

PUCRS

ESCOLA DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA/PEDIATRIA
E SAÚDE DA CRIANÇA
MESTRADO EM MEDICINA/PEDIATRIA

MAGALI SANTOS LUMERTZ

DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA

Porto Alegre
2017

PÓS-GRADUAÇÃO - *STRICTO SENSU*



Pontifícia Universidade Católica
do Rio Grande do Sul

MAGALI SANTOS LUMERTZ

**DISTÚRBIOS RESPIRATÓRIOS DO SONO EM PACIENTES PEDIÁTRICOS
PORTADORES DE FIBROSE CÍSTICA**

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação como requisito à conclusão do curso de Mestrado em Pediatria e Saúde da Criança na Pontifícia Universidade Católica Do Rio Grande do Sul.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto

Porto Alegre
2017

Ficha Catalográfica

L957d Lumertz, Magali Santos

Distúrbios respiratórios do sono em pacientes pediátricos portadores de fibrose cística / Magali Santos Lumertz . – 2017.

62 f.

Dissertação (Mestrado) – Programa de Pós-Graduação em Medicina/Pediatria e Saúde da Criança, PUCRS.

Orientador: Prof. Dr. Leonardo Araújo Pinto.

1. fibrose cística. 2. polissonografia. 3. respiração desordenada durante o sono. 4. pediatria. I. Pinto, Leonardo Araújo. II. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da PUCRS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DADOS DE CONTATO:

NOME: MAGALI SANTOS LUMERTZ

E-MAIL: MAGALI.LUMERTZ@GMAIL.COM

TELEFONE: (51) 3339.1638; (51) 99845.0035

CPF: 000.443.750-00

ÓRGÃO FINANCIADOR:

COORDENAÇÃO DE APERFEIÇOAMENTO DE PESSOAL DE NÍVEL SUPERIOR
(CAPES)

CONFLITO DE INTERESSE: NENHUM

AGRADECIMENTOS

Agradeço primeiramente ao meu marido, cujo apoio e amor foram mais que essenciais à conclusão de mais esta etapa de minha formação acadêmica. Ao meu pai e minha mãe que, juntos com minha irmã, sempre me incentivaram na realização de meus projetos e foram a base de todo o empenho desde meus primeiros aprendizados na vida. Ao meu querido colega, amigo e orientador que desde a solicitação de meu estágio na pneumologia pediátrica na PUCRS (em 2010) sempre compartilhou seu conhecimento e apoio na excelência da formação. Aos avaliadores de meu trabalho que, além de toda sua competência médica, foram meus professores exatamente nas duas grandes áreas desta tese: sono e fibrose cística. A toda a equipe de pneumologia pediátrica da PUCRS que nos últimos anos se tornou uma extensão da minha família. Aos meus familiares “de sangue”, especialmente a minha avó, e aos familiares de meu marido, sobretudo aos nossos sobrinhos. Aos colegas e equipe do IPB e da pós-graduação que por vezes compartilharam das mesmas situações. A todos os meus amigos, sem citar nomes para evitar potenciais erros de escrita (e não de esquecimento), seja os desde a infância, a adolescência ou da faculdade, por todo o suporte e crédito nos momentos de ausência. E à PUCRS e à Capes, pelo incentivo à pesquisa.

RESUMO

Fibrose cística (FC) é uma doença genética, que compromete a função de diversos órgãos epiteliais. O acometimento do sistema respiratório é a principal causa de morbidade e mortalidade nestes pacientes. Como em muitas afecções respiratórias crônicas, o comprometimento da ventilação manifesta-se inicialmente durante o sono. A presença de alteração no sono pode estar associada a um pior controle da doença, através de maior inflamação local, aumento na frequência das exacerbações respiratórias, redução da função pulmonar e prejuízo nas trocas gasosas, contribuindo, também, para uma piora na qualidade de vida. Embora relevantes, na literatura verificam-se achados contraditórios e limitações quanto à descrição da presença de distúrbios respiratórios do sono na população pediátrica com FC e reduzido número de trabalhos com relato de avaliação capnográfica. Sendo assim, os objetivos do presente estudo foram descrever a frequência de distúrbios respiratórios do sono em pacientes pediátricos portadores de FC em acompanhamento ambulatorial e verificar a associação entre os achados de polissonografia (PSG) e outras variáveis avaliadas rotineiramente no período de vigília. Dos 91 pacientes do centro multidisciplinar de FC do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS), 54 indivíduos puderam ser incluídos no projeto de avaliação da via aérea superior (VAS) e sono. Destes, havia informações referentes às VAS em 48 prontuários e ao sono (através do registro do resultado de exame de PSG), em 16. Todos os pacientes com PSG foram incluídos neste estudo e apresentavam as seguintes características: idade média $11 \pm 5,6$ anos, índice de massa corporal (em Z score) de $0,13 \pm 0,61$ e volume expiratório no primeiro segundo (VEF₁) médio de $87,95 \pm 26,21\%$ do predito. Verificamos que o VEF₁ foi correlacionado à média da saturação de oxihemoglobina no sono ($r = 0,602$, $p = 0,023$) e ao pico da estimativa do gás carbônico (CO₂) exalado (EtCO₂) no sono ($r = -0,645$, $p = 0,024$). Além disso, a presença de colonização crônica das vias aéreas por *Pseudomonas aeruginosa* (PA) apresentou associação com a média do EtCO₂ no sono não REM ($33 \pm 2,77$ mmHg nos pacientes sem colonização versus $37 \pm 1,41$ mmHg nos com PA cronicamente; $p = 0,024$). Ainda, o índice de apneia e hipopneia por hora de sono se

correlacionou com o nadir de SatO₂ ($r = -0,593$, $p 0,015$). Embora nossa principal limitação tenha sido o pequeno tamanho da amostra, sabemos que a PSG é um exame de difíceis acesso e execução, especialmente para a população pediátrica, tanto que estudos prévios envolvendo crianças incluem, em geral, amostras entre 10 e 40 indivíduos com FC (a maior parte sem avaliação da capnografia noturna). Por fim, os achados do presente estudo corroboram publicações prévias que sugerem que a avaliação do sono poderia servir como um precoce indicativo da progressão da doença respiratória em FC, embora ainda sejam necessários mais estudos que avaliem essas variáveis e, especialmente, que analisem a medida do CO₂ noturno. Assim, concluímos que, se não a população geral de fibrocísticos, alguns grupos possam se beneficiar mais desta avaliação (PSG) em específico, como aqueles colonizados por *Pseudomonas aeruginosa* e os com redução persistente de índices de função pulmonar, sobretudo do VEF₁.

ABSTRACT

Cystic fibrosis (CF) is a genetic disease which compromises the function of various organs. Respiratory system involvement is the main cause of morbidity and mortality in these patients. As in many chronic respiratory conditions, impairment of ventilation manifests initially during sleep. Sleep disordered breathing can lead to poorer control of the disease, by increasing local inflammation and respiratory exacerbations, reducing pulmonary function and impairing gas exchange, contributing to worse quality of life. Although relevant, there are limitations and contradictory findings about presence of sleep disordered breathing in pediatric CF population, due to small number of studies involving them and limited report of capnographic evaluation. Thus, the objectives of the study were to describe frequency of respiratory sleep disorders in pediatric patients with CF and to verify association between polysomnography findings (PSG) and other variables routinely assessed in waking period. From ninety one patients of multidisciplinary CF center at Hospital São Lucas Hospital (PUCRS), 54 individuals could be included in upper airway (UA) and sleep project. Of these, there was information regarding UA in 48 charts and about sleep (from PSG results recordings) in 16. All patients with PSG were included in the present study. Mean age was 11 ± 5.6 years old, body mass index (in Z score) was $0,13 \pm 0,61$ and expiratory volume in the first second (FEV_1) mean was $87.95 \pm 26.21\%$ of predicted. We found that FEV_1 was correlated with mean sleep oxyhemoglobin saturation ($r = 0.602$, $p 0.023$) and with peak end-tidal carbon dioxide ($EtCO_2$) in sleep ($r = -0.645$, $p 0.024$). In addition, presence of chronic airway colonization by *Pseudomonas aeruginosa* (PA) was associated with the mean $EtCO_2$ in non-REM sleep (33 ± 2.77 mmHg in those without colonization versus 37 ± 1.41 mmHg in patients with chronically PA; $p 0.024$). Furthermore, apnea and hypopnea index per hour of sleep correlated with nadir of SaO_2 ($r = -0.593$, $p 0.015$). Although our main limitation has been small sample size, we know PSG is a difficult access and execution examination, especially for pediatric population, so that previous studies involving children generally include samples between 10 to 40 CF subjects (most without sleep capnography). Finally, findings of this study corroborate previous reports suggesting sleep could serve as an

early marker for respiratory disease progression in CF, although further studies are needed to assess these variables and mainly to analyze sleep carbon dioxide exchange. Thus, we conclude some groups that may benefit more from this evaluation (PSG), such as those colonized by *Pseudomonas aeruginosa* and those with persistent reduction in pulmonary function (especially FEV₁), if not the general population of CF patients.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Imagem ilustrativa da montagem polissonográfica infantil	52
Fluxograma 1. Seleção dos pacientes da amostra	54
Figura 2. Correlação entre VEF ₁ (em Z score) e o pico da medida do EtCO ₂	58
Figura 3. Correlação entre VEF ₁ (em Z score) e a SatO ₂ média no sono.....	59
Figura 4. Correlação entre o índice de apneia e hipopnéia por hora de sono e o nadir de SatO ₂	60
Figura 5. Gráfico resumo do exame de polissonografia do paciente.....	61
Figura 6. Gráfico resumo do exame de polissonografia do paciente.....	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Referencial teórico dos resultados em relação ao CO ₂ no sono na população pediátrica com FC.....	53
Tabela 2. Caracterização da amostra	55
Tabela 3. Comparação entre pacientes com VEF ₁ ≥90% do predito e <90% do predito	56
Tabela 4. Comparação entre pacientes com e sem colonização crônica por <i>Pseudomonas aeruginosa</i> (PA).....	57

LISTA DE ABREVIATURAS

AASM	<i>American Academy of Sleep Medicine</i>
Change CO₂	Dióxido de carbono estimado no sono REM em relação ao NREM
CO₂	Dióxido de carbono
CO₂trans	Estimativa da medida do dióxido de carbono por sensor transcutâneo
CVF	Capacidade vital forçada
DP	Desvio-padrão
DRS	Distúrbio respiratório do sono
EtCO₂	Estimativa do dióxido de carbono exalado por meio de cânula nasal
FC	Fibrose cística
FEF₂₅₋₇₅	Fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da capacidade vital forçada
IAH	Índice de apneias e hipopneias por hora de sono
IAHO	Índice obstrutivo de apneias e hipopneias por hora de sono
IMC	Índice de massa corporal
n	Tamanho da amostra
NREM	Estágio de sono não <i>rapid eye movement</i>
ORL	Otorrinolaringologia
p	Nível de significância
PA	<i>Pseudomonas aeruginosa</i>
PSG	Polissonografia
PUCRS	Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul
r	Coefficiente de correlação de Pearson
REM	<i>Rapid eye movement</i>
ROC	<i>Receiver operating characteristic</i>

SAHOS	Síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono
SatO₂	Saturação da oxihemoglobina
TTS	Tempo total de sono
VAS	Via aérea superior
VEF₁	Volume expiratório forçado no primeiro segundo

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	14
2 REVISÃO DE LITERATURA	16
2.1 HIPOXEMIA DURANTE O SONO.....	16
2.2 HIPERCAPNIA DURANTE O SONO	18
2.3 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO	20
3 OBJETIVOS.....	23
3.1 OBJETIVO GERAL	23
3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS	23
4 HIPÓTESES.....	24
5 MÉTODOS	25
5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO.....	25
5.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO	25
5.3 TAMANHO AMOSTRAL.....	27
5.4 ASPECTOS ÉTICOS	27
5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA.....	27
6 CONCLUSÕES	28
7 REFERÊNCIAS.....	29
ANEXO	34
ANEXO – APROVAÇÃO CEP	35
APÊNDICE	37
APÊNDICE - ARTIGO ORIGINAL.....	38

1 INTRODUÇÃO

Fibrose cística (FC) é uma doença genética autossômica recessiva resultante de uma mutação no gene que codifica a proteína *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*, localizado no braço longo do cromossomo 7, e que compromete a função de diversos órgãos. O acometimento do sistema respiratório é a principal causa de morbidade e mortalidade nestes pacientes.¹ A doença respiratória associada à FC se caracteriza não só por infecção e colonização crônica bacteriana, mas também por progressiva obstrução das vias aéreas, que resultam em hipoxemia, hipercapnia e dificuldade respiratória.² Estes, além da presença de outros fatores, como tosse e dieta entérica noturna, contribuem para o comprometimento do sono dos indivíduos com FC.^{2,3}

O sono já é um período de maior vulnerabilidade para o sistema respiratório de indivíduos saudáveis – devido à diminuição na ventilação minuto, à redução no volume pulmonar, ao aumento na resistência das vias aéreas superiores e ao *mismatching* da ventilação-perfusão de acordo com o decúbito assumido.^{2,4-6} Dessa forma, esse período é ainda mais crítico para aqueles com FC. Se para pacientes hígidos se estima que haja uma redução na ventilação minuto em aproximadamente 10% durante o sono,⁶ para indivíduos fibrocísticos esta estimativa é de até 17%.⁷

Embora ainda não se tenha evidência científica suficiente acerca do método mais adequado de triagem dos distúrbios respiratórios do sono (DRS) nos pacientes com FC,² é de conhecimento geral que o exame padrão ouro para avaliação de anormalidades respiratórias durante o sono é a polissonografia (PSG) noturna em laboratório de sono.^{8,9} Excluindo-se a indicação da PSG nos indivíduos fibrocísticos sintomáticos e/ou com doença avançada, na literatura não há consenso definido quando da realização nos demais.¹⁰ Estudos mais recentes têm demonstrado o benefício da monitorização do sono naqueles com doença leve e/ou estável, inclusive sugerindo a investigação dos DRS de modo precoce e a realização de PSG nestes.^{9,11,12} Devido às evidências atuais, a avaliação dos DRS através da realização

de PSG foi incluída na avaliação anual (*check up*) dos pacientes de nosso centro de FC, quando da possibilidade de acesso a este pelo indivíduo, há cerca de dois anos.

A PSG padrão consiste na monitorização de variáveis, como as eletroencefalográficas - para caracterização dos estágios de sono e despertares, eletromiográficas (de mento, para verificação de tônus muscular; e de membros inferiores, para de movimento periódico de membros), eletrooculográficas (movimento ocular), além dos sensores para avaliação respiratória (como termistor e cânula, para registro do fluxo respiratório; cintas torácica e abdominal, para avaliação de esforço respiratório; e oximetria de pulso, para saturação da oxihemoglobina – SatO₂). A estimativa do dióxido de carbono (CO₂), que é recomendado para exames pediátricos, é feito comumente por sensor transcutâneo (CO₂trans) ou por meio de cânula nasal (afere o CO₂ exalado - EtCO₂). A figura 1 ilustra a colocação dos sensores e eletrodos na criança. Desde 2007 a classificação destas variáveis é baseada nas recomendações da Academia Americana de Medicina do Sono (*American Academy of Sleep Medicine – AASM*), que são periodicamente revisadas e atualizadas.¹³ Para avaliação dos DRS, os resultados de uma noite de PSG são representativos da presença ou não do distúrbio e de sua classificação, uma vez que a população pediátrica não sofre do chamado “efeito de primeira noite”.¹⁴

Sono e FC possuem uma relação bidirecional, uma vez que mutuamente afetam-se.² Entretanto, embora relevantes, na literatura científica observam-se limitações quanto ao assunto. Há ainda um reduzido número de trabalhos envolvendo crianças e adolescentes, e, especialmente, quanto à investigação da presença de hipercapnia noturna.¹⁵

2 REVISÃO DE LITERATURA

Como em muitas patologias respiratórias crônicas, o comprometimento da ventilação manifesta-se inicialmente durante o sono e,¹⁵ neste caso, especialmente durante o estágio conhecido como REM (*rapid eye movement*),^{7,16} sendo que este ocorre de forma mais prolongada em crianças se comparado aos adultos. Em pacientes com FC, quedas da saturação da oxihemoglobina podem ocorrer, especialmente durante o sono, estando associadas à diminuição na atividade dos músculos intercostais, à irregularidade do padrão respiratório e também à hipoventilação, causada por uma redução no volume corrente e na ventilação minuto.⁷ Durante o sono, hipoxemia e hipercapnia são achados comuns em pacientes com doença avançada, entretanto também estão descritas naqueles com doença estável.^{11,17,18}

2.1 HIPOXEMIA DURANTE O SONO

Hipoxemia no sono precede a ocorrência da hipoxemia em vigília.² Além disso, estima-se que a magnitude da dessaturação noturna é maior da que ocorre durante a atividade física.^{18,19} Hipoxemia crônica pode levar à vasoconstrição e à hipertensão pulmonar e, por fim, até à insuficiência ventricular direita.^{20,21} Ainda, estudos sugerem que hipóxia também poderia intensificar inflamação na via aérea e influenciar o perfil bacteriano pulmonar,²² além de estar associado a potenciais efeitos negativos sobre o crescimento e o desenvolvimento neurocognitivo.²

A saturação de oxihemoglobina durante o sono na população pediátrica é inferior em pacientes com FC que em controles, mesmo na ausência de hipóxia.^{9,12,17,23} Embora não haja consenso na literatura para classificação de hipoxemia no sono, uma vez que diferentes estudos consideram diferentes definições,^{11,24} não parece haver hipoxemia noturna significativa em crianças fibrocísticas assintomáticas, com doença

pulmonar estável e/ou sem significativa perda de função pulmonar.^{2,12,25} Quando Villa e colaboradores avaliaram lactentes com FC de até 3 anos de idade, observaram que os sintomáticos apresentavam maior percentual de tempo com SatO₂ abaixo de 93%, além de menores média e nadir de SatO₂ que controles hígidos (pareados por idade e sexo), mas que esta diferença não era estatisticamente encontrada nos com FC assintomáticos.²⁵ Nas exacerbações pulmonares parece ocorrer incremento nas dessaturações noturnas. Allen e colabores verificaram menor média de saturação de oxihemoglobina no sono de crianças com FC internadas para tratamento de exacerbação respiratória, com significativa melhora deste e do tempo de sono em dessaturação (que para o estudo foi definido como SatO₂ 4% inferior ao valor habitual para o paciente) ao final do tratamento.²⁶

Devido hipóxia noturna não estar associada à sintomatologia (especialmente quando de início recente) e na tentativa de se prever esta, alguns estudos procuraram associação com variáveis do acompanhamento regular dos pacientes, porém os resultados não são totalmente replicados entre os trabalhos. Por exemplo, no estudo conduzido por um grupo brasileiro com pacientes fibrocísticos adultos e pediátricos, a análise pela curva ROC (*receiver operating characteristic*) determinou que um volume expiratório forçado no primeiro segundo (VEF₁) de 64% do predito (pela equação de Polgar)²⁷ estaria associado a um nadir de SatO₂ inferior a 85% com sensibilidade 92,3% e especificidade de 77,3%, e de SatO₂ menor 90% por pelo menos 30% do tempo total de sono (TTS) com sensibilidade de 81,8% e especificidade de 85,2%.¹⁷ Já Faroux e colaboradores, em uma amostra com maior média de idade (24 anos), mas que incluía crianças a partir de sete anos, verificaram que, naqueles com VEF₁ inferior a 60% do predito (média VEF₁ era de 41% predito), 18% permaneceu mais de 10% do TTS com SatO₂ inferior a 90%, e que 11% com pelo menos 30% do TTS abaixo de 90%.¹⁵ Interessantemente, nesta mesma publicação, observaram que a SatO₂ média foi maior naqueles não portadores de mutação no alelo deltaF508 (SatO₂ média em homozigotos para mutação deltaF508 de 92,4%; SatO₂ média em heterozigotos para mutação deltaF508 de 93,1%; SatO₂ média quando outros genótipos não deltaF508 de 94,8%, *p* 0,02).¹⁵ Outros estudos transversais encontraram associação entre SatO₂ basal (ao repouso na vigília) e hipoxemia noturna, como o publicado por Versteegh e colaboradores, onde observaram

correlação com $r = 0,84$ entre a SatO_2 basal e hipoxemia noturna, que foi definida como presença de pelo menos uma hora com SatO_2 igual ou inferior a 90%.²⁸

Há também trabalhos que fizeram o “caminho inverso”, ou seja, avaliando aqueles com hipoxemia e procurando fatores relacionados, como o conduzido por Ramos e colaboradores onde, em um grupo de 67 crianças com FC (de 2 a 14 anos), verificaram que aqueles com hipoxemia noturna (4 pacientes; que foi definida como SatO_2 inferior a 90% por mais de 5% do TTS) apresentaram não só menores VEF_1 e capacidade vital forçada (CVF), mas também menores valores no escore de Shwachman e maior percentual do TTS no estágio REM.^{11,29} Embora Uyan e colaboradores não tenham observado hipoxemia noturna (SatO_2 inferior a 90% por mais de 5% da noite – uma vez que não foi realizada polissonografia, apenas oximetria de pulso, não é possível definição de sono e vigília) em um grupo de 24 crianças com FC (idade média de 9,5 anos e VEF_1 superior a 40%), encontraram correlação entre a SatO_2 média noturna com escores de gravidade clínica e radiológica, por exemplo, mas não com espirometria.³⁰ Entretanto, ainda neste mesmo trabalho, o nadir de SatO_2 foi significativamente menor aqueles com função pulmonar diminuída que nos com espirometria normal (classificado segundo equação preditora de Knudson).^{30,31}

2.2 HIPERCAPNIA DURANTE O SONO

Com a evolução da doença pulmonar associada à FC é possível a ocorrência de hipoventilação alveolar, que é verificada através da elevação do CO_2 , e ocorre especialmente no sono, na atividade física e nas infecções respiratórias.²

Hipercapnia no sono pode ocorrer na ausência de hipoxemia noturna e de alteração gasométrica durante a vigília,^{2,32} já aqueles pacientes que apresentam elevação no dióxido de carbono durante o dia também o possuem no sono.^{2,32}

A AASM define hipoventilação quando na presença de: a) CO_2 acima de 55mmHg por ao menos 10 minutos ou se um incremento de pelo menos 10mmHg no CO_2 durante o sono (em relação ao da vigília) para um valor acima de 50mmHg por 10 ou mais minutos para adultos; b) CO_2 superior a 50 mmHg por mais de 25% do tempo total do sono em estudos pediátricos.¹³ Do ponto de vista respiratório, é deixado

ao médico a escolha de se classificar o estudo segundo critérios definidos para crianças ou para adultos naqueles com 13 anos ou mais de idade até os 18 anos.¹³ Para exames pediátricos é recomendada a monitorização da capnografia,¹³ embora nem sempre vista na prática clínica. Debate-se quanto ao melhor método de monitorização deste (CO₂) no sono, se através do exalado ou se do transcutâneo (uma vez que o arterial é inviável nesta situação), pois ambos possuem vantagens e desvantagens e devem ser cuidadosamente avaliados. Entretanto já há estudo demonstrando que ambos métodos são válidos e fornecem resultados comparáveis na maioria das crianças.³³

Estudos que aferiram o CO₂ e que utilizaram o sensor transcutâneo inclui o de Suratwala e colaboradores onde, em um relato secundário, citam que a estimativa do CO₂ médio no sono de sua amostra de indivíduos foi de 48,7±6,8mmHg.²³ Além disso, na recente publicação de Waters e colaboradores verificaram que, em um grupo de 46 pacientes de 8 a 12 anos idade com FC e VEF₁ médio de 75% do predito (por Polgar),²⁷ o aumento do CO₂ no sono REM em relação ao não REM (NREM) foi um dos fatores correlacionados ($p= 0,014$) à pior função pulmonar (diferentemente dos resultados da oximetria de pulso, dos eventos respiratórios no sono e de outras variáveis clínicas avaliadas usualmente na vigília por exemplo).³⁴ Já no de Faroux e colaboradores (média de idade de 24 anos e de VEF₁ de 41%), quase metade dos pacientes permaneceu com CO₂trans acima de 45mmHg por ao menos 30% do TTS (e, quando limite elevado para 50 mmHg, isto ocorreu por aproximadamente ¼ do TTS nestes indivíduos).¹⁵ Ainda no mesmo trabalho, embora os adultos tivessem significativamente mais hipercapnia que as crianças, seis destas 25 (média de idade de 13 anos e de VEF₁ de 46%) apresentaram CO₂trans superior a 45 mmHg.¹⁵ Apesar de a saturação oxihemoglobina durante o sono das crianças com FC seja inferior ao de controles, não está claro se o inverso ocorre com o CO₂. Trabalho de Naqvi e colaboradores com crianças fibrocísticas e controles (pareados por idade) mostrou significativo maior valor de pico de EtCO₂ (45,7±1,3 mmHg *versus* 41,7±0,8 mmHg respectivamente).³⁵ Já em outro estudo, que revisou PSG de dez pacientes com FC (média de idade de 9,6 anos) e comparou (pareado por idade e índice de massa corporal – IMC) com dez portadores de ronco noturno não FC, não se encontrou diferença significativa entre os valores médios durante o sono (REM e não REM) e

vigília, nem no pico de CO₂ noturno entre os dois grupos.⁹ A tabela 1 resume os achados em relação à estimativa de CO₂ no sono dos estudos acima referenciados.

2.3 APNEIA OBSTRUTIVA DO SONO

A síndrome da apneia obstrutiva do sono na criança é definida como um DRS caracterizado por “obstrução parcial prolongada da via aérea superior (VAS) e/ou obstrução completa e intermitente (apneia obstrutiva), que interrompe a ventilação e o padrão normal do sono”,³⁶ associada a quadro clínico.^{37,38} De modo simples, a AASM classifica como apneia a redução no sinal do fluxo respiratório em ao menos 90% do prévio (e subdivide em obstrutiva, mista ou central de acordo com a presença ou não de esforço respiratório) e como hipopneia quando esta diminuição é de ao menos 30% e está associada à dessaturação da oxihemoglobina em ao menos 3% ou à despertar.¹³ A principal diferença entre a caracterização pediátrica e adulta é em relação à duração do evento, que para os adultos é de dois ciclos respiratórios e nas crianças, de dez ou mais segundos.¹³ Como referido anteriormente, do ponto de vista respiratório é deixado ao médico a escolha de se classificar o estudo segundo critérios definidos para crianças ou para adultos naqueles com 13 anos ou mais de idade até os 18 anos.¹³

Acredita-se que os fibrocísticos sejam de risco para desenvolvimento de síndrome da apneia-hipopneia obstrutiva do sono (SAHOS) devido a FC estar relacionada ao acometimento nasossinusal, como pólipos nasais e secreção de VAS, além de possível alteração estrutural das vias aéreas e da presença de inflamação.^{39,40} embora no trabalho de Veronezi não tenha sido verificada correlação entre índice de apneias e hipopneias por hora de sono (IAH) e interleucina 1beta, que é uma citocina associada à inflamação.⁴¹ Estudo transversal brasileiro descreveu os achados de avaliação otorrinolaringológica de 100 pacientes com FC entre 7 meses e 18 anos de idade (média 8,4 anos) e verificou que subjetivamente 37% referia obstrução nasal e 44%, respiração oral e que objetivamente 28% possuía secreção mucopurulenta de VAS, 41% tinha abaulamento medial da parede lateral nasal e 14%, polipose nasal.⁴² Ramos e colaboradores, em trabalho que avaliou a VAS de 63 pacientes com FC de dois a 14 anos de idade, verificou que 55,6% apresentava

SAHOS (que foi definido a partir de um índice de apneias obstrutivas de pelo menos um evento por hora de sono) e que fatores relacionados a este grupo foram semelhantes aos de indivíduos saudáveis, como raça negra, respiração bucal, hipertrofia tonsilar e *over-jet* superior a dois milímetros.^{2,40}

Spicuzza e colaboradores ao comparar 40 crianças com FC e doença estável (de 6 meses a 11 anos de idade) a 18 controles hígidos observaram que aqueles tinham IAH significativamente maior que destes ($7,3 \pm 1,3$ versus $0,5 \pm 0,4$; p inferior a 0,001) e menor média de SatO_2 .¹² Ainda neste trabalho, quando comparados pacientes fibrocísticos com e sem SAHOS (que foi definido a partir de um IAH superior a dois eventos por hora de sono) verificaram que aqueles possuíam menores idade ($4,5$ versus $7,3$ anos respectivamente), VEF_1 (dos acima de seis anos de idade), média e nadir de SatO_2 e maior percentil de peso ($26,5$ versus $14,7$).¹² Outro estudo que encontrou diferença significativa quanto à estimativa dos DRS em crianças de 3 a 12 anos de idade com FC em relação a saudáveis foi o conduzido por Meltzer e Beck, através da aplicação de questionários.⁴³

Embora haja plausibilidade biológica e diversos estudos (como os acima) refiram maior prevalência de SAHOS nos indivíduos com FC, especialmente na população pediátrica (já que não parece ser tão elevada na adulta),^{2,44} este achado é ainda conflitante. Revisão de PSG (solicitada por ronco e suspeita SAHOS) de 10 crianças com FC comparados (e pareados por idade e IMC) com 10 roncadores encontrou resultados semelhantes em relação ao índice de eventos respiratórios.⁹ Além deste, estudo conduzido por de Castro-Silva com 30 pacientes fibrocísticos com (média de idade de 12,8 anos) e 10 sem doença pulmonar (média de idade de 13,3 anos) e 20 indivíduos controles (média de idade de 15,5 anos) observou que não houve diferença estatisticamente significativa na comparação do IAH entre os grupos ($2,17 \pm 2,5$; $1,92 \pm 2,9$; e $1,77 \pm 1,21$ respectivamente).¹⁷ Ainda, outro estudo prévio que comparou crianças fibrocísticas com hígidas e que, entre outros, verificou o índice de eventos respiratórios obstrutivos, encontrou resultados semelhantes entre eles ($2,7 \pm 1,0$ versus $1,1 \pm 0,3$ respectivamente).³⁵ Inclusive Villa e colaboradores não encontraram diferença tanto no IAH quanto no índice de apneias entre lactentes de até 3 anos com FC sintomáticos e assintomáticos e controles saudáveis.²⁵

Além do potencial impacto negativo no desenvolvimento neurocognitivo, comportamental, metabólico e cardiovascular da SAHOS em crianças não FC, esta também tem sido considerada fator de risco à estabilidade dos sintomas respiratórios vinculados à FC, tendo já sido evidenciada melhora no segmento destes após tratamento da doença obstrutiva do sono.^{2,45,46}

Com isso, embora relevante, observa-se que existem achados discrepantes e limitações quanto ao impacto dos DRS na população pediátrica com FC, principalmente quanto à investigação da presença de hipercapnia noturna.

3 OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GERAL

Descrever a frequência dos distúrbios respiratórios do sono e verificar a associação entre alterações nos índices respiratórios da polissonografia com marcadores de gravidade e progressão da doença respiratória em pacientes com FC.

3.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

1. Descrever a frequência de alteração dos índices respiratórios da polissonografia (como o IAH, a SatO₂ e a medida de CO₂) em uma amostra de crianças e adolescentes com fibrose cística;
 2. Verificar a associação entre alterações nos índices respiratórios da polissonografia e dados clínicos e laboratoriais em uma amostra de crianças e adolescentes com fibrose cística;
 3. Verificar a associação entre alterações nos índices respiratórios da polissonografia e as variáveis de função pulmonar em uma amostra de crianças e adolescentes com fibrose cística;
-

4 HIPÓTESES

Existe relevante frequência de distúrbios respiratórios do sono na população pediátrica com fibrose cística. Há associação entre distúrbios respiratórios do sono e marcadores de gravidade e progressão da doença respiratória associada à fibrose cística.

5 MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO DO ESTUDO

Estudo transversal, realizado em centro único, sem cegamento de pacientes e de avaliadores. O trabalho foi realizado de modo retrospectivo, pela revisão de dados contidos nos prontuários médicos dos pacientes, durante os anos de 2015 e 2016, disponíveis no Serviço de Pneumologia Pediátrica do Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUCRS).

5.2 PARTICIPANTES DO ESTUDO

Os indivíduos participantes foram selecionados dentre aqueles que se encontravam em acompanhamento ambulatorial especializado e multidisciplinar de FC no Hospital São Lucas da PUCRS, e deviam apresentar entre 2 e 20 anos de idade. No presente estudo, foram analisados somente pacientes que apresentavam dados de PSG disponível para avaliação. Como critérios de exclusão, determinaram-se o uso de suporte ventilatório noturno, a realização prévia de transplante pulmonar, a indisponibilidade dos dados no prontuário médico e o não acompanhamento regular do paciente.

Os indivíduos foram encaminhados ao ambulatório após suspeita diagnóstica, seja devido sintomas clínicos sugestivos de FC (como infecções respiratórias de repetição, baixo ganho ponderal, esteatorréia, entre outros),¹ seja por alteração do teste de triagem neonatal. Àqueles que não possuíam confirmação diagnóstica através da realização de teste de eletrólitos no suor foi coletado exame e, então, confirmado diagnóstico.

As seguintes informações foram extraídas dos prontuários e utilizadas para a avaliação clínica e funcional dos pacientes:

- dados de identificação, como data de nascimento, sexo, procedência, e data do exame diagnóstico;

- dados antropométricos (peso e estatura) e indicadores do estado nutricional (peso para idade, estatura para idade e IMC – este foi calculado através da divisão do peso pelo quadrado da altura), que foram classificados em percentil e escore Z segundo gráficos do *National Center for Health Statistics*;⁴⁷

- dados clínicos, como comorbidades associadas, medicamentos em uso, quantidade anual de exacerbações, escore de Shwachman (que é uma medida clínico-radiológica da gravidade da doença, com valores entre 20 - maior severidade, e 100 pontos)^{29,34} e colonização bacteriana da via aérea (que para *Pseudomonas aeruginosa* foi definida como a presença desta em ao menos 50% das culturas em um ano);^{48,49}

- dados laboratoriais, como valor da tripsina imunorreativa, genótipo, proteína C reativa, glicemia de jejum, enzimas hepáticas e vitaminas;

- dados de função pulmonar referentes à espirometria, como VEF₁, CVF, relação entre VEF₁/CVF e fluxo expiratório forçado entre 25% e 75% da CVF (FEF₂₅₋₇₅). Como referência de percentis e de escore Z para idade, altura e sexo utilizou-se a equação internacional da *Global Lung Function Initiative*.⁵⁰ Os exames foram realizados com o equipamento Koko (PDS Instrumentation, Inc., Louisville, CO, EUA) e todos procedimentos estavam de acordo com os critérios estabelecidos pela *American Thoracic Society*;⁵¹

- dados polissonográficos, que incluíam eficiência do sono (proporção do tempo total de sono em relação ao tempo de registro do exame), latência (tempo dispendido entre início do registro até variável descrita) para início do sono e início do sono REM, IAH, IAH obstrutivo por hora de sono (IAHO, onde se descontam as apneias centrais do numerador do cálculo), saturação basal e mínima da oxihemoglobina, índice de dessaturação (que foi definida como queda de ao menos 3% da SatO₂ basal), valores médios do EtCO₂ em sono (REM e NREM) e em vigília, além do mais alto resultado (pico) do EtCO₂ no sono. Os registros dos exames foram obtidos através do

equipamento Alice 5® (Philips Respironics), à exceção de um (que foi realizado no Bio-Logic®). Em todos os pacientes o exame foi realizado durante o período noturno, sob ventilação espontânea (sono não induzido) e o estudo ocorreu de acordo com as recomendações internacionais da AASM.

5.3 TAMANHO AMOSTRAL

Todos os pacientes pertencentes ao ambulatório multidisciplinar de FC do Hospital São Lucas da PUCRS eram passíveis de participação no estudo, desde que respeitados os critérios de inclusão e exclusão. O ambulatório conta com 91 pacientes em acompanhamento regular (segundo estimativa de fevereiro de 2016).

5.4 ASPECTOS ÉTICOS

O projeto do estudo foi aprovado (parecer número 1.294.834) pelo Comitê de Ética do Hospital São Lucas da PUCRS.

5.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

As variáveis categóricas foram descritas em frequência absoluta e relativa, e as contínuas, em média e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, segundo a distribuição de normalidade. Os desfechos relacionados a variáveis contínuas foram comparados por teste t ou Mann-Whitney. O teste de qui-quadrado foi utilizado para associação entre variáveis categóricas. Para análises de correlação foram utilizados os testes de Spearman e Pearson, conforme a distribuição das variáveis. Foi utilizado limite de significância (p) de 0,05.

6 CONCLUSÕES

Os dados do presente trabalho sugerem que as alterações respiratórias do sono estão associadas à progressão da doença respiratória na população pediátrica com FC, corroborando achados previamente descritos por outros autores. Acreditamos que alguns grupos possam se beneficiar ainda mais desta avaliação (dos distúrbios respiratórios do sono por PSG), como aqueles com valores reduzidos de VEF₁ e pacientes colonizados cronicamente por *Pseudomonas aeruginosa*. Entretanto, ainda são necessários mais estudos (e com amostras maiores, como os multicêntricos) que avaliem isso e, especialmente, que analisem a medida do CO₂ noturno.

7 REFERÊNCIAS

1. Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB, Accurso FJ, Castellani C, Cutting GR, et al; Cystic Fibrosis Foundation. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr*. 2008;153(2):S4-S14.
 2. Katz ES. Cystic fibrosis and sleep. *Clin Chest Med*. 2014;35(3):495-504.
 3. Van der Giessen L, Loeve M, de Jongste J, Hop W, Tiddens H. Nocturnal cough in children with stable cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44(9):859-65.
 4. Douglas NJ, White DP, Pickett CK, Weil JV, Zwillich CW. Respiration during sleep in normal man. *Thorax*. 1982;37(11):840-4.
 5. Hudgel DW, Devadatta P. Decrease in functional residual capacity during sleep in normal humans. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1984; 57(5):1319-22.
 6. Tabachnik E, Muller NL, Bryan AC, Levison H. Changes in ventilation and chest wall mechanics during sleep in normal adolescents. *J Appl Physiol Respir Environ Exerc Physiol*. 1981;51(3):557.
 7. Ballard RD, Sutarik JM, Clover CW, Suh BY. Effects of non-REM sleep on ventilation and respiratory mechanics in adults with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(1):266-71.
 8. Wise MS, Nichols CD, Grigg-Damberger MM, Marcus CL, Witmans MB, Kirk VG, et al. Executive summary of respiratory indications for polysomnography in children: an evidence-based review. *Sleep* 2011;34(3):389-98AW
 9. Paranjape SM, McGinley BM, Braun AT, Schneider H. Polysomnographic Markers in Children With Cystic Fibrosis Lung Disease. *Pediatrics* 2015;136(5):920-6.
 10. Aurora RN, Zak RS, Karippot A, Lamm CI, Morgenthaler TI, Auerbach SH, et al; American Academy of Sleep Medicine.. Practice parameters for the respiratory indications for polysomnography in children. *Sleep*. 2011;34(3):379-88.
 11. Ramos RT, Santana MA, Almeida PC, Machado Jr AS, Araújo-Filho JB, Salles C. Nocturnal hypoxemia in children and adolescents with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol*. 2013;39(6):667-74.
-

12. Spicuzza L, Sciuto C, Leonardi S, La Rosa M. Early occurrence of obstructive sleep apnea in infants and children with cystic fibrosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 2012;166(12):1165-9.
 13. Berry RB, Brooks R, Gamaldo CE, Harding SM, Lloyd RM, Marcus CL, et al. The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications, Version 2.3. www.aasmnet.org. Darien, Illinois: American Academy of Sleep Medicine, 2016.
 14. Li AM, Wing YK, Cheung A, Chan D, Ho C, Hui S, et al. Is a 2-night polysomnographic study necessary in childhood sleep-related disordered breathing? *Chest.* 2004;126(5):1467-72.
 15. Fauroux B, Pepin JL, Boelle PY, Cracowski C, Murriss-Espin M, Nove-Josserand R, et al. Sleep quality and nocturnal hypoxaemia and hypercapnia in children and young adults with cystic fibrosis. *Arch Dis Child.* 2012;97(11):960-6.
 16. Milross MA, Piper AJ, Dobbin CJ, Bye PT, Grunstein RR. Sleep disordered breathing in cystic fibrosis. *Sleep Med Rev.* 2004;8(4):295-308.
 17. de Castro-Silva C, de Bruin VM, Cavalcante AG, Bittencourt LR, de Bruin PF. Nocturnal hypoxia and sleep disturbances in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2009;44(11):1143-50.
 18. Bradley S, Solin P, Wilson J, Johns D, Walters EH, Naughton MT. Hypoxemia and hypercapnia during exercise and sleep in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1999;116(3):647-654.
 19. Coffey MJ, FitzGerald MX, McNicholas WT. Comparison of oxygen desaturation during sleep and exercise in patients with cystic fibrosis. *Chest.* 1991;100(3):659-62.
 20. Koelling TM, Dec GW, Ginns LC, Semigran MJ. Left ventricular diastolic function in patients with advanced cystic fibrosis. *Chest.* 2003;123(5):1488-1494.
 21. Rovedder PM, Ziegler B, Pinotti AF, Menna Barreto SS, Dalcin PdeT. Prevalence of pulmonary hypertension evaluated by Doppler echocardiography in a population of adolescent and adult patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2008;34(2):83-90.
 22. Worlitzsch D, Tarran R, Ulrich M, Schwab U, Cekici A, Meyer KC, et al. Effects of reduced mucus oxygen concentration in airway *Pseudomonas* infections of cystic fibrosis patients. *J Clin Invest.* 2002;109(3):317-325.
 23. Suratwala D, Chan JS, Kelly A, Meltzer LJ, Gallagher PR, Traylor J, et al. Nocturnal saturation and glucose tolerance in children with cystic fibrosis. *Thorax* 2011;66(7):574-8.
-

24. Urquhart DS, Montgomery H, Jaffé A. Assessment of hypoxia in children with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2005;90(11):1138-43.
 25. Villa MP, Pagani J, Lucidi V, Palamides S, Ronchetti R. Nocturnal oximetry in infants with cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 2001;84(1):50-54.
 26. Allen MB, Mellon AF, Simmonds EJ, Page RL, Littlewood JM. Changes in nocturnal oximetry after treatment of exacerbations in cystic fibrosis. *Arch Dis Child*. 1993;69(2):197-201.
 27. Polgar G. Pulmonary function tests in children. *J Pediatr*. 1979;95(1):168–170.
 28. Versteegh FG, Bogaard JM, Raatgever JW, Stam H, Neijens HJ, Kerrebijn KF. Relationship between airway obstruction, desaturation during exercise and nocturnal hypoxaemia in cystic fibrosis patients. *Eur Respir J*. 1990;3(1):68–73.
 29. Shwachman H, Kulczycki LL. Long term study of one hundred five patients with cystic fibrosis. *Am J Dis Child*. 1958;96(1):6–15.
 30. Uyan ZS, Ozdemir N, Ersu R, Akpinar I, Keskin S, Cakir E, et al. Factors that correlate with sleep oxygenation in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2007;42(8):716–22.
 31. Knudson RJ, Lebowitz MD, Holberg GJ, Burrows B. Changes in the normal maximal expiratory flow-volume curve with growth and aging. *Am Rev Respir Dis*. 1983;127(6):725–734.
 32. Paiva R, Krivec U, Aubertin G, Cohen E, Clément A, Fauroux B. Carbon dioxide monitoring during long-term noninvasive respiratory support in children. *Intensive Care Med*. 2009;35(6):1068-74.
 33. Kirk VG, Batuyong ED, Bohn SG. Transcutaneous carbon dioxide monitoring and capnography during pediatric polysomnography. *Sleep*. 2006;29(12):1601-8.
 34. Waters KA, Lowe A, Cooper P, Vella S, Selvadurai H. A cross-sectional analysis of daytime versus nocturnal polysomnographic respiratory parameters in cystic fibrosis during early adolescence. *J Cyst Fibros*. 2017;16(2):250-257.
 35. Naqvi SK, Sotelo C, Murry L, Simakajornboon N. Sleep architecture in children and adolescents with cystic fibrosis and the association with severity of lung disease. *Sleep Breath*. 2008;12(1):77-83.
 36. American Thoracic Society. Standards and indications for cardiopulmonary sleep studies in children. *Am J Respir Crit Care Med*. 1996;153(2):866-78.
 37. Marcus CL, Brooks LJ, Draper KA, Gozal D, Halbower AC, Jones J, et al. American Academy of Pediatrics. Diagnosis and management of childhood obstructive sleep apnea syndrome. *Pediatrics*. 2012;130(3):576-84.
-

38. Moreira G, Haddad F, Bittencourt L. Recomendações para o diagnóstico e tratamento da síndrome da apneia obstrutiva do sono na criança e adolescente– São Paulo: Estação Brasil, 2013.
 39. Babinski D, Trawinska-Bartnicka M. Rhinosinusitis in cystic fibrosis: not a simple story. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2008;72(5):619-24.
 40. Ramos RT, Salles C, Gregório PB, Barros AT, Santana A, Araújo-Filho JB, et al. Evaluation of the upper airway in children and adolescents with cystic fibrosis and obstructive sleep apnea syndrome. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol.* 2009;73(12):1780-5.
 41. Veronezi J, Carvalho AP, Ricachinewsky C, Hoffmann A, Kobayashi DY, Piltcher OB, et al. Sleep-disordered breathing in patients with cystic fibrosis. *J Bras Pneumol.* 2015;41(4):351-7.
 42. Franco LP, Camargos PA, Becker HM, Guimarães RE. Nasal endoscopic evaluation of children and adolescents with cystic fibrosis. *Braz J Otorhinolaryngol.* 2009;75(6):806-13.
 43. Meltzer LJ, Beck SE. Sleep Patterns in Children with Cystic Fibrosis. *Child Health Care.* 2012;41(3):260-268.
 44. Perin C, Fagondes SC, Casarotto FC, Pinotti AF, Menna Barreto SS, Dalcin Pde T. Sleep findings and predictors of sleep desaturation in adult cystic fibrosis patients. *Sleep Breath.* 2012;16(4):1041-8.
 45. Hayes D Jr. Obstructive sleep apnea syndrome: a potential cause of lower airway obstruction in cystic fibrosis. *Sleep Med.* 2006;7(1):73-5.
 46. Macdonald KD, McGinley BM, Brown DJ, Sterni LM, Rosenstein BJ, Mogayzel PJ Jr. Primary snoring and growth failure in a patient with cystic fibrosis. *Respir Care.* 2009;54(12):1727-31.
 47. Kuczumarski RJ, Ogden CL, Grummer-Strawn LM, Flegal KM, Guo SS, Wei R, et al. CDC growth charts: United States. Advance data from vital and health statistics. Number 314. National Center for Health Statistics; Centers for Disease Control and Prevention, Hyattsville, MD 2000.
 48. Kozłowska WJ, Bush A, Wade A, Aurora P, Carr SB, Castle RA, et al; London Cystic Fibrosis Collaboration. Lung function from infancy to the preschool years after clinical diagnosis of cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008;178(1):42-9.
 49. Lee TW, Brownlee KG, Conway SP, Denton M, Littlewood JM. Evaluation of a new definition for chronic *Pseudomonas aeruginosa* infection in cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibros.* 2003;2(1):29-34.
 50. Stanojevic S, Wade A, Cole TJ, Lum S, Custovic A, Silverman M, et al; Asthma UK Spirometry Collaborative Group. Spirometry centile charts for
-

young Caucasian children: the Asthma UK Collaborative Initiative. *Am J Respir Crit Care Med.* 2009;180(6):547-52

51. Miller MR, Hankinson J, Brusasco V, Burgos F, Casaburi R, Coates A, et al; ATS/ERS Task Force. Standardisation of Spirometry. *Eur Resp J.* 2005;26(2):319-38.
-

ANEXO

ANEXO – APROVAÇÃO CEP

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DO PROJETO DE PESQUISA

Título da Pesquisa: Caracterização Clínica, Laboratorial e Funcional de Pacientes Pediátricos Portadores de Fibrose Cística no Sul do Brasil

Pesquisador: Leonardo Araujo Pinto

Área Temática:

Versão: 1

CAAE: 49692115.7.0000.5336

Instituição Proponente: UNIAO BRASILEIRA DE EDUCACAO E ASSISTENCIA

Patrocinador Principal: Financiamento Próprio

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 1.294.834

Apresentação do Projeto:

Claro e objetivo.

Objetivo da Pesquisa:

Bem definido.

 Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Adequada.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo transversal retrospectivo nos prontuários de pacientes com fibrose cística.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Não é necessário.

Recomendações:**Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:**

Projeto aprovado.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: Av. Piranga, 9901, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon CEP: 90.619-000
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: cep@pucrs.br

PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE
CATÓLICA DO RIO GRANDE
DO SUL - PUC/RS



Continuação do Parecer: 1.294.804

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_PROJETO_592775.pdf	23/09/2015 17:10:43		Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Docunificados(pesq)FC2015.pdf	23/09/2015 17:10:08	Magali Lumertz	Aceito
Outros	TermoCompromisso.pdf	23/09/2015 17:08:45	Magali Lumertz	Aceito
Outros	Orcamentoaprovado.pdf	23/09/2015 17:08:02	Magali Lumertz	Aceito
Outros	Curriculolattes.doc	23/09/2015 17:07:15	Magali Lumertz	Aceito
Outros	CartaaprovacaoFCCIPB2015.pdf	23/09/2015 17:06:50	Magali Lumertz	Aceito
Outros	Cartadeconhecimento.pdf	23/09/2015 17:04:13	Magali Lumertz	Aceito
Folha de Rosto	FolhaRosto.pdf	23/09/2015 17:01:10	Magali Lumertz	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Neecessita Apreciação da CONEP:

Não

PORTO ALEGRE, 25 de Outubro de 2015

Assinado por:
Rodolfo Herberto Sohnelder
(Coordenador)

Endereço: Av. Itália, 6681, prédio 40, sala 505
Bairro: Partenon CEP: 90.619-000
UF: RS Município: PORTO ALEGRE
Telefone: (51)3320-3345 Fax: (51)3320-3345 E-mail: oep@pucrs.br