído para a interrupção do sono. Este parâmetro foi avaliado apenas em termos da sua presença ou ausência, sem quantificação objetiva da frequência ou de eventual interrupção do sono, sendo desejável, em estudos futuros, melhor definição do seu significado.

Neste estudo não foram identificados eventos respiratórios significativos, tendo-se verificado a presença de escassas hipopneias em 21 (63,63%) doentes. O valor de IDR foi elevado, justificado pelo número de limitações de fluxo. A ausência de alterações respiratórias do sono

significativas poderá ser explicada pela estabilidade clínica e pela preservação da função respiratória verificada na grande maioria dos doentes (Tabela 14).

Os nossos achados estão de acordo com um estudo realizado por *Perin* em doentes adultos com FQ, que também encontrou baixa prevalência de eventos respiratórios ^{(108) (63)}

Encontrámos valores mais baixos de SpO₂ durante o sono, ainda que não existam diferenças estatisticamente significativas com a SpO₂ em vigília, o que está de acordo com outros estudos que identificaram a presença de valores de saturação de O₂ mais baixa durante o sono na população de FQ (Tabela 15). Também *Regina Ramos*, num grupo de crianças e adolescentes verificou a existência de quedas intermitentes de SpO₂ nos doentes em idade escolar, com funções respiratórias normais ou com alterações mínimas. ⁽⁷⁸⁾

À semelhança de *Milross*, encontrámos uma associação entre a SpO₂ noturna e em vigília, o que poderá indicar a oximetria diurna como um possível factor preditivo de hipoxémia noturna. ^{(108) (63)} Todavia, a dimensão da amostra e a pequena variabilidade da SpO₂ noturna entre doentes não nos permite definir claramente esta relação, tal como referido em outros estudos.

Outro achado interessante foi a associação entre a SpO₂ em vigília e o índice de apneia hipopneia (Gráfico 10), o que poderá ser mais um dado a favor da importância da avaliação daquele parâmetro para prever a ocorrência de eventos respiratórios noturnos. Todavia, o pequeno número de eventos registados não nos permite tirar conclusões definitivas, devendo ser confirmado em amostras maiores e com maior heterogeneidade clínica.

Naqvi, no estudo já citado, em que estuda crianças e adolescentes com FQ e um grupo controlo saudável, encontra valores diminuídos da SpO₂ mínima, sem que existissem eventos respiratórios significativos. Estes dados corroboram os nossos, já que também constatámos diminuição da SpO₂ mínima, correlacionada com o IDO, mas não identificámos eventos respiratórios significativos. Este autor afirma também que a apneia e a hipopneia são pouco comuns na FQ, mesmo na presença de doença pulmonar moderada ou severa. ⁽⁷⁶⁾

Durante a realização da PSG verificou-se a presença de respiração paradoxal em quase todos os doentes (Tabela 17), achado este que reflete, nesta faixa etária, esforço respiratório aumentado. A respiração paradoxal é comum em crianças com idades inferiores a 2 anos e em algumas patologias respiratórias tais como a SAOS, síndrome de resistência da via aérea e fraqueza muscular e a sua presença ajuda a identificar a ocorrência de eventos respiratórios. ⁽¹¹¹⁾ A forma como a respiração torácica e abdominal são registadas, através da utilização de

bandas piezoelétricas ou plestismográficas, condiciona a identificação de respiração paradoxal: Traeger, em 66 crianças entre os 2 e os 9 anos, encontrou maior prevalência de respiração paradoxal nas que usaram bandas piezoelétricas. Estas foram as que utilizámos neste estudo, pelo que os nossos resultados poderão estar sobrestimados.⁽¹¹¹⁾

Este estudo permitiu identificar uma relação direta entre a saturação média noturna e o valor de FEV₁, tal como descrito noutros estudos, em que se identificou uma relação da gravidade de função respiratória com a saturação noturna.⁽⁵²⁾

Brigite Fauroux, num estudo em que comparou a PSG com actigrafia, CO₂ transcutâneo e oximetria de pulso, também descreve maior prevalência de hipoxémia em doentes com valores de FEV₁ inferiores a 65%. Esta relação entre valores de FEV₁ e hipoxémia nocturna foi repetidamente confirmada por *Fragolias*⁽¹⁰⁷⁾ e *Pond*.⁽¹¹²⁾

Não encontramos correlação entre a saturação noturna e o numero de despertares, o que poderá prender-se com o facto de ser um grupo de crianças, em que os mecanismos de reacção aos episódios de dessaturação são diferentes e, por outro lado, não terem a gravidade suficiente para causarem fragmentação ou induzirem despertares. O sono lento profundo tende a ser mais pronunciado na faixa etária estudada, o que ajuda a preservar a arquitetura do sono apesar da presença de dessaturações.⁽⁷⁶⁾

Outro achado interessante foi a correlação moderada e negativa entre a saturação média e mínima e o CO₂ transcutâneo máximo (Gráfico 8), que está de acordo com o estudo de *Naqvi*.⁽⁷⁶⁾ Mais uma vez, a diminuta relevância das alterações identificadas impede o estabelecimento de relações claras mas aponta para que nos doentes mais graves, em que existem alterações da saturação, também exista hipoventilação relevante.

O aumento de PaCO₂ é um factor de mau prognóstico na FQ e que se correlaciona negativamente com a eficiência de sono, pelo que a medição do CO₂ noturno é importante no acompanhamento destes doentes.⁽¹¹²⁾

Neste estudo teria sido interessante correlacionar as mutações desta amostra com achados do sono, no entanto pela pequena dimensão da amostra, heterogeneidade e escassez de eventos registados esta análise estatística não foi feita.

No desenho deste estudo pretendia-se inicialmente estratificar os doentes de acordo com a gravidade de FEV₁ em percentagem dos valores teóricos de acordo com equações de

referencia e estratificação de gravidade adoptadas pela ATS/ERS nas guidelines para execução e interpretação de espirometria ^{(83) (104)}; todavia, devido à homogeneidade da amostra, com ausência de gravidade significativa, não foi possível efetuar esta análise estratificada.

A aparente normalidade da função respiratória pode interpretar-se pela estabilidade clínica da maioria dos doentes recrutados, actualmente comum em idades pediátricas e melhor relativamente a estudos históricos, e que pode atribuir-se aos avanços significativos na sua abordagem diagnóstica e terapêutica. ⁽¹⁰⁸⁾

Optámos então pela análise dos parâmetros espirométricos com as novas equações de referência, já referenciadas (www.growinglungs.org.uk). ^{(114) (84) (115)} dividindo a amostra pela linha de corte de normalidade de -1,64 para o FEV₁.

Mesmo com esta análise e estendendo-a a outros parâmetros espirométricos (FEV₁/FVC e FEF₂₅₋₇₅), verificou-se apenas em 11 doentes uma razão FEV₁/FVC com valor abaixo da linha de corte de normalidade, sem que se tivessem verificado resultados com diferenças estatísticas nesta análise. O comportamento de FEF₂₅₋₇₅ foi semelhante ao do FEV₁ em termos estatísticos.

Encontrou-se uma associação significativa entre valores de FEV₁ e de SpO₂ noturna, , achado descrito em vários outros estudos. ^{(52) (115) (107) (112)} Verificamos a existência de eventos de dessaturação noturna em doentes com valores de FEV₁ inferiores (Tabelas 34, 37 e 40) e, ainda que sem significado estatístico, esta tendência reforça o valor da espirometria como indicador da gravidade da doença pulmonar e como possível preditor de alteração da SpO₂ noturna.

Não se encontraram relações entre as variáveis da arquitetura de sono e as variáveis espirométricas, o que está de acordo com diversos estudos realizados, em que mesmo na doença respiratória moderada a grave há uma fraca associação entre os parâmetros espirométricos e os parâmetros da micro e macro estrutura do sono. ^{(52) (115) (107)}

Há no entanto alguns estudos que na doença respiratória moderada e grave encontraram correlação entre parâmetros espirométricos e diminuição da eficiência do sono. ^{(77) (71) (76)} A divergência dos resultados publicados demonstra a necessidade de realização de mais estudos com amostras representativas para estabelecer a verdadeira sensibilidade e especificidade dos parâmetros espirométricos na deteção de perturbação do sono.

O nosso estudo corrobora os relatos atuais que sublinham que a melhoria dos cuidados aos doentes com FQ tornaram os valores espirométricos insensíveis para a repercussão respiratória da doença. Outros estudos de função respiratória propostos nomeadamente a

determinação do *índice de clearance pulmonar* (ICP) por serem mais sensíveis para a determinação precoce do compromisso ventilatório nestes doentes poderiam ter permitido outros resultados e antecipa-se que este estudo reanalisado com determinações desta natureza poderá produzir resultados muito interessantes.⁽¹¹⁶⁾

10 Conclusões

A avaliação subjetiva da qualidade de sono neste grupo de doentes com FQ correlaciona-se com os achados polissonográficos. A referência a perturbação do sono foi frequente, mesmo em doentes clinicamente estáveis e sem grande gravidade clínica, pelo que deve ser valorizada e ativamente pesquisada no acompanhamento clínico dos doentes pediátricos com FQ. Não pudemos encontrar uma associação entre a qualidade/estrutura do sono e a gravidade da doença respiratória dada pela avaliação dos resultados espirométricos, questionando-se se este será, na atualidade, um exame com sensibilidade suficiente para estabelecimento de compromisso precoce nos doentes com FQ.

Apesar de escassos, os eventos de dessaturação noturna estão presentes em crianças com FQ clinicamente estáveis e com doença respiratória ligeira. A gravidade da doença respiratória avaliada por espirometria associa-se ao nível de dessaturação noturna.

Os doentes na segunda década de vida apresentam uma tendência para maior gravidade de todos os parâmetros polissonográficos respiratórios (SpO_2 , $TcCO_2$, LF, IDR, IAH, IDO), de alguns parâmetros de macro e microestrutura do sono (ES, LS e %N1) e do parâmetros espirométrico analisado (FEV_1), refletindo o natural curso da doença.

A população estudada não apresenta alterações significativas da arquitetura do sono. A perturbação respiratória noturna também é muito ligeira, revelando que é uma população com um bom controlo da doença, de forma sobreponível ao descrito em todos os grupos de doentes com FQ acompanhados em centros de referência com disponibilidade de meios complementares de diagnóstico e terapêutica e seguimento por equipas pluridisciplinares com experiência.

11 Limitações ao estudo

O estudo foi realizado durante uma noite, em laboratório o que pode condicionar a qualidade do sono. Todavia, existem trabalhos que descrevem alterações da arquitetura do sono, mas que salvaguardam que as alterações respiratórias são sobreponíveis de noite para a noite.^{(117) (110)}

A amplitude etária, englobando crianças em idade escolar e adolescentes tardios, pode condicionar os resultados pelas alterações que a maturação do sistema nervoso central e da via aérea na arquitetura e frequência de eventos respiratórios do sono condicionam. A estratificação etária identificou diferenças que foram analisadas em concordância com o descrito na literatura.

A aplicação de um questionário de qualidade de vida teria sido útil na interpretação qualidade de sono desta população; a inexistência de questionários validados para a população portuguesa impediu a sua inclusão.

Em estudos futuros será importante a quantificação metódica e objectiva da tosse e do uso de broncodilatadores antes de dormir, pela influência que poderão ter nas alterações encontradas.

Por motivos técnicos não foi possível associar a avaliação do CO₂ transcutâneo à distribuição das fases de sono, pelo que não foi possível interpretar rigorosamente a variabilidade dos valores ao longo da noite.

A dimensão da amostra não permitiu a extrapolação dos resultados para outras populações, assumindo-se este estudo como piloto para a realização de estudos em amostras representativas.

12 Futura investigação

- Avaliação da perturbação respiratória do sono e a sua influência no prognóstico e na qualidade de vida de crianças com FQ;
- Aplicação do estudo a toda a população pediátrica portuguesa com FQ, utilizando outros parâmetros de função respiratória que ajudem a caracterizar melhor a obstrução, particularmente ICP;
- Avaliação longitudinal dos doentes estudados neste trabalho;
- Introdução de outros parâmetros de função respiratória que possam aumentar a sensibilidade para detetar precocemente alterações de sono.

Referências Bibliográficas

1. *European standards for lung function testing: 1993 update.* **G, Laszlo.** 1993, Eur Respir J, Vol. 6(suppl)16, pp. 5-40.
2. *Sleep duration from infancy to adolescence: reference values and generational trends.* **Iglowstein I, Jenni OG, Molinari L, Largo RH.** 2003, Pediatrics, Vol. 111(2), pp. 302-7.
3. *Sleep disordered breathing in children.* **CL., Marcus.** 2001, Am J Respir Crit Care Med, Vol. 164, pp. 16-30.
4. *Pathophysiology of pediatric obstructive sleep apnea.* **Katz E., D`ambrosio C.** 2008, Proc Am Thorac Soc, Vol. 5(2), pp. 253-262.
5. *Obstructive sleep apnea syndrome: a potential cause of lower airway obstruction in cystic fibrosis.* **Jr., Hayes D.** 2006, Sleep Med, Vol. 7(1), pp. 73-5.
6. *Sleep and culture in children with medical conditions.* **Boergers J, Koinis-Mitchell D.** 2010, J Ped Psych, Vol. 35(9), pp. 915-926.
7. **Loughlin GM, Carroll JL.** Sleep and respiratory disease in children. [autor do livro] Carroll JL Loughlin GM. *Sleep and respiratory disease in children. In Principles and Practice of Sleep Medicine in the Child.* London : Saunders Company, 1995, pp. 217-230.
8. **Paiva T, Penzel T.** O Centro de Medicina do Sono. *Centro de Medicina do Sono - Manual prático.* Lisboa : Lidel, 2011, pp. 226-230.
9. **M, Carskadon e WC, Dement.** Normal Human Sleep: An Overview. [autor do livro] Kryger M, Roth T e Dement WC. *Principles and practice of sleep medicine 4th ed.* Philadelphia : Elsevier and Saunders, 2005, pp. 13-23.
10. **WC, Dement.** History of sleep physiology and medicine. [autor do livro] Roth T, Dement WC Kryger MH. *Principles and practice of sleep medicine.* Philadelphia : Elsevier and Saunders, 2005, pp. 1-12.
11. **Paiva T, Penzel T.** Características básicas do sono. *Centro de Medicina do Sono- Manual prático.* Lisboa : Lidel, 2011, pp. 5-15.
12. *Sleep organization and regulation.* **Roth T, Roehrs T.** 2000, Neurology, Vol. 54(5 suppl 1), pp. S2-S7.

13. **R, Ferber.** Introduction: Pediatric Sleep Disorders Medicine. [autor do livro] Ferber and Kryger. *Principles and practice of sleep medicine in the child.* London : Saunders company, 1995, pp. 1-6.
14. *Polysomnographic characteristics in normal preschool and early school-aged children.* **Montgomery-Downs HE, O'Brien LM, Gulliver TE, Gozal D.** 2006 йил, Pediatrics, Vol. 117(3), pp. 741-753.
15. **Anders TF, Sadeh A et all.** Normal sleep in nonates and children. [autor do livro] Ferber and Kryger. *Principles and practice of sleep medicine in the child.* London : Saunders company, 1995, pp. 7-18.
16. *Sleep in infants and young children:part one: Normal sleep.* **Davis K, et all.** 2004, Journalof Pediatric Health Care, Vol. 18(2), pp. 65-71.
17. *Association between puberty and delayed phase preference.* **Carskadon MA, Vieira C, Acebo C.** 1993, Sleep, Vol. 16(3), pp. 258-262.
18. **Dahl R, Carskadon M.** Sleep ans its disorders in adolescence. [autor do livro] Ferber and Kryger. *Principles anda practice of sleep medicine in the child.* London : Saunders company, 1995, pp. 19-28.
19. *Report of the Committee on Methods of Clinical Examination in Electroencephalography.* **HH., Jasper.** 1958, Electroencephalogr Clin Neurophysiol, Vol. 10, pp. 370-5.
20. **SH., Sheldon.** Polysomnography in infants and children. *Principles and Practice of Pediatric Sleep Medicine.* London : Saunders Company, 2005, pp. 49-71.
21. *Pediatric Polysomnography.* **Beck S, Marcus C.,** 2009, Sleep Med Clin, Vol. 4(3), pp. 393-406.
22. *Epidemiology of pediatric sleep apnea.* **Lumeng JC, Chervin RD.** 2008 йил, Proc Am Thorac Soc, Vol. 5(2), pp. 242-252.
23. *Upper airway obstruction: a developmental perspective.* **Arens R, Marcus CL.** 2004, Sleep, Vol. 27(5), pp. 997-1019.
24. **H, Rigatto.** Control of breathing during sleep in the fetus and neonate. [book auth.] Ferber and Kryger. *Principles andpractice of sleep medicine in the child.* London : Saunders company, 1995, pp. 29-42.
25. *Upper airway length may be associated with the severity of obstructive sleep apnea syndrome.* **Segal Y, Malhotra A, Pillar G.** 2008, Sleep Breath, Vol. 12(4), pp. 311-6.

26. *Snoring in portuguese primary school children.* **Ferreira AM, Clemente V, Gozal D et al.** 2000, *Pediatrics*, Vol. 106(5), p. e64.
27. *Snoring, intermittent hypoxia and academic performance in primary school children.* **Urschitz MS, Guenther A, Eggebrecht E, et al.** 2003, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 168(4), pp. 464-8.
28. *Neurobehavioral implications of habitual snoring in children.* **O'Brien LM, Mervis CB, Holbrook CR, Bruner JL, Klaus CJ, Rutherford J, et al.** 2004, *Pediatrics*, Vol. 114(1), pp. 44-9.
29. *Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome.* **American Academy of Sleep Medicine.** 2002, *Pediatrics*, Vol. 109(4), pp. 704–712.
30. *Standarts and indication for cardiopulmonary sleep studies in children.* **Society, American Thoracic.** 1996, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 153, pp. 866-78.
31. *Diagnostic Issus in Pediatric Obstrutive Sleep Apnea.* **Arens, Hiren Muzumdar and Raanan.** 2008, *Proc Am Thorac Soc*, Vol. 5(2), pp. 263-273.
32. *Pediatric origins of adult lung diseases: the génesis of adult sleep apnea in childhood.* **McNamaraF, Sullivan CE.** 2000, *Thorax*, Vol. 55, pp. 964-9.
33. *Adult criteria for obstructive sleep apnea do not identify children with serious obstruction.* **Rosen CL, D'Andrea L, Haddad GG.** 1992, *Am Rev Respir Dis*, Vol. 46, pp. 1231-4.
34. *Diagnostic criteria for obtrutive sleep apnea syndrome in children.* **Carroll JL, Loughlin GM.** 1992, *Pediatr Pulmonol*, Vol. 14, pp. 71-4.
35. *Improved behavior and sleep after adenotonsillectomy in children with sleep-disordered breathing.* **Wei JL, Mayo MS, Smith HJ et al.** 2007, *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*, Vol. 133(10), pp. 974-979.
36. *Attention-deficit/hyperactivity disorder with obstructive sleep apnea: a treatment outcome study.* **Huang YS, Guilleminault C, Li HY, et al.** 2007, *Sleep Med*, Vol. 8, pp. 18–30.
37. *Obstructive sleep apnea in children: implications for the developing central nervous system.* **D., Gozal.** 2008, *Semin Pediatr Neurol*, Vol. 15, pp. 100-106.
38. *Respiratory obtruction caused by acute tonsillitis and adenoiditis.* **Spector S, Bautista AG.** 1956, *NY state J Med*, pp. 56-2118.
39. *Childhood obstrutive sleep apnea:one o two distinct entities?* **Dayyat E, Kheirandish-Gozal D.** 2007, *Sleep Med Clin*, Vol. 2, pp. 433-444.

40. *Clinical practice guideline: diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome*. **CL Marcus, D Chapman et al.** s.l.: American Academy of Pediatrics, , 2002, Pediatrics, Vol. 109, pp. 704–712.
41. **Paiva T, Penzel T.** Aspectos Técnicos e variáveis de registo. *Centro de Medicina do Sono - Manual prático*. Lisboa : Lidel, 2011, pp. 105-172.
42. *Comparison of home oximetry monitoring with laboratory polysomnography in children*. **Kirk VG, Bohn SG, Flemons WW, Remmers JE.** 2003, Chest, Vol. 124(5), pp. 1702-1708.
43. *Pulse oximetry and capnography in lung function laboratories*. **Giner J., Casan P.** 2004, Arch Bronconeumol, Vol. 40(7), pp. 311-4.
44. *The desiUse, and results of transcutaneous carbon dioxide analysis: Current and future directions*. **P, Eberhard.** 2007, Anesth analg, Vol. 105, pp. 48-52.
45. *Rules for scoring respiratory events in sleep: update of the 2007 AASM manual for scoring of sleep and associated events*. **Berry R, Budhiraja R et al.** 2012, J Clin Sleep Med, Vol. 8(5), pp. 597-619.
46. *Transcutaneous carbon dioxide monitoring in infant and children*. **JD, Tobias.** 2009, Pediatr Anesthesia, Vol. 19, pp. 434-444.
47. **Saude, Direção Geral de.** *Norma da Direção Geral de Saude. (Nº031/2012) – Diagnóstico da Fibrose Quística*. Lisboa : Direção Geral de Saude, 2012.
48. *Guidelines for Diagnosis of Cystic Fibrosis in Newborns through Older Adults: Cystic Fibrosis Foundation Consensus Report*. **Farrell P, Rosenstein B, White T, Accurso F et al.** 2008, J Pediatrics, Vol. 153, pp. S4-14.
49. *Unusual respiratory bacterial flora in cystic fibrosis: microbiologic and clinical features*. **Beringer P, Appleman M.** 2000, Curr Opin Pulm Med, Vol. 6, pp. 545-50.
50. *Controvérsias na fibrose cística – do pediatra ao especialista*. **Ribeiro JD, Ribeiro MA, ribeiro A.** 2002, J. Pediatr (Rio J), Vol. 78(supl.2), pp. S171-S186.
51. *Cystic Fibrosis Patients have poor sleep quality despite normal sleep latency and efficiency*. **Jankelowitz L, Reid KJ, , Wolfe L, Cullina J, Zee PC, Jain M.** May de 2005, Chest, Vol. 127(5), pp. 1593-1599.
52. *Cystic Fibrosis*. **Williams R, Barker H.** 2010, InnovAiT, Vol. 3(12), pp. 743-75.
53. *Nocturnal hypoxia and sleep disturbances in cystic fibrosis*. **Castro-Silva C, Bruin V, Cavalcante AG.** 2009, Pediatr Pulmonol, Vol. 44, pp. 1143-1150.

54. **C., Barreto.** Fibrose Quística. [autor do livro] Sotto-Mayor R. Ed Gomes MJ. *Tratado de Pneumologia*. Lisboa : Sociedade Portuguesa de Pneumologia, 2003, Vol. 1, pp. 927-43.
55. **Santis, G.** Cystic Fibrosis. [autor do livro] Geddes DM Hodson ME. *Basic molecular genetics*. London : Chapman and Hal, 1995, pp. 15-39.
56. *Identification of the cystic fibrosis gene:chromosome walking and jumping.* **Rommen J, Iannuzzi M, Kerem B et al.** 1989, Science, Vol. 245(4922), pp. 1059-65.
57. *Assessment of CFTR function in native epithelia for the diagnosis of cystic fibrosis.* **Amaral MD., Barreto C, Mall M.** 2004, *Pediatr Pneumonol*, Vol. 26, p. 243.
58. *Genetic characterization of Cystic Fibrosis patients in Portugal.* **Barreto, C et all.** Barcelona : ERS, 2012. ERS. Book of abstracts - dados fornecidos pelo autor.
59. *Como interpretar as Provas de Suor com valores Bordeline no Diagnóstico de Fibrose Quística.* **Barreto C, Pereira L.** 2004, *Acta Pediatr Port*, Vol. 35(3), pp. 261-266. 3.
60. *Fibrose cística.* **Reis, FJC, Damaceno N.** 1998, *J.Pediatr (Rio J)*, Vol. 74(supl.1), pp. S76- S94.
61. *Update in cystic fibrosis.* **Ratjen, F.** 2010, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 181, pp. 538-544.
62. *Consensus Committee standards of care for patients with cystic fibrosis: a European Consensus.* **Eitan Kerem, Steven Conway, Stuart Elborn, Harry Heijerman.** 2005, *J cyst fibrosis*, Vol. 4, pp. 7-26.
63. *Advanced cystic fibrosis lung disease in children.* **Hamutcu R, Woo MS.** 2001 Nov, *Curr Opin Pulm Med*, Vol. 7(6), pp. 448-53.
64. *Sleep disordered breathing in cystic fibrosis.* **Milross MA, Piper A, Dobbin CJ, Bye P, Grunstein R.** 2004, *Sleep Med Rev*, Vol. 8, pp. 295-308.
65. *Colonização por Staphylococcus aureus resistente á meticilina: que impacto na morbidade de doentes pediátricos com fibrose quística?* **Ferreiro J, Reis P, Castanhinha S, Pereira I, Barreto C.** 2010, *Rev Port pneumol*, Vol. 16(4), pp. 527-542.
66. *Fibrose quística – revisão.* **Damas C, Amorim A, Gomes I.** 2008, *Rev Port pneumol*, Vol. 14, pp. 89-112.
67. **Geral de Saúde, Direção.** *Norma da Direção Geral de Saude. (Nº031/2012) – Tratamento e Seguimento da Fibrose Quística.* Lisboa : Direcção geral de Saúde, 2012.
68. *Longitudinal analysis of pulmonary function decline in patients with cystic fibrosis.* **Corey, M, Edwards, L., Levison, H.** Dec de 1997, *J. Pediatr*, Vol. 131, pp. 809-814.

69. *The relationship between sleep disturbance and pulmonary function in stable pediatric cystic fibrosis patients.* **Amin R, Bean J, Burklow K, Jeffries J.** sep de 2005, *Chest*, Vol. 128(3), pp. 1357-63.
70. *Avaliação evolutiva da espirometria na fibrose cística.* **Fonseca Andrade E, Fonseca D, Silva F, Barreto S.** 2001, *J. Pneumol*, pp. 27(3):130-136.
71. *Nocturnal cough in children with stable cystic fibrosis.* **van der Giessen L, Loeve M, de Jongste J, Hop W, Tiddens H.** Sep de 2009, *Pediatr Pulmonol*, Vol. 44(9), pp. 859-65.
72. *Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis.* **Fauroux B, Pepin J, Boelle P et al.** 2012, *Arch Dis Child*, Vol. 97, pp. 960-966.
73. *Effect of night symptoms and disease severity on subjective sleep quality in children with non-cystic-fibrosis bronchiectasis.* **Erdem E, Ersu R, Karadag B, Karakoc F, Gokdemir Y, Ay P, Akpınar IN, Dagli E.** Sep de 2011, *Pediatr Pulmonol*, Vol. 46(9), pp. 919-26.
74. *Primary snoring and growth failure in a patient with cystic fibrosis.* **Macdonald KD, McGinley BM, Brown DJ, Sterni LM, Rosenstein BJ, Mogayzel PJ Jr.** 2009 Dec, *Respir Care*, Vol. 54(12), pp. 1727-31.
75. *Evaluation of the upper airway in children and adolescents with cystic fibrosis and obstructive sleep apnea syndrome.* **Ramos R, Salles C, Gregório PB, Barros AT, Santana A, Araújo-Filho JB, Acosta AX.** Dec de 2009, *Int J Pediatr Otorhinolaryngol*, Vol. 73(12), pp. 1780-1785.
76. *Sleep quality and daytime function in adults with cystic fibrosis and severe lung disease.* **Dancey DR, Tullis ED, Heslegrave R, Thornley K, HanlyPJ.** 2002, *Eur Respir J*, Vol. 19(3), pp. 504-510.
77. *Sleep architecture in children and adolescents with cystic fibrosis and the association with severity of lung disease.* **Naqvi SK, Sotelo C, Murry L, Simakajornboon N.** 2008 Mar, *Sleep Breath*, Vol. 12(1), pp. 77-83.
78. *Sleep architecture and polysomnographic respiratory profile of children and adolescents with cystic fibrosis.* **Ramos RT, Salles C, Daltro CH, Santana MA, Gregório PB, Acosta AX.** 2011, *J Pediatr (Rio J)*, Vol. 87(1), pp. 63-9.
79. *Effect of pulmonary exacerbations on long-term lung function decline in cystic fibrosis.* **Waters V, Stanojevic S, Atenafu EG, Lu A, Yau Y, Tullis E, Ratjen F.** Jul de 2012, *Eur Respir J*, Vol. 40(1), pp. 61-66.

80. *Spirometry in children*. **Ram., Jat Kana**. 2013, *Prim Care Respir J*, Vol. 22(2), pp. 221-229.
81. *Pulmonary function testing in preschool children - American Thoracic Society Documents*. **Beydon N, Davis S, Lombardi E et al.** 2007, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 175, pp. 1304–1345.
82. *Cross-sectional and longitudinal spirometry in children and adolescent – interpretative strategies*. **QuanjerPH, Borsboom J.J M et al.** 2008, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 178(12), pp. 1262-1270.
83. *Interpretative strategies for lung function tests - American Thoracic Society Documents*. **Pellegrino R, Viegi G, Brusasco V.** 2005, *Eur Resp J*, Vol. 26 (5), pp. 948-968.
84. *Global Lung Function Initiative. Multi-ethnic reference values for spirometry for the 3-95 years age range: the Global Lung Function 2012 equations*. **Quanjer PH, Stanojevic S, Cole TJ, et al.** 2012, *Eur Respir J*, Vol. 40(6), pp. 1324-1343.
85. *Reference ranges for spirometry across all ages: New approach*. **Stanojevic S, Wade A, Stcks J.** 2008, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 177(3), pp. 253-260.
86. *Do NHLBI lung function criteria apply to children? A cross-sectional evaluation of childhood asthma at National Jewish Medical and research Center*. **Paull K, Covar R, Jain N et al.** 2005, *Pediatr Pulmonol*, Vol. 39(4), pp. 311-317.
87. *Bronchial hyperreactivity in patients with allergic rhinitis: forced expiratory flow between 25 and 75% of vital capacity might be a predictive factor*. **Ciprandi G, Tosca MA, Signori A, Cirillo I.** Mar de 2011, *Allergy Asthma Proc*, Vol. 30(2), pp. 4-8.
88. *Role of FEF25–75 as an early marker of bronchial impairment in patients with seasonal allergic rhinitis*. **Ciprandi G, Cirillo I, Klersy C, Marseglia GL, Vizzaccaro A, Pallestrini, E et al.** 2006, *Am J Rhinol*, Vol. 20(6), pp. 641–647.
89. *Classifying severity of cystic fibrosis lung disease using longitudinal pulmonary function data*. **Mark D. Schluchter, Michael W. Konstan et al.** 2006, *Am J Respir Crit Care Med*, Vol. 174(7), pp. 780-786.
90. *Relationship between airway obstruction , dessaturation during exercise and nocturnal hypoxaemia in cystic fibrois*. **Versteegh FGA, Bogaard J M et al.** 1990, *Eur Respir J*, Vol. 3(1), pp. 67-73.

91. *Cystic fibrosis lung disease starts in the small airways: can we treat it more effectively?* **Tiddens HA, Donaldson SH, Rosenfeld M, Paré PD.** 2010 Feb, *Pediatr Pulmonol*, pp. 45(2):107-17.
92. *Lung function testing in infants with cystic fibrosis: lessons from the past and future directions.* **Gappa M, Ranganathan SC, Stocks J.** 2001 Sep, *Pediatr Pulmonol*, Vol. 32(3), pp. 228-45.
93. *Clinical implications of pulmonary function testing in preschool children.* **J, Stocks.** 2006, *Paediatr Respir Rev*, Vol. 7 Suppl 1, pp. S26-9.
94. *Sources of variation in forced expiratory volume in one second and forced vital capacity.* **Chinn S, Svanes D.** Dec de 2006, *Eur respir J*, Vol. 27(4), pp. 767-773.
95. *Understanding the natural progression in %FEV1 decline in patients with cystic fibrosis: a longitudinal study.* **Robinson DT, Whitehead M et al.** 2012, *Thorax*, Vol. 67(10), pp. 860-866.
96. *Die Bedeutung heutiger Methoden der Lungenfunktionsdiagnostik zur Feststellung einer Obstruktion der Atemwege bei Kindern und Jugendlichen.* **Zapletal A, Paul T, Samanek N.** 1977, *Z Erkrank Atm-Org*, Vol. 149, pp. 343–371.
97. **Boelle P, Viviani L.** Reference percentiles for FEV1 and BMI in European children and adults with cystic fibrosis. [Online] Sep de 2012. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3520808/>.
98. *Effectiveness of broncodilators in cystic fibrosis.* **Cropp, Gerd J.** 1996, *Am J Med*, Vol. 100: suppl 1A, pp. 19-29.
99. *Bronchial reactivity in cystic fibrosis.* **Mellis CM, Levison H.** 1978, *Pediatrics*, Vol. 61(3), pp. 446-50.
100. *Pediatric Sleep Questionnaire (PSQ): validity and reliability of scales for sleep-disordered breathing, snoring, sleepiness, and behavioral problems.* **Chervin RD, Hedger KM, Dillon JE, Pituch KJ.** 2000, *Sleep Med*, Vol. 1(1), pp. 21-32.
101. *Obstructive sleep apnea syndrome in children.* **Peeke K, Hershberger M, Marriner J.** 2006, *Pediatr Nurse*, Vol. 32, pp. 489-494.
102. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring systems for sleep stages of human subjects.* **Rechtschaffen A, Kales A.** 1968, Washington DC: National Institutes of Health. Pul.No.204.

103. *General considerations for lung function - American Thoracic Society Documents.* **Miller MR, Crapo R, Hankinson J et al.** 2005, *Eur Respir J*, Vol. 26(1), pp. 153–161.
104. *Standardisation of spirometry - American Thoracic Society Documents.* **Miller ML, Hankinson J, Brusasco V et al.** 2005, *Eur Respir J*, Vol. 26(2), pp. 319–338.
105. *A International classification of sleep disorders.* **MJ, Thorpy.** oct de 2012, *Am Acad Sleep Med*, Vol. 9(4), pp. 687–701.
106. *Normal Polysomnographic Respiratory Values in Children and Adolescents.* **Uliel S, Tauman R et al.** 2004, *Chest*, Vol. 125(8), pp. 872-878.
107. *Predictability of oxigen dessaturation during sleep in patients with cystic fibrosis.* **Frangolias D, Wilcox P.** 2001, *Chest*, Vol. 119(2), pp. 434-441.
108. *Sleep findings and predictors of sleep dessaturation in adult cystic fibrosis patients.* **Perin C, Fagondes S et al.** 2012, *Sleep Breath*, Vol. 16(4), pp. 1041-1048.
109. *Predicting sleep-disordered breathing in patients with cystic fibrosis.* **Milross MA, Pipper AJ, Norman M.** 2001, *Chest*, Vol. 120(4), pp. 1239-1245.
110. *First night effect for polysomnographic data in children and adolescents with suspected sleep disordered breathing.* **Verhulst SL, Schrauwen N, De Backer WA, Desager KN.** 2006, *Arch Dis Child*, Vol. 91(3), pp. 233–7.
111. **Traeger N, Schultz B et al.** Polysomnographic values in children 2-9 years old: additional data and review of the literature. *Pediatr Pulmonol.* 2005, Vol. 40(1), pp. 22-30.
112. *Nocturnal desaturation and spirometric parameeters in adults with cystic fibrosis.* **SP, Pond, MN Conway et al.** 1995, *Thorax*, Vol. 50(5), pp. 539-542.
113. *Prediction of mortality in patients with cystic fibrosis.* **Kerem E, Corey J et al.** 1992, *N Engl J Med*, Vol. 326(18), pp. 1187-1191.
114. *Implications of adopting the Global Lungs Iniciative 2012 all age reference equations for spirometry.* **Quanjer PH, Brazzale D et al.** 2013, *Eur Respir J*, Vol. 42(4), pp. 1046-1054.
115. *Adopting universal lung funtion reference equations.* **M., Swanney e M., Miller.** 2013, *Eur Respir J*, Vol. 42(4), pp. 901-903.
116. *Factors that correlate with sleep oxygenation in children with cystic fibrosis.* **Uyan ZS, Ozdemir N, Ersu R.** 2007, *Pediatr Pulmonol*, Vol. 42(8), pp. 716-722.

117. **Kent L, Reix P, Innes Ja et al.** Lung clearance index: Evidence for use in clinical trials in cystic fibrosis. [Online] 4 de Dec de 2013. [Citação: 24 de Jan de 2014.] [http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993\(13\)00155-0](http://www.cysticfibrosisjournal.com/article/S1569-1993(13)00155-0).

118. *Night to night variability in cystic fibrosis.* **Milross MA, Piper AJ et al.** 2002, Sleep Med, Vol. 3(3), pp. 213-219.

Estudo Clínico

Perturbações respiratórias do sono em crianças e adolescentes com Fibrose Quística

Assentimento Informado

Pais/Curadores

O sono é essencial à vida e a sua perturbação causa disfunção em vários sistemas do nosso corpo. No indivíduo saudável a perturbação do sono causa muitas vezes alterações a nível imunitário, neurológico e noutros sistemas igualmente importantes. Na presença de algum tipo de patologia a disrupção do sono poderá ser muito mais marcante e determinar um percurso clínico agravado.

As alterações do sono são frequentes em doentes com fibrose quística(FQ). Apesar de a maioria dos estudos terem sido realizados em população adulta, estes foram conclusivos ao indicar que esta população tem alterações marcantes na qualidade do sono que muitas vezes advém das alterações respiratórias patentes desta patologia.

Não foram até hoje realizados muitos estudos na pediatria, sendo que a população pediátrica tem características particulares que diferem dos adultos. Torna-se premente investigar em que medida o sono na população pediátrica com FQ está alterado e como isso afecta a sua qualidade de vida e influencia o seu percurso clínico.

Estamos a realizar um estudo que pretende aprofundar o conhecimento sobre as alterações do sono em crianças com FQ. Pretendemos ainda verificar se existe correlação entre as alterações do sono e as da função respiratória, de modo a identificar indicadores precoces de distúrbio do sono.

Neste estudo será pedido à criança/jovem que passe uma noite no Laboratório Pediátrico do Sono, onde serão monitorizados vários parâmetros que possibilitam a avaliação do sono da criança. A criança estará sempre acompanhada por um dos pais/responsável durante toda a noite. Este exame não é doloroso nem implica uma preparação prévia.

Na manhã seguinte a criança realizará uma espirometria para avaliação da função respiratória.

Após análise dos exames, os resultados serão dados a conhecer aos pais no âmbito da consulta de F.Q.

A participação no estudo é totalmente livre e poderá ser interrompida a qualquer momento sem que daí resulte qualquer compromisso dos cuidados prestados à criança/jovem.

Agradecemos a vossa colaboração, lembrando a importância da investigação científica nesta área para uma cada vez melhor e mais completa abordagem desta patologia por forma a melhorar a qualidade de vida destas crianças e das suas famílias.

Consentimento Informado

Eu, _____, responsável pelo menor _____, autorizo a sua participação no estudo *Perturbações respiratórias do sono em crianças e adolescentes com Fibrose Quística*, após ter sido informado sobre as condições em que aquele decorrerá. Fui igualmente informado de que a colaboração com o estudo poderá ser suspensa a qualquer momento.

Lisboa, __/__/____

Assinatura

Estudo Clínico

Perturbações respiratórias do sono em crianças e adolescentes com Fibrose Quística

Assentimento Informado (Menores)

O sono é essencial à vida e a sua perturbação causa disfunção em vários sistemas do nosso corpo. No indivíduo saudável a perturbação do sono causa muitas vezes alterações a nível imunitário, neurológico e noutros sistemas igualmente importantes. Na presença de algum tipo de patologia a alteração do sono poderá ser muito mais marcante e causar mais alterações do estado clínico.

As alterações do sono são frequentes em doentes com fibrose quística. Apesar de a maioria dos estudos terem sido realizados em população adulta, estes indicam que esta população tem alterações significativas na qualidade do sono que na maior parte das vezes resultam das alterações respiratórias desta patologia.

Não foram até hoje realizados muitos estudos na pediatria, sendo que a população pediátrica tem características particulares que diferem dos adultos. Torna-se premente investigar em que medida o sono na população pediátrica com fibrose quística está alterado e como isso afecta a sua qualidade de vida e influencia o seu percurso clínico.

Estamos a realizar um estudo que pretende aprofundar o conhecimento sobre as alterações do sono em crianças com fibrose quística. Pretendemos ainda verificar se existe correlação entre as alterações do sono e as da função respiratória, de modo a identificar indicadores precoces de distúrbio do sono.

Neste estudo ser-te-á pedido que passes uma noite no Laboratório Pediátrico do Sono, onde serão monitorizados vários parâmetros que possibilitam a avaliação do sono da criança. Estarás sempre acompanhada por um dos pais/responsável durante toda a noite. Este exame não é doloroso nem implica uma preparação prévia.

Na manhã seguinte farás uma espirometria para avaliação da função respiratória.

Após análise dos exames, os resultados serão dados a conhecer aos pais no âmbito da consulta de F.Q.

A tua participação no estudo é totalmente livre e poderá ser interrompida a qualquer momento sem que daí resulte qualquer compromisso dos cuidados prestados.

Agradecemos a tua colaboração, lembrando a importância da investigação científica nesta área para uma cada vez melhor e mais completa abordagem desta patologia por forma a melhorar a qualidade de vida das crianças e das suas famílias.

Assentimento Informado

Consentimento Informado (> 12anos)

Eu, _____, autorizo a minha participação no estudo *Perturbações respiratórias do sono em crianças e adolescentes com Fibrose Quística*, após ter sido informado sobre as condições em que aquele decorrerá.

Lisboa, __/__/____

Assinatura

Assentimento informado (> 7anos)

Eu, _____, tomei conhecimento do estudo *Perturbações respiratórias do sono em crianças e adolescentes com Fibrose Quística* aceito participar após ter sido informado sobre as condições em que aquele decorrerá.

Lisboa, __/__/____

Assinatura

Estudo Poligráfico do Sono

Laboratório Pediátrico de Função Respiratória, Sono e Ventilação

Departamento da Criança e da Família

Hospital de Santa Maria

Nome: _____

Sexo: M _____ F _____

Data de Nascimento: ___ / ___ / ___

Ano escolar: _____ Adequado: Sim _____ Não _____

Desenvolvimento psico-motor adequado: Sim _____ Não _____

Diagnóstico: _____ Enviado por: _____

Peso: _____ Altura _____

Para que se obtenham os melhores resultados do exame que a sua criança vai realizar, agradecemos que responda às seguintes questões:

1 - O(a) seu filho(a) tem dificuldade em adormecer?

- A - Nunca
- B - Raramente
- C - Com frequência
- D - Sempre

2 - O(a) seu filho(a) acorda várias vezes durante a noite (>2)?

- A - Nunca
- B - Raramente
- C - Com frequência
- D - Sempre

3 - O(a) seu filho(a) tem dificuldade em respirar durante o sono?

- A - Nunca
- B - Raramente
- C - Com frequência
- D - Sempre

4 - O(a) seu filho(a) ressona durante o sono?

- A - Nunca
- B - Raramente
- C - Com frequência
- D - Sempre

Tabela 42 Valores normativos arquitetura do Sono (1-18 anos)

Parâmetros	Valores normativos
Eficiência do Sono (%)	89% (grande variabilidade)
Latência do Sono (min)	23 (grande variabilidade)
Latência do REM (min)	87-155 (<10 anos) 136-156 (>10 anos)
Índice de Despertar (N/h)	9-16
Estadio N1 (%TTS)	4-5
Estadio N2 (%TTS)	44-56
Estadio N3 (%TTS)	29-32 (< 10 anos) 20 (> 10 anos)
Estadio REM (%TTS)	17-21 (mais elevado em crianças mais pequenas)

Adaptado: Beck S, Marcus V ⁽²¹⁾ e Montgomery H, Hawley E. (14)

Tabela 43 Valores normativos eventos respiratórios

Parâmetros	Valores normativos
IAH Obstrutiva (N/h)	1
SpO ₂ nadir (%)	90
PCO ₂ Transcutâneo mmHg	45
IDR	5*

Adaptado: Beck S, Marcus V ⁽²¹⁾ e Montgomery H ⁽¹⁴⁾ e Uliel S ⁽¹⁰⁶⁾

CENTRO HOSPITALAR
LISBOA NORTE, EPE



HOSPITAL DE
SANTAMARIA

Hospital
PulidoValente

Exma. Senhora
Cardiopneumologista Ana Margarida
Correia
Serviço de Pediatria Médica do
Departamento de Pediatria
Centro Hospitalar Lisboa Norte, EPE.

Refª DIRCLN -13MAI2013 - 0135

Assunto: Projecto de investigação “Perturbações respiratórias do sono em crianças e adolescentes com fibrose quística”

Tenho o gosto de informar V. Exa. que o projecto de investigação em epígrafe foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do CHLN, e autorizado pela Senhora Diretora Clínica - Prof.ª Doutora Maria do Céu Machado a 13 de maio de 2013.

Com os melhores cumprimentos,

O Adjunto da Diretora Clínica

Lucindo Ormonde

/CS

DIRECÇÃO
CLÍNICA

Av. Professor Egas Moniz
1649-035 LISBOA
Tel: 217 805 000 – Fax: 217 805 610

www.chln.pt

Alameda das Linhas de Torres, 117
1769-001 LISBOA
Tel: 217 548 000 – Fax: 217 548 215

www.chln.pt